

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

LIEN ENTRE LES PATHOLOGIES RACHIDIENNES ET L'INTENSITÉ DE
SIGNAL IRM DANS LE DISQUE INTERVERTÉBRAL

JULIEN GERVAIS

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES

(GÉNIE BIOMÉDICAL)

DÉCEMBRE 2011

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

LIEN ENTRE LES PATHOLOGIES RACHIDIENNES ET L'INTENSITÉ DE SIGNAL IRM
DANS LE DISQUE INTERVERTÉBRAL

présenté par : GERVAIS Julien

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté jury d'examen constitué de :

Mme CHERIET Farida, Ph. D., présidente

Mme PÉRIÉ-CURNIER Delphine, D.Sc., membre et directrice de recherche

M. AUBIN Carl-Éric, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. NEWMAN Nicholas, M.D., membre

DÉDICACE

« Not in knowledge is happiness, but in the acquisition of knowledge! »

Edgar Allan Poe

REMERCIEMENTS

« Je tiens tout d’abord à remercier ma directrice de recherche Delphine Périé-Curnier pour son encadrement, sa disponibilité, son soutien et ses conseils ainsi que pour la confiance qu’elle m’a témoignée tout au long de ce projet.

Je remercie également mon codirecteur de recherche Carl-Éric Aubin pour ses conseils, son aide et pour ses nombreuses questions qui m’ont permis de garder les pieds sur terre durant cette maîtrise en m’amenant aux limites de mon raisonnement.

Je remercie la fondation Sainte-Justine, la fondation des étoiles et le GRSTB pour les financements qui m’ont été attribués. Ces financements ont permis la soumission de trois articles scientifiques m’apportant de l’expérience et permettant de communiquer mes résultats.

Je remercie ma famille et mes proches pour leur soutien et leur contact qui m’ont beaucoup apporté durant ces années d’étude.

Je remercie les étudiants avec qui j’ai eu la chance de travailler et qui m’ont permis à de nombreuses reprises de débloquent des situations qui me semblaient des impasses et de me changer les idées lors des difficultés et des tâches trop répétitives à mon goût. Je pense notamment à Renaud Grenier, Jolyane Raynauld, Aurèle Ténaud, Rohan Bianco, Simon-Pierre Côté, Éric Wagnac et Julien Clin.

Je remercie tout particulièrement Mohamed Aissioui qui s’est impliqué très fortement dans un projet qui m’était cher et qui a permis la publication de l’article présenté en annexe.

Je remercie également Kessen Patten et son œil anglophone bienveillant ainsi qu’Olivier Cartiaux pour leurs relectures, leur disponibilité, leur patience et pour avoir partagé leur expérience et leur savoir-faire.

Je remercie Maximilien Recuerda, qui a toujours été mon plus grand fan, de m’avoir supporté avec tant d’énergie railleuse.

Je remercie enfin les membres du jury Farida Cheriet et Nicholas Newman d’avoir accepté de s’impliquer dans mon projet. »

RÉSUMÉ

La scoliose et le spondylolisthésis sont des pathologies rachidiennes qui touchent respectivement 1,5-3% et 13.6% des personnes et possèdent un potentiel d'évolution. Ces pathologies tridimensionnelles sont principalement étudiées par des indices géométriques bidimensionnels ne reflétant qu'une partie des modifications morphologiques et biomécaniques/biochimiques du rachis. L'étude clinique de ces pathologies et de leurs évolutions sont réalisées à partir d'informations limitées sur les modifications engendrées au rachis. Le disque intervertébral (DIV) est le tissu mou permettant la mobilité entre les segments vertébraux. Il subit les effets dégénératifs des pathologies de manière précoce en son sein.

Notre étude se base sur l'hypothèse que l'intensité de signal IRM au sein d'images cliniques pondérées en T2 est sensible à la pathologie rachidienne et à sa sévérité, permettant ainsi à cette modalité d'imagerie de fournir des informations sur les propriétés géométriques, biochimiques et mécaniques du DIV, et donc de réaliser des suivis in-vivo de l'évolution des pathologies rachidiennes. Ce projet vise à développer des techniques permettant l'étude tridimensionnelle de la distribution géométrique et gaussienne du signal IRM pondéré en T2 au sein d'images cliniques de patients présentant des pathologies rachidiennes, et ce dans le disque intervertébral (DIV) complet, dans l'annulus fibrosus (AF) et dans le nucleus pulposus (NP). Ces outils permettront de vérifier si les dégénérescences des DIV sont spécifiques aux pathologies les ayant engendrées ainsi qu'à leurs sévérités.

Afin d'analyser le signal IRM tridimensionnel du DIV de manière automatisée, il est nécessaire de segmenter les images cliniques. Une méthode semi-automatisée a été utilisée dans ce projet et sa reproductibilité a été testée. Cette méthode permet un gain de temps par rapport aux méthodes manuelles utilisées dans la littérature.

Des outils d'analyse de signal IRM au sein du DIV ont été développés afin de détecter la sensibilité de celui-ci aux pathologies rachidiennes et à leurs sévérités. Ces outils ont permis de refléter les variations de distribution du signal IRM de manière géométrique en 3D et de manière gaussienne.

Dans ce but, une cohorte de 79 sujets (32 scolioses, 32 spondylolithésis, 15 contrôles) a été étudiée. Une normalisation de l'intensité de signal a été nécessaire à la comparaison des signaux

IRM de ces patients possédant des paramètres tels que le gain d'acquisition de l'imageur variables et ne pouvant être contrôlés. Cette étude a testé deux normalisations d'intensité. La première étant la normalisation par rapport au fluide cérébrospinal, conforme à la littérature, et la seconde par rapport aux tissus osseux qui sont connus pour subir des variations dues aux pathologies rachidiennes. La comparaison des résultats obtenus par ces normalisations sur l'ensemble de la cohorte de patients a ensuite été réalisée.

Les résultats de l'étude ont démontré la reproductibilité de la méthode pour une segmentation des images réalisée par un opérateur unique entre les différents patients. De plus, les résultats ont prouvé des différences significatives dans les distributions géométriques et gaussiennes des signaux IRM d'images cliniques pondérées en T2 entre des patients souffrant de pathologies rachidiennes telles que la scoliose et le spondylolisthésis.

Cette étude se démarque par l'aspect tridimensionnel de l'analyse du signal IRM au sein du DIV, par l'étude de la distribution gaussienne du signal IRM au sein du DIV, par l'utilisation et la comparaison de deux normalisations de signal ainsi que par l'utilisation d'une méthode de segmentation semi-automatique du DIV. Elle présente cependant quelques limites telles que la variabilité des résultats liée principalement à la faible résolution des images cliniques.

Notre recherche fondamentale a permis de développer de nouveaux critères d'analyse de signal IRM reflétant des variations morphologiques et biochimiques du DIV. Elle a montré qu'il existe une dégénérescence du DIV qui est spécifique à la pathologie rachidienne (Scoliose/Spondylolisthésis). Cette étude peut servir de base à de nouvelles analyses présentant un suivi in-vivo des pathologies afin d'étudier leur caractère évolutif. De plus, l'utilisation d'images présentant d'autres pondérations et d'images IRM quantitatives permettraient de refléter d'autres aspects morphologiques, biochimiques ou mécaniques du DIV lors des pathologies rachidiennes.

ABSTRACT

Scoliosis and spondylolisthesis are spine pathologies affecting 1.5-3% and 13.6% of the population, respectively. These diseases have the potential to further progress. These tridimensional pathologies are mainly studied using two-dimensional geometric indices, which reflect only a fraction of the morphological, biomechanical and biochemical variations of the spine. Clinical interpretations of these pathologies and of their evolution are based on the limited information of spine modifications. The intervertebral disc (IVD) is the soft tissue between adjacent vertebrae that allow the mobility of the spine between the rigid segments. Spine pathologies lead to premature degeneration of the IVD.

In our study, we hypothesize that the MRI signal intensity within clinical T2-weighted images is sensitive to the spine pathology and to its severity. Thus this imaging technique could provide information on the geometrical, biochemical and mechanical properties of the IVD, and facilitate in-vivo follow-up of the evolution of these spine pathologies. This project aims to develop techniques to analyse the tridimensional geometry as well as the Gaussian distribution of the T2-weighted MRI signal within clinical images of the IVD, the annulus fibrosus (AF) and the nucleus pulposus (NP) of patients affected with various spine pathologies. These tools will assess whether or not a specific degeneration of the IVD is caused by the spine pathologies depending on their severity.

In order to analyse automatically the tridimensional MRI signal within the IVD, it is necessary to segment clinical images. A semi-automated method was used in this project and its reproducibility was tested. This method is less time-consuming compared to the commonly used manual methods that are reported in the literature.

MRI signal analysis tools were developed to detect its sensitivity within the IVD to spine pathologies and their severities. These tools allowed a Gaussian and geometric distribution analysis of the MRI signal intensity within the IVD.

A cohort of 79 subjects (32 scoliosis, 32 spondylolisthesis, 15 controls) was studied. A normalization of the signal intensity was done in order to compare images from patients with variable parameters such as the acquisition gain. This study tested two normalizations of the intensity of the signal. The first one was based on the intensity within the cerebrospinal fluid

(CSF) as described in the literature. The second one was based on the intensity of the bone tissues, which are known to vary with spine pathologies. A comparison of the results obtained with both normalizations on the total cohort was then performed.

Results of this study demonstrated the reproducibility of this method for image segmentation achieved by a single operator among the patients. Moreover, significant differences were observed within geometric and Gaussian distributions of the MRI signal intensity for T2-weighted clinical images of patients suffering from spine pathologies such as scoliosis and spondylolisthesis.

This study used innovative approaches and for the first time, allowed tridimensional analysis of the MRI signal distribution within the IVD, the Gaussian distribution of the MRI signal within the IVD, the use and comparison of two signal normalizations and a semi-automatic segmenting method. However, there are a few limits in our study such as the variability of the results which was linked to the low resolution of the IVD within clinical images.

We developed new fundamental MRI signal analysis criteria reflecting both morphologic and biochemical variations within the IVD. It allowed the detection of degeneration of the IVD specific to two spine pathologies (Scoliosis/spondylolisthesis). This study can therefore provide a new basis for in-vivo follow-up of spine pathologies in order to analyse their progression. Moreover, the use of other MR image-weighting as well as quantitative MRI images could help to analyse other morphologic, biochemical and mechanical aspects of the IVD affected by spine pathologies.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	iii
REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ.....	v
ABSTRACT	vii
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES FIGURES.....	xiii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xiv
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE	3
1.1. Rachis, disque intervertébral et pathologies	3
1.1.1. Anatomie rachidienne	3
1.1.2. Biomécanique du disque intervertébral.....	7
1.1.3. Pathologies rachidiennes	9
1.2. Imagerie par résonnance magnétique (IRM).....	15
1.2.1. Phénomènes physiques.....	15
1.2.2. Principe de formation d'images	17
1.2.3. Avantages cliniques.....	20
1.3. Application de l'IRM aux pathologies rachidiennes	20
1.3.1. Utilisation clinique des images médicales	20
1.3.2. Analyse de l'intensité de signal IRM	21
1.3.3. Diagnostic automatisé à partir d'images médicales	24
CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	27

CHAPITRE 3 : SENSIBILITÉ DE LA DISTRIBUTION DE SIGNAL IRM AU SEIN DU DISQUE INTERVERTÉBRAL À LA SEGMENTATION D'IMAGE ET À LA NORMALISATION DES DONNÉES	29
3.1. Présentation de l'article 1	29
3.2. Article n°1 : Sensitivity of MRI signal distribution within the intervertebral disc to image segmentation and data normalization	30
3.2.1. Introduction	33
3.2.2. Methods	34
3.2.3. Results	39
3.2.4. Discussion	41
3.2.5. Conclusion	42
3.2.6. Table	43
3.2.7. Figures	44
3.2.8. References	46
CHAPITRE 4 : DISTRIBUTION DE SIGNAL IRM AU SEIN DU DISQUE INTERVERTÉBRAL COMME FACTEUR DESCRIPTIF DES DÉFORMATIONS RACHIDIENNES	51
4.1. Présentation de l'article 2	51
4.2. Article n°2 : MRI signal distribution within the intervertebral disc as a descriptive factor of spinal deformities	51
4.2.1. Introduction:	56
4.2.2. Materials and methods:	57
4.2.3. Results:	59
4.2.4. Discussion:	61
4.2.5. Conclusion:	63
4.2.6. Tables	64

4.2.7. Figures.....	69
4.2.8. References.....	73
CHAPITRE 5 : DISCUSSION GÉNÉRALE.....	76
CONCLUSION.....	81
RÉFÉRENCES.....	82
ANNEXE : AUGMENTATION DE LA RÉOLUTION D'IMAGES IRM DU DISQUE INTERVERTÉBRAL PAR KRIGEAGE PROGRESSIF.....	89

LISTE DES TABLEAUX

Table 3.1 : Comparison of the results of the histogram analysis of the MR signal intensity between CSF and bone normalization.....	43
Table 4.1 : Factors of variation for the MRI signal intensity	64
Table 4.2 : Summary of the significant differences on the histogram between pathology and severity groups	65
Table 4.3 : Variation values of the volume ratio NP/IVD with the studied pathology and their severities.....	66
Table 4.4 : Summary of the significant differences on the distance d and volume ratio V between pathology and severity groups.....	67
Table 4.5 : Variations values of the distance d between the pathology groups and the severity groups	68

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : Vue générale du rachis	3
Figure 1-2 : Vue axiale de la structure du rachis.....	4
Figure 1-4 : Vue schématique du disque intervertébral	5
Figure 1-5 : Schématisation des matrices extracellulaires de l'AF et du NP.....	6
Figure 1-6 : Schématisation de la réponse à la compression d'un disque intervertébral	8
Figure 1-7 : Déplacement du NP lors d'une charge mécanique asymétrique.....	8
Figure 1-8 : Disque lombaire sain et disque lombaire dégénéré	9
Figure 1-9 : Gradation de la dégénérescence discale par images IRM pondérées en T2.....	11
Figure 1-10 : Schématisation des différents types de courbure scoliotique.....	12
Figure 1-11: Illustration du spondylolisthésis.....	13
Figure 1-12 : Schématisation de l'attitude magnétique d'un proton	15
Figure 1-13 : Orientation des axes magnétiques des protons au repos	16
Figure 1-14 : Orientation des axes magnétiques des protons au sein d'un champ magnétique intense.....	16
Figure 1-15 : Schématisation de la position du champ de magnétisation ainsi que de ses composantes transversales.....	17
Figure 1-16 : Tracés des relaxations transverses et longitudinales en fonction du temps	20
Figure 3-1 : Segmentation process in one slice.....	44
Figure 3-2 : Illustration of the segmentation.....	45
Figure 3-3 : Schematic description of the zones ratio r_1 and r_2 and the mean absolute distance ...	45
Figure 4-1 : Segmentation process of one slice.....	69
Figure 4-2 : 2D projection of the 3D distance between the geometric center and the MRI intensity weighted center (W) in a spondylolisthesis patient's IVD.....	70
Figure 4-3 : Comparative MRI signal intensity histogram in the IVD between pathologies.....	71
Figure 4-4 : Segmented IVDs for control, scoliosis and spondylolisthesis.	72

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Sigles et abréviations présents dans le mémoire :

DIV (IVD)	Disque intervertébral (Intervertebral disk)
NP	Nucléus pulposus
AF	Annulus fibrosus
CEP	Plaques cartilagineuses
PG	Protéoglycanes
GAG	Glycosaminoglycanes
FCS (CSF)	Fluide cérébrospinal (Cerebrospinal fluid)
IRM (MRI)	Imagerie par résonance magnétique (Magnetic resonance imaging)
RMN	Résonance magnétique nucléaire
T1	Temps de relaxation longitudinal
T2	Temps de relaxation transverse
TE	Temps d'écho
TR	Temps de répétition
RF	Radiofréquence
MT	Transfert de magnétisation
ADC	Coefficient de diffusion apparente

INTRODUCTION

La scoliose et le spondylolisthésis sont des pathologies rachidiennes qui touchent le plus les adolescents et possèdent un potentiel d'évolution. Le disque intervertébral (DIV), tissu mou permettant la mobilité entre les segments vertébraux, subit les effets dégénératifs de ces pathologies de manière tridimensionnelle et précoce [3]. La compréhension de l' tiopathog nese et la biomécanique de ces pathologies et de leur évolution demeurent encore partielles. Par ailleurs, ces pathologies sont généralement étudiées par des mesures géométriques, principalement bidimensionnelles (2D), à partir de différentes modalités d'imagerie.  tant donné la tridimensionnalité de ces déformations et l'importance de la composante biomécanique et biochimique liée aux propriétés physiques des tissus connectifs, ces indices ne peuvent donc pas refléter l'intégralité des modifications pathologiques du rachis et du DIV.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une modalité clinique non irradiante qui permet en général de réaliser des diagnostics de pathologies rachidiennes et leur suivi. En particulier, cette modalité permet de réaliser des diagnostics automatisés de pathologies au sein de tissus mous tels que les DIV [4] ainsi que les tissus cardiaques [5] ou cérébraux. De plus, des informations sur les propriétés géométriques, biochimiques et mécaniques du DIV sont données par le signal IRM [6]. Malgré cela, les analyses de DIV dans les images IRM se font majoritairement de manière géométrique par l'observation du contour et de l'apparence du DIV sur des images bidimensionnelles (2D) pondérées en T1 et T2 pour les applications cliniques ou également sur des images quantitatives en recherche [4, 7-10]. La littérature n'a que peu analysé la distribution de signal IRM au sein du DIV même si des études ont démontré un lien avec les pathologies rachidiennes en 2D [11]. De nouveaux indices d'analyse du signal IRM au sein des DIV reflétant le caractère 3D des pathologies rachidiennes permettraient d'obtenir une description plus précise de la santé spécifique au disque intervertébral absorbant les variations géométriques et mécaniques pathologiques du rachis. Cette analyse pourra être réalisée souvent et à plusieurs stades d'évolution de la pathologie du fait du caractère non irradiant de l'IRM.

L'objectif principal de cette étude est de définir si les dégénérescences du DIV sont spécifiques aux pathologies qui les ont engendrées et à leurs sévérités. Dans ce but, une méthode de segmentation du DIV et des outils d'analyse de signal IRM ont été développés et validés. Ces

indices se basent sur la géométrie, les proportions et les variations de signal IRM au sein d'images pondérées en T2 du DIV.

Le premier chapitre présente une revue critique de la littérature afin d'exposer les connaissances acquises sur le sujet qui ont permis de mieux définir ce projet et ses objectifs. Ces objectifs et les hypothèses sont présentés dans le second chapitre. Les outils développés ainsi que leur validation ont été décrits par article dans le troisième chapitre. Les résultats de l'étude de signal IRM sont présentés dans la quatrième partie par article également. Les limites de l'étude et les recommandations concernant le projet sont ensuite discutées. Les conclusions générales de ce projet sont alors explicitées.

CHAPITRE 1 : REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

1.1. Rachis, disque intervertébral et pathologies

1.1.1. Anatomie rachidienne

1.1.1.1. Rachis

Le rachis (ou colonne vertébrale) est composé de l'empilement des vertèbres (33 à 35). Il s'organise en quatre segments suivant l'axe longitudinal :

Le segment cervical (7 vertèbres articulées)

Le segment lombaire (5 vertèbres articulées)

Le segment sacro coccygien (9 à 11 vertèbres fusionnées) (Figure 1.1)

Les 24 vertèbres non-fusionnées sont articulées suivant les articulations zygapophysaires et celles du disque intervertébral [12] et sont maintenues par un système ligamentaire et musculaire. Le disque intervertébral (IVD) constitue la jointure entre deux corps vertébraux adjacents. Il s'agit du plus grand tissu mou fibro-cartilagineux non vascularisé et non innervé du corps humain [13].

Le disque permet la mobilité du rachis, a des rôles d'amortissement des chocs et de résistance aux efforts. Il permet également la répartition de la transmission des charges mécaniques au sein du rachis et la répartition et la conservation de l'énergie lors de la démarche ou d'une position stationnaire [14]. Le disque est composé de trois zones anatomiques : le nucleus pulposus (NP), l'annulus fibrosus (AF) et les plaques cartilagineuses (CEP) [15].

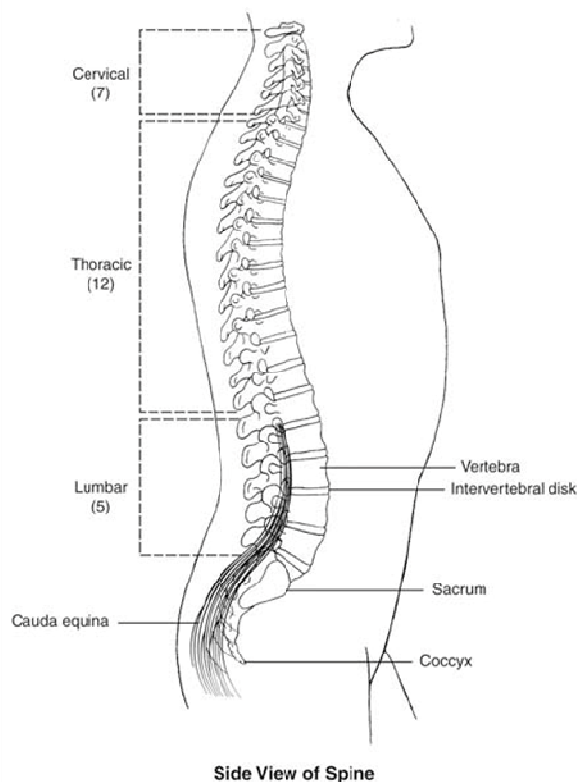


Figure 1-1 : Vue générale du rachis. Image produite par le NIAMS.

Du fait de son avascularité, son approvisionnement en nutriments (oxygène, acides aminés, glucose...) et l'évacuation de ses déchets se fait par diffusion et transport convectif à partir des vaisseaux sanguins de la périphérie du disque [13].

1.1.1.2. Vertèbres

Les vertèbres sont les tissus osseux constituant le rachis. Chaque vertèbre est constitué d'une partie antérieure appelée corps vertébral. L'arc postérieur est fixé au corps vertébral par les pédicules et permet la formation du foramen vertébral dans lequel est protégée la moelle épinière. Les mouvements relatifs des vertèbres entre elles sont limités par les muscles et ligaments mais également par les facettes articulaires et les apophyses épineuses de la vertèbre elle-même (Figure 1.2).

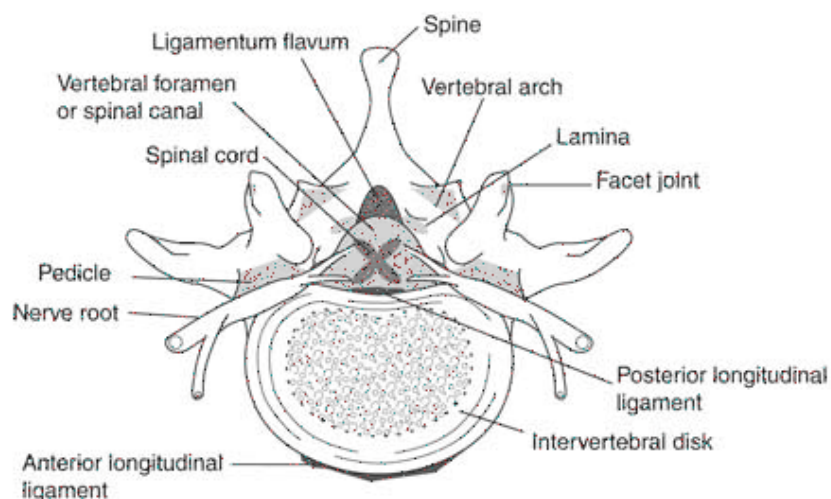


Figure 1-2 : Vue axiale de la structure du rachis. Image produite par le NIAMS.

Le corps vertébral possède un cœur d'os spongieux résilient maintenu par une enveloppe d'os cortical rigide. Cette configuration permet d'obtenir un compromis entre la rigidité nécessaire au mouvement humain et la résistance à la fracture. L'os spongieux est un réseau de trabécules tridimensionnel possédant une porosité de 75-95%, une densité de $0.1-0.9\text{g/cm}^3$. L'os cortical est quand à lui composé d'un réseau innervé dense d'ostéons rigides et possède une porosité de 5-10% ainsi qu'une densité de 1.8g/cm^3 [16].

Le tissu osseux est sans cesse renouvelé de manière à maintenir son état et ses caractéristiques mécaniques mais aussi afin de s'adapter aux fonctions changeantes pouvant être demandées par

le corps : on parle de remodelage osseux. Ce phénomène peut être affecté par de nombreux facteurs tels que les pathologies rachidiennes ou le remodelage osseux.

De plus, les pathologies rachidiennes affectent la structure du rachis et forcent un remodelage osseux spécifique. Les propriétés intrinsèques de l'os vont être modifiées afin de s'adapter aux variations de chargement mécanique par remodelage de la géométrie et remodelage des propriétés mécaniques de l'os [17]. Ces variations de chargement des os peuvent provenir des pathologies [18]. Des pathologies dégénératives telles que l'ostéoporose peuvent également faire varier très fortement les propriétés mécaniques de l'os.

Du fait des variations possibles de propriétés au sein de l'os liées aux pathologies rachidiennes, le concept de santé osseuse a été introduit.

1.1.1.3. Disque intervertébral (DIV)

Le disque intervertébral est situé entre deux vertèbres (Figure 1.3). Il est composé de trois composantes principales : le nucleus pulposus (NP) et l'annulus fibrosus (AF) qui sont enserrées dans les plaques cartilagineuses (CEP).

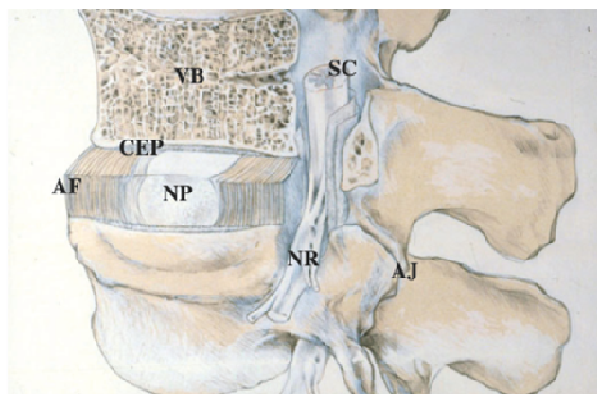


Figure 1-3 : Vue schématique du disque intervertébral et des deux segments vertébraux adjacents [2].

L'annulus fibrosus ou anneau fibreux (AF) est composé de lamelles concentriques et forme la frontière physique externe du disque. Il se divise en deux sous parties concentriques : l'AF interne et l'AF externe. L'AF externe est composé de lamelles concentriques de fibrocartilages (collagène type I à 70% du poids sec [6, 19]) orientées successivement d'un angle allant de $\pm 40^\circ$ à $\pm 70^\circ$ par rapport à l'axe vertical. Ces couches sont parfois soumises à des phénomènes d'interlacing où

les couches successives s'entremêlent et donnent ainsi une rigidité supplémentaire à l'élément [20]. L'AF interne est une zone de transition adjacente au NP et est composé de collagène de type I en moins grande quantité (27% du poids sec). La teneur en protéoglycanes augmente graduellement en se rapprochant du nucléus (6% pour l'AF externe et 13,5% pour l'AF interne)

[19]. Ces deux parties ont des propriétés de perméabilité qui leur sont propres. L'AF est considéré comme un matériau anisotrope[15] et des paramètres mécaniques en fonction des couches ont été relevés par Zhu et al [20]. Une schématisation de la structure matricielle de l'AF est visible en figure 1.4.

Le nucleus pulposus ou noyau pulpeux (NP) est composé de la partie centrale du disque. Il s'agit d'un tissu gélatineux considéré comme isotropique [15]. Ce tissu est composé d'eau et de protéoglycanes (26% du poids sec sous forme de macromolécules d'aggrécane) ainsi que d'un réseau de fibres de collagène principalement de type II (20% du poids sec) non orientées. Il représente 30 à 60% de la surface totale du disque et est composé de 70 à 90% d'eau. La structure de collagène est reliée aux CEP et à l'AF [19]. Une schématisation de la structure matricielle du NP est visible en figure 1.4.

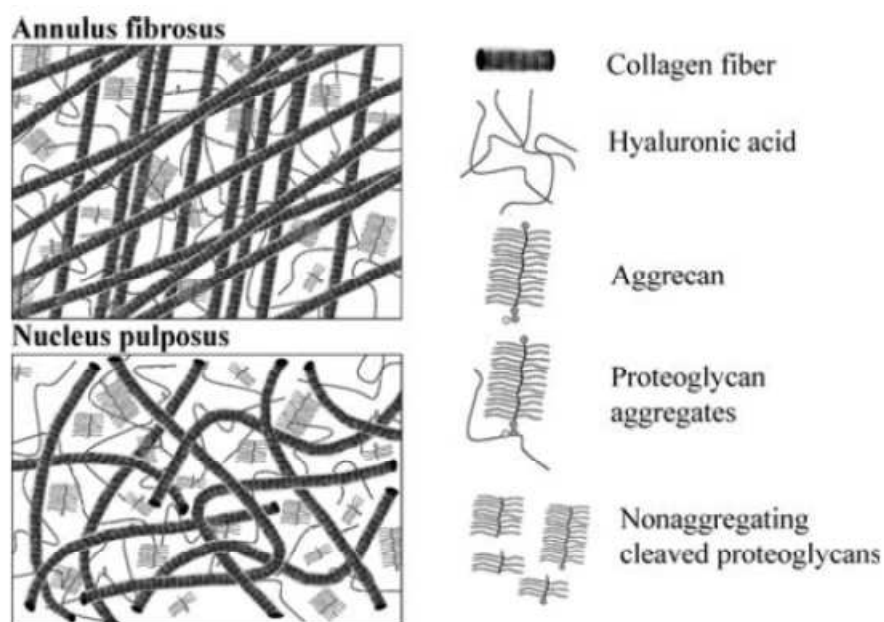


Figure 1-4 : Schématisation des matrices extracellulaires de l'AF et du NP. Figure de Mwale et al. 2008 [7].

Les plateaux cartilagineux intervertébraux ou cartilagineous end plate (CEP) forment le lien entre la vertèbre et l'IVD sur les faces supérieures et inférieures du disque. Elles permettent la fixation des fibres de collagène sur la vertèbre. A l'âge adulte, les CEP sont des plaques fines (<1mm) d'une couche de cartilage hyalin partiellement calcifié, formant la surface de contact entre le disque et la vertèbre et permettent l'apport en nutriments nécessaires (oxygène, acides aminés,

glucose...) des capillaires vers le disque [6, 13, 21]. Ce rôle est primordial pour la santé de l'IVD qui se nourrit et évacue ses déchets par les CEP.

1.1.1.4. Fluide cérébrospinal

Le fluide cérébrospinal (FCS) ou fluide céphalorachidien est un fluide composé à 99% d'eau et dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière. Sa principale fonction est de permettre l'apport en nutriments et l'élimination des déchets au sein du système nerveux central. Il permet également d'absorber la majorité des chocs liés aux mouvements humains.

Même si la composition chimique varie selon la santé cérébrale, ce fluide est composé à 99% d'eau. Le signal IRM qui en est émis est alors quasi constant et il est utilisé dans la littérature comme référence pour la normalisation d'images IRM [22, 23].

1.1.2. Biomécanique du disque intervertébral

Le disque intervertébral permet la rotation axiale et les inclinaisons latérales et frontales des segments vertébraux du rachis. Il permet de plus l'amortissement des chocs au sein du DIV par son caractère viscoélastique.

En cas de compression du disque intervertébral, le NP qui est gélatineux perd de la hauteur et a tendance à s'élargir (Figure 1.5). Le disque entier perd donc de la hauteur et les fibres de collagène type 1 de l'AF travaillent en traction. Un équilibre va se former entre la tension en traction des fibres de collagène et la pression due à l'écrasement du NP. On remarque que le NP transforme les forces de compression vertébrales en contraintes tangentielles à travers l'AF [24].

Les fibres de protéoglycanes (PG) des molécules de glycosaminoglycanes (GAG) présentes dans le nucléus sont chargées négativement et créent (par répulsion magnétique) une pression au sein de celui-ci que l'on appelle pression osmotique. Le NP est enserré par l'AF et les CEP. L'AF externe est attaché au bord des CEP et résiste en traction grâce aux fibres de collagène de type I. Il apporte de la stabilité au rachis grâce à sa structure de fibres de collagène pour les déplacements dans le plan transverse, en torsion par rapport à l'axe longitudinal ou en rotation par rapport aux axes du plan transverse [24]. Dans le cas d'une flexion, le NP se déplace vers la convexité de la courbure rachidienne (Figure 1.6). En se déplaçant, le nucléus a tendance à tendre les fibres de collagène de type I de l'AF externe et permet alors un gain de rigidité au rachis.

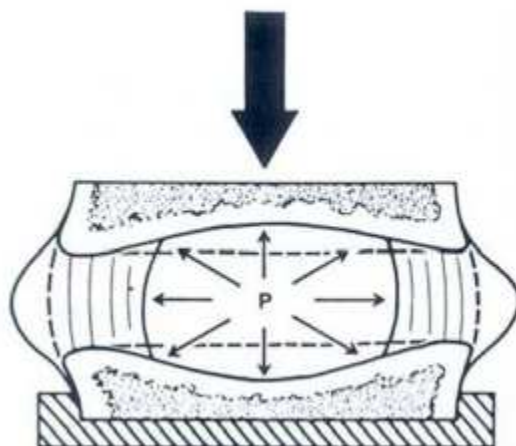


Figure 1-5 : Schématisation de la réponse à la compression d'un disque intervertébral. L'effort de compression vertical est transformée en efforts tangentiels du centre du NP vers le pourtour du AF. Le disque a donc tendance à s'écraser et s'élargir sous une charge mécanique. Figure de White et Panjabi [12].

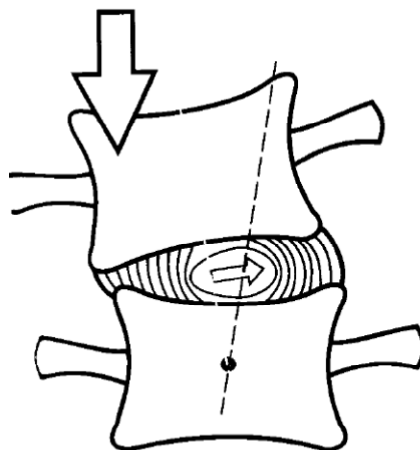


Figure 1-6 : Déplacement du NP lors d'une charge mécanique asymétrique. Le déplacement du NP permet de tendre les fibres de l'AF dans la convexité de la courbure. Image de Kapandji (Physiologie articulaire).

Lors de l'écrasement du NP, l'eau et les ions Na^+ présents dans celui-ci se diffusent à travers la plaque cartilagineuse poreuse. La concentration des molécules de protéoglycanes présentes dans le NP augmente, menant donc à une augmentation de la pression osmotique au sein du nucléus par un rapprochement des GAG chargées négativement. Ce phénomène permet à l'IVD de réagir à une grande plage de compression de manière graduelle. Lors de faibles pressions, le disque peut

s'écraser de manière visible et peut fournir son rôle d'amortissement ; lors de fortes pressions, le NP écrasé voit sa rigidité augmenter fortement pour résister aux forces de compressions intenses.

1.1.3. Pathologies rachidiennes

1.1.3.1. Dégénérescence discale

La dégénérescence discale est un phénomène très répandu mais qui n'est pas forcément symptomatique. Elle peut être isolée ou être engendrée par d'autres pathologies rachidiennes. Les premiers signes apparaissent beaucoup plus tôt que pour les autres tissus musculo-squelettiques humains : dès l'adolescence (11 à 16 ans) pour environ 20% de la population. Elle accélère avec l'âge croissant du disque (touche sévèrement 10% des disques de 50 ans, 60% de ceux de 70 ans) et est très fortement associée aux douleurs dorsales, aux sciatiques et aux hernies [2, 25]. Il s'agit d'une pathologie que l'on cherche à traiter du fait de son étendue mais aussi des coûts de soin qu'elle représente : 100 milliards de dollars par an aux États-Unis [26]. Il est également à noter que les maladies non-traumatiques des tissus mous musculo-squelettiques représentent 14,4% des indemnités versées par l'assureur de l'état de Washington pour les travailleurs entre 1992 et 2000 [27].

La dégénérescence discale se caractérise par une protéolyse des macromolécules formant la matrice de collagène au sein du nucleus. Les molécules dégradées sont plus petites et n'assurent plus leur fonction de maintien de la structure interne du disque. Un des principaux signes de dégénérescence est une perte d'aggrécane qui entraîne la perte de la pression osmotique [28]. La répartition des charges par le nucléus sur les facettes cartilagineuses est dégradée [24]. Le disque perd son hydratation et sa hauteur originales et ses propriétés mécaniques sont également modifiées [29]. La perte des propriétés mécaniques fonctionnelles du disque a tendance à aggraver la dégénérescence de la matrice de collagène [6] et

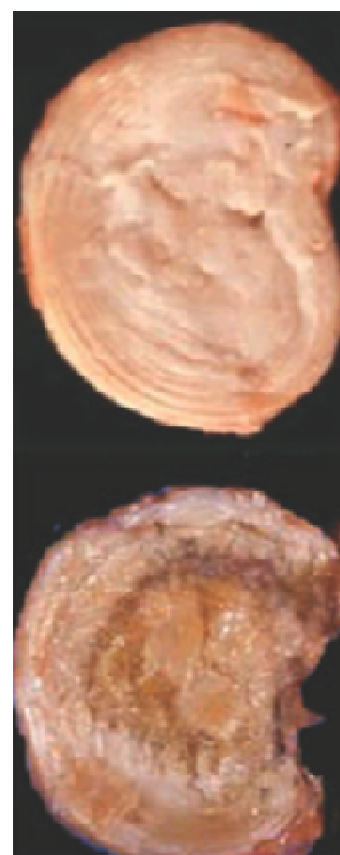


Figure 1-7 : Disque lombaire sain (haut) et disque lombaire dégénéré (bas) d'après [2].

des CEP. Les CEP dégénérées obstruent à leur tour l'apport en nutriments et l'évacuation des déchets au sein du DIV [13]. L'effet de la dégénérescence dans une vue en coupe du DIV est visible sur la figure 1.7.

En plus des pertes d'hydratation et de hauteur discales ainsi que des variations des propriétés mécaniques, on observe une diminution des libertés de mouvement avec la dégénérescence [30]. On remarque de plus une dégénérescence des nerfs et du réseau sanguin en périphérie du disque. Enfin, la démarcation entre l'AF et le NP devient de moins en moins prononcée dans les disques dégénérés de sorte que le NP devient fibreux perd de son homogénéité [6].

Les causes ainsi que les conséquences mécaniques directes de cette dégénérescence restent encore inconnues [28]. Dans le monde du travail, elle serait aggravée par les travaux physiques intenses, les levés de charges, les postures de travail stationnaires et les vibrations [31].

Cette dégénérescence a été étudiée et peut être caractérisée en différents grades par analyse d'images IRM pondérées en T2 [32, 33]. La gradation de Pfirrmann réalisée en 2001 permet de grader les dégénérescences en 5 grades successifs du grade minimal I au grade maximal V comme illustré à la figure 1.8. Cette gradation se base sur l'homogénéité du blanc du NP et de sa structure, sur la distinction claire entre le NP et le AF et sur l'affaissement de l'espace discal.

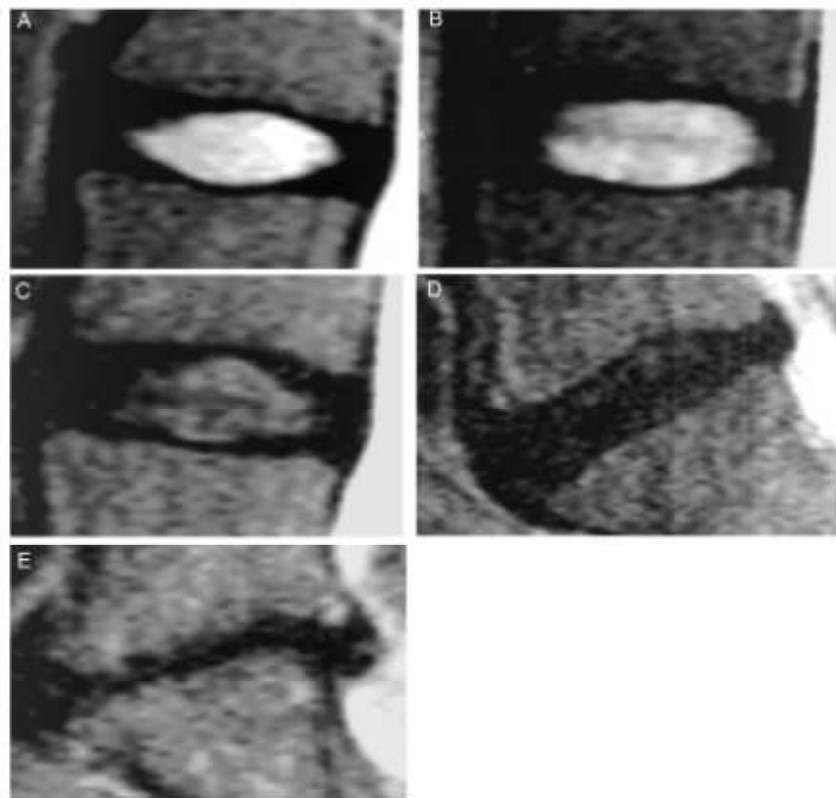


Figure 1-8 : Gradation de la dégénérescence discale par images IRM pondérées en T2 (extrait de Pfirrmann, 2001). les grades I à V sont décrits par les images A à E. On observe une perte de l'hypersignal blanc lié au NP avec l'augmentation du grade de dégénérescence. D'après Pfirrmann, 2001 [32].

1.1.3.2. Scoliose

La scoliose est une déformation tridimensionnelle du rachis et de la cage thoracique qui se développe principalement à l'adolescence [34] et qui touche entre 1-6% de la population [35] et majoritairement les jeunes filles. Cette déformation est une courbure anormale qui se situe majoritairement dans le plan frontal (aussi appelé plan coronal). La courbure peut être située dans différentes parties du rachis (thoracique, thoraco-lombaire, lombaire).

Elle peut également être simple ou double (Figure 1.9). Un des indices principaux permettant de classer les scolioses est l'angle de Cobb qui est l'angle en degré formé par les axes suivant les surfaces transverses des vertèbres limites inférieures et limites supérieures (Figure 1.9).

Dans des cas extrêmes, la scoliose peut être la cause de fortes douleurs et de troubles vitaux tels que des problèmes respiratoires. Ces pathologies ont un caractère dégénératif très prononcé et leurs traitements sont graduels. Une phase d'observation permet au chirurgien d'évaluer l'évolution de la pathologie du patient au fil du temps. Si une scoliose à faible angle de Cobb n'évolue pas, on la traite par kinésithérapie et réadaptation. Si elle évolue, on peut alors préconiser l'utilisation d'un corset. Si la courbure devient trop importante ($>50^\circ$), il faut alors la traiter par chirurgie (fusion de vertèbres et correction de la courbure). Il est important de réaliser que le traitement de la scoliose par chirurgie à un état avancé, après avoir constaté l'inefficacité du corset à contenir l'augmentation de la courbure, sera beaucoup plus traumatisant pour le patient et augmentera la difficulté d'obtenir une correction satisfaisante [36].

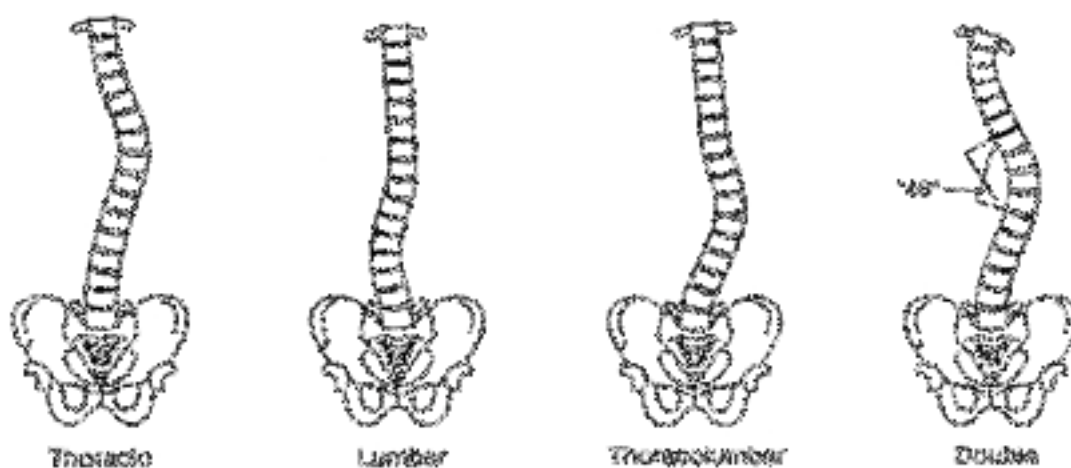


Figure 1-9 : Schématisation des différents types de courbure (thoracique, lombaire, thoracolombaire et double) ainsi que de l'angle de Cobb (en °). Figure du NIAMS.

Les pathologies rachidiennes entraînent des variations au sein du DIV. Le changement géométrique du rachis entraîne une modification de l'organisation du DIV avec un déplacement du NP en son sein [37]. La pathologie affecte également fortement la composition biochimique du DIV et la synthèse des protéines [38-41].

1.1.3.3. Spondylolisthésis

Le spondylolisthésis est une pathologie qui se caractérise par le glissement antérieur d'une vertèbre par rapport à celle située directement sous elle (Figure 1.10). Cette pathologie touche environ 13.6% de la population, est observée majoritairement en lombaire et est très souvent asymptomatique [42]. Elle peut se déclarer chez de jeunes patients (6 à 20 ans) et est majoritairement liée à des efforts répétés ou fracture sur les pars interarticularis. Plusieurs systèmes de classification de cette pathologie existent, dont le grade de Meyerding (créé en 1932) qui présente un facteur de glissement relatif de la vertèbre supérieure sur l'inférieure. Ces grades de Meyerding organisent les spondylolisthésis de I à V pour des tranches de 25% de glissement (Grade I et V pour des glissements respectifs de 0-25% et supérieurs à 100%). Les glissements supérieurs à 100% de glissement sont aussi appelés spondyloptosis.

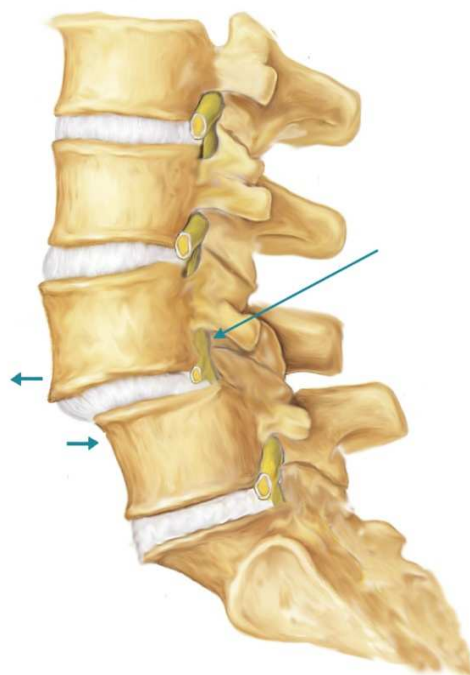


Figure 1-10: Illustration du spondylolisthésis [1].

La pathologie possède de nombreuses causes telles que le traumatisme ou la prédisposition génétique [43] et sa gravité a été liée de manière très significative à l'inclinaison pelvienne [44].

Cette pathologie est asymptomatique et n'est pas traitée à faible grade. Un grade élevé peut entraîner des douleurs aiguës et obstruer l'espace du foramen vertébral, irritant les fibres nerveuses transmettant les ordres de mouvements et appelés la queue de cheval. Des grades élevés doivent donc être traités par chirurgie de fusion.

Le spondylolisthésis est connu pour toucher le niveau vertébral pathologique par des modifications structurelles et dégénératives, mais aussi pour créer des modifications géométriques et structurelles des DIV des niveaux adjacents [45].

1.1.3.4. Hernies discales

La hernie discale est une pathologie qui s'exprime par une extrusion du NP à travers l'AF au sein du canal rachidien. Cette extrusion (ou saillie) se propage dans le canal rachidien et crée des douleurs dans la zone lombaire du patient. La saillie peut appliquer une pression sur les nerfs vertébraux ou sciatiques, généralisant la douleur dans la zone desservie par ce nerf. Le volume extrudé du disque est calculé afin de comprendre la gravité de la pathologie et de permettre une gradation. La hernie discale s'accompagne très souvent d'une dégénérescence du DIV.

Le traitement principal est le repos afin de permettre la résorption de l'extrusion et la séquestration de celle-ci au sein du DIV. Une chirurgie peut s'avérer nécessaire en cas de récurrence fréquente ou de douleur persistante. Deux types de chirurgie sont disponibles, la dénucléation et la pose de prothèse discale.

1.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

1.2.1. Phénomènes physiques

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode non-invasive d'imagerie médicale qui permet d'obtenir l'observation tridimensionnelle des structures internes du corps humain.

L'IRM se base sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) : les atomes sont composés de neutrons électriquement neutres, de protons chargés positivement et d'électrons chargés négativement. Un atome comportant un nombre impair de protons ou un nombre de masse impair possède un moment angulaire ϕ . Les noyaux présentant ce moment angulaire sont actifs en RMN et appelés spins (de l'anglais spinning, rotation). Ce moment magnétique μ est décrit par l'équation 1.1 :

$$\mu = 2\pi \cdot \gamma \cdot \Phi \quad \text{Équation 1.1}$$

avec γ le ratio gyromagnétique exprimé en hertz par tesla. Ce ratio gyromagnétique est spécifique à chaque atome. Ce moment magnétique entraîne un comportement de l'atome similaire à un aimant élémentaire avec son axe nord/sud (Figure 1.11).

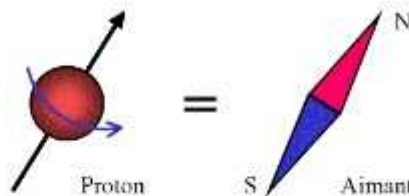


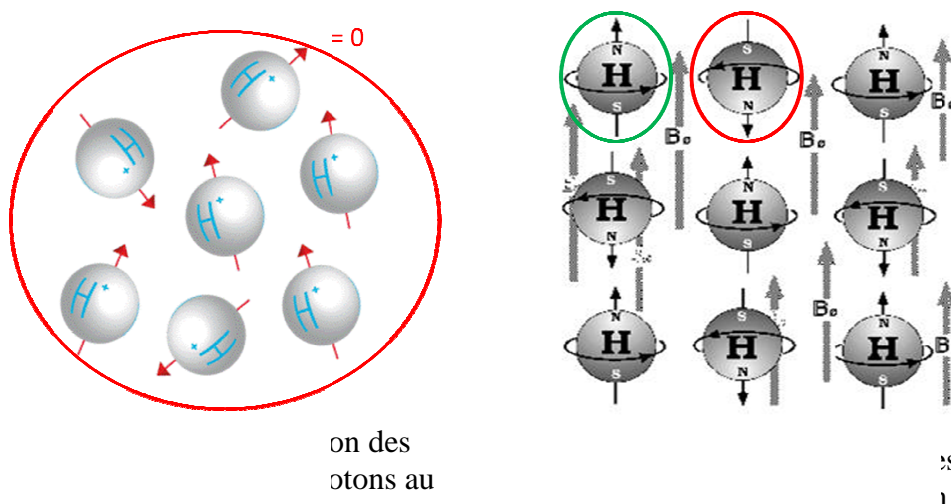
Figure 1-11 : Schématisation de l'attitude magnétique d'un proton

Les atomes d'hydrogène (^1H) sont principalement contenus dans l'eau (H_2O) et dans la graisse (CH_2) du corps humain et sont considérés comme les responsables de la formation d'image IRM. Ces atomes possèdent un proton et émettent de forts signaux de RMN (^1H a un ratio gyromagnétique de 42.58MHz/T).

La magnétisation macroscopique d'un ensemble de spins est définie par le vecteur de magnétisation M comme étant la somme de la résultante magnétique de chaque spin n (notée μ_n) sur un nombre de spins N_s (Équation 1.2) :

$$M = \sum_{n=1}^{Ns} \mu_n \quad \text{Équation 1.2}$$

Au sein d'un corps au repos l'orientation des axes magnétiques des spins est aléatoire de manière à ce que la magnétisation macroscopique totale soit nulle (Figure 1.12). Si le corps est placé dans un champ magnétique intense, les axes magnétiques de chaque particule s'alignent dans la direction du champ magnétique principal que l'on nommera B_0 . Leurs résultantes magnétiques



peuvent être orientées de manière parallèle (Figure 1.13, entouré en vert, même sens) ou antiparallèle (Figure 1.13, entouré en rouge, sens opposé) au champ B_0 . La magnitude M_0 de ce champ à l'équilibre est proportionnelle à la puissance du champ magnétique B_0 , au ratio gyromagnétique γ , à la constante de Planck réduite ou constante de Dirac \hbar représentant l'énergie des molécules imagées, à la constante de Boltzmann k qui permet de lier la température absolue T (en Kelvin) d'un système à son énergie thermique ainsi qu'à la densité de protons P_D représentant le nombre de protons d' ^1H dans la zone en question (Équation 1.3).

$$M_0 = \frac{4\pi^2 \gamma^2 \hbar^2 B_0}{4k T} \times P_D \quad \text{Équation 1.3}$$

Hors de l'équilibre, le moment magnétique de chaque ensemble élémentaire de spins est défini comme une variable temporelle $M(t)$ qui est soumise à un couple lui donnant un mouvement de précession de fréquence cyclique ν_0 . Cette fréquence est appelée fréquence de précession (Équation 1.4) :

$$\nu_0 = \gamma B_0 \quad \text{Équation 1.4}$$

Le mouvement de précession est le mouvement conique autour d'une position moyenne que prend l'axe d'un corps animé d'un mouvement gyroscopique. Il peut être observé dans le mouvement d'une toupie. Elle est tout d'abord alignée sur un axe vertical qui est son axe de rotation. En perdant de la vitesse, son axe de rotation débute une révolution autour de l'axe vertical, ce dernier devenant sa position moyenne. Ce mouvement conique est à la base de l'imagerie par résonance magnétique.

1.2.2.Principe de formation d'images

La position moyenne de ce mouvement est l'axe du champ magnétique principal B_0 et le mouvement de précession se fait dans le sens trigonométrique par rapport à sa direction. La position temporelle du champ magnétique $M(t)$ dépend des angles $\alpha(t)$ et $\varphi(t)$. Il peut être décrit à tout moment par deux composantes : la composante transversale $M_{xy}(t)$ qui est orthogonale à la direction du champ magnétique B_0 et la composante longitudinale $M_z(t)$ qui y est colinéaire (Équations 1.5 et 1.6) (Figure 1.14).

$$M_{xy}(t) = M_0 \sin \alpha e^{-j(2\pi\nu_0 t - \phi)} \quad \text{Équation 1.5}$$

$$M_z(t) = M_0 \cos \alpha \quad \text{Équation 1.6}$$

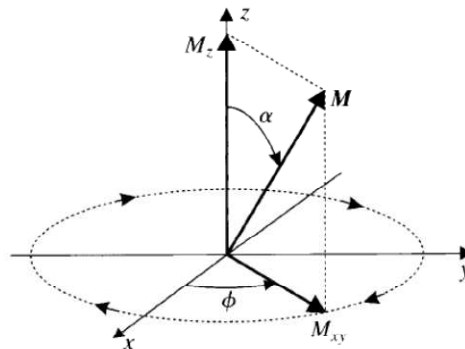


Figure 1-14 : Schématisation de la position du champ de magnétisation M ainsi que de ses composantes transversales (M_{xy} et longitudinales M_z à un instant t définies par les angles de précession α et ϕ . Figure extraite de Prince et al. [46].

Ces mouvements de précession rapide (fréquence $\nu_0 = 63.87\text{MHz}$ pour ^1H à 1.5T) créent une excitation radiofréquence (RF) au sein de l'ensemble élémentaire étudié. Cette onde RF induit ensuite un voltage par effet d'induction de Faraday $V(t)$ dans une bobine externe à celui-ci.

Le principe est réversible et un courant envoyé dans les antennes de l'imageur permettent d'émettre des ondes RF induisant un champ magnétique $B_1(t)$ qui permet des variations au sein du champ magnétique $M(t)$ (Équation 1.7).

$$B_1(t) = B_1^e(t)e^{-j(2\pi\nu_0 t - \phi)} \quad \text{Équation 1.7}$$

avec $B_1^e(t)$ l'enveloppe de $B_1(t)$ et ϕ sa phase initiale.

La forme de ce champ magnétique permet à l'impulsion de décaler le spin d'un angle α par rapport à l'axe magnétique du champ principal B_0 tout en conservant le mouvement de précession de celui-ci. Ces perturbations RF induisent donc une variation de l'angle α entre les axes magnétiques des champs B_0 et $M(t)$ (Équation 1.8).

$$\alpha = 2\pi\gamma \int_0^{\tau_p} B_1^e(t) dt \quad \text{Équation 1.8}$$

Avec τ_p le temps de l'impulsion.

Deux impulsions sont généralement utilisées pour contrôler cet angle α . La première sert à aligner l'axe du spin dans le plan transverse ($\alpha = \pi/2$) afin d'exciter un volume au repos dans le champ magnétique B_0 . Cette impulsion permet de maximiser le signal émis par le volume élémentaire de spins lors de son mouvement de précession. La seconde est une pulsation d'inversion qui change la direction d'alignement du spin par rapport à l'axe magnétique du champ principal B_0 ($\alpha = \pi$).

Suite à cette phase d'excitation vient la phase de relaxation. Lors de cette phase, le spin non aligné avec le champ B_0 est soumis à son mouvement de précession et se réaligne avec le champ B_0 . L'axe du spin va donc réaliser un mouvement de spirale autour de l'axe du champ principal pour se réaligner. Ce mouvement peut encore une fois être comparé à celui d'une toupie, cependant il s'agit ici du mouvement inverse. Le spin débute son trajet d'une position non verticale (dans le plan transverse après une pulse $\alpha = \pi/2$) et effectue son mouvement de rotation en remontant vers l'alignement de B_0 .

Les composantes de la position du spin permettent alors d'observer les mécanismes de relaxations transverse et longitudinale. La relaxation transverse est maximale lorsque le spin est dans le plan transverse et décroît au fil du temps. La proximité des spins entre eux au sein d'un volume élémentaire imagé crée toutefois des interférences menant à des déphasages et à une perte

du courant induit dans l'antenne de l'imageur. La notion de précession libre (équation précédente de M_{xy}) ne peut donc pas être appliquée directement sur les courants induits dans les bobines. L'équation de relaxation transverse est donc corrigée par un paramètre temporel T_2 qui permet de lier la décroissance du courant capté aux phénomènes physiques de précession (Équation 1.9) (Figure 1.15 (a)) :

$$M_{xy}(t) = M_0 \sin \alpha e^{-j(2\pi\nu_0 t - \phi)} e^{-t/T_2} \quad \text{Équation 1.9}$$

La relaxation longitudinale est liée au paramètre $M_z(t)$ représentant la croissance de la magnétisation du spin le long de l'axe de magnétisation principale. La constante T_1 permet d'imager cette croissance exponentielle (Figure 1.15 (b)). Si l'impulsion a lieu à $t=0s$, on obtient l'équation 1.10.

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}) + M_0 \cos \alpha e^{-t/T_1} \quad \text{Équation 1.10}$$

Les constantes de temps T_1 et T_2 dans chaque volume imagé permettent alors de retrouver l'intensité IRM de celui-ci. Les valeurs de ces constantes au sein du corps humain sont comprises entre 250ms et 2500ms pour T_1 et entre 25ms et 250ms pour T_2 . La durée de la pulsation est considérée comme négligeable par rapport aux durées de relaxation.

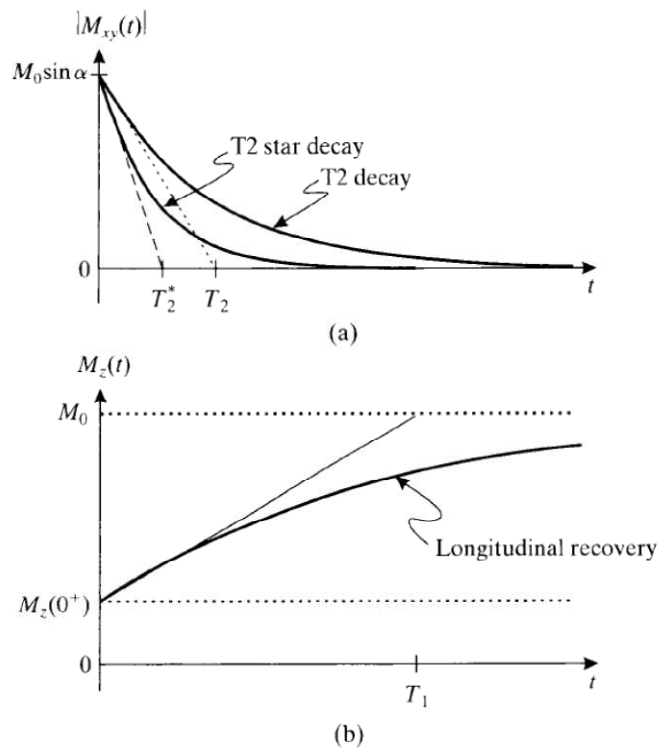


Figure 1-15 : Tracés des relaxations transverses (a) et longitudinales (b) en fonction du temps. On observe les constantes de temps T_1 , T_2 et T_2^* . Illustration de Prince et al. [46].

Les valeurs T_2 et T_1 dans chaque volume élémentaire permet de recréer les images IRM pondérées en T_2 et T_1 . Leurs positions sont codées dans l'espace grâce à des gradients d'encodage magnétiques.

1.2.3. Avantages cliniques

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée en milieu clinique et possède de nombreux avantages. Elle permet une imagerie tridimensionnelle de l'ensemble des tissus mous et osseux du corps humain. Elle permet également de réaliser de nombreuses acquisitions du même patient car elle ne présente pas le caractère irradiant de son concurrent direct : le scanner. Elle ne possède pas de limite de profondeur ni de pertes de signal lors des changements de tissus contrairement à l'échographie non-irradiante [46]. L'IRM permet également de paramétrer l'imagerie bi ou tridimensionnelle de toute zone au sein de l'aimant avec une résolution variable. La résolution obtenue par l'imagerie est directement liée à la puissance B_0 du champ magnétique principal de l'aimant et au temps d'acquisition de l'image.

1.3. Application de l'IRM aux pathologies rachidiennes

1.3.1. Utilisation clinique des images médicales

L'imagerie médicale permet d'apporter de nombreuses informations aux médecins leur permettant de réaliser des diagnostics précis des pathologies. Cette analyse approfondie est réalisée en diminuant au maximum le caractère invasif de la procédure.

Malgré tout, les indices utilisés pour le diagnostic sont également souvent incomplets. Pour l'exemple de la scoliose, l'étude se fait principalement par le suivi de l'angle de Cobb qui est un indice bidimensionnel extrait d'une radiographie frontale pour une pathologie tridimensionnelle. Dans de nombreux cas, le diagnostic est donc réalisé à partir de peu d'éléments sur l'ensemble des paramètres de la pathologie et ne peut donc pas être totalement éclairé. Un diagnostic approximatif peut alors mener à une thérapie considérée comme inadéquate [2].

L'analyse des images médicales doit cependant être réalisée par des médecins radiologistes. La tendance actuelle démontre une demande croissante pour ces analyses et un nombre de nouveaux

médecins formés qui n'est pas suffisant pour y répondre [47]. L'arrivée des images numériques à la fin des années 1990 a ouvert une porte à l'automatisation du diagnostic médical [48]. L'imagerie a même été considérée supérieure à l'analyse humaine pour certains traumatismes tels que les blessures ligamentaires [49]. Récemment, des analyses automatisées ont pu détecter la progression des tumeurs cérébrales de manière plus précoce que l'expert humain [50]. Ces études permettent de penser que les analyses automatisées vont devenir capables de détecter des variations invisibles à l'œil nu et à aider au raffinement de la compréhension des pathologies rachidiennes.

Un système de diagnostic automatisé permettrait d'augmenter très fortement la productivité des radiologistes tout en permettant un gain d'argent important. Malgré cela, le diagnostic reste une science très complexe où il faut prendre en compte de nombreux facteurs potentiellement responsables des pathologies mais qui ne sont pas individuellement corrélées avec celles-ci [2, 51]. À ces difficultés s'ajoutent les problèmes de sélection et de segmentation des zones à étudier ainsi que le choix des facteurs de sensibilité et de spécificité à choisir.

1.3.2. Analyse de l'intensité de signal IRM

L'IRM est une modalité de choix dans l'étude des pathologies rachidiennes car elle permet d'observer l'évolution des pathologies in vivo de manière tridimensionnelle et non irradiante. De nombreuses applications ont été développées pour refléter des paramètres géométriques, biochimiques et mécaniques du DIV. L'IRM est une méthode non invasive prometteuse dans la description des altérations des propriétés du NP [52] et est considéré comme un outil puissant pour déterminer l'étiologie des pathologies rachidiennes et suivre la progression et les traitements des maladies discales [21].

1.3.2.1. Analyse géométrique

L'utilisation principale de l'IRM permet cliniquement de réaliser des descriptions morphologiques du DIV. Les images IRM du DIV pondérées en T2 présentent le NP en hypersignal blanc élevé au sein de l'AF en signal plus faible. Des variations géométriques de la distribution de l'intensité de signal permettent de grader efficacement la dégénérescence discale [21, 32]. La diminution de l'intensité de signal dans le DIV et l'apparition de gonflements dans l'AF sont des signes de dégénérescence discale fortement corrélés aux symptômes positifs de

discographie [9, 53-61]. De plus, une diminution de l'intensité de signal IRM au sein du disque intervertébral est hautement associée aux symptômes positifs de discographie [4, 9, 53, 55-62].

Une diminution du paramètre quantitatif T1 ρ a également été prouvée avec celle-ci ($r=-0.76$, $p<0.001$) [3]. Une étude a également prouvé que le ratio volumique du NP au sein du DIV a subi des variations significatives suite à des chirurgies rachidiennes [63].

Les lésions traumatiques qui entraînent une augmentation du signal pondéré en T2 et une diminution de celui pondéré en T1 au sein du DIV blessé [64] ont également été détectées de manière fiable par IRM discal [65]. Comparativement à la discographie, l'IRM possède une sensibilité de 83%, une spécificité de 95% et une précision de diagnostic de 87% dans l'étude de ces lésions discales [66]. Les résultats de l'IRM sont donc comparables à ceux de la discographie ou à ceux de scanners à haute résolution [67] sans présenter les caractères invasifs et potentiellement infectieux de la première [68, 69] ou irradiants de la seconde modalité d'imagerie. De plus, l'IRM détecte la répercussion des lésions dans les DIV et tissus mous adjacents à la lésion [66] ou à la fracture vertébrale [70] et peut donc être considérée comme supérieure à la discographie intra opérative dans l'étude des lésions discales traumatiques et de leurs répercussions aux tissus mous adjacents [66].

Le déplacement du NP au sein du DIV a également été observé par IRM, que ce soit au cours de mouvements de flexion/extension [71-73] ou également dans la déformation pathologique du DIV en scoliose [37].

Des diagnostics de déchirements de l'AF par IRM de manière radiale, transverse et concentriques ont été respectivement réalisés sur 67, 71 et 21% des spécimens d'une étude [74].

1.3.2.2. Analyse biochimique

La composition biochimique du DIV est également étudiable par IRM. Les paramètres tels que le T1, T2 et le transfert de magnétisation (MT) sont liés à l'hydratation du DIV et à son contenu en GAG [8, 33, 75]. De plus, le coefficient de diffusion apparente (ADC) est lié au contenu en protéoglycanes et inversement proportionnel à la dénaturation du collagène [76]. L'intensité de ce signal a également été directement liée à l'intégrité de la structure matricielle de collagène et à la mobilité moléculaire au sein du DIV : il a été démontré que l'ADC diminue de 9% dans des

disques dégénérés et/ou anormaux [21]. Le paramètre quantitatif $T1\rho$ a été relié aux contenus en eau ($r=0.53$) et en GAG ($r=0.49$) [3]. Au sein de disques bovins le T1, le T2, le MT et la trace de diffusion (TrD) ont été liés à l'hydratation, aux protéoglycanes (PG) et au collagène total dans ces disques [52].

Une étude de 1998 par Antonious et al. a démontré pour la première fois que l'IRM est sensible à la composition d'un tissu mais également à sa structure [8].

1.3.2.3. Analyse mécanique

Des propriétés mécaniques du DIV peuvent également être déterminées par IRM. Les tissus cartilagineux, qui ont une composition similaire à celle du DIV ont été étudiés par IRM. La rigidité du tissu à l'équilibre a été liée au T1 [77].

Des études sur des disques de bovins ont permis de lier les T1, T2, MT et la trace de diffusion (TrD) au module de compression mécanique $HA0$ et la perméabilité hydraulique $k0$ dans les tissus du NP [52]. Le $T1\rho$ a été lié à la pression osmotique au sein du DIV ($r=0.59$) [78]. La visualisation de la propagation des efforts de cisaillement et de leurs longueurs d'onde peuvent également être obtenues par réglage spécifique du temps de répétition (TR) [79].

1.3.2.4. Limites de l'analyse d'intensité d'IRM classiques

L'IRM clinique à pondération classique (T1 et T2) présente des limites physiques et d'analyse. Elle est limitée par un faible ratio signal sur bruit et contraste sur bruit [80]. De plus, ces pondérations ne reflètent qu'une quantité limitée d'informations sur les propriétés biochimiques et géométriques du DIV comparativement aux méthodes quantitatives [7, 13, 21].

De plus, des modifications au sein de l'intensité de signal IRM dans le DIV sont liées à l'activité physique. On observe également des variations au sein du DIV dues aux activités quotidiennes entre le matin et le soir dont une perte de hauteur de 0.9mm [81], une diminution de signal T2 de 7.9% dans le NP et une augmentation de celui-ci de 8.5% dans l'AF sous 1.5T [13]. À l'inverse, des augmentations du volume discal sont observées après un repos allongé ou durant la nuit (10-40%) [82]. Les charges mécaniques instantanées sur le DIV peuvent également entraîner des variations du volume discal : un repos allongé de trois heures suivant le port d'une charge (sac à dos de 20kg) durant trois heures permet d'observer une augmentation du volume discal de 5.4%, ce

qui équivaut à un gain de 7% du fluide du DIV [83]. Ces variations géométriques du DIV et d'intensité IRM sont des paramètres importants pouvant influencer l'analyse d'images de signal IRM.

L'âge des patients est également reconnu comme un facteur de variation du signal IRM, allant jusqu'à le modifier de 6% sous un champ de 1.5T [53]. Cette diminution de l'intensité de signal est toutefois liée à la baisse de l'hydratation et de la concentration en GAG.

De plus, les images IRM cliniques ne donnent que peu de contrastes entre les tissus mous. Le contour du DIV n'est pas facilement détectable. Même si le contact des vertèbres permet de trouver les contours supérieurs et inférieurs, les parties antérieures et postérieures du DIV sont entourées d'autres tissus mous (ligaments, muscles). L'extrapolation des contours par l'observateur est donc obligatoire dans les parties antérieures et postérieures du DIV sur les images pondérées en T2.

La segmentation de tissus biologique permet de réaliser une étude ciblée en son sein. Aucune méthode particulière n'a été définie comme standard dans la littérature pour la segmentation du DIV. Les segmentations réalisées sont le plus souvent manuelles ou semi-automatiques[4, 63, 84] et même si aucune méthode automatisée n'est utilisable aujourd'hui, des pistes prometteuses ont été récemment démontrées [85].

1.3.3. Diagnostic automatisé à partir d'images médicales

Dans le but d'améliorer constamment le diagnostic et le suivi des pathologies de manière rapide et efficace, de nombreux systèmes de diagnostics automatisés ont été développés pour les modalités d'imagerie médicale. Ils ont été développés pour de nombreuses applications en utilisant des méthodes variables. Ces méthodes peuvent être considérées comme spécifiques à leur application mais également comme des pistes d'études complémentaires dans l'ensemble des domaines d'analyse médicale.

L'aspect géométrique de tissus in vivo a permis d'obtenir des pistes d'étude dans les pathologies rachidiennes. Des indices tels que la hauteur discale, la distance entre le centre géométrique et le centre pondéré de l'intensité IRM ainsi que le ratio volumique du NP sur le DIV ont été liés avec les pathologies rachidiennes [10, 11, 84] ou encore l'étude des volumes cérébraux dans la

démence [86] chez les personnes âgées dans le but d'obtenir des indices d'étude pathologiques précoces. D'autres études ont réussi à produire des diagnostics automatisés sur des applications telles que les hernies discales avec de très hautes sensibilités et spécificités respectivement de 91% et 94% [4] qui permettent d'envisager leurs utilisations en clinique.

Des études ont trouvé de fortes corrélations entre pathologies rachidiennes et signal IRM dans le DIV [11, 23] et d'autres sont menées afin d'analyser au mieux les images provenant des nouvelles pondérations en recherche [22]. L'analyse de l'intensité de signal IRM a également montré ses applications dans la détection de fibroses du myocarde [5], de métastases du foie [87] ou des récurrences métastatiques dans l'ensemble du corps humain [88]. Les deux premières méthodes ont été portées vers le diagnostic automatisé et ont obtenus des sensibilités respectives de 85% et 84% ainsi que des spécificités respectives de 86 % et 80% qui attestent de la possibilité du diagnostic automatisé par analyse de l'intensité de signal IRM.

L'application dans le domaine rachidien reste malgré tout limitée avec une analyse de signal qui se fait dans des zones isolées à intensité moyennée au sein du DIV (4 zones pour O'Connell et al.[89], 60 pour Vaga et al.[90] ou 9 pour Ludescher et al. [13]). Une étude directe de la distribution du signal IRM au sein du DIV laisse présager la découverte de nombreux autres indices de description des pathologies rachidiennes.

Lorsque l'étude ne produit pas de résultats et sachant que le diagnostic doit se baser sur de nombreux facteurs potentiellement responsables des pathologies mais qui ne sont pas individuellement corrélées avec celle-ci, des routines d'analyse spécifiques sont développées telles que des classifications automatiques [86, 91], des schémas de vote pondérés [92], des classifications moyennées floues [93] ou fractales[94]. Ces routines permettent d'ouvrir de nouvelles portes en réalisant des corrélations en multifactorielles. Des outils tels que les algorithmes d'apprentissage pourraient permettre de réaliser une optimisation automatisée de l'utilisation des critères d'analyse à des fins de diagnostics.

Ces méthodes présentent toutefois des limites pour leur application au diagnostic de pathologies discales. La première limitation majeure au diagnostic automatisé des pathologies discales au sein du DIV est la difficulté de l'automatisation de la segmentation du DIV [93]. Le faible contraste entre le DIV et l'ensemble des tissus mous environnant lié au bruit inhérent à l'imagerie

par résonance magnétique rend la détection du contour de l'IVD très difficile. Un expert pourra extrapoler les zones qui ne présentent pas assez de contraste alors que les algorithmes de segmentation ont tendance à diverger.

CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

L'analyse clinique actuelle des images IRM dans les pathologies telles que la scoliose et le spondylolisthesis se limite à une étude de la géométrie rachidienne. À cette fin, des indices bidimensionnels tels que l'angle de Cobb et le grade de Meyerding sont manuellement calculés. Ceux-ci ne permettent qu'une description partielle du caractère tridimensionnel des pathologies. De plus, les variations de signal IRM au sein des disques intervertébraux ne sont cliniquement analysées que pour la gradation de la dégénérescence discale alors que les pathologies rachidiennes affectent significativement l'intensité de signal IRM au sein des DIV [11, 23, 90], et ce de manière précoce. L'analyse clinique actuelle ne donne donc que peu d'indices sur la particularité de la pathologie alors que de nombreux paramètres biochimiques et mécaniques sont exploitables sur les images analysées.

Dans la littérature, l'IRM est une modalité d'imagerie qui est développée pour le diagnostic précoce des pathologies et pour le diagnostic automatisé. Certains ont été développés dans le domaine rachidien en se basant sur la variation de géométrie des DIV atteints de hernies discales, présentant une spécificité de 91% et une sensibilité de 94% qui attestent de sa fiabilité [4]. Des applications analysant l'intensité de signal IRM dans de nombreux tissus mous (cardiaque, cérébral, foie, corps complet) ont également été développées [5, 86-88]. Des analyses de signaux IRM ont été implémentées au sein de DIV mais ont toujours été restreintes à des zones d'intérêt [13, 89, 90] ou à des portions 2D du DIV [11]. Aucune étude n'a actuellement pris en compte la distribution tridimensionnelle de l'intensité de signal IRM au sein du DIV.

Afin de refléter au mieux les variations morphologiques du DIV lors des pathologies rachidiennes, il est indispensable de prendre en compte le caractère tridimensionnel du DIV et de la distribution de l'intensité de signal IRM en son sein. Les variations morphologiques du DIV détectées par les images IRM pondérées en T2 sont-elles différentes selon les pathologies et leurs sévérités ?

Pour répondre à cette problématique, une méthodologie a été développée afin de détecter les différences significatives entre les pathologies rachidiennes et leurs sévérités au sein de la distribution de l'intensité de signal IRM des DIV.

La caractérisation de ces différences au sein de la variation de signal IRM a nécessité de définir les objectifs suivants :

- Développer une méthodologie de segmentation du DIV et valider sa reproductibilité.
- Développer des outils d'analyse du signal IRM pondéré en T2 du DIV au sein d'images médicales et valider leur reproductibilité.
- Rechercher des différences significatives entre les indices d'analyse du signal IRM pondéré en T2 selon des groupes de pathologie ou de sévérité.

Notre étude se base sur l'hypothèse que l'intensité de signal IRM au sein d'images cliniques pondérées en T2 est sensible à la pathologie rachidienne et à sa sévérité.

Cette hypothèse est justifiée par des études qui ont prouvé le lien entre intensité de signal IRM et pathologies rachidiennes [11, 23, 90], et par la dégénérescence du DIV détectable par IRM qui est observée lors de l'augmentation de la sévérité de la pathologie [32].

CHAPITRE 3 : SENSIBILITÉ DE LA DISTRIBUTION DE SIGNAL IRM AU SEIN DU DISQUE INTERVERTÉBRAL À LA SEGMENTATION D'IMAGE ET À LA NORMALISATION DES DONNÉES

3.1. Présentation de l'article 1

L'étude de la distribution de signal IRM au sein du DIV nécessite une segmentation précise de ce-dernier. Dans le cas de notre étude qui inclut une grande cohorte de patients pour une raison de puissance statistique, cette segmentation se doit d'être reproductible et relativement rapide. Cependant, les solutions utilisées dans la littérature sont le plus souvent manuelles et nécessitent un temps de segmentation conséquent. Ces solutions sont dues aux faibles contrastes entre le DIV et les tissus mous adjacents ainsi qu'au bruit élevé dans les images IRM cliniques utilisées.

Le signal IRM pondéré en T2 se doit d'être normalisé afin de pouvoir être analysé et de pouvoir comparer les acquisitions des différents patients en éliminant l'impact du gain d'acquisition. La solution proposée majoritairement dans la littérature est la normalisation par le fluide cérébrospinal. Ce fluide est connu pour la stabilité de sa composition entre les individus. Cependant à notre connaissance, l'intensité du tissu osseux, connu pour sa variabilité pathologique n'a pas été à ce jour utilisé à cette fin.

Cet article intitulé « Sensitivity of MRI signal distribution within the intervertebral disc to image segmentation and data normalisation » a été soumis pour publication à la revue Mechanical & Biological Engineering & Computing (MBEC) en octobre 2011. Il vise à vérifier la fiabilité et la reproductibilité des méthodes développées (segmentation, normalisation) et à vérifier si l'influence de la variabilité de ces méthodes affecte de manière significative les résultats obtenus par l'analyse. La contribution du premier auteur à la préparation et à la rédaction de l'article est évaluée à 85%.

3.2. Article n°1 : Sensitivity of MRI signal distribution within the intervertebral disc to image segmentation and data normalization

Sensitivity of MRI signal distribution within the intervertebral disc to image segmentation and data normalization

Julien Gervais^{*,#}, Carl-Éric Aubin^{*,#}, Delphine Périé^{*,#}

**Dept. of Mechanical Engineering, École Polytechnique, P.O. Box 6097, Downtown Station, Montreal, Qc, Canada H3C 3A7*

#Research Centre, Sainte-Justine University Hospital Centre, Montreal, Quebec, Canada

Corresponding Author:

Delphine Périé,

e-mail: delphine.perie@polymtl.ca

tel: +1-(514)-340-4711 #4437

fax: +1-(514)-340-5867

The total number of words of the manuscript, including entire text from title page to figure legends: **3127**

The number of words of the abstract: **198**

The number of figures: **3**

The number of tables: **1**

Abstract should not be more than 200 words. Start with aim, describe the method, provide major results and provide conclusion

Abstract:

Early MRI work on intervertebral discs (IVDs) consisted in detecting degenerative disc abnormalities on protocol dependent T1 or T2-weighted images that do not allow direct comparison between specimens.

We developed a new method to analyse the 3D distribution of the MRI signal intensity within the IVD. It quantified the Gaussian and morphologic distributions by using normalized tools.

This study aims to assess the reproducibility of the segmentation and of the analysis of the 3D MR signal intensity processed in this technique, and to investigate the effects of variability factors.

The intra and inter-operator reproducibility were tested. Two operators processed three consecutive segmentations of the L2/L3 IVD within 15 sagittal slices of a scoliotic subject. The effects of the segmenting instructions were also studied by two additional operators. The influence of the intensity normalization was studied by comparing cerebrospinal fluid and bone MR intensity normalization over 79 subjects.

No intra-operator variability was detected. Inter-operator variability was found. Segmenting instruction had a significant effect on the reproducibility. The developed normalization indices can detect complementary physiological variations.

Such MR signal intensity study has a great potential in the follow-up of spine pathologies and could help in the understanding of their evolution.

Intervertebral disc, Magnetic resonance imaging, segmentation, reproducibility, normalization

Sources of support

Funded by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada, the Foundation of Stars and the Foundation CHU Sainte-Justine, the Groupe de Recherche en Sciences et Technologies Biomédicales (GRSTB), the Fond de Recherche en Santé du Québec (FRSQ), and by the Foundation of École Polytechnique.

Acknowledgement

We would like to thank Dr Marie-Claude Miron MD, Mohamed Aissiou, Dr Gilles Beaudoin PhD and Dr Sylvain Deschenes PhD.

3.2.1. Introduction

Previous work on Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the intervertebral discs (IVD) consisted in the detection of degenerative disc abnormalities on T1 or T2-weighted images. Using such data, disc degeneration is generally classified clinically using grading systems with discontinuous scores that pool the degenerative features [9, 10, 23, 34] [95-98].

Diminished signal intensity in the IVD and evidence of radial tears in the annulus fibrosus (AF) were highly associated with positive symptoms on discography [1, 2, 14, 17, 19, 25, 30-33, 37] [4, 9, 53, 55-62]. However, weighted images are protocol dependent and thus they do not allow comparison between acquisitions. Normalization of the magnetic resonance (MR) intensity within the IVD by the average value of the cerebrospinal fluid MR intensity has been proposed in order to eliminate the variation in signal intensities due to the MR system and to compare data from different patients [15, 20] [22, 23]. Dividing the nucleus pulposus (NP) volume by the total IVD volume in the calculation of the volume ratio also allowed to remove the influence of morphologic variations in the physiological data of the IVD [36] [84].

Changes in the IVD height, area or volume have been quantified using MR images of asymptomatic subjects to assess the effect of daily activities or various loadings of the spine [6, 12, 18, 21] [81-83, 99]. The displacement of the NP within the IVD under various movements of the spine was also measured from MR images, highlighting significant correlations between the NP migration and the flexion-extension movements of the spine [3, 7, 8] [71-73], or between the migration of the high intensity zone within the NP and the intervertebral disc wedging in scoliosis [28] [37].

Clinical MRI of IVD tissues is limited by low signal-to-noise ratio, low contrast-to-noise ratio, and inadequate spatial resolution [11] [80]. Consequently, the image segmentation or the outline detection is usually semi-automatically performed and depends on the user's perception and extrapolation of the IVD zone. Methods for the quantification of the segmentation performance have been proposed to validate image processing procedures [13, 24, 29] [100-102] such as the accuracy of the detection of the region of interest in an automated routine.

In order to improve the tridimensional (3D) analysis of the MR signal intensity distribution within the IVD, we developed a new method to analyse it in clinical MR images. This method

consisted in quantifying the histogram descriptive statistics, the weighted center and the IVD's morphological volumes using normalized data. It enabled the analysis of the Gaussian distribution of the 3D MR signal intensity as well as IVD's morphologic variations. The objectives of the study were to assess the reproducibility of the segmentation and of the results obtained by our innovative method; to test the influence of the segmenting instructions and to verify the effect of different intensity normalizations within a histogram analysis of the MR signal intensity.

3.2.2.Methods

3.2.2.1. MR Images selection

Seventy-nine subjects with an average age of 15.1 years (range: 8.0-19.8 years) were selected from a clinical database of patient's images. They were divided into 3 groups: scoliosis (n = 32; $10^{\circ} \leq$ Cobb Angle of the lumbar curve $\leq 90^{\circ}$), spondylolisthesis (n=32; Meyerding grade I to V) and controls (n = 14; subjects with one or more herniated IVD and 1 healthy subject). The tested IVD for the herniated cases were selected in the non-herniated segment, and were diagnosed healthy by the radiologist.

Scoliosis and spondylolisthesis groups were further divided into subgroups based on the severity of the deformity. Low severity subgroup included scoliosis subjects with a Cobb angle lower than 50° and spondylolisthesis subjects with a Meyerding Grade I or II whereas high severity subgroup included scoliosis subjects with a Cobb angle greater than or equal to 50° and spondylolisthesis subjects with a Meyerding Grade III, IV or V. Each severity group was composed of 16 patients. There was no correlation between the distribution of the morphological parameters (Table 1) and the classification of the groups.

Each participating subject or in the case of minors, their legal guardian, gave informed consent. The research protocol was approved by the research ethics committee of our institutions.

The MR images were acquired on a 1.5T system (Sonata system, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using a sagittal turbo spin echo T2 weighted sequence with the following acquisition parameters: TE = 121-126 ms, TR = 3200-3690 ms, 12 to 15 slices, slice thickness of 3mm, gap of 3.6mm, field of view of 350 x 350 mm, matrix size of 512 x 512 pixels.

3.2.2.2. Segmentation of the IVD

For the scoliotic subjects, the disc at the apex or under the apical vertebra of the lumbar curve was selected. For spondylolisthesis cases, the IVD just above the pathological disc was selected (L4/L5) as L5-S1 IVDs were too much deformed and leading to unreliable MR signal intensity. Moreover, the IVDs adjacent to spondylolisthesis are known to be modified by the pathology [4] [45]. For the control group, a healthy IVD (L4/L5 or L2/L3) was selected.

In each sagittal slice, a rectangular zone containing the whole IVD and adjacent ligaments, bone and soft tissues was selected. These zones were then semi-automatically segmented using the software Slice-O-Matic (Tomovision, Magog (QC), Canada) (Fig.1). A manual selection of 4 to 8 points on the exterior contour of the IVD and of the NP (Fig.2.a) allowed the software to process the contour approximation by an active contour method (Snake mode). A manual correction of the contour of both segmentations was then realized to achieve precise contour of their anterior and posterior extremities (Fig.2.b). The AF zone was obtained by the Boolean subtraction of the NP zone from the IVD zone.

These segmentations were organised as 3D matrixes using an in-house code (MatLab, Mathworks, Naticks (MA), USA) (Fig.1).

3.2.2.3. Analysis of the MR signal intensity

All the analysis parameters listed as follow were tested and compared between the three pathology and two severity subgroups. Significant differences were assessed by one-way and two-way ANOVAs variance analysis using SIGMAPLOT 11.0 (Systat software Inc., San Jose, CA, USA) for normally distributed, equal variance data. Kruskal-Wallis ANOVA and Dunn's method of comparison were used for non-normal distributions.

3.2.2.3.1. *Histogram analysis*

The following descriptive statistics were computed within the segmented zones (IVD, NP and AF) of each subject in order to analyze the Gaussian distribution of their MR signal intensity. The Standard deviation (std dev) represents the data variability about the mean value. The standard error of the mean (std error) depicts how sample mean approximates the true population mean. The confidence interval of the mean (CI of mean) describes the range in which the true population mean will fall for a percentage of all possible samples drawn from the population. The

sum of square (SumSquare) defines the sum of squared deviations from the mean. The Skewness gives an index on the symmetry of the Gaussian distribution of the histogram. The Kolmogorov-Smirnov distance (KS-Dist) is the maximum cumulative distance between the histogram distribution and the Gaussian distribution of intensity data. Their 75th percentile (75%) was also computed.

The MR intensity was normalized to account for different acquisition gains, acquisition times, acquisition parameters (TR and TE), signal to noise ratio (SNR), and patient morphologies. Two techniques were used: dividing each intensity value by the mean intensity of either the cerebrospinal fluid (CSF) as used in the literature [15, 16, 20] [22, 23, 103] or the above vertebral cancellous bone.

The IVD morphology was normalized to account for different patient morphologies, disc sizes and ages. The technique used was to set each count of voxel within the histogram rows as a percentage of the total count of voxels within the studied 3D segmented matrix.

3.2.2.3.2. **Volume analysis**

The volume ratio between the number of voxels within the segmented NP 3D matrix (N_{NP}) and the number of voxels within the segmented IVD 3D matrix (N_{IVD}) was computed on all the subjects of this study.

This technique allowed comparing the NP size between patients by normalizing its morphology by the volume of the total IVD. It was adapted from Violas et al. [35] [63].

3.2.2.3.3. **MR intensity 3D distribution**

The normalized Cartesian distance d between the intensity weighted center W (eq.1) and the geometric center G (eq.2) was calculated for the three segmented zones of each subjects of this study. The center of intensity (W) was adapted from Périé et al. [27] [11]. It was defined as a tridimensional point which position was weighted by the MR intensity. Calculation of its 3D coordinates (x,y,z) is described (Eq.1) with I_i representing the intensity of each point P_i (total of n points) within the MR images which 3D position is (x_i,y_i,z_i) . Same notations are used for Eq.2.

$$W(x, y, z) = \frac{\sum_{i=1}^n I_i(x_i, y_i, z_i)P_i(x_i, y_i, z_i)}{\sum_{i=1}^n I_i(x_i, y_i, z_i)}$$

$$G(x, y, z) = \frac{\sum_{i=1}^n P_i}{n}$$

This distance was then normalized to account for the different patient morphologies by dividing it by the total number of voxels (N) within the segmented zones (Eq.3).

$$d = \frac{|W(x, y, z) - G(x, y, z)|}{N}$$

3.2.2.4. Reproducibility of the segmentation

Intra and inter-operator reproducibility of the analysis of the MR signal intensity was studied. The images of the L2/L3 IVD of a 10.5 years old girl with a double curvature scoliosis were selected in the 79 subjects analysed. A group of two operators: a (Radiologist) and b (Master Student in biomedical engineering)) was used to assess these reproducibility. This small group was consistent with those used in the literature [22, 24, 26] [102, 104, 105]. They individually and consecutively repeated the segmentation of the 15 images of the L2/L3 IVD three times. All segmentations were realized on the same computer in order to minimise the potential variations due to screen contrast and mouse sensitivity. The segmentation processed by the radiologist was taken as the reference for the inter-operator variability.

Area ratio and the mean absolute distance (mad) were calculated between the segmentations to analyze their geometric variations and were respectively relating variations in the segmented areas and the mean distance between the segmented outer contours [13] [100]. Area ratio r_1 and r_2 and the mad are described in Fig.3 and respectively defined by Eq.4, Eq.5, and Eq.6 with A and B the segmented curves respectively composed of n points a_i and m points b_i .

$$r_1 = \frac{Area_{inter}}{Area_{ref}}$$

$$r_2 = \frac{Area_{inter}}{Area_{region}}$$

$$mad(A, B) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d(a_i, B) + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m d(b_i, A) \right)$$

This reproducibility was assessed using a two-way ANOVA (operator/iteration) over these indices for normally distributed, equal variance groups. ANOVA on ranks with manual rank ordering was used for non-normal distributions.

3.2.2.5. Reproducibility of the analysis of the MR signal intensity

The same images and operators were used to study the intra and inter-operator reproducibility of the MR signal intensity analysis indices (histogram descriptive statistics, volume ratio V and distance d). This reproducibility was assessed by a two-way ANOVA (operator/iteration) for normally distributed, equal variance groups. ANOVA on ranks with manual rank ordering was used for non-normal distributions.

3.2.2.6. Influence of the segmentation instructions

An additional group of two operators (c (Professor in biomechanics) and d (another Master student in biomedical engineering)) was included to assess the effects of the segmentation instructions on the reproducibility of the geometric variability of the segmentation and of the analysis of the MR signal intensity.

Operator c received the same instructions on the outer AF segmentation than a and b but had to select only the high intensities in the NP selection. Operator d was free to segment the IVD without any specific instructions.

Segmentation instructions were considered to influence the reproducibility of the study when statistical significant differences were found by the ANOVA analysis between the four operators on a reproducible index between operators a and b. Influence of the segmentation was also tested without operator d to assess the effect of the precision of the instructions.

3.2.2.7. Influence of the histogram normalization

The effect of the pathology and its severity on the CSF and Bone average MR intensities was evaluated by a two way ANOVA (pathology and its severity) for normally distributed, equal variance groups. A similar study was realized on the ratio of the CSF divided by the cancellous bone mean intensity in order to suppress the effect of the MR acquisition gain.

The histogram descriptive statistics obtained with both intensity normalisations were compared between the scoliosis, spondylolisthesis and control subgroups by a one way ANOVA, and between the pathology subgroups (scoliosis/spondylolisthesis) and the severity subgroups (low/high) by a two way ANOVA. Number and significance of these results were compared between the normalizations.

3.2.3. Results

3.2.3.1. Reproducibility of the segmentation

The geometric indices were found to be not significantly different from the segmentations for intra-operator repeatability ($p=0.79-1.00$).

No differences were found between the operators on the IVD, AF and NP for the $r1$ and $r2$ ratios (respectively $p=0.36-0.90$ and $p=0.06-0.92$) and for the mad within the IVD, AF or NP ($p=0.06-0.35$).

3.2.3.2. Reproducibility of the analysis of the MR signal intensity

3.2.3.3. Histogram analysis

No statistically significant differences were observed for intra-operator variations on the histogram analysis criteria ($p=0.33-0.96$).

Statistically significant differences ($p<0.05$) were found between operators on 9 descriptive indices over a total of 24: the Skewness and the Kurtosis of the IVD and on every parameters of the AF except on the 75% ($p=0.42$). However, the coefficient of variation of the distributions of those indices remains low ($c_v=1.92-5.92\%$).

Moreover, no inter-operator variations were found within the other descriptive parameters of the IVD ($p=0.09-0.21$) and within the descriptive parameters of the NP ($p=0.16-0.66$).

3.2.3.4. Volume analysis

Analysis of the intra-operator variations on the volume ratio were found not to be statistically significant ($p=0.94$).

Inter-operator reproducibility of the volume ratio V was rejected with however a low coefficient of variation ($c_v=6\%$).

3.2.3.5. MR intensity 3D distribution

No statistically significant differences were found for intra-operator variations on the distance d ($p=0.71-0.93$).

Distance d showed statistically significant differences for inter-operator reproducibility on the NP with high variability ($p<0.05$). However, no differences were found on the IVD and on the AF ($p=0.25-0.31$).

3.2.3.6. Influence of the segmenting instruction

No significant differences were detected on the r1, r2 and mad for intra-operator repeatability ($p=0.63-1.00$).

Significant differences ($p<0.05$) on these 4 indices were found between the four operators. However, no significant differences were detected between operators a, b and c on the r1 in the IVD, NP and AF ($p=0.36-0.96$) and on the r2 within the IVD ($p=0.06$).

Gaussian distribution of the Histogram parameters showed statistically significant differences for inter-operator repeatability on each parameter but none for intra-operator reproducibility.

The inter-operator study was not applicable on the Volume V as significant differences were found between operators a and b. No significant variations were found for the intra-operator reproducibility.

No statically significant differences on the distance d were found for the intra-operator reproducibility. However, significant differences on the IVD, AF and NP were found for the inter-operator reproducibility.

3.2.3.7. Influence of the histogram normalization

The mean bone intensity was associated to neither the pathology ($p=0.19$) nor the severity ($p=0.73$). The mean CSF intensity was linked to both the pathology ($p=0.02$) and the severity ($p=0.04$). In addition, the ratio of bone by CSF mean intensity values was found not to be correlated to the pathology ($p=0.42$) or its severity ($p=0.10$).

Significant differences were found between control and scoliosis groups as well as between control and spondylolisthesis groups for both the CSF and Bone normalizations (Table 1). However, significant differences between the scoliosis and the spondylolisthesis groups were only found with the Bone normalization on the IVD KS-Dist. Differences between low and high severity groups were detected by five indices for the Bone normalization but only one index for the CSF normalization (Table 1).

3.2.4. Discussion

The detailed method allowing the analysis of the MR signal intensity distribution within the pathologic intervertebral disc showed efficient intra-operator repeatability. However, inter-operator variability was detected. This study led us to conclude that this variability was due to the low image quality rather than the human choice. The variation in the area of segmentation was under 8% for operators who received identical instructions (r_1 and r_2) and was far under those in the literature under similar conditions (42%) [36] [84]. Moreover, the average mad describing the relative distance between the segmenting curves was of 0.6 pixels (0.4mm). The selection of an outline rather than another shifted by one pixel in these low resolution images will significantly change the number of voxel segmented (up to 10% in the NP) which explains the majority of the variation observed. Increasing the image resolution could then allow a better inter-operator reproducibility and could produce a more detailed description of the MR signal intensity variations within the IVD.

MR low resolution images were the major limitations of this study. A slice thickness of 3mm represents 5% of the average width of a human lumbar disc and a gap of 3.6mm leads to a loss of 0.6mm at each slice. The total loss in the description of the IVD was between 7.2mm and 9mm of the whole disc, which represented a loss of 12% to 15% of the IVD MR intensity distribution. These losses of information, which did not affect the visual analysis, did not relate completely the 3D distribution of the MR signal intensity and then increased the variability of the results of the analysis. By imaging the whole IVD volume, a 3D acquisition could lead to more results for our analysis parameters. However, this technique cannot easily be used in clinical practice because of its duration, which creates too much discomfort for scoliotic patients.

Segmenting instructions allowed obtaining inter-operator reproducibility on the geometry of the segmentation. In the same way, segmentation instructions allowed to obtain inter-operator reproducibility on the distance d within the IVD and AF zones and on 15 MR intensity histogram analysis indices over a total of 24. However, the instructions on the intra-operator reproducibility had no effect in this study. Ultimately, automatic segmentation of the IVD based on graph cuts would ensure the total reproducibility of this method [5] [85].

For the first time, the influence of the normalization of the MR signal intensity on the parameters quantifying its 3D distribution has been shown. Results between control and pathologic subgroups are quite similar with both normalizations. Bone normalization was considered to provide more information than CSF normalization on the severity as it found more results than the CSF normalization (respectively 5 and 1 indices). Bone normalization also related significant variations between the scoliosis and the spondylolisthesis subgroups, whereas none was reported by the CSF normalization. Moreover, as MR intensities of bone tissue are known to reflect variations in bone properties which can be caused by spine pathologies such as scoliosis and as CSF is known to be a fluid of constant composition between patients [15, 16, 20] [22, 23, 103], we then concluded that bone normalization produces an index which jointly highlights IVD and bone health, whereas CSF normalization only suppresses the effect of the acquisition gain.

3.2.5. Conclusion

Here, we proposed a novel methodology to analyze the MRI signal intensity distribution within the intervertebral disc, and its application by one operator was validated. Segmenting instructions affected the results of inter-operator reproducibility. Moreover, there was an influence of different normalizations on the histogram analysis of the 3D MR signal intensity distribution.

Such MR signal intensity study has a great potential in the follow-up of spine pathologies and could help in the understanding of their evolution.

3.2.7. Figures



Figure 3-1 : Figure 1: Segmentation process in one slice. An IVD is selected from the whole spine sagittal slice of the clinical MR image(Left). This IVD is then semi-automatically segmented into three parts: IVD (Top right), AF (middle right) and NP (bottom right). As MR intensity is represented by greyscale integers between 0 (black) and 256 (white), each slice will create a 2D integer matrix. These segmentations are processed in every MR slice to create a 3D matrix of MR intensity distribution within the IVD.

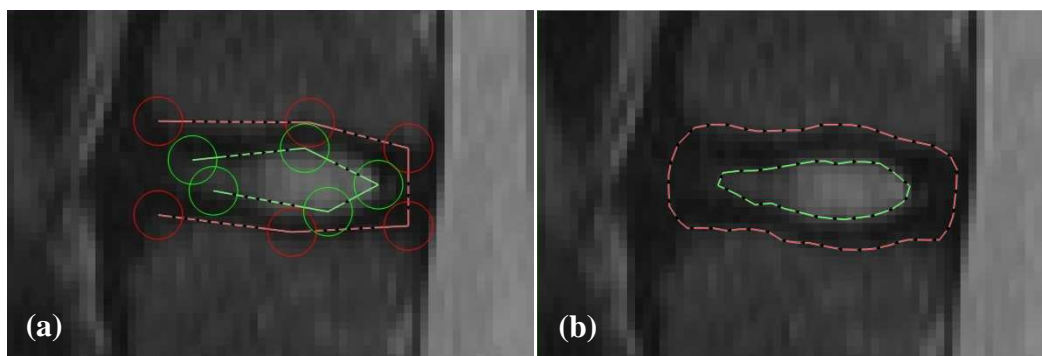


Figure 3-2 : Figure 2: Illustration of the segmentation of the IVD zone (Red) and the NP zone (Green). Manually selected points (a) are used by the software to compute the contour which is manually smoothed and can be manually rectified (b).

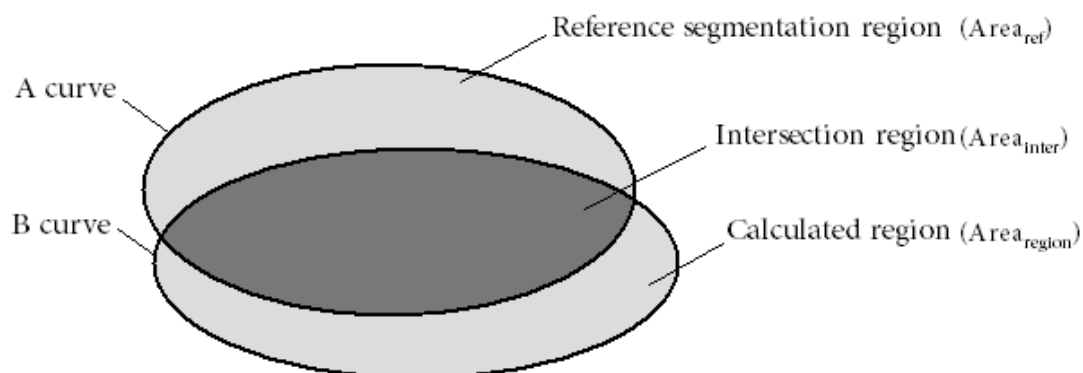


Figure 3-3 : Figure 3: Schematic description of the zones used to calculate ratio r_1 and r_2 and the mean absolute distance between segmentations. The reference segmentation region realized by the radiologist, the segmented region calculated and their intersection have respective areas of $Area_{ref}$, $Area_{region}$ and $Area_{inter}$. Segmented curves A and B are the contour of these regions.

3.2.8. References

- [1] R. S. Alomari, J. J. Corso, V. Chaudhary and G. Dhillon, "Automatic Diagnosis of Lumbar Disc Herniation with Shape and Appearance Features from MRI," *Medical Imaging 2010: Computer-Aided Diagnosis, 16-18 Feb. 2010*, vol. 7624, p. 76241A (9 pp.), 2010.
- [2] C. Aprill and N. Bogduk, "High-intensity zone: a diagnostic sign of painful lumbar disc on magnetic resonance imaging," *Br J Radiol*, vol. 65, pp. 361-9, May 1992.
- [3] P. F. Beattie, W. M. Brooks, J. M. Rothstein, W. L. Sibbitt, Jr., R. A. Robergs, T. MacLean and B. L. Hart, "Effect of lordosis on the position of the nucleus pulposus in supine subjects. A study using magnetic resonance imaging," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 19, pp. 2096-102, Sep 15 1994.
- [4] E. Been, L. Li, D. J. Hunter and L. Kalichman, "Geometry of the vertebral bodies and the intervertebral discs in lumbar segments adjacent to spondylolysis and spondylolisthesis: pilot study," *Eur Spine J*, Dec 23 2010.
- [5] I. Ben Ayed, K. Punithakumar, G. Garvin, W. Romano and S. Li, "Graph cuts with invariant object-interaction priors: application to intervertebral disc segmentation," *Inf Process Med Imaging*, vol. 22, pp. 221-32, 2011.
- [6] N. Boos, A. Wallin, T. Gbedegbegnon, M. Aebi and C. Boesch, "Quantitative MR imaging of lumbar intervertebral disks and vertebral bodies: influence of diurnal water content variations," *Radiology*, vol. 188, pp. 351-4, Aug 1993.
- [7] J. S. Brault, D. M. Driscoll, L. L. Laakso, R. E. Kappler, E. F. Allin and T. Glonek, "Quantification of lumbar intradiscal deformation during flexion and extension, by mathematical analysis of magnetic resonance imaging pixel intensity profiles," *Spine*, vol. 22, pp. 2066-2072, Sep 1997.
- [8] A. J. Fennell, A. P. Jones and D. W. L. Hukins, "Migration of the nucleus pulposus within the intervertebral disc during flexion and extension of the spine," *Spine*, vol. 21, pp. 2753-2757, Dec 1996.

- [9] M. J. Gibson, J. Buckley, R. Mawhinney, R. C. Mulholland and B. S. Worthington, "Magnetic resonance imaging and discography in the diagnosis of disc degeneration. A comparative study of 50 discs," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 68, pp. 369-73, May 1986.
- [10] R. Gunzburg, W. Hutton and R. Fraser, "Axial rotation of the lumbar spine and the effect of flexion. An in vitro and in vivo biomechanical study," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 16, pp. 22-8, Jan 1991.
- [11] B. A. Hargreaves, G. E. Gold, C. F. Beaulieu, S. S. Vasanaawala, D. G. Nishimura and J. M. Pauly, "Comparison of new sequences for high-resolution cartilage imaging," *Magn Reson Med*, vol. 49, pp. 700-9, Apr 2003.
- [12] T. P. Hedman and G. R. Fernie, "In vivo measurement of lumbar spinal creep in two seated postures using magnetic resonance imaging," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 20, pp. 178-83, Jan 15 1995.
- [13] D. Heric and B. Potocnik, "Image processing verification tool-IPVT," Proceedings of the 6th Nordic Signal Processing Symposium, NORSIG 2004, June 9, 2004 - June 11, 2004, vol. 46, pp. 13-16, 2004.
- [14] W. C. Horton and T. K. Daftari, "WHICH DISK AS VISUALIZED BY MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING IS ACTUALLY A SOURCE OF PAIN - A CORRELATION BETWEEN MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING AND DISCOGRAPHY," *Spine*, vol. 17, pp. S164-S171, Jun 1992.
- [15] L. Kerttula, M. Kurunlahti, J. Jauhiainen, A. Koivula, J. Oikarinen and O. Tervonen, "Apparent diffusion coefficients and T2 relaxation time measurements to evaluate disc degeneration. A quantitative MR study of young patients with previous vertebral fracture," *Acta Radiol*, vol. 42, pp. 585-91, Nov 2001.
- [16] L. I. Kerttula, W. S. Serlo, O. A. Tervonen, E. L. Paakko and H. V. Vanharanta, "Post-traumatic findings of the spine after earlier vertebral fracture in young patients: clinical and MRI study," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 25, pp. 1104-8, May 1 2000.

- [17] M. Kornberg, "Discography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of lumbar disc disruption," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 14, pp. 1368-72, Dec 1989.
- [18] A. D. LeBlanc, H. J. Evans, V. S. Schneider, R. E. Wendt, 3rd and T. D. Hedrick, "Changes in intervertebral disc cross-sectional area with bed rest and space flight," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 19, pp. 812-7, Apr 1 1994.
- [19] M. A. Linson and C. H. Crowe, "Comparison of magnetic resonance imaging and lumbar discography in the diagnosis of disc degeneration," *Clin Orthop Relat Res*, pp. 160-3, Jan 1990.
- [20] K. Luoma, T. Vehmas, M. Grönblad, L. Kerttula and E. Käpä, "MRI follow-up of subchondral signal abnormalities in a selected group of chronic low back pain patients," *European Spine Journal*, vol. 17, pp. 1300-1308, 2008.
- [21] J. A. Malko, W. C. Hutton and W. A. Fajman, "An in vivo magnetic resonance imaging study of changes in the volume (and fluid content) of the lumbar intervertebral discs during a simulated diurnal load cycle," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 24, pp. 1015-22, May 15 1999.
- [22] N. A. Matheijssen, L. H. Baur, J. H. Reiber, E. A. van der Velde, P. R. van Dijkman, R. J. van der Geest, A. de Roos and E. E. van der Wall, "Assessment of left ventricular volume and mass by cine magnetic resonance imaging in patients with anterior myocardial infarction intra-observer and inter-observer variability on contour detection," *Int J Card Imaging*, vol. 12, pp. 11-9, Mar 1996.
- [23] M. T. Modic, T. J. Masaryk, J. S. Ross and J. R. Carter, "Imaging of degenerative disk disease," *Radiology*, vol. 168, pp. 177-86, Jul 1988.
- [24] P. Omoumi, J. P. Metails, P. Bertrand and D. Alison, "Left and right ventricular volumetry and ejection fraction with MRI: segmentation criteria and interobserver reproducibility," *Journal De Radiologie*, vol. 91, pp. 769-778, Jul-Aug 2010.
- [25] O. L. Osti and R. D. Fraser, "MRI and discography of annular tears and intervertebral disc degeneration. A prospective clinical comparison," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 74, pp. 431-5, May 1992.

- [26] T. Papavassiliu, H. P. Kuhl, M. Schroder, T. Suselbeck, O. Bondarenko, C. K. Bohm, A. Beek, M. M. Hofman and A. C. van Rossum, "Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular MR imaging," *Radiology*, vol. 236, pp. 57-64, Jul 2005.
- [27] D. Perie and D. Curnier, "Effect of pathology type and severity on the distribution of MRI signal intensities within the degenerated nucleus pulposus: application to idiopathic scoliosis and spondylolisthesis," *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 11, p. 189, Aug 26 2010.
- [28] D. Perie, J. Sales de Gauzy, D. Curnier and M. C. Hobatho, "Intervertebral disc modeling using a MRI method: migration of the nucleus zone within scoliotic intervertebral discs," *Magn Reson Imaging*, vol. 19, pp. 1245-8, Nov 2001.
- [29] D. Renz, H. Hahn, P. Schmidt, J. Rexilius, M. Lentschig, A. Pfeil, D. Sauner, C. Fitzek, H. Mentzel, W. Kaiser, J. Reichenbach and J. Böttcher, "Accuracy and reproducibility of a novel semi-automatic segmentation technique for MR volumetry of the pituitary gland," *Neuroradiology*, vol. 53, p. 233, 2011.
- [30] J. S. Ross, M. T. Modic and T. J. Masaryk, "Tears of the anulus fibrosus: assessment with Gd-DTPA-enhanced MR imaging," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 10, pp. 1251-4, Nov-Dec 1989.
- [31] T. A. Schmidt, H. S. An, T. H. Lim, B. H. Nowicki and V. M. Haughton, "The stiffness of lumbar spinal motion segments with a high-intensity zone in the anulus fibrosus," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 23, pp. 2167-73, Oct 15 1998.
- [32] G. Schneiderman, B. Flannigan, S. Kingston, J. Thomas, W. H. Dillin and R. G. Watkins, "Magnetic resonance imaging in the diagnosis of disc degeneration: correlation with discography," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 12, pp. 276-81, Apr 1987.
- [33] L. A. Sether, S. Yu, V. M. Haughton and M. E. Fischer, "Intervertebral disk: normal age-related changes in MR signal intensity," *Radiology*, vol. 177, pp. 385-8, Nov 1990.
- [34] J. P. Thompson, R. H. Pearce, M. T. Schechter, M. E. Adams, I. K. Tsang and P. B. Bishop, "Preliminary evaluation of a scheme for grading the gross morphology of the human intervertebral disc," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 15, pp. 411-5, May 1990.

[35] P. Violas, E. Estivalezes, J. Briot, J. Sales de Gauzy and P. Swider, "Quantification of intervertebral disc volume properties below spine fusion, using magnetic resonance imaging, in adolescent idiopathic scoliosis surgery," *Spine*, vol. 32, pp. E405-12, Jul 1 2007.

[36] P. Violas, E. Estivalezes, A. Pedrono, J. S. de Gauzy, A. Sevely and P. Swider, "A method to investigate intervertebral disc morphology from MRI in early idiopathic scoliosis: a preliminary evaluation in a group of 14 patients," *Magn Reson Imaging*, vol. 23, pp. 475-9, Apr 2005.

[37] S. W. Yu, V. M. Haughton, L. A. Sether and M. Wagner, "Anulus fibrosus in bulging intervertebral disks," *Radiology*, vol. 169, pp. 761-3, Dec 1988.

CHAPITRE 4 : DISTRIBUTION DE SIGNAL IRM AU SEIN DU DISQUE INTERVERTÉBRAL COMME FACTEUR DESCRIPTIF DES DÉFORMATIONS RACHIDIENNES

4.1. Présentation de l'article 2

Le diagnostic clinique de la scoliose et du spondylolisthesis nécessite une part d'imagerie. Les indices d'analyse actuels permettant la gradation de ces pathologies tridimensionnelles sont bidimensionnels et ne permettent donc de refléter qu'une partie des variations morphologiques liées à celles-ci. Le DIV, tissu mou permettant la mobilité entre deux segments vertébraux, subit des modifications liées à ces pathologies de manière précoce.

L'IRM est une modalité permettant une observation tridimensionnelle des tissus. L'analyse du signal obtenu par cette technique d'imagerie permet d'obtenir des informations sur la géométrie, la biochimie et les propriétés mécaniques du DIV. Cependant, la littérature actuelle réalise des études principalement géométriques sur l'intensité de signal IRM.

Cet article intitulé « MRI signal distribution within the intervertebral disc as a descriptive factor of spine deformities » a été soumis pour publication à la revue Spine en octobre 2011. Il vise à démontrer que le DIV subit des variations morphologiques spécifiques aux pathologies rachidiennes et à leurs sévérités. La méthodologie de cet article utilise les outils développés et validés lors de l'article précédent. La contribution du premier auteur à la préparation et à la rédaction de l'article est évaluée à 90%.

4.2. Article n°2 : MRI signal distribution within the intervertebral disc as a descriptive factor of spinal deformities

Title page

MRI signal distribution within the intervertebral disc as a descriptive factor of spinal deformities

Julien Gervais ^{1,2}, Delphine Périé D.Sc. ^{1,2}, Carl-Eric Aubin Ph.D., P.Eng^{1,2}, Stefan Parent, M.D., Ph.D. ², Hubert Labelle, M.D. ²

¹ Dept. of Mechanical Engineering, École Polytechnique, P.O. Box 6097, Downtown Station, Montreal, Qc, Canada H3C 3A7.

² Research Centre, Sainte-Justine University Hospital Centre, Montreal, Quebec, Canada.

Corresponding author

Delphine Périé D.Sc., Assistant Professor

Dept. Mechanical Engineering

P.O. Box 6079, Station “Centre-ville,”

Montreal, QC, H3C 3A7, Canada

Phone: 514-340-4711, extension 4437

Fax: 514-340-5867

delphine.perie@polymtl.ca

Sources of support

Funded by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada, the Foundation of Stars and the Foundation CHU Sainte-Justine, the Groupe de Recherche en Sciences et Technologies Biomédicales (GRSTB), the Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ), and by the Foundation of École Polytechnique.

Acknowledgement

We would like to thank Dr Marie-Claude Miron MD, Mohamed Aissiou, Dr Gilles Beaudoin PhD, Dr Sylvain Deschênes PhD and Julie Joncas for their contribution to this study.

Structured abstract

Study Design: Retrospective study of the variation of the magnetic resonance imaging (MRI) signal intensity and the volume of the intervertebral discs (IVD) in the lumbar spine in adolescent idiopathic scoliosis and spondylolisthesis of different severities.

Objective: Develop new tools to analyze the 3D distribution of the MRI signal intensity within the IVDs and evaluate their sensitivity between spine deformities and severities.

Summary of Background Data: Early stages of spine deformities entail changes in the IVD structure and biochemistry. However, the MRI signal intensity was not exploited so far to analyze such changes.

Methods: A retrospective study was realized on 79 MR imaged pediatric subjects (32 scoliosis, 32 spondylolisthesis and 15 controls) that were separated into two severity groups (Low: Cobb angle $\leq 50^\circ$ or Meyerding grades I and II ; High: Cobb $> 50^\circ$ or grades III, IV and V). IVDs were selected on T2-weighted images (TE=121-126ms, TR=3200-3690ms). Gaussian distribution of the MRI signal intensity was analyzed by normalized histograms. The center weighted by the MRI intensity within the IVD and the volume ratio of the NP within the total IVD were computed. Difference between pathology and severity groups was assessed using one- and two-way ANOVAs.

Results: There were significant ($p < 0.05$) variations of indices between scoliosis, spondylolithesis and control groups (35 indices) and between low and high severity groups (7 indices).

Conclusions: The newly developed MRI parameters allowed quantitative analysis of spinal deformities involved in scoliosis and spondylolisthesis of different severities.

Key-words: MRI, signal intensity, scoliosis, spondylolisthesis, intervertebral disc, image analysis.

Key points

An innovative method was developed to analyze the geometrical and Gaussian distribution of the MR signal intensity within the IVD in clinical T2-weighted MR images.

Variations in the distribution of the MRI signal intensity within the intervertebral disc were detected between scoliosis, spondylolisthesis and control patients by 35 indices.

Variations in the distribution of the MRI signal intensity within the intervertebral disc were detected between low and high severity patients by 7 indices.

Mini Abstract/précis

A retrospective study was performed on 79 subjects who underwent a T2-weighted MRI acquisition. Normalized histograms, weighted centers and volumes from these images allowed the characterization and differentiation of pathologic changes in the IVD between controls, AIS and spondylolisthesis of different severities.

4.2.1. Introduction:

Spinal deformities such as scoliosis and spondylolisthesis affect both the structural and the biochemical composition of the intervertebral disk (IVD) (5, 10) [15, 39] and lead to its degeneration. Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) is marked by a wedging of the IVD linked with a displacement of the nucleus pulposus (NP) and changes in the glycosaminoglycan and water content repartition (15, 26, 29, 30) [34, 37, 41, 106]. Spondylolisthesis is characterized by loss of IVD height (6) [10] and most of the time a disc degeneration (7) [107]. Current radiologic measurements for AIS and spondylolisthesis are the Cobb angles and the Meyerding grades, respectively. However, they are 2D measurements of 3D spinal deformities and in addition they do not provide information on the biological and phenotypical aspects of the pathological discs.

Magnetic resonance imaging (MRI) can be a powerful tool for diagnosis of spine pathologies and it can potentially help to monitor spine pathologies progression *in vivo* (8, 19, 21) [7, 21, 51]. For instance, MRI gives reliable non-invasive 3D images of the IVD (27) [32] allowing longitudinal follow-up studies in spine pathologies and T2-weighted images is used to assess the IVD degeneration (2, 19, 27) [21, 32, 108]. Analysis of T2-weighted images can help to detect early signs of disc degeneration (29, 32) [106, 109] but the current clinical use of T2-weighted images is for the detection of late stages of the spine pathologies (27) [32].

Recent studies further exploited MRI in the spine field with automated diagnosis. Disc herniation was evaluated with high precision of prediction (specificity 99%, sensitivity 93%) (1, 14) [4, 110]. These studies were based on active shape modeling (2D), classifiers (2D) and histograms (2D/3D), which were also used as research tools for automated diagnosis of other diseases such as liver metastases (28) [5] or myocardial fibrosis by shape recognition and histogram analysis (9) [87].

The distribution of the MRI signal intensity within the IVD in T2-weighted images depends on the spinal pathology and on its severity, and consequently has the potential to provide essential information on spine pathologies that could not be appreciated by direct visual observation as currently in clinics (24) [50]. Therefore, this study aims to develop new tools to analyze the 3D distribution of the MR signal intensity within the IVD and to evaluate their sensitivity to different spinal deformities (scoliosis or spondylolisthesis) and severities.

4.2.2. Materials and methods:

4.2.2.1. Subjects and Image selection:

Seventy-nine subjects (32 with scoliosis ($10^\circ \leq \text{Cobb Angle} \leq 90^\circ$), 32 with spondylolisthesis (Meyerding grade I to V), 14 with herniated IVD and 1 healthy subject) with an average age of 15.1 (range, 8-19.8) were selected from a clinical database of patient's images. The selected cases presented no other pathologies such as severe discopathies, herniation over the lumbar discs, no treatments prior to the MRI acquisition and/or artifacts in the images. The subjects were divided into 3 groups: scoliosis, spondylolisthesis and controls (healthy subject and non-afflicted IVD from herniated patients). Scoliosis and spondylolisthesis groups were further divided into subgroups based on the severity of the deformity. Low severity group included scoliosis subjects with a Cobb Angle strictly greater than 50° and spondylolisthesis subjects with a Meyerding Grade greater than or equal to III. There was no correlation between the distribution of the morphological parameters (Table 1) and the classification of the groups. Each severity group was composed of 16 patients. Each participating subject or in the case of minors, their legal guardian, gave informed consent. The research protocol was approved by the research ethics committee of our institutions. MR images (Fig.1.a) were performed on a 1.5T system (Siemens Medical Solutions) using a sagittal turbo spin echo T2-weighted sequence (slice thickness 3mm, gap 3.6mm, field of view of 350*350mm, matrix size of 512*512, TE = 121-126 ms and TR = 3200-3690 ms).

4.2.2.2. IVD selection and segmentation:

For the two scoliosis subgroups, the disc under the apical vertebra of the lumbar curve was selected. For spondylolisthesis cases, the IVD (L4/L5) just above the pathological disc was selected, as high grades (IV & V) deformation of L5-S1 IVD gives unreliable MR signal intensity. For the control group, healthy IVD (L4/L5 or L2/L3) was selected.

Segmentation of the IVD was semi-automatically performed for each 2D slice of the rectangular zone selection using Slice-O-Matic (Tomovision, Magog (QC), Canada). This segmentation was realized for three zones: IVD, NP and Annulus fibrosus (AF) (Fig.1.c.). These zones were organized in a 3D matrix (MatLab, Mathworks, Naticks (MA), USA) (Fig.1.b.).

4.2.2.3. Image analysis:

The Gaussian distribution of the histogram of the MR intensities for the IVD, NP and AF was analyzed. Two-step normalization was done in order to minimize the discrepancy between the subjects and acquisition techniques. First, each voxel was set to a fraction of the IVD's volume to normalize the count of voxels between patients' histograms due to the variable disc sizes and image resolution between subjects. Then, MR intensity values were divided by normalizing intensities to minimize the variability due to variable patients' morphologies, variable MR acquisition gain and slightly variable TR and TE parameters. Two different normalizing intensities were tested: the mean cerebrospinal fluid (CSF) intensity, which is known for its constant chemical composition and which is already used in the literature to normalize MR intensities (12, 13, 17) [22, 23, 103], and the mean cancellous bone intensity of the above vertebra.

A histogram analysis was done over Gaussian distribution parameters. The following indices were computed: the standard deviation (std), the standard error (std error), the median value, the sum of squared values (SumSquares), the 75th percentile (75%), the maximal voxel count in an intensity interval (max), the Skewness (index on the symmetry of the Gaussian distribution of the histogram) and the Kolmogorov-Smirnov distance (KS-Dist) (maximum cumulative distance between the histogram distribution, and the Gaussian distribution of intensity data).

The volume ratio was computed as the ratio between the number of voxels within the segmented NP 3D matrix (N_{NP}) and the number of those within the segmented IVD 3D matrix (N_{IVD}) as described by Violas et al. (31) [63].

The center of intensity (W) was adapted from Périé et al. (25) [11]. It was defined as a tridimensional point which position was weighted by the MR intensity in each IVD, NP and AF zones (Fig.2) and calculated as follow:

$$W(x, y, z) = \frac{\sum_{i=1}^n I_i(x_i, y_i, z_i) P_i(x_i, y_i, z_i)}{\sum_{i=1}^n I_i(x_i, y_i, z_i)}$$

where I is the MR signal intensity at the space position P described using x , y , and z coordinates in the local coordinate system of each disc and n is the total number of points in the segmentation.

The normalized distance (d) between the center of intensity W and the geometric center (G) of the IVD, which allows minimizing the effects of the variable IVD sizes and different local coordinate systems of each disc between subjects on the result, was calculated as follow:

$$d = \frac{|W(x, y, z) - G(x, y, z)|}{N}$$

where N is the total number of voxels in the studied zone. This index represents an undirected translation in the IVD morphology from an ideally symmetric disc to a pathologic disc.

4.2.2.4. Statistical analysis:

Statistical analyses were performed using SIGMAPLOT 11.0 (Systat software Inc., San Jose, CA, USA). Differences between the scoliosis, spondylolisthesis and control groups were investigated using a one-way ANOVA for normally distributed, equal variance data. Kruskal-Wallis ANOVA and Dunn's method of comparison were used for non-normal distributions. Differences between severity (low and high) and pathologic groups (Scoliosis and spondylolisthesis) were investigated using a two-way ANOVA for normally distributed, equal variance data. ANOVA on ranks with manual rank ordering was used for non-normal distributions.

The distribution of the morphological parameters within the groups (Table 1) was unbiased and considered to have a negligible effect on the data.

4.2.3. Results:

The CSF normalized histogram of IVD, AF and NP zones between control, scoliosis and spondylolisthesis subjects was first compared (Fig 3a). In the AF zone, significant differences in the std, std error, 75% and KS-Dist between both the control group and the groups with spinal deformity (one-way ANOVA, Table 2) were found. The KS-Dist was significantly larger in low severity than in high severity group (two-way ANOVA, Table 2). In the NP zone, significant differences in the std, std error and KS-Dist between control and scoliotic subjects (one-way

ANOVA, Table 2) were found. However, no significant differences were observed between the scoliosis and the spondylolisthesis groups, and no significant differences were observed within the IVD zone for all the parameters between the groups.

The Bone normalized histogram of the IVD, AF and NP zones between control, scoliosis and spondylolisthesis subjects was then compared (Fig.3.b.). In the AF zone, significant differences in the std, std error, Max, median 75% and KS-Dist between both the control and the groups with spinal deformity (one-way ANOVA, Table 2) were found. Significant differences in the skewness between the severity groups (two-way ANOVA, Table 2) were also noted. In the NP zone, significant difference in the KS-Dist between the control and the scoliotic groups were observed (one-way ANOVA, Table 2). Similarly, in the IVD zone, the KS-Dist was significantly bigger for scoliosis than spondylolisthesis subjects (one-way ANOVA, Table 2). Significant differences in the std, std error, skewness and SumSquare between severity groups (two-way ANOVA, Table 2) was also found. No significant differences were detected between each of the parameters in the three different zones (AF, NP and IVD). The mean bone intensity was not influenced by neither the pathology nor the severity (two-way ANOVA, respectively $p=0.188$ and $p=0.725$). On the contrary, the mean CSF intensity was highly influenced by both the pathology and the severity (two-way ANOVA, respectively $p=0.020$ and $p=0.037$). However, the ratio of the bone mean intensity divided by the CSF mean intensity was not linked to the pathology nor its severity (two-way ANOVA, respectively $p=0.421$ and $p=0.103$), suggesting a change of the MR acquisition gain due to the pathology and to its severity.

A significant decrease greater than 17% (Table 3) of the volume ratio V was observed between control and pathologic groups (one-way ANOVA, $p \leq 0.001$, Table 4). However, no significant differences were observed between the scoliosis and the spondylolisthesis groups, and between the severity groups. In the AF, NP and IVD zones, an increase of 50% (Table 5) in the distance d between the control and the scoliosis groups was found to be highly significant (two-way ANOVA, $p \leq 0.001$, Table 4). Highly significant differences in the distance between the scoliosis and the spondylolisthesis groups were also detected (two-way ANOVA, $p \leq 0.001$, Table 4). Similarly, significant differences in this distance between severity groups in the NP zone was found (two-way ANOVA, $p=0.048$, Table 4). However, no significant differences were found between the control and the spondylolisthesis groups in any zone.

4.2.4. Discussion:

The results revealed a variation of the MR signal intensity within the IVD zone which was different between spine pathologies and their severities (Fig.4). Each parameter presented in this study allowed to detect changes induced in the IVD by spinal deformities. The results highlighted the following links between MR signal intensity and morphologic variations of the IVD. The standard deviation represents the width of the Gaussian peak and rises with increasing severity, which represented a decrease for the transition sharpness between the AF and NP, and morphologically the degeneration of the inner AF and NP. The sum of square showed the loss of the high white intensities values within the IVD and rose with increasing severity, which represented the loss of the healthy NP and inner-AF and thus was likely to reflect their degeneration. The Skewness detected the loss of inner AF intensities and rose with increasing severity, which represented the structural degeneration of the AF. The KS-Dist detected the original slope of the curve as well as the loss of high AF and IVD intensities. It was greater for scoliotic than for spondylolisthesis patients and decreases with increasing severity. It gave essential information on the structural degeneration of the IVD with a loss of the original morphologic equilibrium. The maximum, the median and the 75th percentile likely illustrated the homogeneity of the IVD tissues given by the concentration of the total MR intensity data around a few number of intensities. The more homogeneous the IVD, the more degenerated it was. This degeneration reflected a loss of the collagen matrix integrity in the NP and a diffusion of the molecules such as proteoglycans, leading to a loss of osmotic pressure and of disc hydration. The standard error represented the variation of the mean value between the perfect Gaussian and the obtained distribution and rose with increasing severities, which represented a decrease of the IVD's hydration on T2-weighted images. The volume ratio directly reflected the fraction of NP within the IVD, which is known to decrease with the severity of the IVD's degeneration.

The results were consistent with those in the literature for pathologic IVD (mean volume of the ratio NP/IVD=24%) (31) [63]. Volume ratio was higher for the control than for the pathologic group as expected. This index detected the loss of the NP volume within the pathologic discs. Contrary to the 2D DX tested by Perie et al. (25) [11], the 3D index d showed significant differences due to the pathology and to its severity. This index related the geometric intensity distribution variations and thus expressed structural and composition changes in the IVD, AF and

NP. It detected the asymmetry in the IVD and described the tridimensional geometry of the disc degeneration. A clinical longitudinal follow-up of these indices would lead to a better understanding of the various IVD degeneration processes caused by spinal deformities. It is believed to have potential in providing critical information on the evolution of the spinal pathologies, and of the treatment.

Normalizations were based on CSF and bone tissues MR signal intensity. Because of its constant composition between patients, the CSF normalization suppresses the acquisition gain from the signal intensity. Because bone tissues are known to remodel with spine pathologies, the bone normalization evaluated bone health and suppressed the acquisition gain at the same time. Based on the highly significant differences between groups from this study, we concluded that CSF normalization was able to detect differences between healthy and pathologic IVD whereas bone normalization detected more differences between the severities of these pathologies. The bone normalization was able to reflect both the bone and IVD health. This particularity allowed finding differences between the two severity groups.

Each patient group was created to separate the surgical cases from the non-surgical cases. However, distribution of the age, height, weight, Body Mass Index (BMI) and MRI acquisition time of the patients in each group was heterogeneous. Such parameters are known to influence the MR signal intensity because of physiologic variations during growth peak and diurnal changes within the IVD (12, 16) [13, 22]. As no significant differences in the distribution of these parameters were found between each group, their effect was neglected.

Segmentations of the IVD, NP and AF zones were processed semi-automatically. Although user's interpretation of the IVD zones could lead to variations in the results, a reproducibility study proved that intra-operator variability was negligible. Segmentations used in this study provided reliable analysis results.

The clinical relevance of these findings is potentially very high. For example, quantitative analysis of the apical disc in scoliosis may help predict curve progression in primary or secondary scoliotic curves, by indicating the level of discal abnormalities and degeneration. Likewise, it may help surgical decision making in L5-S1 spondylolisthesis by revealing evidence

of disc degeneration above the affected level, and help surgeons to decide if the level above the spondylolisthesis should or should not be included in the fusion levels.

Although this study used full-spine T2-weighted images with low resolution, changes in the disc content and morphology due to the spine pathology and to its severity were detected. Images with enhanced resolution could lead to the discovery of more significant indices describing scoliosis and spondylolisthesis. Moreover, quantitative MRI is known to provide information on mechanical, structural and biochemical properties of the IVD (3, 4, 22, 23) [33, 78, 89, 111] and could lead to new indices reflecting more aspects of the changes induced in the IVD by spine pathologies.

4.2.5. Conclusion:

This study proved that changes in the IVD can be detected between the spinal deformities and their severities with specific indices studying the signal intensity of T2-weighted MR images. A toolbox of complementary indices was developed to describe the changes in the composition and morphology within the intervertebral disc.

Next step of this work would be to develop a MRI protocol for IVD acquisition applicable in the clinical world to realize automated diagnosis of spine pathologies by using complementary data extracted from quantitative MRI parameters. This protocol should take into account a longitudinal follow-up in order to detect any precursor index of the evolution of spine pathologies.

4.2.6. Tables

Table 4.1 : Table 1: Factors of variation for the MRI signal intensity: Patient Morphology and scanning time of the day.

Factors of variation in the MRI signal intensity					
Patient	Mean	Median	Std	Min	Max
Age (years)	15.1	14.8	2.3	8.0	19.8
Height (cm)	161.0	161.7	12.2	108.3	181.6
Weight (kg)	56.3	56.8	13.4	18.3	99.2
BMI	21.5	21.0	4.1	13.0	36.0
MRI acquisition hour	12:10	13:26	2:45	7:40	18:00

Table 4.3 : Table 3: Variation values of the volume ratio NP/IVD with the studied pathology and their severities. These differences are considered as highly significant ($p \leq 0.001$).

Volume ratio NP/IVD

Group	Severity	Mean value	Std
Scoliosis	Low	18.9%	3.4%
	High	19.9%	5.0%
Spondylolisthesis	Low	22.2%	3.6%
	High	18.0%	4.8%
Control		27.0%	6.3%

Table 4.4 : Table 4: Summary of the significant differences on the distance d and volume ratio V between pathology and severity groups. Results were considered significant (*) for $p < 0.05$ and highly significant (**) for $p \leq 0.001$.

Control vs. Scoliosis		
	Part	Significance
Distance d	IVD	**
	AF	**
	NP	**
Volume Ratio V		**
Control Spondylolisthesis	vs.	
Control vs. Scoliosis		
	Part	Significance
Volume Ratio		**
Scoliosis Spondylolisthesis	vs.	
Control vs. Scoliosis		
	Part	Significance
Distance d	IVD	**
	AF	**
	NP	**
Severity Low vs. High		
	Part	Significance
Distance d	NP	* (0.048)

Table 4.5 : Table 5: Variations values of the distance d between the pathology groups and the severity groups. These differences are considered as highly significant ($p \leq 0.001$) between pathologies.

Distance d in the IVD

Pathology	Severity	Mean value	Std
Scoliosis	Low	0,50	0,28
	High	0,50	0,17
Spondylolisthesis	Low	0,12	0,09
	High	0,16	0,10
Control		0,22	0,11

Distance d in the AF

Pathology	Severity	Mean value	Std
Scoliosis	Low	0,52	0,28
	High	0,50	0,22
Spondylolisthesis	Low	0,28	0,12
	High	0,35	0,28
Control		0,20	0,06

Distance d in the NP

Pathology	Severity	Mean value	Std
Scoliosis	Low	1,86	1,43
	High	2,01	1,12
Spondylolisthesis	Low	0,80	0,56
	High	1,41	0,91
Control		0,95	0,52

4.2.7. Figures

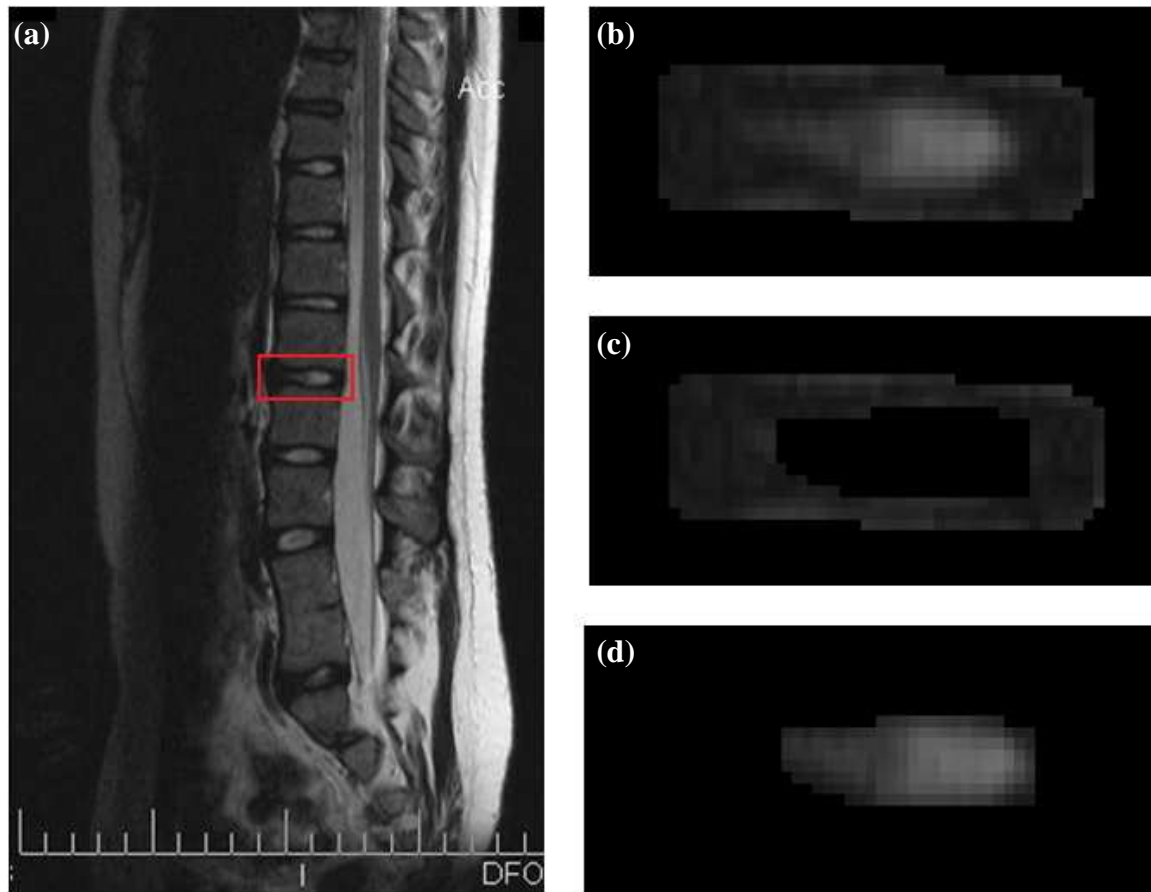


Figure 4-1 : Fig.1: Segmentation process of one slice. An IVD is selected from a sagittal slice of the whole spine (Left). This IVD is then semi-automatically segmented into three parts: IVD (Top right), AF (middle right) and NP (bottom right). As MR intensity is represented by greyscale integers between 0 (black) and 256 (white), each slice will create a 2D integer matrix. These segmentations are processed in every MR slice to create a 3D matrix of MR intensity distribution within the IVD.

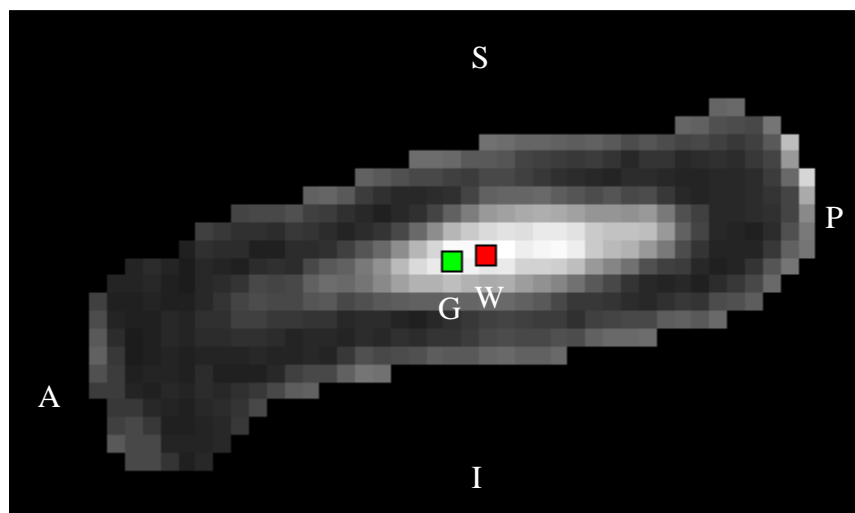


Figure 4-2 : Fig. 2: 2D projection of the 3D distance between the geometric center (G) and the MRI intensity weighted center (W) in a spondylolisthesis patient's IVD.

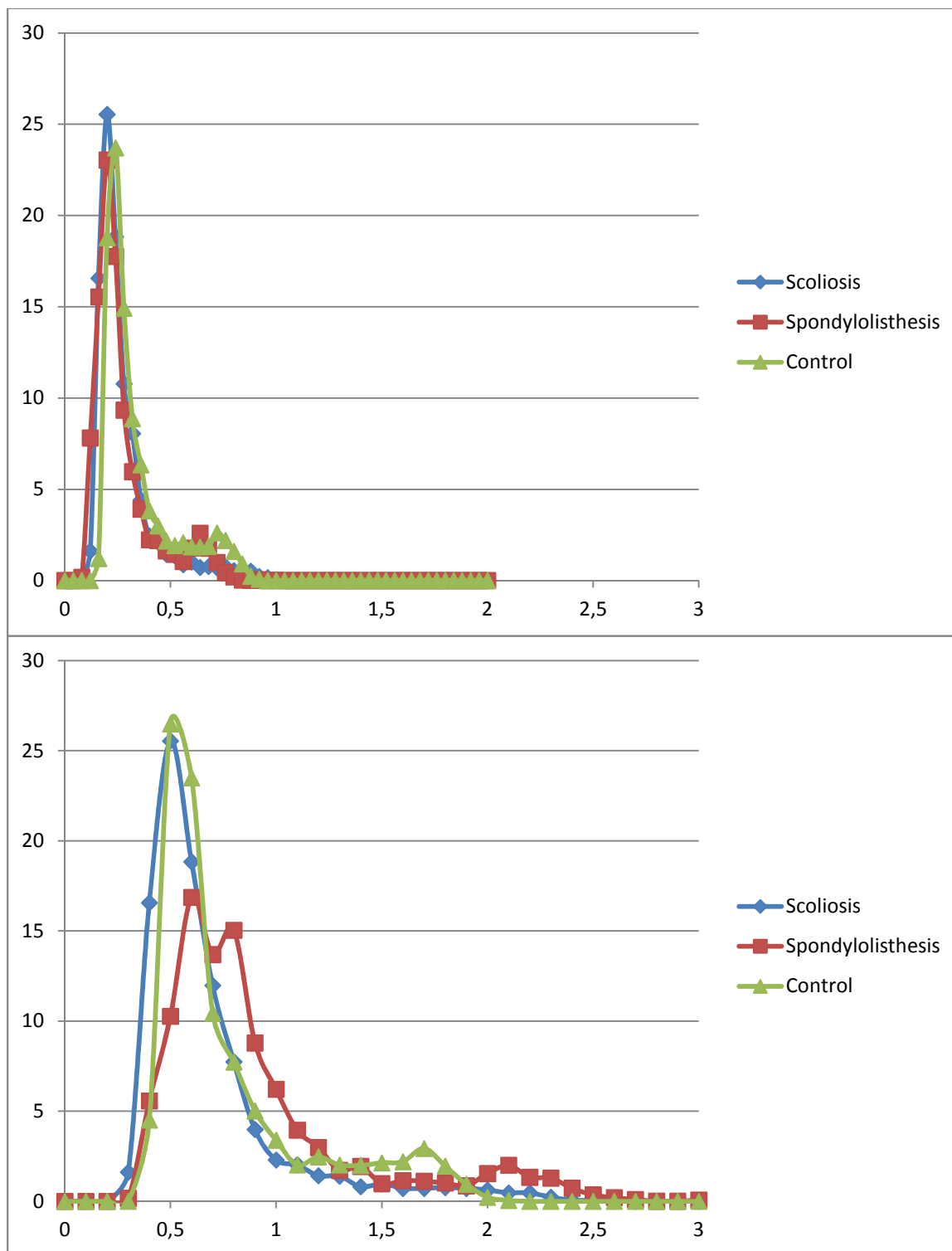


Figure 4-3 : Fig. 3: Comparative MRI signal intensity histogram in the IVD between pathologies. Normalization using the average value of the CSF intensity and using the average value of the cancellous bone are respectively illustrated in figures (a) and (b).

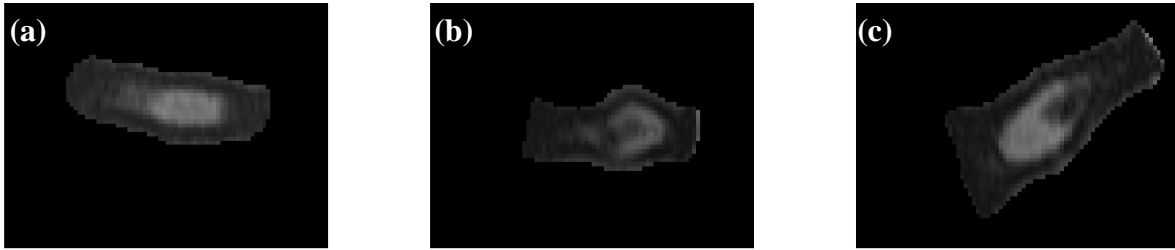


Figure 4-4 : Fig. 4: Segmented IVDs for control (a), scoliosis (b) and spondylolisthesis (c).

4.2.8. References

1. Alomari RS, Corso JJ, Chaudhary V, Dhillon G, editors. Automatic Diagnosis of Lumbar Disc Herniation with Shape and Appearance Features from MRI. Medical Imaging 2010: Computer-Aided Diagnosis, 16-18 Feb 2010; 2010; USA: SPIE - The International Society for Optical Engineering.
2. Antoniou J, Pike GB, Steffen T, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in the assessment of degenerative disc disease. *Magn Reson Med*. 1998;40(6):900-7.
3. Benneker LM, Heini PF, Anderson SE, Alini M, Ito K. Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration. *Eur Spine J*. 2005;14(1):27-35.
4. Boos N, Boesch C. QUANTITATIVE MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING OF THE LUMBAR SPINE - POTENTIAL FOR INVESTIGATIONS OF WATER-CONTENT AND BIOCHEMICAL-COMPOSITION. *Spine*. 1995;20(21):2358-65.
5. Bushell GR, Ghosh P, Taylor TK, Sutherland JM. The collagen of the intervertebral disc in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1979;61-B(4):501-8.
6. Chen IR, Wei TS. Disc height and lumbar index as independent predictors of degenerative spondylolisthesis in middle-aged women with low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(13):1402-9.
7. Dai LY. Disc degeneration in patients with lumbar spondylolysis. *J Spinal Disord*. 2000;13(6):478-86.
8. Endean A, Palmer KT, Coggon D. Potential of Magnetic Resonance Imaging Findings to Refine Case Definition for Mechanical Low Back Pain in Epidemiological Studies: A Systematic Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010.
9. Freiman M, Edrei Y, Gross E, Joskowicz L, Abramovitch R, editors. Liver metastasis early detection using fMRI based statistical model 2008; Piscataway, NJ, USA: IEEE.
10. Jongeleenen CMJ. Biomechanics in the intervertebral disc : A literature review. *BMTE* 0618. 2006:24.
11. Kalichman L, Kim DH, Li L, Guermazi A, Berkin V, Hunter DJ. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(2):199-205.
12. Kerttula L, Kurunlahti M, Jauhiainen J, Koivula A, Oikarinen J, Tervonen O. Apparent diffusion coefficients and T2 relaxation time measurements to evaluate disc degeneration. A quantitative MR study of young patients with previous vertebral fracture. *Acta Radiol*. 2001;42(6):585-91.
13. Kerttula LI, Serlo WS, Tervonen OA, Paakko EL, Vanharanta HV. Post-traumatic findings of the spine after earlier vertebral fracture in young patients: clinical and MRI study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(9):1104-8.

14. Koh J, Chaudhary V, Dhillon G, editors. Diagnosis of Disc Herniation Based on Classifiers and Features Generated from Spine MR Images. Medical Imaging 2010: Computer-Aided Diagnosis, 16-18 Feb 2010; 2010; USA: SPIE - The International Society for Optical Engineering.
15. Kouwenhoven JWM, Castelein RM. The Pathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis Review of the Literature. *Spine*. 2008;33(26):2898-908.
16. Ludescher B, Effelsberg J, Martirosian P, et al. T2- and diffusion-maps reveal diurnal changes of intervertebral disc composition: an in vivo MRI study at 1.5 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(1):252-7.
17. Luoma K, Vehmas T, Grönblad M, Kerttula L, Käpä E. MRI follow-up of subchondral signal abnormalities in a selected group of chronic low back pain patients. *European Spine Journal*. 2008;17(10):1300-8.
18. MacMahon PJ, Taylor DH, Duke D, Brennan DD, Eustace SJ. Disc displacement patterns in lumbar anterior spondylolisthesis: Contribution to foraminal stenosis. *Eur J Radiol*. 2009;70(1):149-54.
19. Majumdar S. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the intervertebral disc. *NMR Biomed*. 2006;19:894-904.
20. Moreau A, Akoume Ndong MY, Azeddine B, et al. Molecular and genetic aspects of idiopathic scoliosis. Blood test for idiopathic scoliosis. *Orthopade*. 2009;38(2):114-6, 8-21.
21. Mwale F, Iatridis JC, Antoniou J. Quantitative MRI as a diagnostic tool of intervertebral disc matrix composition and integrity. *Eur Spine J*. 2008;17 Suppl 4:432-40.
22. Nguyen AM, Johannessen W, Yoder JH, et al. Noninvasive quantification of human nucleus pulposus pressure with use of T1rho-weighted magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(4):796-802.
23. O'Connell GD, Johannessen W, Vresilovic EJ, Elliott DM. Human internal disc strains in axial compression measured noninvasively using magnetic resonance imaging. *Spine*. 2007;32(25):2860-8.
24. Patriarche J, Erickson B. Part 2. Automated Change Detection and Characterization Applied to Serial MR of Brain Tumors may Detect Progression Earlier than Human Experts. *Journal of Digital Imaging*. 2007;20(4):321-8.
25. Perie D, Curnier D. Effect of pathology type and severity on the distribution of MRI signal intensities within the degenerated nucleus pulposus: application to idiopathic scoliosis and spondylolisthesis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11(1):189.
26. Perie D, Sales de Gauzy J, Curnier D, Hobatho MC. Intervertebral disc modeling using a MRI method: migration of the nucleus zone within scoliotic intervertebral discs. *Magn Reson Imaging*. 2001;19(9):1245-8.

27. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(17):1873-8.
28. Positano V, Brotini L, Aquaro G, et al., editors. Automatic assessment of myocardial fibrosis by delayed enhanced magnetic resonance imaging 2008; Piscataway, NJ, USA: IEEE.
29. Schlenzka D, Poussa M, Seitsalo S, Osterman K. Intervertebral disc changes in adolescents with isthmic spondylolisthesis. *J Spinal Disord*. 1991;4(3):344-52.
30. Urban MR, Fairbank JCT, Bibby SRS, Urban JPG. Intervertebral disc composition in neuromuscular scoliosis - Changes in cell density and glycosaminoglycan concentration at the curve apex. *Spine*. 2001;26(6):610-7.
31. Violas P, Estivalezes E, Briot J, Sales de Gauzy J, Swider P. Quantification of intervertebral disc volume properties below spine fusion, using magnetic resonance imaging, in adolescent idiopathic scoliosis surgery. *Spine*. 2007;32(15):E405-12.
32. Wang C, Auerbach JD, Witschey WR, Balderston RA, Reddy R, Borthakur A. Advances in Magnetic Resonance Imaging for the assessment of degenerative disc disease of the lumbar spine. *Semin Spine Surg*. 2007;19(2):65-71.

CHAPITRE 5 : DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette étude a permis de développer et tester des outils d'analyse de signal IRM au sein du disque intervertébral (DIV). Ces outils ont permis de détecter des variations de signal IRM entre des disques pathologiques et sains ainsi qu'entre des disques à différentes sévérités pathologiques. Ils ont donc prouvé que l'intensité de signal IRM au sein d'images cliniques pondérées en T2 est sensible à la pathologie rachidienne et à sa sévérité, et ont alors prouvé la pertinence de notre hypothèse. Ces indices reflètent la géométrie et la biochimie interne au DIV et permettent d'observer les dégénérescences discales spécifiques aux pathologies rachidiennes ainsi que d'effectuer un suivi temporel de l'évolution des pathologies discales et rachidiennes au cours du temps. L'étude a été validée par une étude complémentaire concernant le critère de variation principal : la segmentation du disque intervertébral. La segmentation de l'ensemble des patients par le même opérateur permet une sélection fiable mais la faible qualité des images ne permet malheureusement pas d'application clinique directe. Cette méthode reste très satisfaisante dans la mesure où aucune méthode de segmentation du DIV n'a été décrite comme standard dans la littérature. Malgré tout, des études récentes proposent des résultats prometteurs de segmentation automatique du DIV [85, 112].

Pour des raisons d'optimisation de puissance statistique, l'étude a dû sélectionner un nombre maximal de patients au sein d'une base de données réduite. En effet, pour des raisons de coûts et de délais, l'IRM n'est prescrite qu'à une partie des patients traités au CHU Sainte-Justine et principalement aux patients pathologiques à sévérité élevée. Des concessions ont dues être faites au niveau des critères d'inclusion au niveau des paramètres morphologiques (prenant en compte l'ensemble des étapes de la croissance adolescente) et des paramètres IRM (acceptant de légères variations de TR et de TE). Comme exprimé dans le second article, l'IRM est soumise à de nombreux facteurs de variabilité tels que les critères morphologiques du patient, le gain d'acquisition de l'imageur ou encore l'heure de la journée à laquelle cette dernière a lieu. La distribution aléatoire de ces paramètres de variation permet de les supposer moyennés sur l'ensemble des groupes.

Le choix des groupes s'est porté sur deux pathologies, la scoliose et le spondylolisthésis qui sont deux des pathologies rachidiennes les plus courantes à l'adolescence. Les patients présentant simultanément les deux pathologies ont été exclus de l'étude afin d'obtenir des résultats non

biaisés et bien différenciés selon le groupe pathologique. Malgré tout, la sévérité de ces pathologies a été jugée selon des échelles linéaires (Angle de Cobb en degré et Grade de Meyerding de I à V) présentant des imprécisions dues aux interprétations personnelles de chaque radiologue. La séparation qui se base sur un critère fixe (Angle de Cobb à 50° et Grade de Meyerding II vs. III) engendre une séparation artificielle des groupes de sévérité pour un nombre non négligeable de patients proches de leurs séparations (16 patients possédant un angle de Cobb compris entre 45° et 55° et 18 patients avec un grade de Meyerding II ou III). Ce fait peut être responsable d'une baisse de la puissance statistique. De plus, il est reconnu que l'IRM est une modalité d'imagerie clinique précise pour observer de fortes variations mais qui est remise en question du fait du bruit inhérent à l'acquisition pour l'observation des très faibles variations. Encore une fois, la robustesse de l'étude est confirmée par un nombre important de résultats significatifs mais une étude incluant des groupes de patients très différents dans leurs sévérité pourrait apporter des résultats complémentaires (Exemple de Cobb $20-30^\circ$ vs. $60-70^\circ$ et Meyerding I et II vs. V).

La puissance statistique des analyses ANOVAs a été optimisée entre les groupes mais n'a pas pu être maximisée du fait des limites de la base de données d'images IRM lors de notre étude rétrospective. La première analyse comparait les groupes de pathologies qui étaient composés de 32 patients scoliotiques, 32 patients atteints de spondylolisthésis et 15 patients contrôles. L'inégalité du nombre de patients selon les groupes fait chuter la puissance statistique. De nombreux résultats ont malgré tout été découverts lors de cette étude, ce qui confirme la robustesse des procédés utilisés et laisse présager que des résultats supplémentaires restent à découvrir. La seconde analyse étudie les pathologies et leurs sévérités et se base sur quatre groupes de 16 patients.

Un groupe contrôle a été formé à partir de DIV sains. Pour des raisons de disponibilités dans la base de données, les disques sains ont dus être extraits d'images acquises sur des patients atteints de hernies discales. Seul un disque considéré sain par les radiologistes a été retenu pour chaque patient pathologique. Bien que la hernie discale soit connue pour entraîner la dégénérescence des DIV adjacents au DIV pathologique, cet effet est diminué par le jeune âge des patients et a été considéré négligeable par les radiologistes analysant ces images. De plus, travailler sur une cohorte de jeunes patients, le plus souvent en phase de croissance, a permis à l'analyse d'être

influencée uniquement par les dégénérescences du DIV liées aux pathologies et non à celles liées au vieillissement des sujets. L'étude des DIV L4/L5 chez les patients atteints de spondylolisthésis ont permis d'évaluer l'effet de l'ensemble des grades pathologiques au sein du rachis grâce à la propagation d'une dégénérescence spécifique à la pathologie qui a été remarquée par des études pilotes [45]. Cette étude n'aurait pas été possible au sein des DIV pathologiques L5/S1 de la cohorte à cause des trop grandes déformations géométriques et dégénérescence pour des grades de Meyerding supérieurs à 3.

Les critères de sélection d'images ont également dû être flexibles du fait de la limitation de la base de données d'origine et de la variabilité des critères TR et TE sur les images cliniques pondérées en T2. Des variations de 15% sur le TR (TR=3200-3690ms) et de 4% sur le TE (TE=121-126ms) ont été acceptées. Les variations du TR et du TE représentent respectivement des variations du signal IRM analysé de 2.4% et 4.2%, en se basant sur les variations maximales liées aux valeurs moyennes de T1 et de T2 au sein du disque intervertébral obtenues par notre groupe de recherche (T1) et définies dans la littérature (T2) [13, 113]. Ces variations ne sont pas négligeables mais restent acceptables dans le domaine médical. Les normalisations d'intensité du signal IRM ont été réalisées dans le but de réduire l'effet de ces variations sur les résultats de l'étude en supprimant l'effet du gain d'acquisition variable de l'imageur et en étudiant un rapport d'intensité de deux tissus.

Bien que les DIV aient des morphologies légèrement différentes selon leur niveau dans le rachis, la sélection de la zone d'intérêt et de segmentation de l'étude est variable selon les patients et la spécificité de leur pathologie. Ces sélections peuvent entraîner de faibles variations considérées comme négligeables dans les résultats dans la littérature aux niveaux lombaires et thoraciques [22, 103] ou thoraciques [23].

La normalisation d'intensité a été réalisée successivement avec deux références : le fluide cérébrospinal (CSF) et le tissu osseux. Le CSF est connu pour être un fluide à composition constante et qui est considéré comme référence dans la littérature pour la normalisation des images IRM [22, 23, 103]. Le tissu osseux est connu pour avoir une composition variable selon les pathologies et le patient, on parle même de santé osseuse. Des variations de calcification entraînent des variations d'intensité IRM, et la normalisation osseuse n'est pas utilisée aujourd'hui en recherche. La normalisation par le CSF apporte un indice d'étude fiable isolé sur

le DIV, retirant l'effet du gain d'acquisition variable et des variations d'intensité liées aux changements de TR et de TE. La normalisation osseuse apporte quant à elle un indice d'étude supprimant les mêmes effets que la normalisation par le CSF mais liant la santé osseuse à la santé discale. Les résultats obtenus par ces normalisations ont démontré que la normalisation par le CSF permet de différencier plus aisément les différentes pathologies alors que la normalisation osseuse apporte plus de réponses entre les différents niveaux de sévérité de pathologies. Ces différences entre les normalisations sont directement liées à l'information de la santé osseuse.

La normalisation des critères d'analyse a été introduite afin de pouvoir comparer les résultats obtenus entre chaque patient, ceci malgré leurs paramètres morphologiques et d'acquisition IRM variables. Chaque critère étudié a donc été redéfini comme une portion de la partie totale étudiée (compte relatif de voxels, distance et ratio volumique) de manière similaire à la littérature [63, 84]. Les résultats significatifs et très significatifs obtenus par ces paramètres permettent d'appuyer l'efficacité de la normalisation.

La principale limite induite par notre étude est la reproductibilité de la segmentation du DIV. Sa vérification a été basée sur un unique patient scoliotique qui a été considéré comme représentatif de l'ensemble des patients rencontrés dans l'étude et les résultats ont été considérés applicables à l'ensemble des images rencontrées dans l'étude. Elle a permis de valider cette étude au sein des segmentations d'un même opérateur mais a cependant démontré des variations entre les opérateurs. Ce point démontre que dans l'état actuel des choses, l'utilisation de notre routine n'est pas généralisable dans le milieu clinique. Une segmentation automatique du DIV permettrait d'éviter toute intervention de l'opérateur au sein du processus d'analyse et permettrait d'obtenir un outil automatique d'analyse de pathologies rachidiennes à implémenter dans de nombreux centres. Les méthodes de segmentation par analyse par texture présentes dans la littérature semble convenir à cette application car elles permettent la segmentation validée du DIV au sein des tissus mous environnant de manière automatique [112].

De plus, des méthodes d'augmentation de la résolution d'images cliniques ont été étudiées et une méthode se basant sur un algorithme de krigeage dual a été développée et validée (Annexe 1). Cette méthode permet de doubler la résolution d'une image médicale de manière bidimensionnelle (2D) ou tridimensionnelle (3D). Contrairement aux principales techniques développées dans la littérature, celle-ci permet d'améliorer la résolution d'une image médicale

sans réaliser aucune altération des données initiales. Les résultats obtenus se rapprochent des méthodes de zero filling avec des erreurs moyennes d'intensité dans les pixels/voxels recréés de l'ordre de 0.16%. Cette augmentation de la résolution des images étudiées pourrait permettre d'améliorer la précision des contours morphologiques du DIV et de ses composantes ainsi que de la distribution interne du signal IRM au sein de celui-ci. Ces améliorations pourraient permettre d'augmenter la reproductibilité inter-opérateurs de la segmentation du DIV et la précision des indices d'études définis à partir des images cliniques.

Le choix des intervalles de comptage des histogrammes s'est avéré être un paramètre d'importance auprès des résultats. De fortes variations de cet indice peuvent entraîner une variation des résultats d'un facteur 3 et semblent être une piste très importante à explorer dans l'analyse d'images cliniques. L'étude présentée a été réalisée sur des intervalles d'intensité fixes et ses résultats ne sont donc pas remis en compte.

Les méthodes d'analyse de texture semblent complémentaires à la méthodologie développée car elles se basent également sur l'étude de l'inhomogénéité des niveaux de gris au sein d'images IRM dans l'intégralité du DIV [114]. Les indices utilisés sont comparables (Écart type (std dev), somme des carrés (SumSquare)) et nécessitent une segmentation préalable. Celle-ci peut être réalisée par analyse de textures, permettant ainsi l'utilisation d'un unique outil pour l'ensemble de l'analyse [112]. Bien que la méthode d'analyse développée dans ce mémoire semble plus complète au niveau de l'analyse gaussienne, les méthodes par texture permettent d'analyser les données spatiales conjointement aux données fréquentielles de la distribution de signal IRM, ouvrant ainsi un nouvel angle de recherche. Ces deux méthodes sont automatisées et reproductibles et ont un potentiel d'implantation clinique.

L'utilisation d'images cliniques a été limitée aux pondérations T2 cliniques qui ne reflètent qu'une partie de la biochimie du DIV et de sa structure [7]. L'utilisation des outils sur des images cliniques pondérées en T1 peuvent apporter de nouveaux indices d'étude. De plus, les développements récents en IRM quantitatif et leurs résultats concernent les paramètres structurels, mécaniques et biochimiques du DIV. Ils paraissent une excellente piste d'étude future pour ce type d'analyse.

CONCLUSION

Des critères d'analyse d'image IRM innovants ont été développés dans cette étude. Ces critères ont démontré de nombreuses variations liées aux pathologies rachidiennes et à leurs sévérités au sein du signal IRM pondéré en T2 du DIV. Ces résultats reflètent les variations morphologiques et biochimiques dus aux pathologies au sein du DIV.

Malgré la variabilité des résultats, de fortes tendances se dessinent entre les paramètres obtenus pour différentes pathologies et sévérités. Ces tendances sont limitées par des images de faibles résolutions et par les concessions liées à leurs disponibilités dans la base de données formant des groupes de patients hétéroclites (morphologie, pathologies, paramètres IRM). L'utilisation de méthodes d'optimisation de la résolution d'image telles que la méthode de krigeage dual (Annexe 1) liées aux normalisations permettront d'obtenir plus de précision de segmentation et une meilleure reproductibilité de l'étude. De plus, l'automatisation de la segmentation du DIV permettra de supprimer la majeure variabilité de l'étude et ouvrira la voie du diagnostic et de son implantation clinique.

Ces critères, basés sur des images IRM cliniques, permettront de suivre l'évolution temporelle des pathologies in vivo. Cette avancée pourra jouer un rôle important dans la compréhension des mécanismes d'évolution de la pathologie propre au patient d'un point de vue géométrique, structurel et biochimique et aider au diagnostic précis.

L'application de ces critères d'analyse à des images de pondérations variables et à l'IRM quantitatif permettra de nouvelles avancées dans le domaine de l'étude évolutive des pathologies et pourrait mener à la création de paramètres d'évolutivité des pathologies rachidiennes.

RÉFÉRENCES

- [1] A. G. Filler, *Do You Really Need Back Surgery: A Surgeon's Guide to Neck and Back Pain and How to Choose Your Treatment*: Oxford University Press, 2004.
- [2] J. P. Urban and S. Roberts, "Degeneration of the intervertebral disc," *Arthritis Res Ther*, vol. 5, pp. 120-30, 2003.
- [3] W. Johannessen, *et al.*, "Assessment of human disc degeneration and proteoglycan content using T1rho-weighted magnetic resonance imaging," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 31, pp. 1253-7, May 15 2006.
- [4] R. S. Alomari, *et al.*, "Automatic Diagnosis of Lumbar Disc Herniation with Shape and Appearance Features from MRI," in *Medical Imaging 2010: Computer-Aided Diagnosis, 16-18 Feb. 2010*, USA, 2010, p. 76241A (9 pp.).
- [5] V. Positano, *et al.*, "Automatic assessment of myocardial fibrosis by delayed enhanced magnetic resonance imaging," Piscataway, NJ, USA, 2008, pp. 1497-500.
- [6] J. P. Urban and C. P. Winlove, "Pathophysiology of the intervertebral disc and the challenges for MRI," *J Magn Reson Imaging*, vol. 25, pp. 419-32, Feb 2007.
- [7] F. Mwale, *et al.*, "Quantitative MRI as a diagnostic tool of intervertebral disc matrix composition and integrity," *Eur Spine J*, vol. 17 Suppl 4, pp. 432-40, Dec 2008.
- [8] J. Antoniou, *et al.*, "Quantitative magnetic resonance imaging in the assessment of degenerative disc disease," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 40, pp. 900-7, 1998.
- [9] C. Aprill and N. Bogduk, "High-intensity zone: a diagnostic sign of painful lumbar disc on magnetic resonance imaging," *Br J Radiol*, vol. 65, pp. 361-9, May 1992.
- [10] I. R. Chen and T. S. Wei, "Disc height and lumbar index as independent predictors of degenerative spondylolisthesis in middle-aged women with low back pain," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 34, pp. 1402-9, Jun 1 2009.
- [11] D. Perie and D. Curnier, "Effect of pathology type and severity on the distribution of MRI signal intensities within the degenerated nucleus pulposus: application to idiopathic scoliosis and spondylolisthesis," *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 11, p. 189, Aug 26 2010.
- [12] A. A. White and M. M. Panjabi, *Clinical biomechanics of the spine*, 2nd ed. -- ed. Philadelphia J.B. Lippincott, 1990.
- [13] B. Ludescher, *et al.*, "T2- and diffusion-maps reveal diurnal changes of intervertebral disc composition: an in vivo MRI study at 1.5 Tesla," *J Magn Reson Imaging*, vol. 28, pp. 252-7, Jul 2008.
- [14] S. Gracovetsky and A. Carbone, "The spinal engine and its gearbox," in *Proceedings of the Thirteenth Annual Northeast Bioengineering Conference (Cat. No.87CH2436-4)*, 12-13 March 1987, New York, NY, USA, 1987, pp. 492-3.
- [15] C. M. J. Jongeleenen, "Biomechanics in the intervertebral disc : A literature review," *BMTE 06.18*, p. 24, March 2006 2006.
- [16] C. M. N. Langton, C.F., *Physical measurement of bone. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering*. Bristol, UK: Inst. of Phys, 2004.
- [17] A. Heinonen, *et al.*, "Mineral mass, size, and estimated mechanical strength of triple jumpers' lower limb," *Bone*, vol. 29, pp. 279-285, Sep 2001.

- [18] I. Villemure, *et al.*, "Biomechanical simulations of the spine deformation process in adolescent idiopathic scoliosis from different pathogenesis hypotheses," *European Spine Journal*, vol. 13, pp. 83-83-90, 2004.
- [19] J. P. Urban and A. Maroudas, "The chemistry of the intervertebral disc in relation to its physiological function and requirements." vol. 6, ed, 1980, p. 24.
- [20] D. Zhu, *et al.*, "Micro-structure and mechanical properties of annulus fibrous of the L4-5 and L5-S1 intervertebral discs," *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, vol. 23 Suppl 1, pp. S74-82, 2008.
- [21] S. Majumdar, "Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the intervertebral disc," *NMR Biomed*, vol. 19, pp. 894-904, 2006 2006.
- [22] L. Kerttula, *et al.*, "Apparent diffusion coefficients and T2 relaxation time measurements to evaluate disc degeneration. A quantitative MR study of young patients with previous vertebral fracture," *Acta Radiol*, vol. 42, pp. 585-91, Nov 2001.
- [23] K. Luoma, *et al.*, "MRI follow-up of subchondral signal abnormalities in a selected group of chronic low back pain patients," *European Spine Journal*, vol. 17, pp. 1300-1308, 2008.
- [24] A. H. White, *et al.*, *Lumbar spine surgery : Techniques&Complications*. St. Louis; Washington, D.C. ; Toronto: The C. V. Mosby Company, 1987.
- [25] J. A. Miller, *et al.*, "Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 13, pp. 173-8, Feb 1988.
- [26] J. N. Katz, "Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 88 Suppl 2, pp. 21-4, Apr 2006.
- [27] R. E. Hughes and N. A. Nelson, "Estimating investment worthiness of an ergonomic intervention for preventing low back pain from a firm's perspective," *Applied Ergonomics*, vol. 40, pp. 457-463, May 2009 2009.
- [28] J. P. Little, *et al.*, "Nonlinear finite element analysis of anular lesions in the L4/5 intervertebral disc," *J Biomech*, vol. 40, pp. 2744-51, 2007.
- [29] A. M. Ellingson, *et al.*, *INTERVERTEBRAL DISC RESIDUAL AND EQUILIBRIUM VISCOELASTIC PARAMETERS SPECIFIC TO LOCATION AND DEGENERATION SEVERITY*. New York: Amer Soc Mechanical Engineers, 2010.
- [30] A. Rohlmann, *et al.*, "Analysis of the influence of disc degeneration on the mechanical behaviour of a lumbar motion segment using the finite element method," *J Biomech*, vol. 39, pp. 2484-90, 2006.
- [31] R. N. Natarajan, *et al.*, "Modeling changes in intervertebral disc mechanics with degeneration," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 88 Suppl 2, pp. 36-40, Apr 2006.
- [32] C. W. Pfirrmann, *et al.*, "Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 26, pp. 1873-8, Sep 1 2001.
- [33] L. M. Benneker, *et al.*, "Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration," *Eur Spine J*, vol. 14, pp. 27-35, Feb 2005.
- [34] J. W. M. Kouwenhoven and R. M. Castelein, "The Pathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis Review of the Literature," *Spine*, vol. 33, pp. 2898-2908, Dec 2008.
- [35] A. Moreau, *et al.*, "Molecular and genetic aspects of idiopathic scoliosis. Blood test for idiopathic scoliosis," *Orthopade*, vol. 38, pp. 114-6, 118-21, Feb 2009.

- [36] S. S. Telang, *et al.*, "A large adolescent idiopathic scoliosis curve in a skeletally immature patient: is early surgery the correct approach? Overview of available evidence," *J Spinal Disord Tech*, vol. 19, pp. 534-40, Oct 2006.
- [37] D. Perie, *et al.*, "Intervertebral disc modeling using a MRI method: migration of the nucleus zone within scoliotic intervertebral discs," *Magn Reson Imaging*, vol. 19, pp. 1245-8, Nov 2001.
- [38] J. Antoniou, *et al.*, "Elevated synthetic activity in the convex side of scoliotic intervertebral discs and endplates compared with normal tissues," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 26, pp. E198-206, May 15 2001.
- [39] G. R. Bushell, *et al.*, "The collagen of the intervertebral disc in adolescent idiopathic scoliosis," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 61-B, pp. 501-8, Nov 1979.
- [40] I. A. Stokes, *et al.*, "Intervertebral disc changes in an animal model representing altered mechanics in scoliosis," *Stud Health Technol Inform*, vol. 140, pp. 273-7, 2008.
- [41] M. R. Urban, *et al.*, "Intervertebral disc composition in neuromuscular scoliosis - Changes in cell density and glycosaminoglycan concentration at the curve apex," *Spine*, vol. 26, pp. 610-617, Mar 2001.
- [42] L. Kalichman, *et al.*, "Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 34, pp. 199-205, Jan 15 2009.
- [43] R. E. Nordstrom, *et al.*, "Familial spondylolisthesis of the axis vertebra," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 68, pp. 704-6, Nov 1986.
- [44] D. S. Hanson, *et al.*, "Correlation of pelvic incidence with low- and high-grade isthmic spondylolisthesis," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 27, pp. 2026-9, Sep 15 2002.
- [45] E. Been, *et al.*, "Geometry of the vertebral bodies and the intervertebral discs in lumbar segments adjacent to spondylolysis and spondylolisthesis: pilot study," *Eur Spine J*, Dec 23 2010.
- [46] J. L. Prince and J. M. Links, "Medical Imaging : Signals and Systems," in *Medical Imaging : Signals and Systems*, ed Upper Saddle River, New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2006, pp. 379-464.
- [47] M. Bhargavan, *et al.*, "Too few radiologists?," *AJR Am J Roentgenol*, vol. 178, pp. 1075-82, May 2002.
- [48] M. Goldbaum, *et al.*, "Automated diagnosis and image understanding with object extraction, object classification, and inferencing in retinal images," in *Proceedings of the 1996 IEEE International Conference on Image Processing, ICIP'96. Part 2 (of 3), September 16, 1996 - September 19, 1996*, Lausanne, Switz, 1996, pp. 695-698.
- [49] T. M. Duane, *et al.*, "Flexion-Extension Cervical Spine Plain Films Compared with MRI in the Diagnosis of Ligamentous Injury," *American Surgeon*, vol. 76, pp. 595-598, Jun 2010.
- [50] J. Patriarche and B. Erickson, "Part 2. Automated Change Detection and Characterization Applied to Serial MR of Brain Tumors may Detect Progression Earlier than Human Experts," *Journal of Digital Imaging*, vol. 20, pp. 321-328, 2007.
- [51] A. Endean, *et al.*, "Potential of Magnetic Resonance Imaging Findings to Refine Case Definition for Mechanical Low Back Pain in Epidemiological Studies: A Systematic Review," *Spine (Phila Pa 1976)*, Aug 25 2010.

- [52] D. Perie, *et al.*, "Assessment of compressive modulus, hydraulic permeability and matrix content of trypsin-treated nucleus pulposus using quantitative MRI," *J Biomech*, vol. 39, pp. 1392-400, 2006.
- [53] L. A. Sether, *et al.*, "Intervertebral disk: normal age-related changes in MR signal intensity," *Radiology*, vol. 177, pp. 385-8, Nov 1990.
- [54] W. C. Horton and T. K. Daftari, "Which disc as visualized by magnetic resonance imaging is actually a source of pain? A correlation between magnetic resonance imaging and discography," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 17, pp. S164-71, Jun 1992.
- [55] M. Kornberg, "Discography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of lumbar disc disruption," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 14, pp. 1368-72, Dec 1989.
- [56] M. A. Linson and C. H. Crowe, "Comparison of magnetic resonance imaging and lumbar discography in the diagnosis of disc degeneration," *Clin Orthop Relat Res*, pp. 160-3, Jan 1990.
- [57] O. L. Osti and R. D. Fraser, "MRI and discography of annular tears and intervertebral disc degeneration. A prospective clinical comparison," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 74, pp. 431-5, May 1992.
- [58] G. Schneiderman, *et al.*, "Magnetic resonance imaging in the diagnosis of disc degeneration: correlation with discography," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 12, pp. 276-81, Apr 1987.
- [59] J. S. Ross, *et al.*, "Tears of the anulus fibrosus: assessment with Gd-DTPA-enhanced MR imaging," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 10, pp. 1251-4, Nov-Dec 1989.
- [60] S. W. Yu, *et al.*, "Anulus fibrosus in bulging intervertebral disks," *Radiology*, vol. 169, pp. 761-3, Dec 1988.
- [61] T. A. Schmidt, *et al.*, "The stiffness of lumbar spinal motion segments with a high-intensity zone in the anulus fibrosus," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 23, pp. 2167-73, Oct 15 1998.
- [62] W. C. Horton and T. K. Daftari, "WHICH DISK AS VISUALIZED BY MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING IS ACTUALLY A SOURCE OF PAIN - A CORRELATION BETWEEN MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING AND DISCOGRAPHY," *Spine*, vol. 17, pp. S164-S171, Jun 1992.
- [63] P. Violas, *et al.*, "Quantification of intervertebral disc volume properties below spine fusion, using magnetic resonance imaging, in adolescent idiopathic scoliosis surgery," *Spine*, vol. 32, pp. E405-12, Jul 1 2007.
- [64] A. E. Flanders, *et al.*, "Acute cervical spine trauma: correlation of MR imaging findings with degree of neurologic deficit," *Radiology*, vol. 177, pp. 25-33, Oct 1990.
- [65] F. C. Oner, *et al.*, "Correlation of MR images of disc injuries with anatomic sections in experimental thoracolumbar spine fractures," *Eur Spine J*, vol. 8, pp. 194-8, 1999.
- [66] N. Ghanem, *et al.*, "MRI and discography in traumatic intervertebral disc lesions," *European Radiology*, vol. 16, p. 2533, 2006.
- [67] P. C. Milette, *et al.*, "Comparison of high-resolution computed tomography with discography in the evaluation of lumbar disc herniations," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 15, pp. 525-33, Jun 1990.
- [68] A. Greenspan, *et al.*, "Is there a role for diskography in the era of magnetic resonance imaging? Prospective correlation and quantitative analysis of computed tomography-

- diskography, magnetic resonance imaging, and surgical findings," *J Spinal Disord*, vol. 5, pp. 26-31, Mar 1992.
- [69] J. Junila, *et al.*, "Epidural abscess after lumbar discography. A case report," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 22, pp. 2191-3, Sep 15 1997.
- [70] M. A. Kliewer, *et al.*, "Acute spinal ligament disruption: MR imaging with anatomic correlation," *J Magn Reson Imaging*, vol. 3, pp. 855-61, Nov-Dec 1993.
- [71] P. F. Beattie, *et al.*, "Effect of lordosis on the position of the nucleus pulposus in supine subjects. A study using magnetic resonance imaging," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 19, pp. 2096-102, Sep 15 1994.
- [72] A. J. Fennell, *et al.*, "Migration of the nucleus pulposus within the intervertebral disc during flexion and extension of the spine," *Spine*, vol. 21, pp. 2753-2757, Dec 1996.
- [73] J. S. Brault, *et al.*, "Quantification of lumbar intradiscal deformation during flexion and extension, by mathematical analysis of magnetic resonance imaging pixel intensity profiles," *Spine*, vol. 22, pp. 2066-2072, Sep 1997.
- [74] Y. Kakitsubata, *et al.*, "Magnetic resonance discography in cadavers: tears of the annulus fibrosus," *Clin Orthop Relat Res*, pp. 228-40, Feb 2003.
- [75] M. Tertti, *et al.*, "Disc degeneration in magnetic resonance imaging. A comparative biochemical, histologic, and radiologic study in cadaver spines," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 16, pp. 629-34, Jun 1991.
- [76] J. Antoniou, *et al.*, "Apparent diffusion coefficient of intervertebral discs related to matrix composition and integrity," *Magn Reson Imaging*, vol. 22, pp. 963-72, Sep 2004.
- [77] M. J. Nissi, *et al.*, "Estimation of mechanical properties of articular cartilage with MRI - dGEMRIC, T2 and T1 imaging in different species with variable stages of maturation," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 15, pp. 1141-8, Oct 2007.
- [78] A. M. Nguyen, *et al.*, "Noninvasive quantification of human nucleus pulposus pressure with use of T1rho-weighted magnetic resonance imaging," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 90, pp. 796-802, Apr 2008.
- [79] U. Hamhaber, *et al.*, "Comparison of quantitative shear wave MR-elastography with mechanical compression tests," *Magn Reson Med*, vol. 49, pp. 71-7, Jan 2003.
- [80] B. A. Hargreaves, *et al.*, "Comparison of new sequences for high-resolution cartilage imaging," *Magn Reson Med*, vol. 49, pp. 700-9, Apr 2003.
- [81] N. Boos, *et al.*, "Quantitative MR imaging of lumbar intervertebral disks and vertebral bodies: influence of diurnal water content variations," *Radiology*, vol. 188, pp. 351-4, Aug 1993.
- [82] A. D. LeBlanc, *et al.*, "Changes in intervertebral disc cross-sectional area with bed rest and space flight," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 19, pp. 812-7, Apr 1 1994.
- [83] J. A. Malko, *et al.*, "An in vivo magnetic resonance imaging study of changes in the volume (and fluid content) of the lumbar intervertebral discs during a simulated diurnal load cycle," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 24, pp. 1015-22, May 15 1999.
- [84] P. Violas, *et al.*, "A method to investigate intervertebral disc morphology from MRI in early idiopathic scoliosis: a preliminary evaluation in a group of 14 patients," *Magn Reson Imaging*, vol. 23, pp. 475-9, Apr 2005.
- [85] I. Ben Ayed, *et al.*, "Graph cuts with invariant object-interaction priors: application to intervertebral disc segmentation," *Inf Process Med Imaging*, vol. 22, pp. 221-32, 2011.

- [86] A. Concil, *et al.*, *Automated Segmentation and Clinical Information on Dementia Diagnosis*. Setubal: Insticc-Inst Syst Technologies Information Control & Communication, 2009.
- [87] M. Freiman, *et al.*, "Liver metastasis early detection using fMRI based statistical model," Piscataway, NJ, USA, 2008, pp. 584-7.
- [88] G. P. Schmidt, *et al.*, "Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis," *Eur J Radiol*, vol. 70, pp. 393-400, Jun 2009.
- [89] G. D. O'Connell, *et al.*, "Human internal disc strains in axial compression measured noninvasively using magnetic resonance imaging," *Spine*, vol. 32, pp. 2860-8, Dec 1 2007.
- [90] S. Vaga, *et al.*, "Quantitative assessment of intervertebral disc glycosaminoglycan distribution by gadolinium-enhanced MRI in orthopedic patients," *Magn Reson Med*, vol. 59, pp. 85-95, Jan 2008.
- [91] Z. Cai, *et al.*, "Automated diagnosis and prediction of Alzheimer disease using magnetic resonance image," in *Medical Imaging 2007: Computer-Aided Diagnosis, February 20, 2007 - February 22, 2007*, San Diego, CA, United states, 2007, p. SPIE.
- [92] E. E. Tripoliti, *et al.*, "An automated supervised method for the diagnosis of Alzheimers disease based on fMRI data using weighted voting schemes," in *2008 IEEE International Workshop on Imaging Systems and Techniques, 10-12 Sept. 2008*, Piscataway, NJ, USA, 2008, pp. 340-5.
- [93] E. E. Tripoliti, *et al.*, *Automated diagnosis and quantification of rheumatoid arthritis using MRI*. Singapore: World Scientific Publ Co Pte Ltd, 2004.
- [94] K. M. Iftexharuddin, *et al.*, "Fractal-based brain tumor detection in multimodal MRI," *Applied Mathematics and Computation*, vol. 207, pp. 23-41, 2009.
- [95] R. Gunzburg, *et al.*, "Axial rotation of the lumbar spine and the effect of flexion. An in vitro and in vivo biomechanical study," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 16, pp. 22-8, Jan 1991.
- [96] M. T. Modic, *et al.*, "Imaging of degenerative disk disease," *Radiology*, vol. 168, pp. 177-86, Jul 1988.
- [97] J. P. Thompson, *et al.*, "Preliminary evaluation of a scheme for grading the gross morphology of the human intervertebral disc," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 15, pp. 411-5, May 1990.
- [98] M. J. Gibson, *et al.*, "Magnetic resonance imaging and discography in the diagnosis of disc degeneration. A comparative study of 50 discs," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 68, pp. 369-73, May 1986.
- [99] T. P. Hedman and G. R. Fernie, "In vivo measurement of lumbar spinal creep in two seated postures using magnetic resonance imaging," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 20, pp. 178-83, Jan 15 1995.
- [100] D. Heric and B. Potocnik, "Image processing verification tool-IPVT," in *Proceedings of the 6th Nordic Signal Processing Symposium, NORSIG 2004, June 9, 2004 - June 11, 2004*, Espoo, Finland, 2004, pp. 13-16.
- [101] D. Renz, *et al.*, "Accuracy and reproducibility of a novel semi-automatic segmentation technique for MR volumetry of the pituitary gland," *Neuroradiology*, vol. 53, p. 233, 2011.

- [102] P. Omoumi, *et al.*, "Left and right ventricular volumetry and ejection fraction with MRI: segmentation criteria and interobserver reproducibility," *Journal De Radiologie*, vol. 91, pp. 769-778, Jul-Aug 2010.
- [103] L. I. Kerttula, *et al.*, "Post-traumatic findings of the spine after earlier vertebral fracture in young patients: clinical and MRI study," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 25, pp. 1104-8, May 1 2000.
- [104] N. A. Matheijssen, *et al.*, "Assessment of left ventricular volume and mass by cine magnetic resonance imaging in patients with anterior myocardial infarction intra-observer and inter-observer variability on contour detection," *Int J Card Imaging*, vol. 12, pp. 11-9, Mar 1996.
- [105] T. Papavassiliu, *et al.*, "Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular MR imaging," *Radiology*, vol. 236, pp. 57-64, Jul 2005.
- [106] D. Schlenzka, *et al.*, "Intervertebral disc changes in adolescents with isthmic spondylolisthesis," *J Spinal Disord*, vol. 4, pp. 344-52, Sep 1991.
- [107] L. Y. Dai, "Disc degeneration in patients with lumbar spondylolysis," *J Spinal Disord*, vol. 13, pp. 478-86, Dec 2000.
- [108] J. Antoniou, *et al.*, "Quantitative magnetic resonance imaging in the assessment of degenerative disc disease," *Magn Reson Med*, vol. 40, pp. 900-7, Dec 1998.
- [109] C. Wang, *et al.*, "Advances in Magnetic Resonance Imaging for the assessment of degenerative disc disease of the lumbar spine," *Semin Spine Surg*, vol. 19, pp. 65-71, Jun 2007.
- [110] J. Koh, *et al.*, "Diagnosis of Disc Herniation Based on Classifiers and Features Generated from Spine MR Images," in *Medical Imaging 2010: Computer-Aided Diagnosis, 16-18 Feb. 2010, USA, 2010*, p. 762430 (8 pp.).
- [111] N. Boos and C. Boesch, "QUANTITATIVE MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING OF THE LUMBAR SPINE - POTENTIAL FOR INVESTIGATIONS OF WATER-CONTENT AND BIOCHEMICAL-COMPOSITION," *Spine*, vol. 20, pp. 2358-2365, Nov 1995.
- [112] C. Chevretil, *et al.*, "Texture Analysis for Automatic Segmentation of Intervertebral Disks of Scoliotic Spines From MR Images," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 13, pp. 608-620, 2009.
- [113] D. Stelzeneder, *et al.*, "Quantitative T2 evaluation at 3.0 T compared to morphological grading of the lumbar intervertebral disc: A standardized evaluation approach in patients with low back pain," 2011.
- [114] S. Michopoulou, *et al.*, "Texture-based quantification of lumbar intervertebral disc degeneration from conventional T2-weighted MRI," *Acta Radiologica*, vol. 52, pp. 91-98, Feb 2011.

ANNEXE : AUGMENTATION DE LA RÉOLUTION D'IMAGES IRM DU DISQUE INTERVERTÉBRAL PAR KRIGEAGE PROGRESSIF

L'analyse de l'intensité de signal IRM au sein des DIV réalisée dans ce mémoire a admis comme limite principale la faible résolution des images cliniques. Un projet d'extrapolation de l'intensité de signal IRM au sein du DIV a été développé, se basant sur la méthode du krigeage qui est un estimateur sans biais paramétrable.

Ce projet a donné lieu à une publication présentée dans cette annexe. Cette publication évoque la méthodologie de développement ainsi que les résultats obtenus. La méthode d'extrapolation par krigeage est ensuite comparée aux autres méthodes d'extrapolation du signal IRM disponibles actuellement.

Cet article a été soumis en octobre 2011 dans la revue IEEE Transactions on Medical imaging.

Progressive Dual-Kriging for 2D and 3D qMRI data interpolation

Mohamed Aissiou, Julien Gervais, Guillaume Gilbert, Gilles Beaudoin, François Trochu, Delphine Périé

Manuscript received October 27, 2011. (Write the date on which you submitted your paper for review.)

M. Aissiou, J. Gervais, F. Trochu and *D. Périé are with the Department of Mechanical Engineering, Ecole Polytechnique de Montréal, Montreal, Canada and with the Research Center Sainte-Justine University Hospital, Montreal, Canada. *.Corresponding author. Tel. +001 (514-340-4711 #4437. Fax: +001 (514) 340-5867. E-mail address: delphine.perie@polymtl.ca.

G. Gilbert is with MR Clinical Science, Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA (e-mail: guillaume.gilbert.chum@ssss.gouv.qc.ca).

G. Beaudoin is with the Notre Dame Hospital, University of Montreal, Montreal, Canada (e-mail: gilles.beaudoin.chum@ssss.gouv.qc.ca).

Abstract—In many *in vivo* MRI acquisitions, the image resolution is low and induces considerable segmentation errors with a poor and limited visual interpretation. Acquiring high resolution matrices is time consuming and induces high cost. We present here a new technique based on multi-dimensional Dual-Kriging with a polynomial of degree N . The aim of this study is to validate the reconstruction of the 2D and 3D images from low to high spatial resolution by the use of quantitative MRI (qMRI) parameters. We used T1, T2, Magnetization Transfer (MT) and Diffusion sequences to acquire two different matrices with different sizes (128x128 and 256x256). We optimized the Kriging system parameters and the polynomial degree, and we interpolated in 2D and 3D low resolution maps (128x128) to high resolution (256x256) for the different qMRI parameter including T1 and T2 relaxation times, Magnetization Transfer Ratio (MTR) and the apparent diffusion coefficient (ADC). Finally, we compared the resulting images to the acquisitions made with high resolution matrices. Kriging system provided relatively high performance and low error within the regions of interest. Components contours tend to be corrected and better defined, following the Kriging interpolation. Progressive Dual-Kriging is a flexible technique that can be optimized to interpolate 2D and 3D qMRI data based on the signal distribution. The computation is relatively fast and the interpolation is better fitted to the signal distribution as opposed to the more common zero padding (ZP) technique. Progressive Dual-Kriging is a powerful tool that may open doors to future image analysis tools and should find several applications in other medical imaging modalities.

Index Terms—Quantitative MRI, image interpolation, image enhancement, Gibbs artifact, partial volume artifact, spatial resolution.

I. INTRODUCTION

IN many *in vivo* MRI acquisitions on human, the spatial resolution is low and induces considerable segmentation errors or a poor and limited visual interpretation. Acquiring high resolution (HR) images reduces the patient comfort and results in considerable cost due to an increase of the acquisition time. Although, high spatial resolution is known to improve the diagnosis performances in imaging applications such as for cartilage lesions imaging [1], detection and grading of vessel stenosis [2], visualization of small microanatomies [3], neuroanatomical studies [4] and could perhaps resolve physiological questions concerning the structural bases of the transport processes in tissues [5].

Several techniques used to increase the spatial resolution in MRI, which may also be used in conjunction for optimal results. Acquiring high resolution images directly from the MR system goes through a trade between the signal-to-noise ratio (SNR), the spatial resolution itself and the required acquisition time, especially when averaging is performed [4]. On the other hand, parallel imaging

techniques are widely used to reduce the acquisition time [6]. However, they suffer from a decreased SNR [6]-[12] and remain prone to artifacts at relatively high acceleration factors [7], [9]-[10]. Shape-based interpolation techniques are used to increase the apparent spatial resolution. However, they do not improve the acquired spatial resolution. A commonly used technique is the zero padding (ZP), which consists in interpolating the image domain by symmetrically extending the K-space with zeros before performing the Fourier transform [13]. This technique has the advantage of being robust and is primarily used for reasons of speed and ease [14]. However, it suffers from the Gibbs ringing artifact, usually encountered in images with strong signal discontinuities [15]. Several techniques targeting a reduction of this artifact have been proposed [15]-[17], generally at the expense of computational time or image quality. In contrast, there are several interpolation techniques used in the image domain such as the nearest-neighbour, the bilinear or the bicubic interpolation. Yet, the two main limits to these techniques rely on their accuracy and to the lack of flexibility. Parrot *et al.* [18] used Kriging equations to interpolate medical images and found relatively promising results. The main limit was related to a relatively high computation time.

We present here a new multidimensional Kriging technique to interpolate 2D and 3D MR data. The objectives were (1) to validate Kriging in MR images interpolation, and (2) to adapt Kriging to 3D diffusion anisotropy reconstruction and to the reconstruction of non-parametric volumes.

Kriging consist in a linear regression technique developed in mining to find the best linear estimator possible of the grade of ore deposit, taking into account the available local observations or the samples taken in the neighbourhood [19], [20] by minimizing the estimation variance based on the variogram, which is defined as a function representing the “degree of continuity of mineralization” that quantifies the concept of the influence zone, also known as a distance of influence [21]. Kriging is widely known to provide the best linear unbiased estimator as it minimizes the estimation error variance [21]-[25]. In the last decades, many application studies based on Kriging were published in different areas of application: medical images interpolation and reconstruction [24]-[25], contouring spatial data [21], [26], spinal curves modelling [27], 3D reconstruction of the human spine [28]-[29], mining and other disciplines [23].

II. MATERIAL AND METHODS

A. Quantitative MRI acquisition

Quantitative MR parameters were used instead of weighted intensity to test Kriging performances for the reason that qMRI is intended for proper characterisation of the tissue independently of the MR system technical parameters set by the system during acquisitions. Analyses were made over the intervertebral disc as a region of interest in this study, particularly within the Nucleus Pulposus (NP) which is used as a biomarker for intervertebral disc degeneration in humans.

We performed two quantitative MR acquisitions on a pre-refrigerated bovine tail segment including intervertebral discs from the 2nd to the 4th caudal vertebrae with two different spatial resolutions using a Philips SENSE Head 8-elements coil in a Philips Achieva X 3.0T MR system. The same MR sequences (Table 1) were used in both acquisitions where only the acquired matrix size was increased from 128x128 to 256x256 for the T1, T2 and MTR sequences and from 64x64 to 128x128 for the diffusion sequence. We acquired 8 adjacent sagittal slices in the same field of view (FOV) of 256mm and a slice

thickness of 5mm. The T2 sequence was acquired two times in low resolution (LR), both with the same MR parameters, to allow SNR calculation using the NEMA standard MS 1-2001.

B. Quantitative MR parameters

The relaxation times T1 and T2 were extracted using Matlab (MathWorks, Natick, MA) from the signal intensity (SI) by fitting equations (1) and (2) using the least square method, in a pixel-by-pixel computation. T2 decay-based equation [30] was fitted to the signal we acquired at the different echo times TE (Cf. Table 1):

$$SI_{TE} = SI_{TE=0} e^{-\frac{TE}{T2}} \quad (1)$$

T1 signal was fitted to its signal-based equation using a stepwise model, as reported by *Wright et al.* [31]:

$$M_i = M_{i-1} \cos \theta e^{-\frac{t}{T1}} + M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T1}}) \quad (2)$$

Where M_i is the longitudinal magnetization immediately after the $i^{th} - 1$ pulse and t being the recovery period. The first excitation was the inversion pulse ($i = 0$, $\theta = 180^\circ$ and $t = TI - 12TR$) followed by 12 ramp-up pulses ($i = 1..12$, $\theta = (8i/12)^\circ$ and $t = TR$).

The magnetization transfer ratio (MTR) was mapped from the acquired images (SI_{sat} and SI_0) we acquired using

$$MTR = 1 - \frac{SI_{sat}}{SI_0} \quad (3)$$

Diffusion parameters including the apparent diffusion coefficient (ADC) and the colored fractional anisotropy (FA) were obtained using the equations developed by Basser et al. [32]-[33] where fibres directions were obtained, in a pixel-by-pixel computation, from the corresponding eigenvalues ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) and eigenvectors (V_1, V_2, V_3) of the 3×3 effective self-diffusion tensors matrix \mathbf{D} . The directional tensors D_{ij} were calculated with 6 diffusion-encoding directions

$$\begin{bmatrix} -\ln\left(\frac{SI_b}{SI_{b=0}}\right)^1 \\ \vdots \\ -\ln\left(\frac{SI_b}{SI_{b=0}}\right)^6 \end{bmatrix} = \quad (4)$$

$$\begin{bmatrix} b_{xx}^1 & 2b_{xy}^1 & 2b_{xz}^1 & b_{yy}^1 & 2b_{yz}^1 & b_{zz}^1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ b_{xx}^6 & 2b_{xy}^6 & 2b_{xz}^6 & b_{yy}^6 & 2b_{yz}^6 & b_{zz}^6 \end{bmatrix} \mathbf{x} \begin{bmatrix} D_{xx} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yy} \\ D_{yz} \\ D_{zz} \end{bmatrix}$$

Where SI represent the signal intensity at the corresponding b-value \mathbf{b} and b_{ij} represent the projected b-value obtained from the diffusion-encoding directions. ADC and FA were calculated using Equations (93-7).

$$ADC = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} \quad (5)$$

$$FA = \sqrt{\frac{3(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (6)$$

$$\bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (7)$$

TABLE I
DESCRIPTION OF THE MR SEQUENCES USED TO QUANTIFY THE RELAXATION TIMES T1 AND T2, THE MAGNETIZATION TRANSFER RATIO (MTR) AND THE FRACTIONAL ANISOTROPY WITHIN THE BOVINE CAUDAL INTERVERTEBRAL DISCS

MR Sequence	Sequence parameters	Value
T1	Technique	Multiple inversion-recovery
	Pulse sequence	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE)
	Inversion times	5 inversion times (IT) ranging from 100 to 1900ms
	Scan mode	3D
	Fast Imaging mode	TFE multishot (TFE factor = 128 and shot interval = 5000 ms)
	TE/TR	3.6/7.5 ms
	Flip angle	8 deg.
T2	Technique	Multiple Echo-time
	Pulse sequence	Turbo spin echo (TSE)
	Echo times (TE)	TE=30+15n
	Repetition time (TR)	2000 ms
	Scan mode	MS
	Fast Imaging mode	TSE multishot
	TSE factor	8
MT	Flip angle	90 deg
	Technique	3D-dynamic Magnetization transfer (MT)
	Pulse sequence	On/Off resonance MTC pulse (2 dynamic scans)
	Scan mode	3D (with FFE technique)
	Effective TE/TR	3.7/93
Diffusion (DTI)	Flip angle	18 deg
	Pulse sequence	Spin echo (SE)
	TE/TR	56/2000
	Flip angle	90 deg

in an array, with $128 \times 128 \times 8$ points and a discretization factor $DF = 2$, the memory needed, in the case where 8 bytes are allocated by an array emplacement, would be 275GB. To bypass this limitation, we introduced the technique of progressive Kriging (Fig. 1) consisting in Kriging the given Cartesian data region-by-region. To avoid discontinuities from two adjacent interpolated zones (I_z), we use a larger Kriging zone ($K_z = 3I_z$) to form the Kriging estimator. In addition, only one matrix inversion is needed during the process and as the Kriging matrix is symmetrical, decomposition algorithms can be used for further optimisation in term of computation time in the case of large data size. Though, this is not needed since the required I_z and K_z sizes for optimal interpolation are usually low enough.

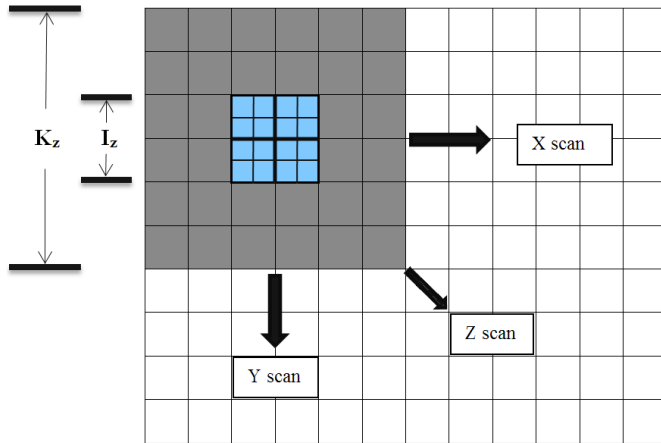


Fig. 1. Progressive Kriging is done over each direction with K_z large enough to acquire an accurate Kriging estimator that estimates the signal distribution within the interpolated zones (I_z)

E. Validation of the Kriging technique in MR images interpolation

We used a square region of interest (sROI) of $4\text{mm} \times 4\text{mm}$ centered within the Nucleus Pulposus (Fig. 2) to compare HR images and interpolated LR images. The Progressive Dual-Kriging parameters were then optimized to minimize the relative errors. For each MR

sequence, Kriging was compared to other interpolation techniques in term of signal mean within the ROI including the zero padding, the nearest neighbour, the bilinear and the bicubic techniques, using a custom-written Matlab program. Comparison was made only one MR parameters (T1, T2, MTR and ADC

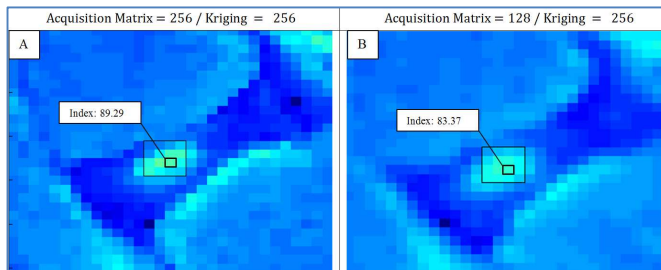


Fig. 2. T2 maps comparison with the same Jet color scale and square ROI taken within the NP region. HR image (a) as the reference, Kriged (using Cubical covariant with linear Trend and $K_z = 3I_z = 24$) image (b) to the same matrix size as the HR image. X and Y are the spatial coordinates of the ROI

maps). The ROI was centered within the Nucleus Pulposus because of the signal distribution being hyper-intense and thus most sensitive to partial volume artifact and signal changes during interpolation.

F. Kriging the 3D diffusion anisotropy and non-parametric volumes

To adapt the Kriging technique to 3D diffusion anisotropy reconstruction, we interpolated each of the directional (x,y and z) maps following a spatial calibration of the data. In the case of the reconstruction of non-parametric volumes which we describe here as components with random contours and isolated from the background signal within the volume, we first inverted the background signal by affecting its high negative values. Then, we Kriged both the volume of interest and the background signal by using a high enough polynomial trend depending on the signal distribution. Finally, we re-extracted the Kriged non-parametric volume by fixing a certain threshold for the background subtraction. The main parameters to be optimised were: the degree of the trend and the covariance function, background inverted-value and the threshold destined for background subtraction.

III. RESULTS

A. Progressive Kriging

Table. 1 shows the optimization of the Kriging parameters process. The lowest relative error was found when using a cubical covariance with an axial or global normalisation of the data. However, all drifts parameters including constant, linear, quadratic and cubical functions seemed to give relatively the same error between HR and Kriged LR images.

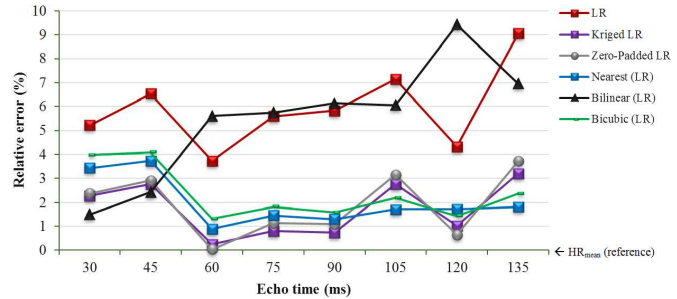


Fig. 3. T2-weighted signal relative error (%) within the ROI

During computation, the relative time to solve the Kriging

system was found to be rapidly increasing with the Kriging and interpolation zones size. When comparing the relative errors with different distances of influence ($K_z - I_z$), the optimal distance has shown to be described by only one global minima located between 2 and 8 pixels. Then, the relative error reached a limit after about 8 pixels. Computational times were particularly fast, even with large data size (6.9 seconds when doubling a matrix size of 128x128x8 points and by setting $K_z - I_z = 2$).

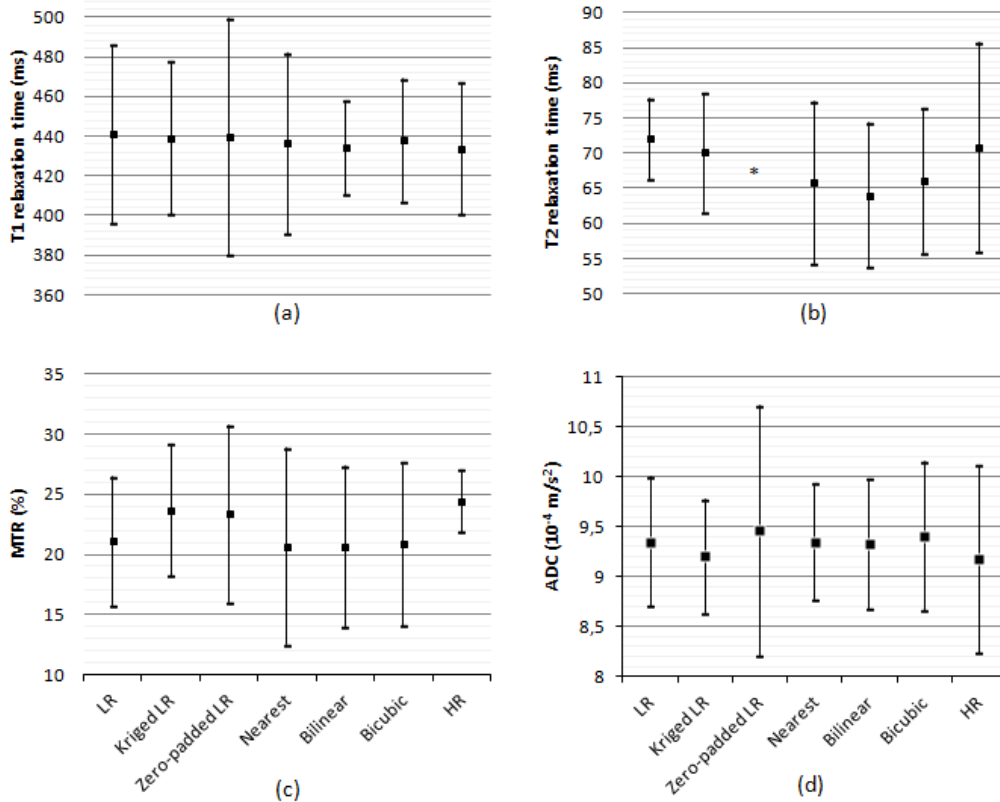


Fig. 5. T1 (a) T2 (b) relaxation times (ms), MTR (c) and ADC (d) mean within the ROI. *.Gibbs ringing artefact was encountered in the zero-padded T2 maps due to the post-fitting noise.

B. Kriging in MR images interpolation

When comparing the signal mean within the sROI (Fig. 3), Kriging and ZP has shown slightly better results when compared to the Nearest neighbour, the Bilinear or the Bicubic interpolation techniques. A noticeable variation in the signal mean was found between LR and HR images. However, by interpolating LR images, the signal mean within the sROI tends fairly to reach the same value found in HR images.

Fig. 4 shows the T2 relaxation time over a horizontal 1D line and the comparison between Kriging and the ZP technique. Both techniques seem to provide the same overall results. However, Kriging has shown the ability to better fit high signal variations when adjusted with optimal parameters in a specific region.

Despite the high variations in the T1-weighted signal near the inversion time, the quantified T1 relaxation time in Fig. 5(a) was relatively close between LR and HR images.

Again, when comparing the T2 relaxation times over mapped images in Fig. 5(b), Kriging still provided a better interpolation and the lowest variance of the signal mean. However ZP images were altered by the Gibbs ringing artefact, caused by the noise generated in mapped images in the background and in the edges.

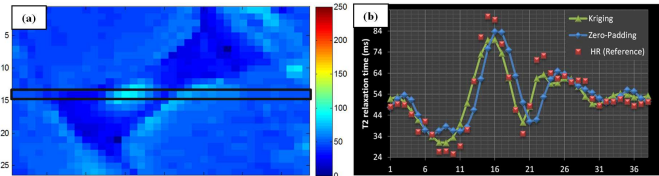


Fig. 4. T2 relaxation time within 1D line crossing the NP (a) and the signal distribution comparison (b) between Kriged LR vs ZP (HR image as the reference)

With the MT sequence, we found relatively high signal variation between LR and HR images with relative errors $> 20\%$. However, when calculating the magnetization transfer ratio (MTR) in Fig. 5(c), the intensities were relatively closer. Kriging seems to provide relatively better results in predicting the values when compared to zero padding, although most interpolation techniques provided suitable results when it comes to visual enhancement of the maps.

TABLE I
RELATIVE ERROR (%) BETWEEN HR AND KRIGED LR IMAGES WITHIN THE ROI (WITH $K_z = 24$ AND $I_z = 8$)

		Drift				
	Covariance K	Constant	Linear	Quadratic	Trigonometric	Cubic
No Normalisation	Linear	5.5	5.5	5.51	NaN	5.51
	Cubic	2.05	2.05	2.05	NaN	2.05
	Logarithmic $h^2 \ln(h)$	2.79	2.79	2.79	NaN	2.79
	Trigonometric	30.32	28.46	29.15	NaN	31.39
Axial normalisation	Linear	5.5	5.5	5.51	5.5	5.51
	Cubic	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05
	Logarithmic $h^2 \ln(h)$	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79
	Trigonometric	5.18	5.21	5.31	5.26	5.29
Global Normalisation	Linear	5.5	5.5	5.51	5.53	5.51
	Cubic	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05
	Logarithmic $h^2 \ln(h)$	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79
	Trigonometric	5.36	5.36	5.33	5.34	5.34

As we can see from Fig. 5, qMRI is relatively insensitive to small resolution changes when a signal mean is calculated over a certain ROI. We obtained relatively low variations with the T2 and MTR sequences. We also noticed that the Kriged LR signal approaches the HR signal, taken here as a reference.

When Kriging after the T2 mapping (Fig. 6), the T2 relaxation time mean over the ROI was 70.1 ± 8.4 ms compared to 70.1 ± 7.4 ms, when Kriging was made before T2 mapping while the reference T2 mean (within HR T2 maps) was 70.9 ± 14.9 . This basically showed that Kriging may be made at any level during an image analysis process.

Diffusion anisotropy reconstruction **Error! Reference source not found.** Fig. 7 shows the resulted 3D vectors obtained from the directional maps (x, y and z) and the ADC maps within the intervertebral bovine disc before and after Kriging interpolation. During the diffusion anisotropy analysis, we often want images with high spatial resolution which may provide important information relatively to the directional tensors. By interpolating the 3D diffusion anisotropy, visual analysis seems to become much easier and imply less images treatment prior to analyse the data as we augmented the tensors density. However, the slices had to be close enough to each other to permit decent interpolation between adjacent slices.

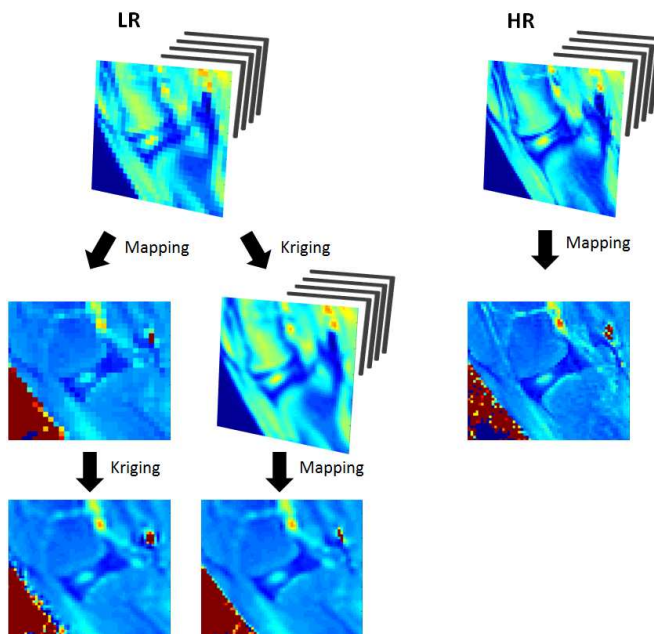


Fig. 6. Kriging within different level during image analysis process: before vs. after T2 mapping

A. Non parametric volume reconstruction

Interpolating non-parametric data is usually hard to achieve and comes most of the time with unwanted artefacts or parameterisation problems. By inverting the complementary volume signal, Kriging and then extracting the data, we were able to Krig any non-parametric volume (see the 3D example based on T1-weighted signal of a human L4-L5 intervertebral disc, Fig. 8).

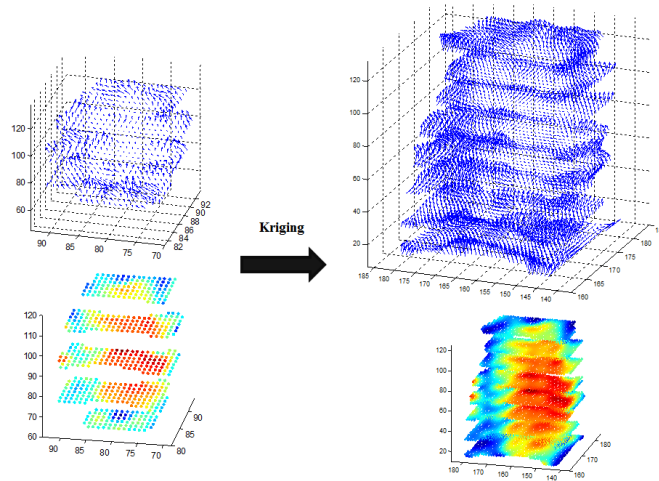


Fig. 7. 3D Diffusion anisotropy (top figures) and the apparent diffusion coefficient (bottom figures) within a human L4-L5 intervertebral disc before and after Kriging

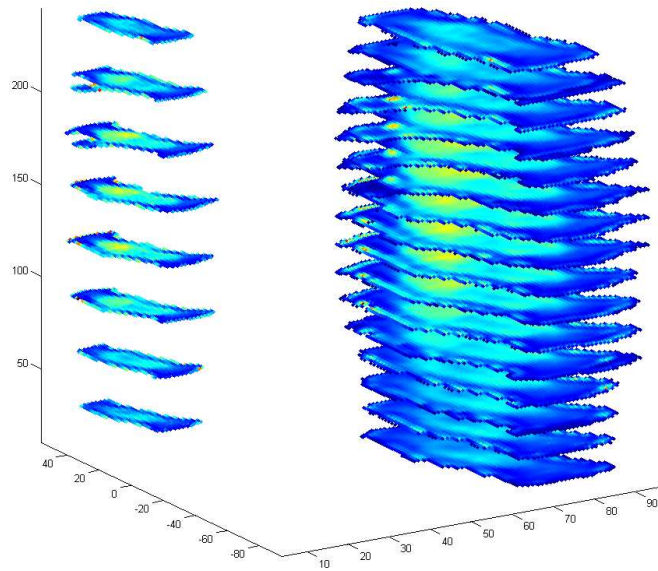


Fig. 8. Non-parametric volume Kriging (with signal inversion and subtraction)

IV. DISCUSSION

Within the covariance functions we tried, the cubic function was found to provide the lowest error within the ROI. By varying Kriging parameters and the covariance function during the optimisation process, the T2 mean doesn't change significantly, as we made a summation over the selected ROI. However, there are well-defined and more important changes that happen locally when comparing pixel-by-pixel that depend on the Kriging parameter, particularly the covariance function. With the two different matrices sizes that we used, we still cannot tell which covariance form would optimally fit the expected signal distribution. The Kriging interpolator (i.e., function) itself is mostly based on the covariance function to provide an estimation. This can be seen from the error fluctuating considerably when changing the covariance function. The cubic function has shown low error when compared to a linear or a logarithmic function (C.f Table 1). However, a variographic study or also known as structural analysis may be necessary to obtain an optimal covariance function [24]-[25]. Different acquisitions with spatial resolutions ranging from low to high may be required to achieve an accurate variographic study.

The distance of influence was found to be of only a few pixels. By interpolating using an interpolation zone of size I_z and a fixed kriging zone to $K_z = 2I_z$, the optimal size of the distance of influence ($K_z - I_z$) for HR images was found to be between 2 and 8 pixels (4-16 mm) within the intervertebral disc for the T2 images, when comparing Krige LR images to HR images. This means that when interpolating, we may not want far pixels to have an influence over the region of interest, even if low weights are attributed by the Kriging system. On the other hand, K_z has to be larger enough than I_z , prior to have a significant interpolation. This is typically the case in most MR images. However, the optimal I_z and K_z sizes depend also on the spatial resolution, the contrast and the signal distribution within the image that may be taken into account before fixing the distance of influence when interpolating.

The calculated SNR for LR T2 images was around 115 within the intervertebral disc and the estimated SNR for HR images would be 40, as only 2 signal averages were made. In the second acquisition, spatial resolution was doubled from 128x128 (LR) to 256x256 (HR). In order to keep the estimated SNR constant, HR images would have to be acquired using 16 signals averaging as it is proportional to the voxel size in each spatial direction and the square root of the acquisition time [38]-[39]. However, due to acquisition time, we made only 2 signal averaging. In this case, HR images would have a SNR dropped by a factor of $\sqrt{8}$ from LR images. Link et al. [1] has reported that increasing the spatial resolution (from a voxel size of 156x312x500 um to 469x469x1000um), even with a decrease in the resulting SNR (98.59 to 22.45), provided better images quality and improved substantially the diagnosis performances. Even with such an SNR drop, surprisingly, the T2 variations between LR and HR images remain relatively small.

Surprisingly, the resulted variance after interpolation was found lowest with Kriging. Most interpolation techniques provided relatively stable results with errors between LR and HR images being of the same order. By interpolating images with the different techniques the standard deviation of the signal mean seems to increase which, may result in a slight SNR decrease. However, Kriging interpolation was found to produce the lowest standard deviation values of the signal mean within the ROI.

Furthermore, intensities variations found between Kriged LR and HR images are not mainly due to Kriging, as we know that the process of imaging with different spatial resolutions can also be part of the several factors that may contribute in modifying the signal. There are also possible changes, mainly seen in the T1 and MTR sequences, which may be due to a temperature increase of the tissue during the acquisitions. Fortunately, the process of computing mapped images by curve fitting the signal doesn't seem to affect the resulting MR parameters values.

In most cases, Kriging provide better results than the nearest neighbour or the bilinear interpolation, which is expected as these techniques use only a small near-neighborhood samples and thus may omit critical information for accurate interpolation [18]. Moreover, these techniques including the Zero-padding technique provide a deterministic interpolation which unlike Kriging cannot be optimized by the use of different covariance functions.

Kriging can be used prior to qualitative or quantitative analyses. During images treatment and analysis, we may want to know when Kriging is possible and sometimes when it would give optimal results. To answer this question we tempted to Krige at two different levels: before and after mapping MR parameters. The same resulting images were obtained. However, when computing MR parameters such as the T1 and T2 relaxation times, we frequently obtain important noise resulting from curve fitting the signal, usually located at the contours of the maps or sometimes within regions showing strong contrast change. When Kriging, the region around the noise may also be altered. In these cases, we may want to filter noise or use different covariance functions adapted locally to the signal distribution.

The 3D fractional anisotropy maps were successfully reconstructed using Kriging and shown significant visual improvements (Fig. 7). The diffusion sequence provides an indication for the extracellular water mobility in the case of intervertebral disc. Its contrast is particularly different from conventional sequences as it does not provide anatomical contrast such as with T2 or T1 sequences. The diffusion images were acquired with matrix sizes of 64x64 and 128x128, due to acquisition time required for a decent SNR. As the matrix sizes were different from T1 and T2 sequences, and that we couldn't get precise corresponding ROI between LR and HR images. However, the coordinates of the ROI were obtained from signal images at b-value = 1000s/mm².

V. CONCLUSION

Progressive Kriging technique has shown relatively good results when compared to the ZP technique. It provides an artefact-free interpolation that can be used qualitatively or quantitatively. Kriging technique may be implemented in real-time applications for robust and stable images enhancement. In this study, Kriging technique was successfully adapted to other applications such as diffusion tensors reconstruction, non-parametric volume interpolation and 3D plans generation. As a further step, a variographic study may be required to allow pixel-by-pixel analysis.

APPENDIX

The Kriging estimator function, in its Dual form [21] is defined by

$$f(x) = \sum_{i=1}^M \alpha_i p_i(x) + \sum_{j=1}^N \beta_j K(|x - x_j|) \quad (\text{A.1})$$

Where coefficients α_i and β_j are solutions of the following system

$$\left[\begin{array}{cccc|ccc} & & & & p_1(x_1) & \cdots & p_M(x_1) \\ & & & & \vdots & & \vdots \\ & & K(|x_i - x_j|) & & p_1(x_i) & \cdots & p_M(x_i) \\ & & & & \vdots & & \vdots \\ & & & & p_1(x_N) & \cdots & p_M(x_N) \\ - & - & - & - & + & - & - \\ p_1(x_1) & \cdots & p_1(x_j) & \cdots & p_1(x_N) & | & 0 \quad \cdots \quad 0 \\ \vdots & & \vdots & & \vdots & | & \vdots \quad \quad \vdots \\ p_M(x_1) & \cdots & p_M(x_j) & \cdots & p_M(x_N) & | & 0 \quad \cdots \quad 0 \end{array} \right]$$

$$\cdot \left\{ \begin{array}{c} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_i \\ \vdots \\ \beta_N \\ - \\ \alpha_0 \\ \vdots \\ \alpha_N \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{c} f_1 \\ \vdots \\ f_i \\ \vdots \\ f_N \\ - \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{array} \right\} \quad (\text{A.2})$$

The theoretical variogram [20] function is expressed as

$$\gamma(h) = \frac{1}{2V} \iiint_V [f(M+h) - f(M)]^2 dV \quad (\text{A.3})$$

Where $f(M+h)$ is the value taken by a regionalized variable at distance h from a point M in a certain geometrical field V . In the case of a medical image, a variographic study gives qualitative and quantitative information on the data dependencies that can be used directly in the Kriging system. The function $\gamma(h)$ may be calculated for small objects being imaged or region-by-region in an image [24]-

[25]. However, images with relatively high spatial resolution may be required to achieve such a study. The covariance function $K(|\mathbf{x} - \mathbf{x}_j|)$ was chosen between some known geometrical function instead of a variogram function $\gamma(h)$ as we didn't have enough data to perform a variographic study. Notice the projection conditions [35], which are derived from the non-bias conditions included in the system of equations (A. 2) which can also be written as

$$\sum_{i,j=1}^N \beta_i p_l(x_j) = 0 \quad l = 1 \dots M \quad (\text{A.4})$$

The Dual-Kriging system was used with different combination of trends and covariance functions. Polynomial trends were generated following a multidimensional generator

$$\sum_{i=0}^N \sum_{j=0}^{N-i} \sum_{k=0}^{N-j-i} x^i y^j z^k \quad (\text{A.5})$$

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank Professor Rick Hoge for the inspiring discussions and Pierre Fayant (M.Sc.A) for his implication in the first stages of this project.

REFERENCES

- [1] T. M. Link, S. Majumdar, C. Peterfy *et al.*, "High resolution MRI of small joints: Impact of spatial resolution on diagnostic performance and SNR," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 16, no. 2, pp. 147-155, Feb, 1998.
- [2] R. Habibi, M. M. Lell, R. Steiner *et al.*, "High-resolution 3T MR angiography of the carotid arteries: comparison of manual and semiautomated quantification of stenosis," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 30, no. 1, pp. 46-52, Jan, 2009.
- [3] P. Wang, and J.-M. Zhu, "Quantitative Diffusion Tensor Imaging of White Matter Microstructure in Dog Brain at 7T," *The Open Medical Imaging Journal*, vol. 4, pp. 1-5, 2010.
- [4] C. J. Holmes, R. Hoge, L. Collins *et al.*, "Enhancement of MR images using registration for signal averaging," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 22, no. 2, pp. 324-33, Mar-Apr, 1998.
- [5] J. P. Urban, and C. P. Winlove, "Pathophysiology of the intervertebral disc and the challenges for MRI," *J Magn Reson Imaging*, vol. 25, no. 2, pp. 419-32, Feb, 2007.
- [6] P. M. Robson, A. K. Grant, A. J. Madhuranthakam *et al.*, "Comprehensive quantification of signal-to-noise ratio and g-factor for image-based and k-space-based parallel imaging reconstructions," *Magn Reson Med*, vol. 60, no. 4, pp. 895-907, Oct, 2008.
- [7] K. P. Pruessmann, M. Weiger, M. B. Scheidegger *et al.*, "SENSE: sensitivity encoding for fast MRI," *Magn Reson Med*, vol. 42, no. 5, pp. 952-62, Nov, 1999.
- [8] H. Greenspan, S. Peled, G. Oz *et al.*, "MRI Inter-slice Reconstruction Using Super-Resolution," *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2001*, Lecture Notes in Computer Science W. Niessen and M. Viergever, eds., pp. 1204-1206: Springer Berlin / Heidelberg, 2001.
- [9] M. A. Griswold, P. M. Jakob, R. M. Heidemann *et al.*, "Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)," *Magn Reson Med*, vol. 47, no. 6, pp. 1202-10, Jun, 2002.
- [10] M. Blaimer, F. Breuer, M. Mueller *et al.*, "SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA: how to choose the optimal method," *Top Magn Reson Imaging*, vol. 15, no. 4, pp. 223-36, Aug, 2004.
- [11] F. H. Lin, K. K. Kwong, J. W. Belliveau *et al.*, "Parallel imaging reconstruction using automatic regularization," *Magn Reson Med*, vol. 51, no. 3, pp. 559-67, Mar, 2004.
- [12] C. J. Zech, K. A. Herrmann, A. Huber *et al.*, "High-resolution MR-imaging of the liver with T2-weighted sequences using integrated parallel imaging: comparison of prospective motion correction and respiratory triggering," *J Magn Reson Imaging*, vol. 20, no. 3, pp. 443-50, Sep, 2004.
- [13] Y. P. Du, D. L. Parker, W. L. Davis *et al.*, "Reduction of partial-volume artifacts with zero-filled interpolation in three-dimensional MR angiography," *J Magn Reson Imaging*, vol. 4, no. 5, pp. 733-41, Sep-Oct, 1994.
- [14] M. L. Forman, "Spectral interpolation: zero fill or convolution," *Appl Opt*, vol. 16, no. 11, pp. 2801, Nov 1, 1977.
- [15] R. Archibald, and A. Gelb, "A method to reduce the Gibbs ringing artifact in MRI scans while keeping tissue boundary integrity," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 21, no. 4, pp. 305-19, Apr, 2002.
- [16] F. Aghdasi, and R. K. Ward, "Reduction of boundary artifacts in image restoration," *Image Processing, IEEE Transactions on*, vol. 5, no. 4, pp. 611-618, 1996.
- [17] M. A. Bernstein, S. B. Fain, and S. J. Riederer, "Effect of windowing and zero-filled reconstruction of MRI data on spatial resolution and acquisition strategy," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 14, no. 3, pp. 270-280, 2001.
- [18] R. W. Parrott, M. R. Styzt, P. Amburn *et al.*, "Towards statistically optimal interpolation for 3D medical imaging," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 12, no. 3, pp. 49-59, 1993.
- [19] G. Matheron, *Traité de géostatistique appliquée*: Éditions Technip, 1962.
- [20] G. Matheron, "Principles of geostatistics," *Economic Geology*, vol. 58, no. 8, pp. 1246-1266, December 1, 1963, 1963.

- [21] F. Trochu, "A Contouring Program Based on Dual Kriging Interpolation," *Engineering with Computers*, vol. 9, no. 3, pp. 160-177, 1993.
- [22] Author ed. ^eds., "The theory of regionalized variables and its applications.," Ecole nationale superieure des mines, 1971 p. ^pp. Pages.
- [23] N. Cressie, "The origins of kriging," *Mathematical Geology*, vol. 22, no. 3, pp. 239-252, 1990.
- [24] M. R. Stytz, and R. W. Parrott, "Using kriging for 3D medical imaging," *Comput Med Imaging Graph*, vol. 17, no. 6, pp. 421-42, Nov-Dec, 1993.
- [25] S. M. Matechik, and M. R. Stytz, "Using Kriging to Interpolate Mri Data," *Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society - Engineering Advances: New Opportunities for Biomedical Engineers, Pts 1&2*, pp. 576-577, 1994.
- [26] M. W. D. Davis, and M. David, "Automatic Kriging And Contouring In The Presence Of Trends (Universal Kriging Made Simple)," vol. 17, no. 1, 1978.
- [27] P. Poncet, F. Trochu, and J. Dansereau, "Curvilinear Three-Dimensional Modeling of Spinal Curves with Dual Kriging," *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, vol. 2, no. 4, pp. 295-308, 1999.
- [28] B. Andre, F. Trochu, and J. Dansereau, "Approach for the smoothing of three-dimensional reconstructions of the human spine using dual Kriging interpolation," *Med Biol Eng Comput*, vol. 34, no. 3, pp. 185-91, May, 1996.
- [29] C. E. Aubin, J. Dansereau, F. Parent *et al.*, "Morphometric evaluations of personalised 3D reconstructions and geometric models of the human spine," *Med Biol Eng Comput*, vol. 35, no. 6, pp. 611-8, Nov, 1997.
- [30] D. Perie, J. C. Iatridis, C. N. Demers *et al.*, "Assessment of compressive modulus, hydraulic permeability and matrix content of trypsin-treated nucleus pulposus using quantitative MRI," *J Biomech*, vol. 39, no. 8, pp. 1392-400, 2006.
- [31] P. J. Wright, O. E. Mougin, J. J. Totman *et al.*, "Water proton T1 measurements in brain tissue at 7, 3, and 1.5 T using IR-EPI, IR-TSE, and MPRAGE: results and optimization," *MAGMA*, vol. 21, no. 1-2, pp. 121-30, Mar, 2008.
- [32] P. J. Basser, "Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images," *NMR Biomed*, vol. 8, no. 7-8, pp. 333-44, Nov-Dec, 1995.
- [33] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, "Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo," *J Magn Reson B*, vol. 103, no. 3, pp. 247-54, Mar, 1994.
- [34] O. Dubrule, and C. Kostov, "An interpolation method taking into account inequality constraints: I. Methodology," *Mathematical Geology*, vol. 18, no. 1, pp. 33-51, 1986.
- [35] C. Kostov, and O. Dubrule, "An interpolation method taking into account inequality constraints: II. Practical approach," *Mathematical Geology*, vol. 18, no. 1, pp. 53-73, 1986.
- [36] G. Matheron, "The Intrinsic Random Functions and Their Applications," *Advances in Applied Probability*, vol. 5, no. 3, pp. 439-468, 1973.
- [37] G. Matheron, *Le krigeage universel: École nationale supérieure des mines de Paris*, 1969.
- [38] E. Haacke, R. Brown, M. Thompson *et al.*, "Chap 15: Signal, contrast, and noise," *Magnetic Resonance Imaging*, J. W. Sons, ed., pp. 331-380, New York, 1999.
- [39] A. Macovski, "Noise in MRI," *Magn Reson Med*, vol. 36, no. 3, pp. 494-7, Sep, 1996.