

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE
Faculté de génie
Département de génie mécanique

Mise en œuvre de l'élastographie par
résonance magnétique multifréquentielle au
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Mémoire de maîtrise
Spécialité : génie mécanique

Julien Testu

Jury : Elijah VAN HOUTEN (directeur)
Martin LEPAGE (co-directeur)
Yves BÉRUBÉ-LAUZIÈRE
Eve Langelier

À la mémoire de mon grand-père George
Moisset.

RÉSUMÉ

Ce projet vise à implanter l'élastographie par résonance magnétique (ERM) multifréquentielle au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), dans le but de pouvoir acquérir des données expérimentales sur des fantômes qui reproduisent les propriétés mécaniques du cerveau.

La réalisation d'une élastographie de qualité nécessite le développement d'un système d'actionnement précis et facile d'utilisation pour créer une onde de cisaillement harmonique induite dans le tissu étudié. L'information sur les propriétés mécaniques est obtenue grâce à l'utilisation de la méthode de reconstruction d'inversion non linéaire par sous-zones (NLI). Cette méthode nécessite l'utilisation de la méthode des éléments finis pour calculer les propriétés mécaniques et requiert donc un traitement des données tirées de l'appareil d'imagerie par résonance magnétique (IRM), notamment une discrétisation du domaine étudié.

Ce mémoire présente toutes les étapes réalisées afin d'être en mesure de réaliser une ERM multifréquentielle en partant du système générant l'excitation à l'intérieur de l'IRM, jusqu'au traitement post-reconstruction permettant d'obtenir la cartographie des propriétés mécaniques recherchées. Un système d'actionnement permettant de réaliser une ERM sur des fantômes de tofu a été conçu. Il a comme principales caractéristiques de produire des ondes mécaniques harmoniques dans une plage fréquentielle de 10 à 70 Hz de façon répétable. Parallèlement à la conception et la fabrication de ce système d'actionnement, de nombreuses reconstructions multifréquentielles ont été réalisées sur des données acquises sur des cerveaux humains, afin de trouver les paramètres optimaux de l'algorithme de reconstruction. Ces nombreuses analyses ont permis de mieux comprendre les paramètres limitant la reconstruction élastographique multifréquentielle, mais aussi de trouver et corriger des erreurs s'étant glissées dans la programmation de cet algorithme.

Dans le but d'être un jour capable de réaliser une élastographie multifréquentielle sur une plage fréquentielle allant de 1 à 70 Hz, l'élastographie avec excitation intrinsèque a aussi été implantée au CHUS. Une analyse préliminaire, présentée dans ce document, a été réalisée à partir des données acquises avec cette technique.

Mots-clés : élastographie par résonance magnétique, inversion non linéaire par sous-zones, éléments finis, viscoélastique

REMERCIEMENTS

J'adresse tout d'abord mes remerciements les plus sincères à mon directeur de recherche le Professeur Elijah Van Houten pour son soutien tout au long de ce projet. Outre les nombreuses connaissances qu'il possède sur le sujet et qu'il a partagées au cours des deux dernières années, il a su installer une vraie relation humaine au cœur de ce projet par son accessibilité, son ouverture ainsi que pour sa confiance. Elijah est une réelle source d'inspiration pour le jeune ingénieur que je suis.

Je voudrais aussi remercier mon codirecteur de maîtrise le Professeur Martin Lepage. Martin m'a indéniablement aidé pour acquérir les connaissances sur l'imagerie par résonance magnétique nécessaires à la réalisation de ce projet. Malgré la distance séparant nos deux campus, il a toujours répondu présent afin que ce projet soit une réussite.

Je profite de ce moment pour remercier les membres du groupe partenaire de Dartmouth College, dont les Professeurs Keith Paulsen et John Weaver ainsi que l'étudiante au doctorat Ligin Solamen pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée au cours de ce projet.

Mes remerciements s'adressent également à Guillaume Gilbert, responsable de la recherche sur IRM Philips au Canada, qui a été d'une aide inestimable quant à ses connaissances sur les séquences IRM et leurs utilisations.

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction	1
2	État de l'art	3
2.1	Élastographie	3
2.1.1	Élastographie par résonance magnétique (ERM)	3
2.2	Déformation du tissu étudié	4
2.2.1	Source d'excitation interne	4
2.2.2	Source d'excitation externe	4
2.3	Mesure de la déformation	5
2.3.1	Encodage du mouvement	5
2.3.2	Séquence IRM	6
2.4	Reconstruction de l'image	6
2.4.1	Équations de mouvement	6
2.4.2	Amortissement de Rayleigh	7
2.4.3	Méthodes de reconstruction	8
2.5	Élastographie par résonance magnétique multifréquentielle	13
2.5.1	Évolution du module de cisaillement en fonction de la fréquence d'excitation	14
2.5.2	Reconstructions multifréquentielles	15
2.6	Applications possibles	16
2.6.1	Étude du cancer	16
2.6.2	Autres applications	17
2.7	Sommaire	17
3	Montage de l'actionneur piézoélectrique : Conception et analyse	19
3.1	Conception du montage pour fantôme de tofu	19
3.2	Caractérisation de l'actionneur piézoélectrique	21
4	Chaîne de traitement des données	23
4.1	Délimitation du volume étudié	23
4.2	Extraction du mouvement	24
4.2.1	Déroulement de phase	24
4.2.2	Transformation de Fourier rapide	25
4.3	Création des fichiers nécessaires pour une reconstruction NLI	26
4.4	Algorithme de reconstruction NLI	26
4.5	Étude mono fréquentielle avec excitation intrinsèque	28
4.5.1	Déplacement produit par excitation intrinsèque	28
4.5.2	Reconstruction élastographique avec excitation intrinsèque	29
4.6	Étude mono fréquentielle avec excitation externe	31
4.6.1	Étude mono fréquentielle avec excitation externe <i>in vivo</i>	32

5	Viscoelastic power law parameters of <i>in vivo</i> human brain estimated by MR elastography	35
5.1	Abstract	37
5.2	Introduction	37
5.3	Material and methods	39
5.3.1	Data collection	39
5.3.2	Viscoelastic inversions	40
5.3.3	Linear power law fitting	41
5.4	Results	42
5.4.1	Initial single frequency reconstruction results	42
5.4.2	Power law regression	45
5.4.3	Power law fit analysis	49
5.4.4	Discussion	50
5.5	Conclusion	52
5.6	Acknowledgments	53
6	Implémentation de l'élastographie multifréquentielle	55
6.1	Paramètres de la reconstruction multifréquentielle	55
6.1.1	Conditions initiales	55
6.1.2	Paramètres de régularisation	59
6.2	Études multifréquentielles	60
6.2.1	Méthode comparative par histogramme conjoint	62
7	Conclusion	69
A	Formulation de la matrice $A(\mu, \lambda, \rho)$	71
B	Dérivées partielles de la fonction objective multifréquentielle	73
C	Script permettant d'extraire le déplacement et pré-traitement des données	75
	LISTE DES RÉFÉRENCES	79

LISTE DES FIGURES

2.1	Chaîne d'acquisition permettant de réaliser une ERM. (Radio fréquence : RF)	5
2.2	Représentation de la discrétisation en 2D du domaine à partir de l'information sur le déplacement contenue dans chaque voxel.	11
2.3	Représentation de la discrétisation en 2D du domaine à partir de l'information sur les propriétés calculées dans chaque voxel.	12
2.4	Représentation des modèles viscoélastiques. a. Modèle de Maxwell, b. modèle Kelvin-Voigt, c. modèle de Zener et d. modèle Maxwell-Weichert. E représentant le module élastique et η le coefficient de viscosité.	15
3.1	Système d'actionnement pour fantôme de tofu	20
3.2	Évolution du déplacement généré en fonction de la fréquence d'actionnement (a) test à vide et (b) en condition d'utilisation réelle.	21
4.1	Étapes nécessaires à la délimitation du volume d'intérêt : (a) pondération T1 du cerveau, (b) délimitation des contours par le calcul du gradient, (c) remplissage des volumes et suppression des volumes secondaires et (d) volume conservé pour étude.	24
4.2	Exemple de déroulement de phase (a) avant (b) après. Les unités sont en radians.	24
4.3	Les huit phases du déplacement (a) dans le sens de la longueur, (b) de la largeur du tofu et (c) perpendiculairement à l'image.	25
4.4	Déplacements mesurés à huit phase de l'onde de cisaillement harmonique dans un fantôme de tofu dans la direction (a) de la longueur du fantôme, (b) sa largeur et (c) perpendiculairement à l'image.	26
4.5	Diagramme résumant l'algorithme de reconstruction NLI	27
4.6	Déplacement absolu (en μm) généré par excitation intrinsèque (a) avec image en pondération T1 pour comparaison anatomique (b).	28
4.7	Module de cisaillement reconstruit à partir d'une excitation intrinsèque pour (a) la partie réelle (b) et imaginaire ainsi que (c) l'image en pondération T1 pour comparaison anatomique (c).	29
4.8	Module de conservation reconstruit à partir d'une excitation intrinsèque des trois sujets complétant l'étude. (a, c et e) Partie réelle ainsi que (b, d et f) l'image en pondération T1 pour comparaison anatomique.	30
4.9	Module de cisaillement reconstruit pour la partie réelle (a) et imaginaire (b) ainsi que l'image en pondération T2 pour comparaison anatomique (c).	32
4.10	Module de cisaillement de la tranche centrale de la reconstruction pour les six autres sujets de l'étude. Partie réelle (a) et imaginaire (b) ainsi que l'image en pondération T2 pour comparaison anatomique (c).	33

5.1	Amplitudes of the real (a) and imaginary (b) motion components at the nine actuation frequencies as well as the T2 weighted image of the slice of interest (c).	40
5.2	Illustration of the linear regression in each voxel.	42
5.3	Loss and storage modulus reconstructed at the nine actuation frequency, for the subject 1. (a) Storage modulus, μ_R , (b) loss modulus, μ_I , as well as the T2 weighted image of the slice of interest (c).	43
5.4	Same as figure 5.3 for the subject 2.	43
5.5	Same as figure 5.3 for the subject 3.	43
5.6	Same as figure 5.3 for the subject 4.	43
5.7	Image results for the four PL parameters for subject one. a and b : the coefficients of energy loss θ_{R0} and θ_{I0} ; c and d : the PL exponents α_R and α_I	46
5.8	Dispersion images, for subject one, for the storage modulus μ_R according to equation 5.4 (a) and for the loss modulus μ_I according to equation 5.4 (b), as well as the T2 weighted image of the slice of interest (c).	47
5.9	Map of α_I tendencies for the four subjects.	47
5.10	PL fitting of μ_R and μ_I for the subject 1 (■), 2 (●),3 (▲) and 4 (◆). (a) Reconstructed shear moduli for the 15-50 Hz frequency range. (b) Voxelwise average of PL shear moduli for the 15-50 Hz frequency range. $PLSM_R$ for the subject 1 and 2 are overlaid.	48
5.11	Resulting μ_R and μ_I images generated via equation 5.3 from the PL parameter distributions for the nine actuation frequencies investigated, along with a T2 weighted image of the slice of interest for subject 1 (compare with figure 5.3). (a) μ_R calculated with the PL parameters of each voxel for the entire frequency range (10-50 Hz). (b) μ_I calculated with the PL parameters of each voxel for the entire frequency range (10-50 Hz), as well as the T2 weighted image of the slice of interest (c).	49
5.12	RMS error distribution. (a) μ_R . (b) μ_I	50
5.13	Distribution of the ratio of the PL exponents (α) of both parts of the complex shear modulus.	50
6.1	Évolution du module de cisaillement en fonction du module élastique isostatique initial pour la partie réelle (a) et imaginaire (b).	57
6.2	Influence de la valeur initiale de l'exposant de la loi de puissance sur l'évolution du module de cisaillement en fonction de la fréquence.	58
6.3	Évolution du module de cisaillement moyen en fonction de la valeur du paramètre de régularisation de la variation totale.	60
6.4	Module de conservation (μ_R) à 30 Hz pour différentes reconstructions MF dont la valeur de α_{TV} a été modifiée (a-d), ainsi qu'une reconstruction mono fréquentielle du même sujet à 30 Hz (e) et d'une image en pondération T2 pour comparaison anatomique.	61
6.5	Évolution du module de cisaillement moyen en fonction de la valeur de α_{TV} comparée aux valeurs des reconstructions mono fréquentielles du même sujet sur la même plage fréquentielle.	62

- 6.6 (a) Images des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ et mono fréquentielles du module de conservation pour les fréquences d'excitation de 20, 25, 30, 35 et 40 Hz et (b) histogramme conjoint de la comparaison des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ et mono fréquentielles. Les unités sont le nombre d'occurrence d'une paire d'intensité. 63
- 6.7 (a) Images des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$ et mono fréquentielles du module de conservation pour les fréquences d'excitation de 20, 25, 30, 35 et 40 Hz et (b) histogramme conjoint de la comparaison des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$ et mono fréquentielles. Les unités sont le nombre d'occurrence d'une paire d'intensité 64
- 6.8 (a) Images des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ e tMF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$ du module de conservation pour les fréquences d'excitation de 20, 25, 30, 35 et 40 Hz et (b) histogramme conjoint de la comparaison des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ et MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$. Les unités sont le nombre d'occurrence d'une paire d'intensité. 67
- 6.9 (a) α_R reconstructions mono fréquentielles, (b) α_R reconstruction MF et (c) histogramme conjoint de la comparaison des reconstruction MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ et MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$ 68

LISTE DES TABLEAUX

4.1	Modules de cisaillement réel et imaginaire calculés par élastographie avec excitation intrinsèque comparé à la littérature.	31
4.2	Modules de cisaillement réel et imaginaire calculés par élastographie avec excitation externe comparé à la littérature.	34
5.1	Average shear modulus values and relative standard deviation (RSD) for four human brains on a 10-50 Hz frequency range. The mean and RSD values are calculated over the entire reconstructed and across the four subjects.	44
5.2	Ratio between the two minimum divergence values calculated from the four orientations tested.	45
5.3	Global mean of the power law fitted shear modulus parameters (PLSM) for the four brains.	49
6.1	Coefficient de similarité des histogrammes conjoints	65

LISTE DES ACRONYMES

CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

EDP : Équation à dérivée partielle

ERM : Élastographie par résonance magnétique

GC : Gradient conjugué

GN : Gauss-Newton

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JMBBM : *Journal of the Mechanical behavior of Biomedical Materials*

K-K : *Kramer-Kroning relation*

LFE : Estimation de la fréquence spatiale

MEF : Méthode des éléments finis

MEG : *Motion encoding gradient*

MF : Multifréquentielle

NLI : Inversion non linéaire par sous-zones

PL : *Power law*

ROI : *Region of interest*

RSD : *Relative standard deviation*

SNR : *Signal-to-noise ratio*

CHAPITRE 1

Introduction

Il est connu depuis plusieurs siècles dans le milieu médical que plusieurs processus physiologiques ainsi que pathologiques ont pour effet de changer les propriétés mécaniques des tissus biologiques. À titre d'exemple, la palpation constitue aujourd'hui encore un moyen pour détecter certaines tumeurs logées dans des organes externes ou facilement accessibles par un médecin, comme le sein, les testicules ou encore la prostate. Le décèlement d'une quelconque anomalie s'effectue à partir de la connaissance que les propriétés mécaniques d'une tumeur sont sensiblement différentes de celles d'un tissu sain.

Le groupe de recherche Vénus de l'Université de Sherbrooke travaille sur plusieurs technologies permettant de caractériser les propriétés mécaniques des tissus biologiques *in vivo*, de façon non invasive, en utilisant l'élastographie par résonance magnétique (ERM) ainsi que l'élasto-tomographie par imagerie numérique.

L'ERM est une méthode d'imagerie médicale, relativement récente, qui permet d'obtenir la distribution des propriétés mécaniques des tissus mous [42]. Cette méthode offre non seulement la possibilité de quantifier les variations de propriétés dans le tissu, mais elle rend aussi accessible des organes impossibles à inspecter avec la technique de palpation, par exemple le cerveau, le foie ou les poumons. Tout d'abord, les déplacements obtenus lors de la propagation d'une onde de cisaillement harmonique sont mesurés à l'aide d'un appareil à imagerie par résonance magnétique (IRM). Par la suite, ce champ de déplacement est utilisé pour calculer les propriétés mécaniques recherchées à l'aide d'un algorithme de reconstruction. L'algorithme varie selon différents facteurs incluant : le mode d'excitation utilisé, le modèle mécanique choisi ou encore l'organe étudié. Dans la continuité des travaux réalisés par le groupe Vénus et considérant le grand potentiel qu'elle représente, la méthode de reconstruction utilisée dans le cadre de ce projet est celle de l'inversion non linéaire par sous-zones (NLI), développée à partir d'un modèle viscoélastique. Cette méthode de reconstruction est compatible avec les deux modes d'excitation utilisés soit interne (battement cardiaque) et externe (ex. : actionneur) ainsi qu'avec l'organe étudié : le cerveau. Les fréquences d'excitations utilisées couvrent une plage allant d'environ 1 Hz pour une excitation interne à 70 Hz pour des raisons de sécurité lorsqu'appliquées sur le crâne humain.

Pour contrer le manque de modèles mécaniques robustes couvrant toute la zone fréquentielle permise, il est possible d'utiliser une reconstruction multifréquentielle (MF). Ceci permet de prendre en compte les comportements poroélastique ainsi que viscoélastique du cerveau, mais aussi de réduire la présence d'artefacts possibles dans une analyse mono fréquentielle. De plus, cette technique permet d'obtenir une information supplémentaire, comparativement à la reconstruction mono fréquentielle, soit non seulement la répartition des propriétés mécaniques dans le cerveau, mais comment ces propriétés varient en fonction de la fréquence. L'objectif à long terme du groupe Vénus est de réaliser des tests sur l'efficacité d'une reconstruction MF pour la détection ou le diagnostic d'un cancer du cerveau ainsi que d'autres maladies affectant les propriétés de cet organe.

Le présent projet a permis d'implanter la technologie ERM au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) ainsi que le peaufinage de l'algorithme de reconstruction MF.

CHAPITRE 2

État de l'art

2.1 Élastographie

Contrairement aux techniques d'imagerie médicale conventionnelles, comme la radiographie, la tomographie ou encore l'IRM, l'élastographie permet de quantifier les propriétés mécaniques des tissus biologiques de façon non invasive. Elle peut être réalisée par le biais de plusieurs techniques comme l'échographie, la tomographie ou encore l'IRM. Bien qu'initialement réalisée en utilisant des ultrasons [37], une limitation a rapidement été mise en évidence quant à la présence d'artéfacts lorsque les ondes mécaniques générées traversent les os du corps humain. Cette limitation rendant impossible l'étude du cerveau, l'ERM s'est développée pour contrer ce problème.

2.1.1 Élastographie par résonance magnétique (ERM)

Depuis la première publication sur le sujet [34], l'ERM a été utilisée pour étudier divers organes tels que le cœur, les poumons, les reins, le sein, le cerveau ou encore le foie dont la gradation de la cirrhose est la seule application clinique de cette technologie. Pour un organe protégé comme le cerveau, l'utilisation d'un appareil IRM reste à ce jour la seule solution pour effectuer une élastographie.

Parmi les paramètres permettant de caractériser les propriétés mécaniques des tissus, certains ont une importance particulière dans l'analyse de l'évolution de diverses maladies. Parmi eux, on retrouve le module de cisaillement (μ), qui caractérise les déformations causées par un effort de cisaillement. Du fluide à l'os, le module de cisaillement couvre huit ordres de grandeur ($10^3 - 10^{10}$ Pa) à l'intérieur du corps humain [56], ce qui en fait un marqueur biologique intéressant. Pour des ondes de cisaillement harmonique dans un matériau amortissant, celui-ci prend la forme complexe

$$\mu = \mu_R + i\mu_I \tag{2.1}$$

où μ_R représente le module de conservation, soit la capacité du tissu à emmagasiner de l'énergie élastique et μ_I le module de perte, qui est relié à la capacité qu'a le tissu de

dissiper de l'énergie. Le module de compressibilité volumique (K), qui définit la résistance d'un matériau à la compression, est lui aussi un paramètre permettant de caractériser le matériau, même si l'information qu'on en tire est moindre que celle que l'on tire du module de cisaillement dans l'étude des tissus biologiques venant du fait qu'ils sont quasi incompressibles.

L'ERM peut être résumée par trois étapes successives : la déformation du tissu étudié par une onde de cisaillement, l'acquisition des déplacements causés par cette onde et la reconstruction d'une image cartographiant les propriétés mécaniques calculées.

2.2 Déformation du tissu étudié

2.2.1 Source d'excitation interne

Afin de réaliser une ERM, il est nécessaire d'appliquer une contrainte dans le tissu étudié pour mesurer la déformation qui en découle. Cette déformation peut être causée par une source de vibration interne, dont la variation de la pression sanguine à chaque cycle cardiaque [69]. Bien que présentant un avantage quant à l'absence de système d'actionnement externe, qui peut être dérangent pour le patient et parfois difficile à implémenter dans une salle IRM, cette méthode permet uniquement de réaliser une étude statique ou quasi statique et qui plus est, mono fréquentielle (proche de 1 Hz). De plus, le comportement mécanique du cerveau à cette fréquence est mieux représenté avec l'utilisation d'un modèle poroélastique [29], qui malgré les récents développements n'est pas encore en mesure de produire la même qualité de reconstruction qu'un modèle viscoélastique à plus haute fréquence [45].

2.2.2 Source d'excitation externe

La déformation peut aussi résulter d'une excitation mécanique externe par l'utilisation de différentes sources de vibration. Parmi celles-ci, on retrouve les actionneurs piézoélectriques, les actionneurs pneumatiques ou encore les actionneurs à bobine électromécaniques. L'utilisation d'un actionneur pneumatique requiert qu'il soit placé à l'extérieur de l'IRM, la pression étant transmise par un tube jusqu'au tissu étudié. Ceci rend difficile la synchronisation avec la séquence d'acquisition [61], mais prévient d'éventuelles interférences destructives avec la vibration de l'appareil IRM.

Les actionneurs à bobine électromécaniques utilisent l'interaction entre le champ magnétique permanent de l'IRM (B_o) et une bobine alimentée par un courant alternatif. Cette

technique permet d'induire des ondes de cisaillement dans une plage fréquentielle comprise entre 50 et 500 Hz [4], mais des interférences électromagnétiques se produisent entre la bobine, son champ magnétique local et l'appareil IRM, ce qui est à éviter pour la qualité des images d'IRM.

L'actionneur piézoélectrique possède un temps de réponse rapide, ce qui permet un meilleur synchronisme avec la séquence IRM. Il possède aussi une vaste plage d'utilisation permettant d'étudier l'influence de différentes ondes de cisaillement dans le tissu. La figure 2.1 présente la chaîne d'acquisition permettant de réaliser une ERM.

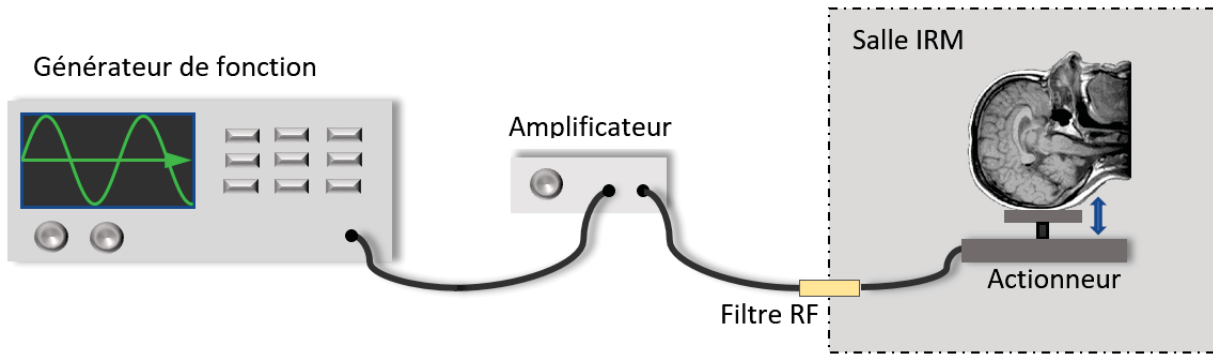


Figure 2.1 Chaîne d'acquisition permettant de réaliser une ERM. (Radio fréquence : RF)

2.3 Mesure de la déformation

2.3.1 Encodage du mouvement

Une étape importante de l'élastographie réside dans l'acquisition des déplacements causés par l'onde de cisaillement induite dans l'organe étudié. Dans le cas d'une ERM, les déplacements du tissu sont recueillis grâce à l'utilisation d'un gradient de codage de mouvements (MEG - *movement encoding gradient*) dans la séquence IRM. L'onde de cisaillement appliquée est synchronisée avec le MEG dans la direction x , y ou z , ce qui rend la séquence sensible à l'amplitude des déplacements du tissu. Cette amplitude est emmagasinée dans la phase de la magnétisation ϕ en suivant la relation [35]

$$\phi(\mathbf{r}, \Theta) = \frac{2\gamma NT(\mathbf{G} \cdot \xi_0)}{\pi} \sin(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} + \Theta) , \quad (2.2)$$

considérant que le temps τ est choisi de façon à ce que $\int_0^{\tau=NT < TE} \mathbf{G}_r(t) dt = 0$ avec TE comme temps d'écho, mais aussi que \mathbf{r} est la position sous forme vectorielle, Θ le

déphasage initial, γ étant le rapport gyromagnétique des protons, N le nombre de cycles de gradient, T la période de l'excitation mécanique, ξ_0 l'amplitude maximale du mouvement, \mathbf{G} l'amplitude du gradient et \mathbf{k} le nombre d'onde.

2.3.2 Séquence IRM

La séquence la plus souvent utilisée pour réaliser une ERM est un *echo planar* (EPI) *single-shot* avec un gradient de lecture en spirale [13]. Bien que le gradient de lecture en spirale réduit significativement le temps d'écho, une séquence *single-shot* possède un long temps de lecture lors d'acquisitions à haute résolution. Ceci a pour effet de créer des distorsions, par la présence d'inhomogénéités locales, causant une dégradation de la qualité de l'image ou encore des incohérences lors de la reconstruction. Johnson *et al.* [20] ont proposé l'utilisation d'une séquence à acquisitions multiples, qui permet de segmenter le remplissage de l'espace k en plusieurs prises. Cette méthode réduit le temps de lecture de chaque acquisition, ce qui procure une haute résolution avec un rapport signal sur bruit (SNR - *Signal-to-noise ratio*) élevé ainsi qu'une réduction des distorsions de l'image. L'utilisation d'une séquence à acquisitions multiples combinée à un gradient de codage de mouvements peut conduire à une erreur de phase qu'il est important de corriger, par déroulement de phase (*phase unwrapping*), avant d'effectuer la reconstruction de l'image.

2.4 Reconstruction de l'image

2.4.1 Équations de mouvement

Les propriétés mécaniques recherchées sont celles qui relient la contrainte appliquée à la déformation. L'ordre de grandeur des déplacements étant très faible lors d'une ERM, il est possible d'émettre la première hypothèse que la relation est élastiquement linéaire [26]. Dans le cas général, la contrainte et la déformation sont reliées par un tenseur d'ordre 4 composé de 36 variables indépendantes. En faisant l'hypothèse supplémentaire que le matériau est isotrope, ces variables indépendantes sont réduites à deux (λ et μ) [3]. De ce fait, la relation reliant le champ de déformation ϵ aux contraintes σ prend la forme :

$$\sigma = 2\mu\epsilon + \lambda \text{tr}(\epsilon)I \quad (2.3)$$

avec I la matrice identité, μ et λ étant les deux coefficients de Lamé qui sont reliés au module de Young E par les relations :

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad (2.4)$$

$$\mu = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad (2.5)$$

où ν est le coefficient de Poisson. Dans le cas de petits déplacements, le tenseur des déformations linéarisées se décompose comme suit :

$$\epsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (2.6)$$

En posant les conditions d'équilibre dynamique, une relation reliant le champ de déplacements exprimé sous sa forme vectorielle (\mathbf{u}) et la distribution des propriétés mécaniques peut être développée. Exprimée sous la forme d'équations aux dérivées partielles (EDPs), cette relation est connue comme l'équation de Navier

$$\nabla \cdot (\mu (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)) + \nabla (\lambda \nabla \cdot \mathbf{u}) = \rho \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial t^2}. \quad (2.7)$$

2.4.2 Amortissement de Rayleigh

McGarry *et al.* [28] ont proposé l'utilisation d'un modèle avec amortissement de Rayleigh permettant d'extraire de la reconstruction élastographique deux paramètres d'amortissement. Alors que le modèle viscoélastique n'utilise que le module de cisailment sous sa forme complexe, le modèle avec amortissement de Rayleigh utilise une densité complexe de la forme $\rho = \rho_R + i\rho_I$, où ρ_R et ρ_I sont respectivement les parties réelle et imaginaire de la densité. La forme discrète de l'équation de Navier avec amortissement pour les trois composantes du déplacement peut s'exprimer sous la forme :

$$\mathbf{M}\ddot{\mathbf{U}} + \mathbf{C}\dot{\mathbf{U}} + \mathbf{K}\mathbf{U} = \mathbf{f} \quad (2.8)$$

où \mathbf{M} , \mathbf{C} et \mathbf{K} sont respectivement les représentations discrètes de la masse, de l'amortissement et de la rigidité. La notion d'amortissement de Rayleigh permet de faire l'hypothèse que la matrice d'amortissement (\mathbf{C}) est une combinaison linéaire des matrices de rigidité et de masse, ce qui donne :

$$\mathbf{C} = \alpha\mathbf{K} + \beta\mathbf{M} \quad (2.9)$$

où α est le coefficient proportionnel à la masse et β le coefficient proportionnel à la raideur. En faisant l'hypothèse d'une oscillation harmonique de la forme $\mathbf{u}(x, y, z, t) = \bar{\mathbf{u}}(x, y, z)e^{i\omega t}$ et $\mathbf{f}(x, y, z, t) = \bar{\mathbf{f}}(x, y, z)e^{i\omega t}$, il est possible de réécrire les composantes imaginaires du module de cisaillement ainsi que de la densité à partir de l'équation 2.9 :

$$\rho_I = \frac{-\alpha\rho_R}{\omega} \quad (2.10)$$

$$\mu_I = \omega\beta\mu_R \quad (2.11)$$

Comme présenté par Van Houten *et al.* [67], à partir du modèle élastique amorti du système, le taux d'amortissement dépend du module de cisaillement ainsi que de la densité de la façon suivante :

$$\xi = \frac{1}{2} \left(\frac{\mu_I}{\mu_R} - \frac{\rho_I}{\rho_R} \right) \quad (2.12)$$

Un point important est que le modèle viscoélastique, comme le modèle avec amortissement de Rayleigh, sont des modèles simplifiés de l'amortissement dans un matériau complexe, comme les tissus mous.

À partir de l'équation 2.7, il est possible de convertir les données sur les déplacements recueillies avec l'appareil IRM en information sur les propriétés mécaniques en utilisant une des méthodes de reconstructions possibles selon le modèle utilisé.

2.4.3 Méthodes de reconstruction

Il existe plusieurs méthodes permettant de reconstruire les propriétés mécaniques d'un tissu à partir des déplacements mesurés. Selon la richesse des données, chaque technique a ses forces et faiblesses quant à la précision des propriétés calculées. Le défi de chaque méthode est d'obtenir les résultats les plus précis et avec la meilleure résolution possible, malgré la présence d'erreurs dans le processus d'acquisition des données.

Estimation de la fréquence spatiale

Manduca *et al.* [26] proposent l'utilisation de l'estimation de la fréquence spatiale (LFE) causée par l'onde de cisaillement harmonique. En utilisant un algorithme qui combine plusieurs estimations locales à différentes échelles, la LFE permet d'estimer μ à partir d'une seule image en utilisant les déplacements mesurés dans une seule direction. Cette méthode est peu sensible au bruit et peut être utilisée en 3D. Du fait de sa simplicité, c'est actuellement la reconstruction utilisée pour la seule application commercialisée de l'ERM, soit la gradation de la cirrhose du foie. Les principaux désavantages de cette

technique sont les effets associés aux réflexions de l'onde de cisaillement sur les frontières, ainsi que son manque de résolution causé par l'utilisation de l'hypothèse d'homogénéités locales, ce qui ne permet pas de faire une distinction franche entre les régions ayant des propriétés mécaniques trop différentes. De plus, l'utilisation d'un modèle élastique ainsi que le manque de répétabilité, particulièrement dans le cerveau, limite l'utilisation de la LFE pour l'étude de cet organe dont le comportement se rapproche plus d'un modèle viscoélastique ou poroélastique selon la fréquence d'excitation [29].

Résolution du problème direct

Le problème direct peut être utilisé pour différentes méthodes de reconstruction, dont notamment l'inversion linéaire directe et l'inversion non linéaire par sous zones (NLI). Ces deux méthodes de résolution sont présentées dans les sections suivantes. Les EDPs décrivant le problème peuvent être résolues de façon analytique pour des problèmes très simplifiés. Dès que le domaine est irrégulier, il devient difficile de résoudre ces équations analytiquement. La méthode des éléments finis (MEF) est une des méthodes les plus populaires pour résoudre des EDPs de façon numérique et devient très utile lorsque la géométrie étudiée est complexe. La MEF peut se résumer en quatre étapes. Premièrement, la discrétisation de la géométrie en éléments finis par un processus de génération de maillage. Deuxièmement, la formulation faible des EDPs est obtenue en utilisant la méthode des résidus pondérés. Troisièmement, une fonction de forme est combinée aux équations obtenues afin de linéariser le problème, qui prend la forme :

$$\left[A(\mu, \lambda) \right] \{ \mathbf{u} \} = \{ b \} \quad (2.13)$$

où A est la matrice de rigidité globale du système. L'étape finale consiste à imposer des conditions aux frontières de la géométrie étudiée qui sont associées à l'équation 2.13.

La formulation faible de Galerkin de l'équation de Navier (2.7) permet de générer le système d'équations :

$$\left[A \right] \left\{ \begin{array}{c} \hat{u} \\ \hat{v} \\ \hat{w} \end{array} \right\} = \{ b \} \quad (2.14)$$

avec \hat{u} , \hat{v} et \hat{w} sont les solutions approximatives du déplacement exprimé en base Lagrangienne ϕ_i , qui peuvent être décomposées comme suit :

$$\hat{u}(x, y, z) = \sum_{j=1}^N u_j \phi_j(x, y, z) \quad (2.15)$$

$$\hat{v}(x, y, z) = \sum_{j=1}^N v_j \phi_j(x, y, z) \quad (2.16)$$

$$\hat{w}(x, y, z) = \sum_{j=1}^N w_j \phi_j(x, y, z) \quad (2.17)$$

où u_j , v_j et w_j sont les déplacements au nœud j de l'ensemble N . La composition de la matrice A de l'équation 2.14 est présentée à l'annexe A et b prend la forme suivante [64] :

$$b_j = \begin{Bmatrix} \hat{\mathbf{x}} \cdot [\oint \mathcal{F} \cdot \hat{\mathbf{n}} \phi_j dS] \\ \hat{\mathbf{y}} \cdot [\oint \mathcal{F} \cdot \hat{\mathbf{n}} \phi_j dS] \\ \hat{\mathbf{z}} \cdot [\oint \mathcal{F} \cdot \hat{\mathbf{n}} \phi_j dS] \end{Bmatrix} \quad (2.18)$$

Ici \mathcal{F} est le tenseur de contrainte pour un problème linéairement élastique.

Inversion linéaire

À la base, ces méthodes utilisent la reformulation de l'équation 2.13 sous la forme suivante :

$$[B(\mathbf{u})] \begin{Bmatrix} \mu \\ \lambda \end{Bmatrix} = \{\mathbf{c}\} \quad (2.19)$$

La formulation de \mathbf{B} en utilisant l'équation 2.7 nécessite de dériver les déplacements mesurés \mathbf{u} . La plupart des méthodes d'inversion linéaire diffèrent par le traitement de ces dérivées, tirées des données bruitées. Dans leurs travaux, Sinkus *et al.* [58] calculent les propriétés mécaniques en procédant à l'inversion directe des équations différentielles du mouvement (2.13) en utilisant un ajustement de courbe locale polynomial. Les équations peuvent être résolues séparément pour chaque pixel en utilisant uniquement les données de l'environnement local pour estimer les dérivées localement. L'inversion linéaire permet d'estimer les deux coefficients de Lamé (λ et μ) pour un matériau isotrope à partir de l'information sur le déplacement du tissu. Cette méthode dépendant uniquement de la présence de mouvement dans le tissu, certaines interférences peuvent créer des régions avec de faibles amplitudes de mouvement ce qui donne un SNR faible. De plus, la néces-

sité de dériver des données rend cette méthode sensible au bruit et comme pour la LFE, l'hypothèse d'homogénéité locale affecte la résolution de la reconstruction [26].

Inversion non linéaire par sous-zones

La NLI est une méthode utilisée pour obtenir les propriétés mécaniques des tissus étudiés en utilisant le processus itératif de minimisation du gradient conjugué [22] :

$$\Phi(\theta) = \sum_{Z=1}^{N_Z} \{ [\mathbf{u}_m^Z - \mathbf{u}_c^Z(\theta)]^* [\mathbf{u}_m^Z - \mathbf{u}_c^Z(\theta)] \}, \quad (2.20)$$

où \mathbf{u}_m^Z représente le vecteur du déplacement mesuré, \mathbf{u}_c^Z représente le vecteur du déplacement obtenu par la résolution du problème direct (2.13) avec les propriétés estimées $\theta = \{\mu, \lambda\}$, N_Z représente le nombre de sous-zones alors que * indique le conjugué complexe.

La NLI est composée de deux opérations principales subséquentes répétées lors de chaque itération. Dans un premier temps, on retrouve la résolution du problème direct qui requiert la formulation des EDPs par la méthode des résidus pondérés. La résolution de ces EDPs par la MEF utilise la discrétisation du domaine à partir des données tirées de l'IRM illustrée à la figure 2.2 [66].

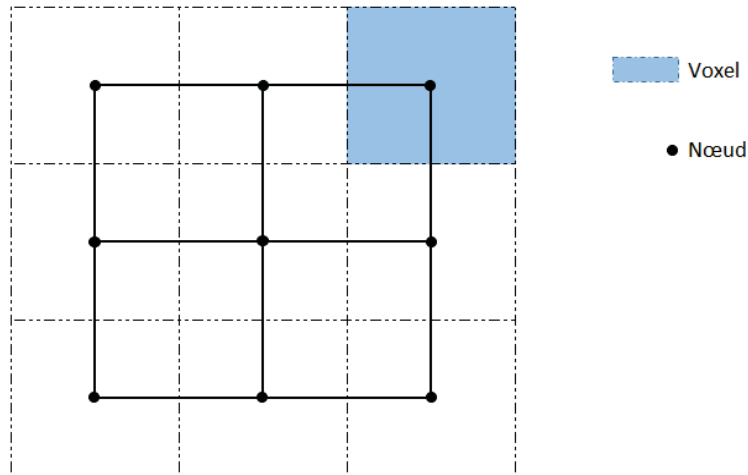


Figure 2.2 Représentation de la discrétisation en 2D du domaine à partir de l'information sur le déplacement contenue dans chaque voxel.

Comme représenté, l'information sur le déplacement contenue dans chaque voxel est ramenée à un nœud de l'élément. Les travaux menés par notre groupe ont permis de démontrer que l'utilisation d'éléments hexaèdres triquadratiques à 27 nœuds permet une meilleure

convergence de la solution de l'équation de Navier [28]. Donc, comme illustré par la figure 2.2, 27 voxels sont utilisés pour former un élément tridimensionnel de dimensions $3 \times 3 \times 3$.

Une fois le \mathbf{u}_c^Z calculé et injecté dans l'équation 2.20, il est possible de déterminer les propriétés élastiques en dérivant $\Phi_z(\theta_z)$ par tous les paramètres contenus dans θ_z ,

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \mu_R} = \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z - \mathbf{u}_c^Z(\mu, \lambda)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\mu, \lambda)}{\partial \mu_R} \quad (2.21)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \mu_I} = \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z - \mathbf{u}_c^Z(\mu, \lambda)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\mu, \lambda)}{\partial \mu_I} \quad (2.22)$$

auxquelles il faut ajouter

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \rho_I} = \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z - \mathbf{u}_c^Z(\mu, \rho, \lambda)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\mu, \rho, \lambda)}{\partial \rho_I} \quad (2.23)$$

si la reconstruction inclut l'utilisation de l'amortissement de Rayleigh. Ceci produit un système d'équations non linéaires dont la résolution est possible grâce à l'utilisation d'une méthode de minimisation telle que Gauss-Newton (GN) ou le gradient conjugué (GC). La discrétisation des propriétés élastiques pour cette résolution n'est pas la même que celle utilisée pour les déplacements. Ici, un élément hexaèdre de degré 1 tridimensionnel à 8 nœuds est utilisé comme présenté à la figure 2.3.

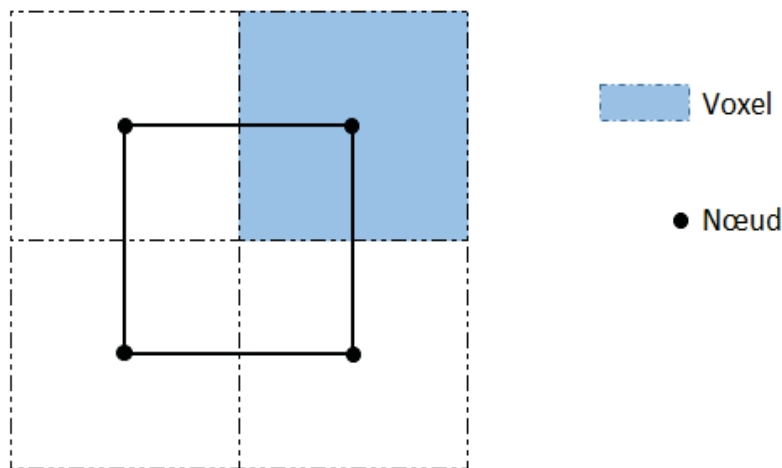


Figure 2.3 Représentation de la discrétisation en 2D du domaine à partir de l'information sur les propriétés calculées dans chaque voxel.

La méthode des GCs permet de trouver les nouvelles valeurs des paramètres qui sont mises à jour de la façon suivante :

$$\theta_{i+1} = \theta_i + \Delta\theta_i \quad (2.24)$$

Avec la formation du gradient par la méthode des adjoints [36, 51], chaque calcul de $\Delta\theta_i$ exige deux solutions du problème direct, ce qui rend la résolution du problème globale extrêmement coûteuse en calculs et donc presque impossible à réaliser avec un ordinateur conventionnel. Afin d'améliorer la charge de calcul, Van Houten *et al.* [65] proposent de résoudre le problème inverse en plusieurs sous-zones. La distribution globale des propriétés mécaniques estimées est trouvée en recroisant les solutions de toutes les sous-zones.

$$\Phi(\theta) = \sum_{z=1}^Q \Phi_z(\theta_z) \quad (2.25)$$

Contrairement aux deux méthodes présentées précédemment (LFE et inversion linéaire), aucune approximation de l'homogénéité locale n'est nécessaire, ce qui accroît la résolution de la reconstruction. De plus, le fait que cette technique ne résout pas les équations différentielles de façon directe la rend peu sensible au bruit, ce qui en fait une méthode répétable. Par contre, le processus de résolution par la méthode des éléments finis en fait une méthode lourde en calculs, d'où l'avantage de résoudre le problème en sous-zones.

2.5 Élastographie par résonance magnétique multifréquentielle

La cartographie de la viscoélasticité en utilisant une ERM avec une excitation mono fréquentielle est limitée par deux éléments principaux. Pour une fréquence fixée, la propagation des ondes dans les tissus peut mener à des interférences destructives, ce qui se traduit par l'apparition de zones avec peu d'informations sur la viscoélasticité. De plus, l'amortissement des tissus biologiques est grandement dépendant de la fréquence d'excitation, ce qui implique que les propriétés mécaniques calculées sont dépendantes de la fréquence. Les conséquences de ce dernier effet impliquent que deux tissus semblant avoir des propriétés mécaniques similaires à une fréquence donnée peuvent s'avérer totalement différentes à une autre fréquence d'excitation. Afin de contrer ces problèmes, Papazoglou *et al.* [38] ont étudié l'utilisation d'une méthode de reconstruction inverse pour ERM MF. Malgré l'utilisation d'un modèle viscoélastique très simple pour réaliser cette étude, il a été montré qu'une reconstruction MF permet une plus grande précision sur la cartographie

de la viscoélasticité. Comme présenté par Petrov *et al.* [46], lors d'une inversion MF, la minimisation de la fonction d'erreur présentée avec l'équation 2.25 prend la forme

$$\Phi_{MF}(\mu) = \sum_{j=1}^{N_\omega} \sum_{Z=1}^{N_Z} \{ [\mathbf{u}_m^Z(\omega_j) - \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu)] [\mathbf{u}_m^Z(\omega_j) - \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu)]^* \} \quad (2.26)$$

où μ représente le module de cisaillement complexe à une itération et N_ω le nombre de fréquences utilisées.

2.5.1 Évolution du module de cisaillement en fonction de la fréquence d'excitation

La capacité d'un tissu mou à conserver et restituer de l'énergie après déformation peut être représentée par différents modèles rhéologiques. Cependant, peu importe le modèle utilisé, celui-ci permet uniquement d'obtenir une approximation du réel comportement des tissus biologiques. On retrouve donc, dans la littérature, l'utilisation de divers modèles qui s'accordent néanmoins en un point, soit une évolution du module de cisaillement en fonction de la fréquence d'excitation suivant une loi de puissance.

Effectivement, différentes études réalisées sur une large plage de fréquences et sur différents organes, comme le cerveau [54], le sein [58] ainsi que sur des cellules individuelles [11], ont observé que la réponse du tissu biologique en fonction de la fréquence d'excitation suit une loi de puissance. Parmi les modèles utilisés, on retrouve notamment des modèles rhéologiques, comme le modèle d'écoulements (*flow model*) basé sur l'écoulement de fluides visqueux à l'intérieur de tissus poreux en réponse à une contrainte [40, 41]. Des modèles viscoélastiques plus classiques composés d'un agencement de ressorts et d'amortisseurs (Maxwell, Kelvin-Voigt, Zener, Maxwell-Weichert [5], *springpot model* [54]) ont aussi été utilisés pour relier une stimulation mécanique à sa réponse fréquentielle. Une représentation symbolique de ces différents modèles est présentée avec la figure 2.4.

Il existe aussi des modèles utilisant les dérivées et intégrations d'ordre fractionnaire, comme le modèle à dérivées fractionnaires de Kelvin-Voigt qui a été appliqué à de nombreux résultats expérimentaux [23, 72]. Ces modèles s'accordent quant à la pertinence de l'utilisation d'une loi de puissance pour représenter l'évolution du module de cisaillement en fonction de la fréquence. Cependant, ils ne permettent que de représenter partiellement le réel comportement mécanique et ils ignorent le comportement poroélastique potentiel des tissus mous [29, 44].

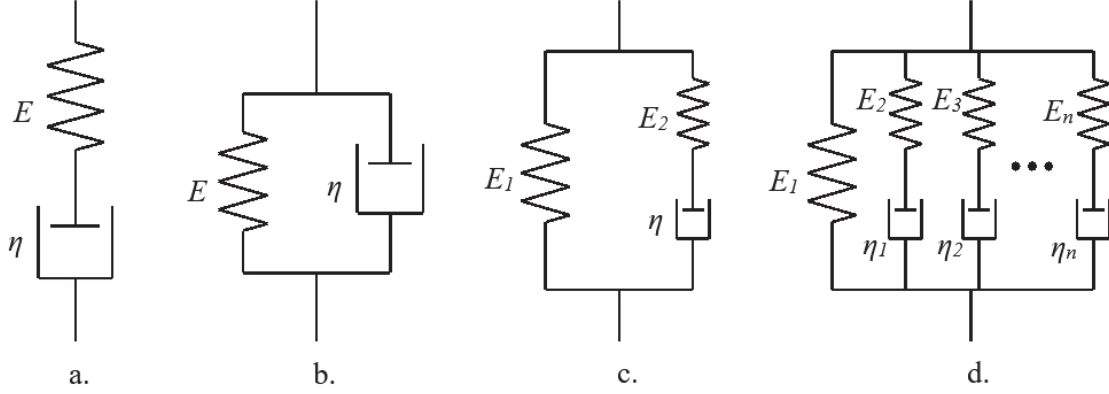


Figure 2.4 Représentation des modèles viscoélastiques. a. Modèle de Maxwell, b. modèle Kelvin-Voigt, c. modèle de Zener et d. modèle Maxwell-Weichert. E représentant le module élastique et η le coefficient de viscosité.

2.5.2 Reconstructions multifréquentielles

Bien que les différentes études réalisées sur l'ERM MF s'accordent sur le fait que l'évolution du module de cisaillement en fonction de la fréquence suit une loi de puissance, le modèle rhéologique contraignant la reconstruction MF diverge d'un groupe de recherche à l'autre.

Papazoglou *et al.* [38] ont proposé de résoudre le problème inverse de la reconstruction viscoélastique en utilisant la méthode des moindres carrés basée sur un modèle *springpot*. Cette méthode d'inversion *multifrequency dual elasto-visco* (MDEV) utilisée, requiert l'acquisition et le calcul de la moyenne de plusieurs champs d'onde harmonique avant l'inversion de l'équation d'onde utilisée. La solution des équations de Helmholtz MF par la méthode des moindres carrés basée sur le modèle *springpot* suppose une viscoélasticité linéaire, isotropique ainsi que l'homogénéité locale. À partir du déplacement mesuré, cette reconstruction permet d'obtenir la carte des paramètres viscoélastiques $\alpha(\mathbf{r})$ et $\kappa(\mathbf{r})$ reliées au module de cisaillement complexe avec

$$\mu(\mathbf{r}, \omega_j) = \kappa(\mathbf{r})^{1-\alpha(\mathbf{r})} \eta(\mathbf{r})^{\alpha(\mathbf{r})} (i\omega_j)^{\alpha(\mathbf{r})}, \quad (2.27)$$

où \mathbf{r} est la position et η une constante qui varie selon le tissu étudié. Bien que cette méthode s'est révélée assez sensible pour estimer les propriétés mécaniques de tissus fins, les régions possédant de faibles amplitudes d'onde se révèlent bruitées. Afin de résoudre ce problème, Tzschätzsch *et al.* [63] ont développé une méthode qui permet de compenser les faibles amplitudes d'onde en utilisant une reconstruction basée sur une dérivée de premier ordre du nombre d'onde plane (k -MDEV).

La présente étude utilise une loi de puissance reliant la fréquence et le module de cisaillement sans pour autant utiliser un quelconque modèle rhéologique. Cette loi de puissance dépendante de la forme complexe du module de cisaillement prend la forme

$$\mu_R(\omega) = \theta_{R0} \cdot (\omega)^{\alpha_R} \quad \text{et} \quad \mu_I(\omega) = \theta_{I0} \cdot (\omega)^{\alpha_I} . \quad (2.28)$$

Comme pour une reconstruction NLI mono fréquentielle, la minimisation par la méthode du GC exprimé par l'équation 2.26 implique la dérivation partielle de la fonction objective par les paramètres recherchés θ soit θ_{R0} , α_R , θ_{I0} et α_I développés à l'annexe B.

Contrairement à une reconstruction mono fréquentielle où l'on obtient directement une cartographie des deux composantes du module de cisaillement complexe (μ_R et μ_I), lors d'une reconstruction MF on obtient les paramètres de la loi de puissance reliant ce module à la fréquence (θ_0 et α), comme présenté à l'équation 2.28. Éventuellement, les cartes des paramètres de la loi de puissance obtenues par le biais d'une reconstruction MF pourront être utilisées comme nouveaux marqueurs biologiques pour la détection et la caractérisation de pathologies. Ceci en prenant en compte l'hypothèse que certaines pathologies n'affectent pas uniquement le module de cisaillement, mais aussi comment celui-ci évolue en fonction de la fréquence.

2.6 Applications possibles

2.6.1 Étude du cancer

L'originalité de l'élastographie réside dans la possibilité de pouvoir étudier les propriétés mécaniques des tissus sains ou malades *in vivo*. L'ERM est particulièrement intéressante pour l'oncologie, les propriétés mécaniques d'une tumeur pouvant jouer un rôle pour la détecter, la caractériser, pour prédire la réponse au traitement ou visualiser son effet [42]. La croissance de cellules anormales qui survient lors du développement d'un cancer change de façon significative la structure cellulaire des tissus ainsi que la réponse à un stimulus mécanique. Ces variations ont été mises en évidence dans plusieurs publications portant sur l'étude du cancer affectant divers organes, notamment : le sein [9, 59], la prostate [55] ou encore le cerveau [69]. L'IRM conventionnelle ainsi que la tomographie par émission de positrons (TEP) sont actuellement les seules ressources disponibles lorsqu'il s'agit de poser un diagnostic, de planifier une opération chirurgicale ou de faire une analyse postopératoire pour les gliomes, qui sont des cancers du cerveau fréquents et virulents [42]. Apportant

une information sur la position et l’environnement immédiat du gliome, l’IRM ne fournit aucune information sur les propriétés mécaniques [49].

2.6.2 Autres applications

Bien que l’étude du cancer constitue une des principales utilisations de l’ERM sur le cerveau humain, d’autres maladies influencent les propriétés mécaniques et font l’objet de recherches. Parmi elles, on retrouve les maladies reliées à l’Alzheimer [32], l’hydrocéphalie, les commotions cérébrales ou encore diverses scléroses. À titre d’exemple, la maladie d’Alzheimer a pour effet de remplacer la couche de myéline par une couche plus dure de plaque de bêta-amyloïde [42, 69], ce qui laisse à penser que l’ERM pourrait jouer un rôle dans la détection de ces maladies. Arani *et al.* [1] ont déterminé que l’âge ainsi que le sexe influencent la rigidité du cerveau de façon significative. Cette étude peut servir de départ pour étudier l’influence des commotions cérébrales sur le “vieillessement” prématuré du cerveau.

Cependant, les tests préliminaires ne pouvant être réalisés directement sur un humain, des fantômes imitant le comportement mécanique du cerveau sont utilisés. Parmi ces substituts, on retrouve notamment le tofu ; aliment composé d’une matrice élastique remplie d’un liquide qui imite le comportement poroélastique du cerveau [70] et qui est très facile à se procurer. Il est aussi possible d’utiliser des fantômes fabriqués à partir de solutions de gélatine de porc ou de silicone, dont la variation des concentrations permet de changer les propriétés mécaniques de façon à ce qu’elles soient représentatives du tissu biologique étudié.

2.7 Sommaire

Bien que l’ERM ait déjà produit des résultats intéressants, l’ERM MF étant récente elle manque encore de résultats probants ainsi que d’applications qui la justifie. Cependant, l’étude des paramètres d’une loi de puissance qui représente l’évolution du module de cisaillement en fonction de la fréquence ouvre une nouvelle avenue pour cette technologie.

Les prochains chapitres présentent les étapes qui ont été réalisées afin de mettre en œuvre l’élastographie MF au CHUS. Les différentes tâches réalisées ne sont pas présentées dans leur ordre de réalisation, mais dans l’ordre chronologique d’une élastographie MF.

Le chapitre 3 couvre le développement ainsi que les tests de caractérisations du montage permettant de réaliser une élastographie MF sur un fantôme de tofu.

Le chapitre 4 présente les codes MATLAB qui ont été développés afin de convertir les données brutes sur les déplacements qui sortent de l'IRM en propriétés mécaniques, que ce soit pour une reconstruction mono fréquentielle ou MF.

Le chapitre 5 présente l'article publié dans *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* (JMBBM) durant ce projet de recherche et portant le titre : *Viscoelastic power law parameters of in vivo human brain estimated by MR elastography*.

Le chapitre 6 présente une liste des paramètres qu'il est possible de modifier lors d'une reconstruction MF ainsi que l'impact qu'ils ont sur cette reconstruction.

CHAPITRE 3

Montage de l'actionneur piézoélectrique : Conception et analyse

Bien que le but final soit de réaliser une élastographie MF sur un cerveau humain, il est important d'effectuer des tests sur des matériaux dont les propriétés mécaniques sont connues, comme un fantôme de tofu. Ces tests préliminaires permettent d'ajuster les paramètres de la reconstruction qui sera ensuite utilisée sur un cerveau humain. De plus, l'ajout d'inclusions de formes et de positions contrôlées dans le tofu permet de vérifier la justesse et la résolution spatiale de la reconstruction.

3.1 Conception du montage pour fantôme de tofu

La réalisation d'une élastographie MF par excitation externe nécessite la conception d'un système d'actionnement permettant d'induire des ondes de cisaillement à un fantôme de tofu à l'intérieur d'un appareil IRM. Ce système doit répondre à certaines spécifications pour que l'étude soit réalisable :

- L'amplitude minimum des déplacements générés par l'actionneur doit être de $30 \mu\text{m}$, peu importe la fréquence d'excitation qui se situe entre 1 et 100 Hz.
- Compte tenu du milieu d'utilisation de l'actionnement, l'intégralité des pièces qui le compose doit être insensible au puissant champ magnétique produit par l'appareil d'IRM. Le processus de conception a privilégié les matériaux plastiques ainsi que le bois pour les pièces qui sont introduites dans l'environnement magnétique. Une attention particulière a aussi été portée à la sélection des câbles et connecteurs utilisés à l'intérieur de la salle IRM.
- Le tofu étudié doit être immergé dans de l'eau pour simuler l'environnement du cerveau dans la boîte crânienne. De cette façon, le comportement viscoélastique est étudié de façon représentative.

La figure 3.1 montre le système d'actionnement utilisé pour réaliser les élastographies sur des fantômes de tofu à l'intérieur d'un appareil d'IRM. Afin de réaliser ce montage,

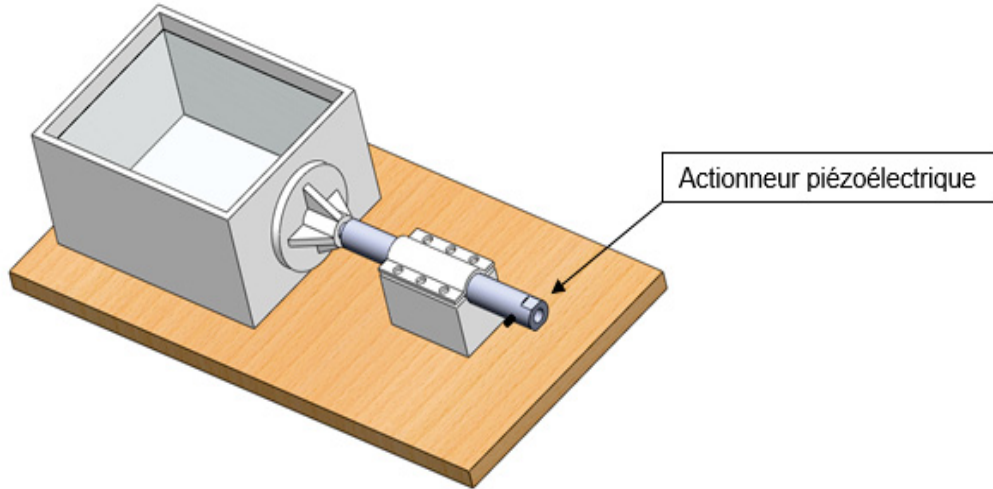


Figure 3.1 Système d'actionnement pour fantôme de tofu

certaines composantes électroniques ont été acquises durant les premiers mois du projet, notamment :

- Un générateur de fonction de marque Aim-TTi (TG2511A) ayant une plage fréquentielle de $1 \mu\text{Hz}$ à 25 MHz et une tension de sortie crête-à-crête allant de 10 mV à 10 V . Ce générateur permet une synchronisation avec l'IRM grâce à une entrée *transistor-transistor logic* (TTL), ce qui est indispensable pour réaliser une ERM avec une excitation externe.
- Un amplificateur pour actionneur piézoélectrique de marque Physik Instrumente (E-836). Cet amplificateur possède un gain en tension de 10 sur une plage opérationnelle allant de -30 à 130 V et un déphasage de source possible entre 0 et 10 V .
- Un actionneur piézoélectrique de la marque Physik Instrumente (P-842). Cet actionneur permet un déplacement de $200 \mu\text{m}$ avec une force de poussée pouvant atteindre 800 N . Cette composante est spécialement conçue pour pouvoir fonctionner en présence d'un champ magnétique puissant.

Comme illustré dans la figure 2.1, seulement l'actionneur se situe à l'intérieur de la salle à IRM. C'est pour cette raison qu'une attention particulière a été apportée pour choisir cette composante.

3.2 Caractérisation de l'actionneur piézoélectrique

Afin de s'assurer que le déplacement généré par l'actionneur reste au-dessus de la valeur nécessaire ($30 \mu\text{m}$) sur toute la plage de fréquence étudiée (10 à 70 Hz), une caractérisation a été réalisée. Le vibromètre laser de marque Polytec (PDV-100) permettant de mesurer les vibrations sans contact a été utilisé afin de mesurer le déplacement généré par l'actionneur en fonction de la fréquence d'excitation. Ce test préliminaire de caractérisation ayant été réalisé à vide, un autre test a été réalisé avec les mêmes conditions que dans la salle IRM. C'est-à-dire, une extension de câble de 10 m a été utilisée, ce qui pourrait induire de la perte de signal, ainsi que l'utilisation d'un bloc de tofu immergé dans le bac d'eau, ce qui peut réduire le déplacement total. La figure 3.2 montre l'évolution du déplacement moyen généré par l'actionneur en fonction de la fréquence d'excitation.

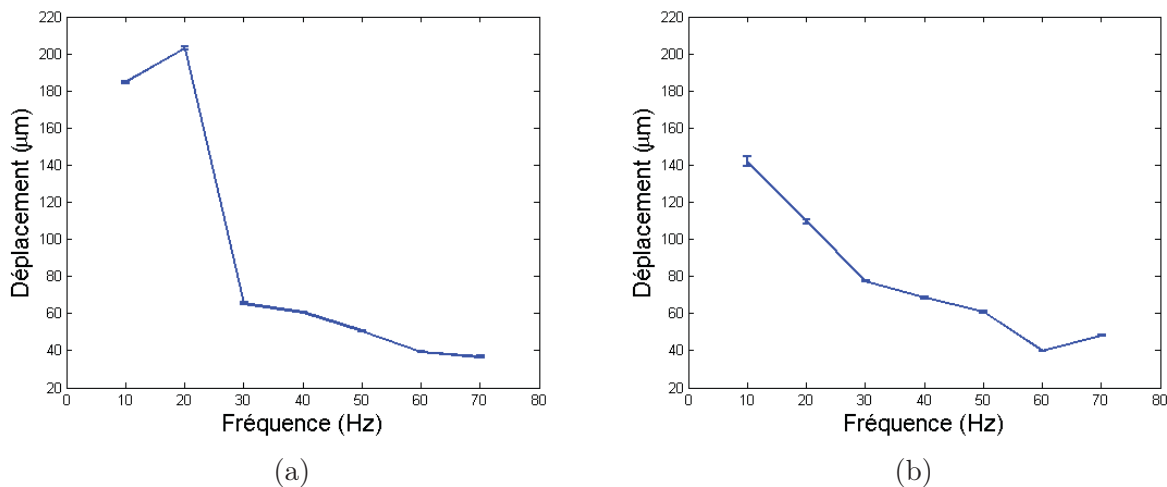


Figure 3.2 Évolution du déplacement généré en fonction de la fréquence d'actionnement (a) test à vide et (b) en condition d'utilisation réelle.

Il est à noter que l'amplitude n'est pas une information que l'on recherche ou que l'on cherche à contrôler. Il est juste important que les déplacements soient suffisants pour effectuer une reconstruction de qualité sans être trop élevés pour éviter l'enroulement de phase (le déplacement étant emmagasiné dans la phase de la magnétisation). De plus, un test visant à vérifier le bon fonctionnement du système sur une longue durée a aussi été réalisé, soit deux excitations d'une durée de 20 minutes chacune à 60 et 70 Hz. Ces tests ont donc permis de conclure que le système peut être utilisé pour réaliser des ERM de façon sécuritaire.

CHAPITRE 4

Chaîne de traitement des données

Le principe de l'ERM réside dans la capacité à encoder de l'information sur le déplacement des tissus étudiés dans la phase du signal IRM. Les étapes suivantes, présentées dans ce chapitre, visent à convertir la phase du signal en un champ de déplacement, qui après le processus d'inversion permet de déduire les paramètres viscoélastiques du matériau. Le traitement des données post acquisition qui permet de passer des données brutes de l'IRM aux propriétés mécaniques requiert l'utilisation d'une succession de scripts, qui sont présentés dans les prochaines sections.

4.1 Délimitation du volume étudié

Que ce soit pour une reconstruction mono fréquentielle, avec excitation intrinsèque ou externe, ou pour une reconstruction MF, la première étape du traitement des données post acquisition consiste à délimiter le volume qui est étudié. Pour les reconstructions du cerveau, on cherche à supprimer le crâne alors que pour les fantômes de tofu, l'eau l'entourant est aussi écartée. Ce traitement a été automatisé grâce à l'utilisation de *Image Processing Toolbox* du logiciel MATLAB dont le script est présenté à l'annexe C. Les principales étapes permettant d'isoler le volume étudié sont les suivantes :

1. Du fait que le contraste entre le cerveau et le fond de l'image est prononcé, un masque binaire est généré en calculant le gradient de l'image. Uniquement les pixels où le gradient est élevé sont gardés.
2. Une fois les contours délimités, l'intérieur des volumes créés sont remplis et les volumes secondaires sont supprimés.
3. Finalement, les contours du masque sont adoucis.

La figure 4.1 illustre le résultat d'une segmentation réalisé à partir d'une image en pondération T1 pour un cerveau.

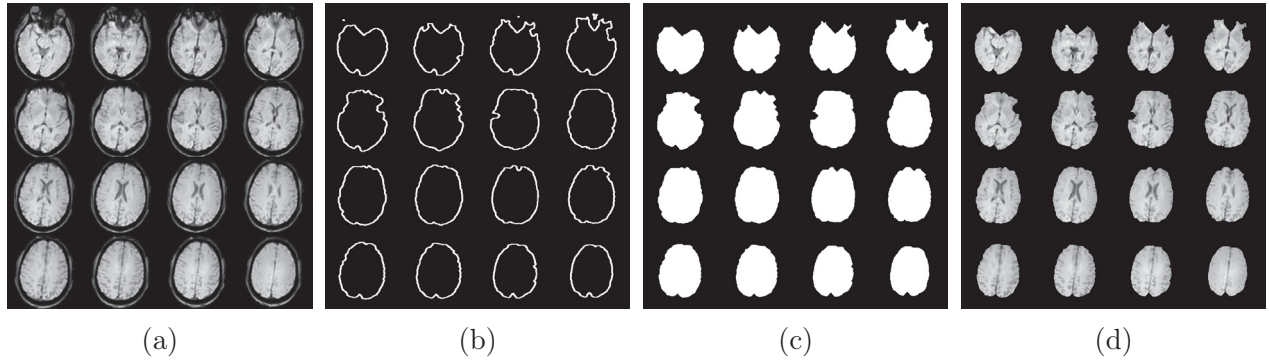


Figure 4.1 Étapes nécessaires à la délimitation du volume d'intérêt : (a) pondération T1 du cerveau, (b) délimitation des contours par le calcul du gradient, (c) remplissage des volumes et suppression des volumes secondaires et (d) volume conservé pour étude.

4.2 Extraction du mouvement

4.2.1 Déroulement de phase

L'information sur le mouvement étant emmagasiné dans la phase de la magnétisation et celle-ci étant comprise dans l'intervalle $-\pi \leq \phi \leq \pi$, une étape de déroulement de phase est nécessaire afin de redonner un sens physique aux données. Un exemple de déroulement de phase pour une élastographie avec excitation externe (généré par le système présenté à la figure 3.1) sur un fantôme de tofu avec deux inclusions est présenté à la figure 4.2.

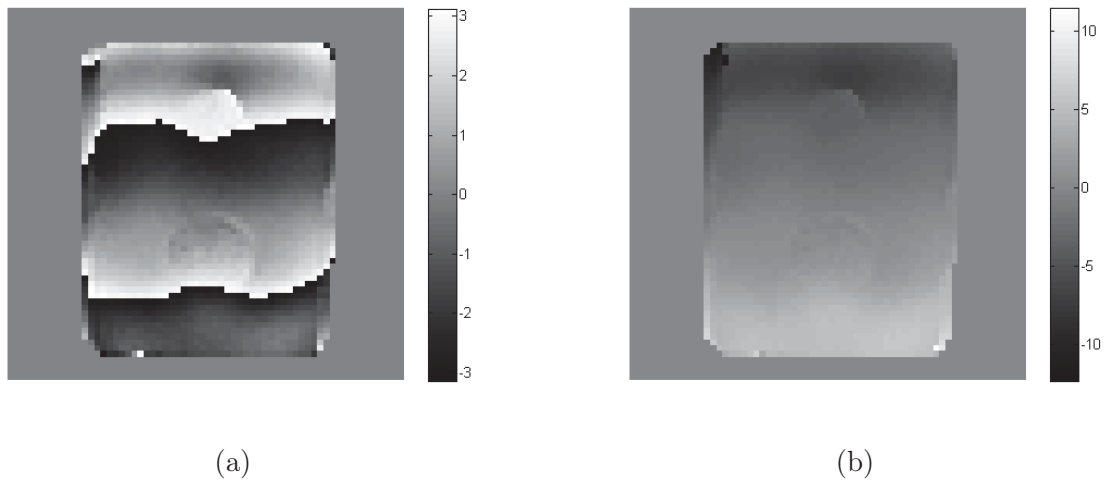


Figure 4.2 Exemple de déroulement de phase (a) avant (b) après. Les unités sont en radians.

4.2.2 Transformation de Fourier rapide

Les inhomogénéités du champ magnétique ainsi que les inhomogénéités locales sont en règle générale indépendantes du temps et sont, par le fait même, statiques. Par contre, la propagation des ondes est un processus dynamique dont le comportement est bien défini dans le domaine temporel. Afin d'isoler l'information sur la propagation de l'onde, plusieurs images sont donc acquises à différentes phases de l'onde sinusoïdale, d'où l'importance de la synchronisation entre l'IRM et l'actionneur comme mentionné à la section 3.1.

Théoriquement, l'acquisition de deux phases est suffisante pour obtenir l'information sur le mouvement, mais l'acquisition de quatre ou huit phases est plus souvent utilisée pour augmenter la qualité du déplacement mesuré [17]. La figure 4.3 présente huit phases acquises dans trois directions pour un fantôme de tofu.

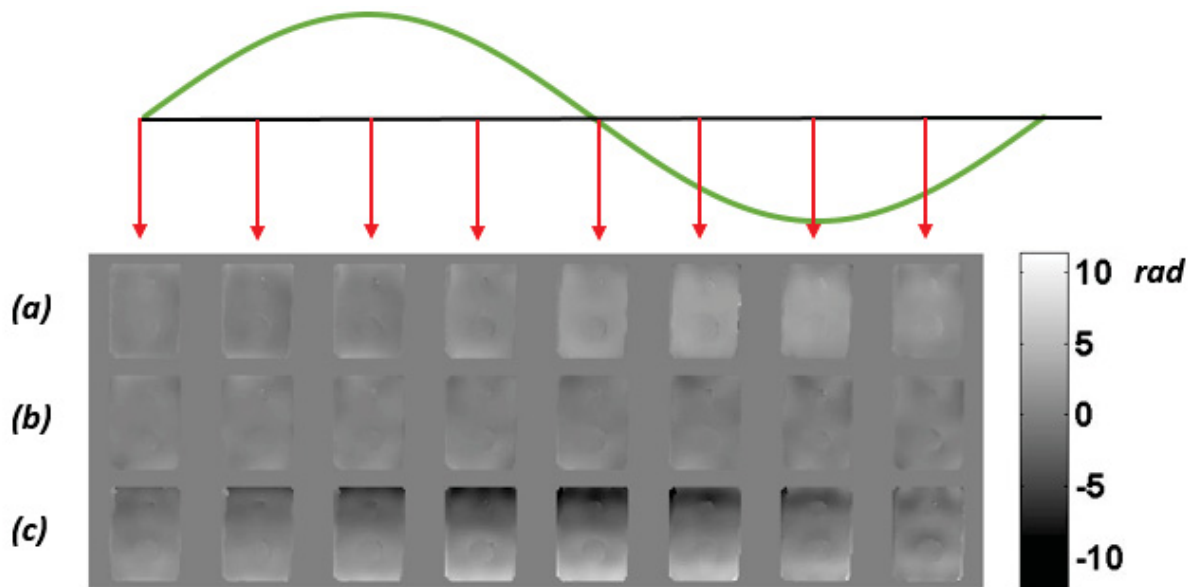


Figure 4.3 Les huit phases du déplacement (a) dans le sens de la longueur, (b) de la largeur du tofu et (c) perpendiculairement à l'image.

Afin de séparer les effets statiques du mouvement, une transformation de Fourier rapide, *Fast Fourier Transform* (FFT), unidimensionnelle est utilisée. Un exemple des déplacements mesurés dans les trois directions est présenté à la figure 4.4.

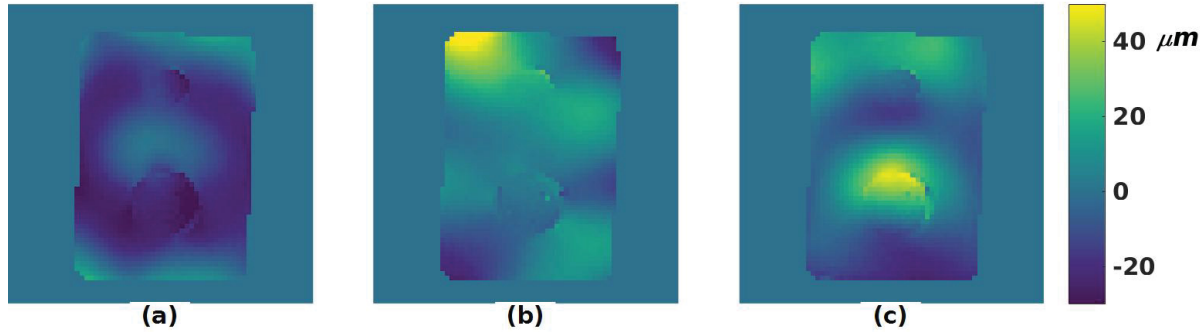


Figure 4.4 Déplacements mesurés à huit phase de l'onde de cisaillement harmonique dans un fantôme de tofu dans la direction (a) de la longueur du fantôme, (b) sa largeur et (c) perpendiculairement à l'image.

4.3 Création des fichiers nécessaires pour une reconstruction NLI

Afin de commencer le processus itératif, qui nécessite l'utilisation de la méthode des éléments finis, une opération de maillage est nécessaire. Les données sur le déplacement sont interpolées à un certain nombre de nœuds par longueur d'onde à partir d'une estimation initiale de la dureté du matériau étudié. Le code nécessaire pour cette étape n'ayant pas été développé dans le cadre de cette maîtrise, les détails sur la génération du maillage ainsi que les différents fichiers produits ne sont donc pas présentés [64].

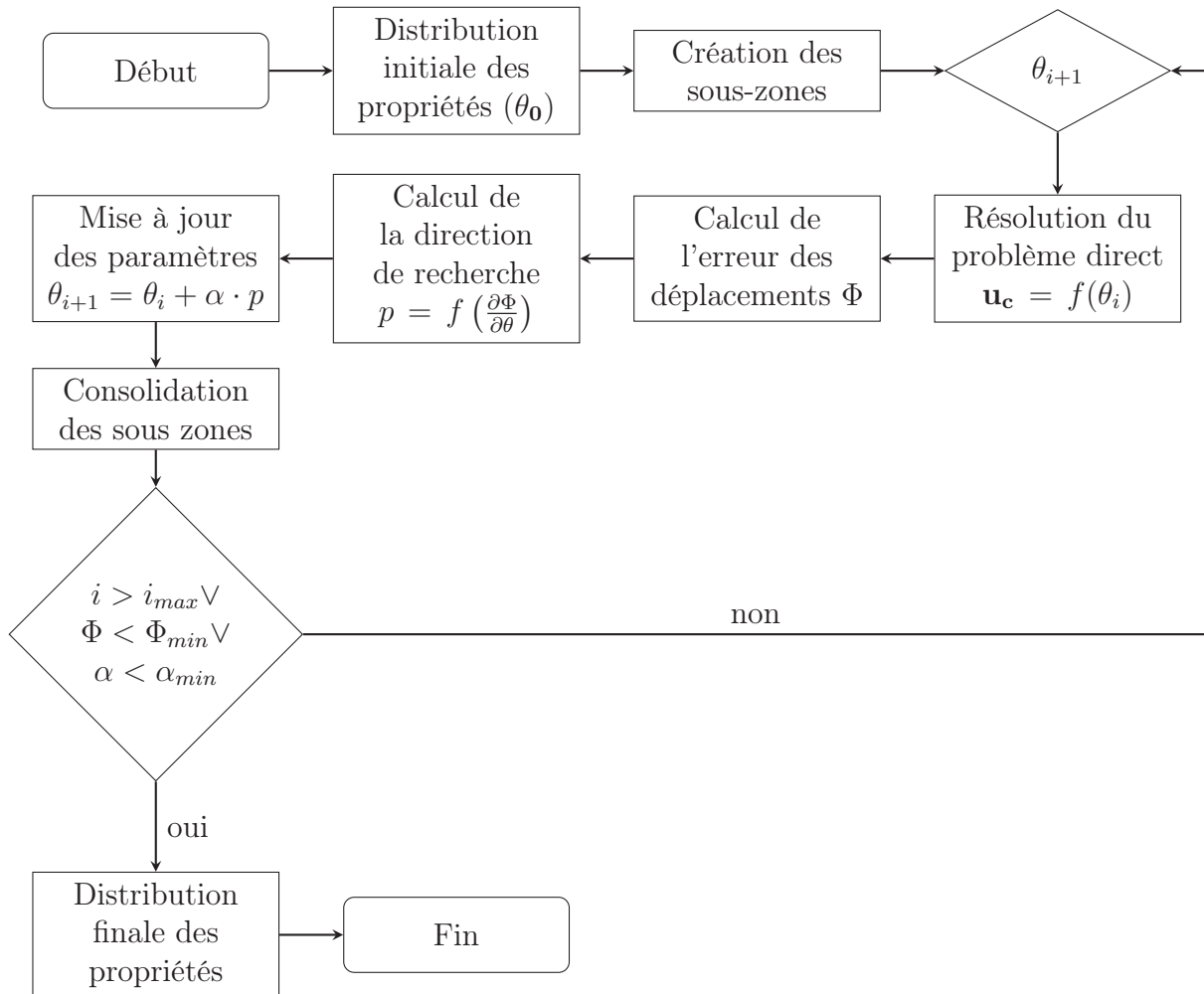
Dans la définition de projet initiale, le script MATLAB actuellement utilisé pour effectuer cette opération devait être retranscrit en langage Python. Ce nouveau code devait éventuellement être intégré à un service de dépôt de données, pour faciliter les partenariats avec d'autres groupes de recherche. Au cours du projet, cette tâche a été abandonnée, mais la première étape consistant à subdiviser le code original en sous-fonctions a été réalisée. Une attention particulière a été apportée afin de s'assurer que les fichiers générés par les versions originale et modifiée soient les mêmes.

4.4 Algorithme de reconstruction NLI

Bien que l'algorithme de reconstruction NLI constitue la pierre angulaire du projet, il n'a pas été directement implémenté ou modifié dans le cadre de cette maîtrise. Les nombreuses reconstructions réalisées, dont les résultats sont présentés dans les sections 4.5, 4.6 et 6.2, ont permis de trouver le réglage optimal des paramètres permettant de réaliser une reconstruction MF. La liste de ces paramètres ainsi que leurs influences sur la reconstruction est

présentée au chapitre 6. Le diagramme présenté à la figure 4.5 résume l'algorithme de la reconstruction NLI.

Figure 4.5 Diagramme résumant l'algorithme de reconstruction NLI



4.5 Étude mono fréquentielle avec excitation intrinsèque

Dans le cadre de ce projet, l'élastographie par excitation intrinsèque du cerveau a été mise en place au CHUS. Cette section présente les résultats d'une étude préliminaire réalisée sur quatre sujets, âgés entre 23 et 30 ans, dont une femme. Une image du déplacement type est donnée en exemple ainsi que les cinq reconstructions réalisées. De plus, les résultats obtenus sont présentés et comparés aux données trouvées dans la littérature.

4.5.1 Déplacement produit par excitation intrinsèque

Bien que plus faibles que les déplacements générés par une excitation externe, les déplacements produits par les battements du cœur sont suffisants pour réaliser une reconstruction élastographique. L'information sur les déplacements a été obtenue à l'aide de l'IRM de recherche 3T Philips du CHUS combiné à une séquence IRM 4D *flow*, pour obtenir des voxels de dimensions $0,893 \times 0,0893 \times 3$ mm. La chaîne de traitement de données présentée au chapitre 4 a été appliquée afin d'obtenir les déplacements, dont une cartographie pour un sujet type est présentée à la figure 4.6. La synchronisation entre l'acquisition des différentes phases du mouvement et l'IRM se faisant grâce à l'utilisation d'un capteur de pulsation cardiaque.

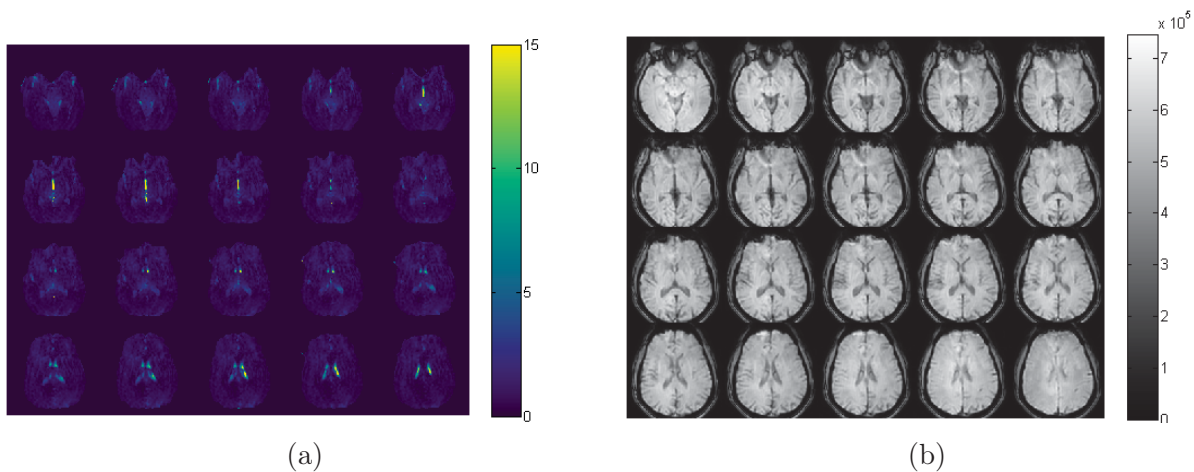


Figure 4.6 Déplacement absolu (en μm) généré par excitation intrinsèque (a) avec image en pondération T1 pour comparaison anatomique (b).

On remarque que le déplacement est maximal dans la région du système ventriculaire, la pulsation cardiaque étant la source du déplacement. L'amplitude des déplacements mesurés ici est dans le même ordre de grandeur que les valeurs retrouvées dans la littérature [69].

4.5.2 Reconstruction élastographique avec excitation intrinsèque

Une fois les déplacements reconstruits pour les quatre sujets de cette étude préliminaire, les propriétés mécaniques du cerveau ont été calculées, en utilisant la reconstruction NLI. Les propriétés reconstruites à partir des déplacements de la figure 4.6 sont présentées à la figure 4.7. Une image en pondération T1 et aussi incluse pour comparaison anatomique.

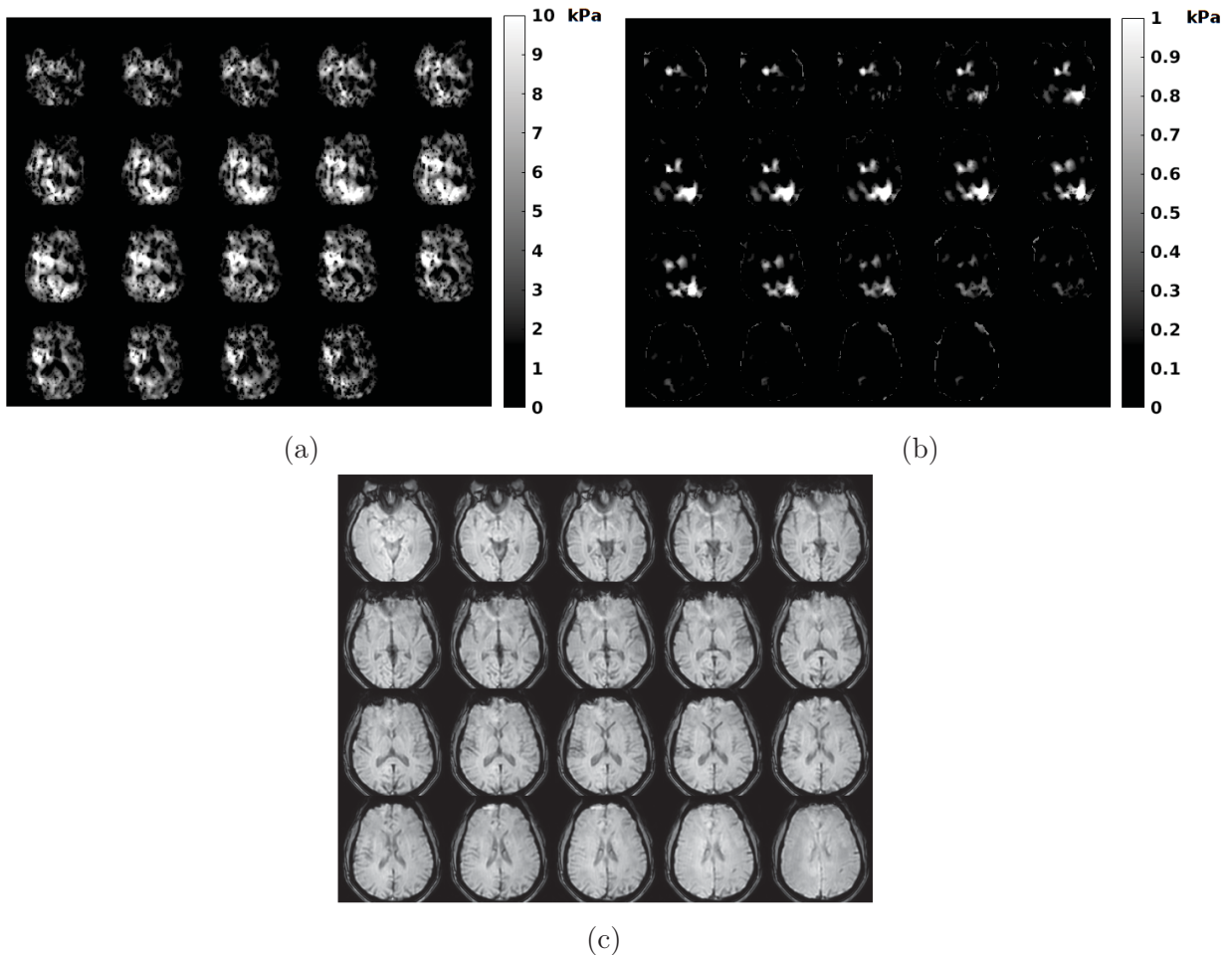


Figure 4.7 Module de cisaillement reconstruit à partir d’une excitation intrinsèque pour (a) la partie réelle (b) et imaginaire ainsi que (c) l’image en pondération T1 pour comparaison anatomique (c).

Omettant le système ventriculaire, qui est clairement identifiable sur les différentes tranches de la figure 4.7.a, la structure anatomique du cerveau n’est pas identifiable. À partir de ces images, il est possible de conclure que la composante réelle du module de cisaillement, associée à l’élasticité, contient plus d’information sur les propriétés que la composante imaginaire qui est elle associée à la viscosité. Effectivement, McGarry *et al.* [29] ont mis en évidence qu’un modèle poroélastique est mieux adapté pour une élastographie avec des fréquences d’excitations proches de 1 Hz, comparativement à une élastographie utilisant

un modèle viscoélastique, comme c'est le cas dans le cadre de ce projet. Du fait de son manque d'information, comparativement à l'élasticité, la cartographie de la viscosité pour les trois autres sujets n'est pas incluse à la figure 4.8.

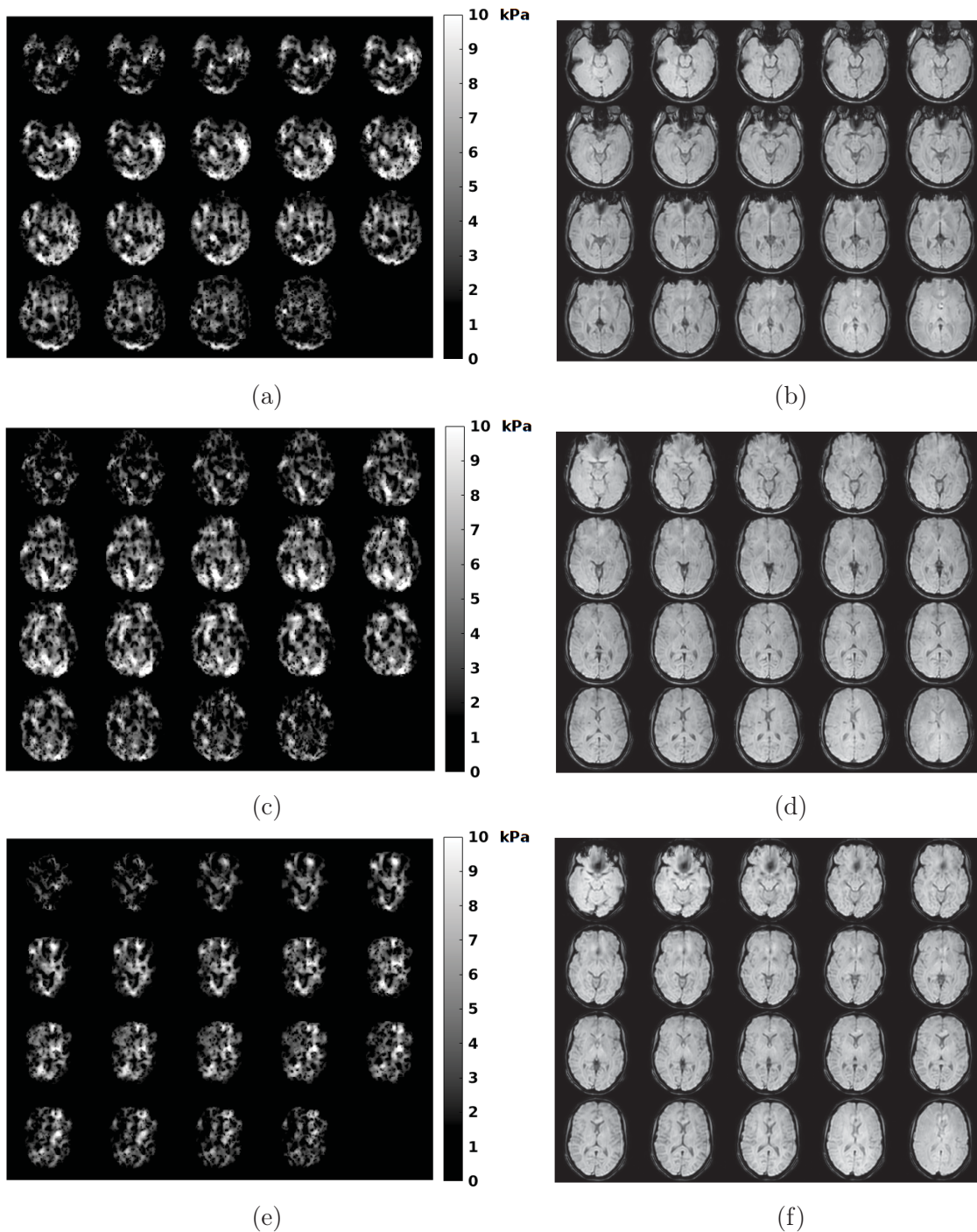


Figure 4.8 Module de conservation reconstruit à partir d'une excitation intrinsèque des trois sujets complétant l'étude. (a, c et e) Partie réelle ainsi que (b, d et f) l'image en pondération T1 pour comparaison anatomique.

Comme pour la figure 4.7, les trois cartographies du module de conservation présentées à la figure 4.8 permettent uniquement d’identifier le système ventriculaire. Cependant, une moyenne de chaque propriété sur l’intégralité du volume étudié, présentée au tableau 4.1, permet de vérifier que les valeurs trouvées sont en accord avec la littérature.

Tableau 4.1 Modules de cisaillement réel et imaginaire calculés par élastographie avec excitation intrinsèque comparé à la littérature.

	μ_R		μ_I	
	\bar{x} (Pa)	RSD (%)	\bar{x} (Pa)	RSD (%)
sujet 1	3464.3	71.3	101.3	197.5
sujet 2	3339,1	67,2	76,3	165,9
sujet 3	3294,6	68,2	97,9	179.9
sujet 4	2987.7	66.2	89.1	175.4
Weaver <i>et al.</i> [69] élastique linéaire	8135,1	12,4	-	-
Weaver <i>et al.</i> [69] poroélastique	2337,5	16,0	-	-

La similarité des moyennes présentées au tableau 4.1 permet de confirmer la robustesse de la reconstruction élastographique pour excitation intrinsèque. Bien que la qualité des images soit encore trop faible pour une réelle étude sur la répartition des propriétés mécaniques du cerveau, au terme de ce projet, tous les éléments nécessaires à la réalisation d’une ERM par excitation intrinsèque ont été mis en place.

Les principales recommandations pour augmenter la qualité de ce type d’élastographie seraient d’augmenter le nombre d’acquisitions de phase, ce qui va augmenter la qualité de l’information sur les déplacements. Comme il a déjà été discuté, une reconstruction basée sur un modèle poroélastique, qui est mieux adapté pour des fréquences basses, permettrait une meilleure représentation du comportement mécanique du cerveau. Finalement, une augmentation du nombre d’itérations permises, qui est une condition contraignant le processus d’optimisation (figure 4.5), devrait augmenter la définition des structures.

4.6 Étude mono fréquentielle avec excitation externe

Dans le cadre de ce projet, les composantes nécessaires à la réalisation d’une ERM du cerveau mono fréquentielle ont été mises en place. Les scripts nécessaires au traitement des données allant des fichiers contenant l’information sur les déplacements, encodée dans la phase du signal IRM, jusqu’aux cartographies des propriétés mécaniques, ont été développés ou améliorés. Le seul maillon manquant est le système d’actionnement pour

excitation du cerveau en tant que tel, ce projet s'étant concentré sur la conception d'un système permettant l'actionnement d'un fantôme du tofu (chapitre 3).

4.6.1 Étude mono fréquentielle avec excitation externe *in vivo*

Une étude portant sur sept sujets dont l'acquisition des données a été réalisée à l'hôpital Charité de Berlin est présentée dans cette section. En plus de l'acquisition, le prétraitement des données, a aussi été réalisé par le groupe de recherche partenaire de Berlin. La méthodologie employée et le matériel utilisé sont détaillés à la section 5.3. Les cartographies des propriétés reconstruites pour un sujet type en utilisant une excitation externe à 30 Hz sont présentées à la figure 4.9. Une image en pondération T2 et aussi incluse pour comparaison anatomique.

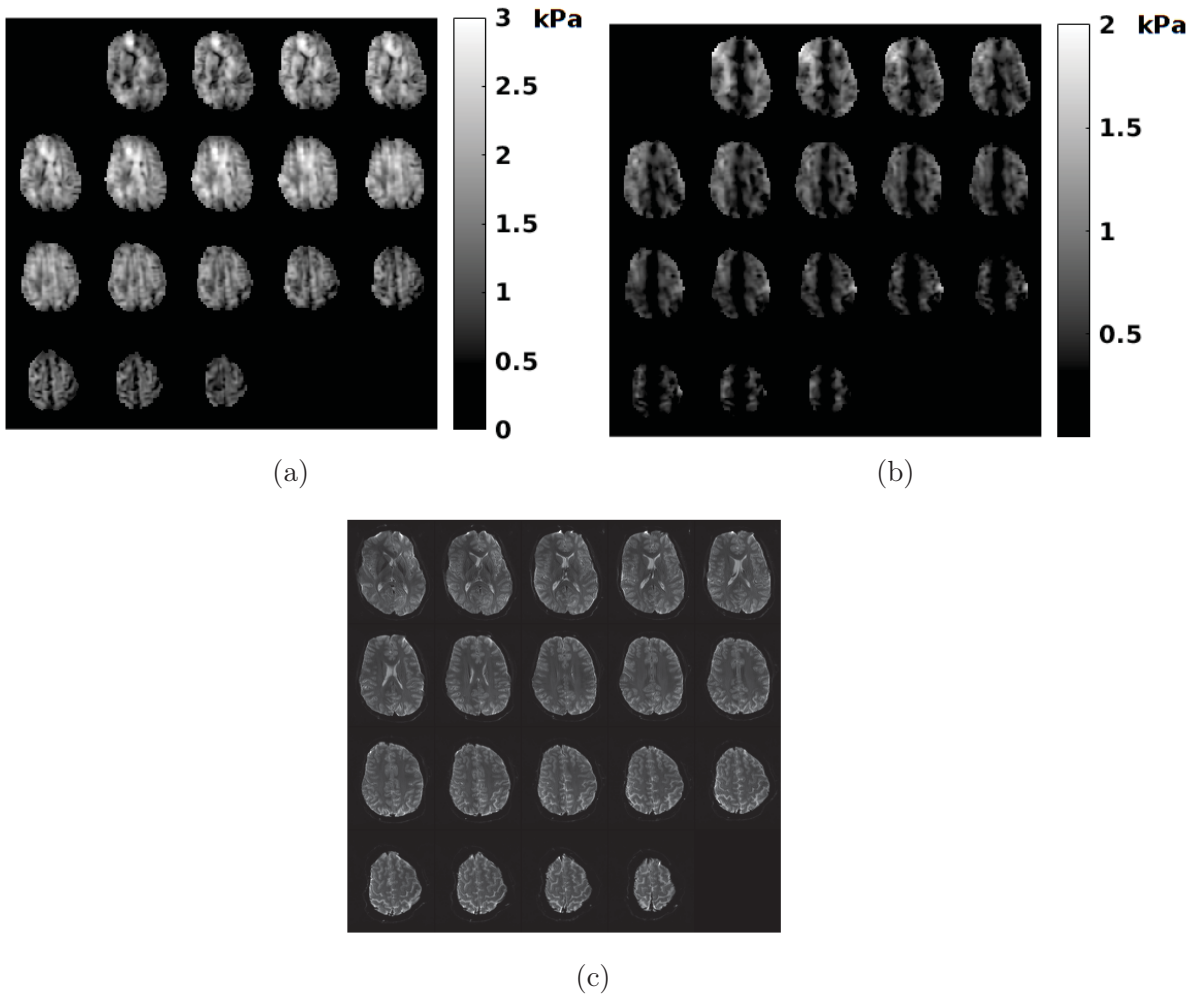


Figure 4.9 Module de cisaillement reconstruit pour la partie réelle (a) et imaginaire (b) ainsi que l'image en pondération T2 pour comparaison anatomique (c).

Que ce soit pour le module de conservation (figure 4.9.a) ou le module de perte (figure 4.9.b), plusieurs structures anatomiques ressortent de ces images des propriétés mécaniques. Notamment, le système ventriculaire est identifiable dans les images des deux propriétés mécaniques étudiées et la définition de certains sillons est aussi possible.

Pour les six autres sujets de cette étude, une tranche centrale du volume étudié, obtenue avec une excitation externe de 30 Hz, est présentée à figure 4.10.

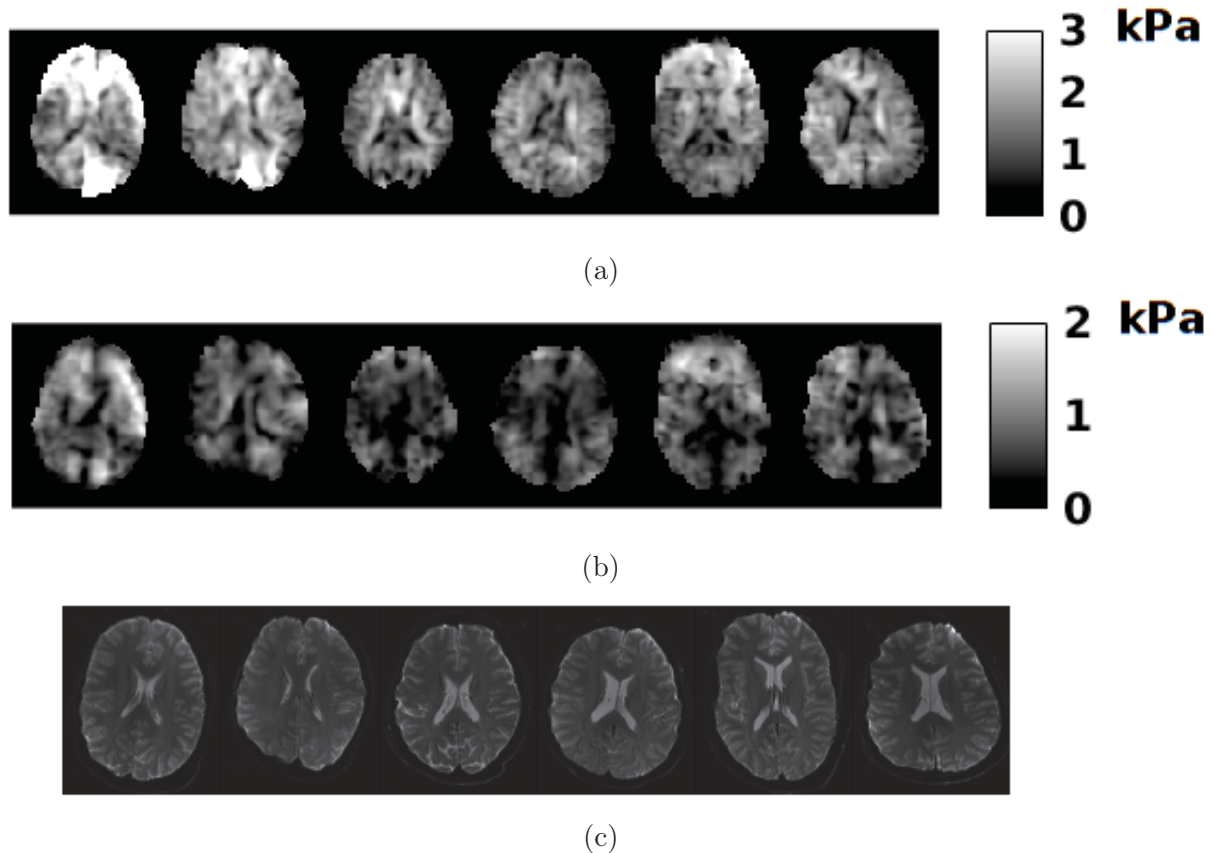


Figure 4.10 Module de cisaillement de la tranche centrale de la reconstruction pour les six autres sujets de l'étude. Partie réelle (a) et imaginaire (b) ainsi que l'image en pondération T2 pour comparaison anatomique (c).

Globalement, les images des propriétés mécaniques pour ces six sujets (figure 4.10) ont les mêmes caractéristiques que le sujet de la figure 4.9. Cependant, certains sujets comportent des zones de points chauds qui sont la conséquence d'une certaine limite de compatibilité entre la séquence IRM utilisée par le groupe de Berlin et la reconstruction NLI. Effectivement, du fait de l'utilisation d'une séquence IRM echo planar combinée à une méthode de déroulement de phase manuelle, comme expliqué dans la section 5.3, la qualité de l'information sur les déplacements varie d'un sujet à l'autre.

La moyenne de chaque propriété sur l'intégralité du volume étudié, présentée au tableau 4.2, permet de vérifier que les valeurs calculées sont en accord avec la littérature.

Tableau 4.2 Modules de cisaillement réel et imaginaire calculés par élastographie avec excitation externe comparé à la littérature.

	f (Hz)	μ_R		μ_I	
		\bar{x} (Pa)	RSD (%)	\bar{x} (Pa)	RSD (%)
sujet 1	30	1493,0	31,7	569,3	51,7
sujet 2	30	2253,8	68,0	755,8	73,6
sujet 3	30	1707,9	44,7	629,3	51,9
sujet 4	30	1430,9	36,5	528,6	62,4
sujet 5	30	1459,4	30,5	527,6	47,5
sujet 6	30	1538,0	36,4	630,8	53,6
sujet 7	30	1474,8	34,2	628,4	45,3
Johnson <i>et al.</i> [20] matière blanche (n=7)	50	2660	11,3	1540	9,7
Johnson <i>et al.</i> [20] matière grise (n=7)	50	2020	4,5	1040	10,5
Murphy <i>et al.</i> [33] (n=14)	60	2370	18,6	-	-
Wuerfel <i>et al.</i> [71] (n=34)	25	1216	13,1	538	14,3
Wuerfel <i>et al.</i> [71] (n=34)	37,5	1423	18,6	638	17,9
Wuerfel <i>et al.</i> [71] (n=34)	50	1631	11,5	649	14,2
Wuerfel <i>et al.</i> [71] (n=34)	62,5	2109	8,1	854	12,2
Green <i>et al.</i> [14] matière blanche (n=5)	90	2700	3,7	2500	8,0
Green <i>et al.</i> [14] matière grise (n=5)	90	3100	3,2	2500	8,0

De par leurs similarités, les moyennes présentées au tableau 4.2 permettent de confirmer la robustesse de la reconstruction élastographique pour excitation externe. Excepté pour le deuxième sujet (qui comporte des points chauds), toutes les valeurs moyennes du volume étudié se situent entre les résultats trouvés dans la littérature pour une fréquence d'excitation de 25 et 50 Hz. Ces résultats sont donc bien en accord avec la théorie à la base de l'ERM MF, voulant que le module de cisaillement complexe évolue avec la fréquence d'excitation.

CHAPITRE 5

Viscoelastic power law parameters of *in vivo* human brain estimated by MR elastography

Avant-propos

Auteurs et affiliation :

J. Testu : étudiant à la maîtrise, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie mécanique.

M. D. J. McGarry : assistant de recherche, Columbia University, Département de génie biomédical.

F. Dittmann : étudiant au doctorat, Charité-Universitätmedizin, Département de radiologie.

J. B. Weaver : professeur, Dartmouth College, Thayer Scholl of Engineering, Département de génie biomédical.

K. D. Paulsen : professeur, Dartmouth College, Thayer Scholl of Engineering, Département de génie biomédical.

I. Sack : professeur, Charité-Universitätmedizin, Département de radiologie.

E. E. W. Van Houten : professeur, Université de Sherbrooke, Faculté de génie, Département de génie mécanique.

Date de soumission : 20 avril 2017

Date de publication en ligne : 21 juin 2017

Date de publication prévue : Octobre 2017

Revue : Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials

Contribution au document :

L'intégralité de la rédaction, de la création des figures ainsi que des analyses ont été réalisées par moi-même en étroite collaboration avec le professeur Elijah Van Houten. La contribution de l'article au domaine de recherche est résumée ci-dessous.

Le développement de l'élastographie MF est principalement justifié par la résolution de deux éléments limitant la reconstruction mono fréquentielle. Premièrement, à une fréquence donnée la propagation des ondes peut mener à des interférences destructives, créant des zones exemptes d'information sur la viscoélasticité. Deuxièmement, l'amortissement des tissus est dépendant de la fréquence d'excitation et donc, par le fait même, les propriétés mécaniques calculées sont dépendantes de la fréquence.

Afin de concevoir une reconstruction MF de qualité, il est dans un premier temps important de développer une référence basée sur les résultats obtenus avec différentes reconstructions mono fréquentielles. Pour ce faire, plusieurs acquisitions du même sujet à plusieurs fréquences sont réalisées. Partant de ce point, il est possible de réaliser les différentes reconstructions mono fréquentielles pour obtenir les propriétés mécaniques en fonction de la fréquence, ou une seule reconstruction MF donnant les paramètres reliant la fréquence et les propriétés sur cette même plage.

L'article présenté ici propose une méthode permettant, à partir des reconstructions mono fréquentielles, d'obtenir une cartographie des paramètres de la loi de puissance (équation 2.28) reliant les propriétés mécaniques recherchées (dans notre cas μ_R et μ_I) à la fréquence d'excitation. La méthode développée facilitant la comparaison des résultats entre les deux types de reconstruction, elle devient, par le fait même, un outil de développement efficace pour la reconstruction MF. Effectivement, les paramètres contraignant la reconstruction MF, présentés au chapitre 6, sont ajustés en se basant sur la comparaison des résultats des deux types de reconstructions.

Résumé français :

La technique non invasive d'élastographie par résonance magnétique a été utilisée pour estimer le comportement des propriétés viscoélastiques du cerveau humain *in vivo* qui suivent une loi de puissance. Les propriétés mécaniques de quatre volontaires sont étudiées en utilisant des ondes de cisaillement induites dans la plage fréquentielle allant de 10 à 50 Hz afin de produire un champ de déplacement qui est mesuré en utilisant un gradient encodeur de mouvement. Le module de conservation (μ_R) reconstruit avec l'aide de l'inversion non-linéaire par sous-zones (NLI) augmente d'environ 0,95 à 2,58 kPa sur la plage 10 à 50 Hz, alors que le module de perte (μ_I) passe lui de 0,29 à 1,25 kPa pour cette même plage. Les valeurs moyennes

de l'exposant de la loi de puissance, trouvées par régression linéaire pour les quatre sujets est de $0,88 \pm 0,09$ pour μ_R et de $1,07 \pm 0,24$ pour μ_I . L'étude de la distribution de ces exposants a permis de mettre en évidence des comportements mécaniques significativement différents dans la région du *falx cerebri* comparativement au reste du cerveau.

5.1 Abstract

The noninvasive imaging technique of magnetic resonance elastography (MRE) was used to estimate the power law behavior of the viscoelastic properties of the human brain *in vivo*. The mechanical properties for four volunteers are investigated using shear waves induced over a frequency range of 10 to 50 Hz to produce a displacement field measured by magnetic resonance motion-encoding gradients. The average storage modulus (μ_R) reconstructed with non-linear inversion (NLI) increased from approximately 0.95 to 2.58 kPa over the 10-50 Hz span; the average loss modulus (μ_I) also increased from 0.29 to 1.25 kPa over the range. These increases were modeled by independent power law (PL) relations for μ_R and μ_I returning whole brain, group mean exponent values of 0.88 and 1.07 respectively. Investigation of these exponents also showed distinctly different behavior in the region of the cerebral falx compared to other brain structures.

5.2 Introduction

Magnetic Resonance Elastography (MRE) is a non-invasive medical imaging technique able to produce quantitative maps of the mechanical properties of tissue *in vivo* [35]. Among those properties, shear modulus variation has been linked to a wide range of pathologies in different organs including the liver [2, 19, 50], breast [58, 59], heart [68] and brain [32, 49, 71]. MRE is performed using motion sensitive MRI sequences [21, 57, 65] to measure displacements due to mechanical wave propagation in the region of interest (ROI). These motions are then processed by a reconstruction method to produce maps of different mechanical properties such as the complex shear modulus (μ^*) characterized in this study [18, 43, 58]. Typically, this characterization is performed using exogenous stimulation in a frequency range of 25 to 60 Hz. Wideband, multifrequency MRE of the brain from 10 to 50 Hz has been investigated by compound parameter maps averaging several frequencies [8], but the frequency dependent dispersion effects have never been investigated based on independent, single frequency reconstructions. Nonlinear inversion (NLI) techniques based on an inverse problem approach of iterative model parameter optimization [66] have

been used as reconstruction methods to estimate the mechanical properties of the brain. Formulated around a finite element implementation of the full field elastic wave equation, the NLI method allows for local inhomogeneity and wave reflection effects up to the limit of the element resolution [30].

Starting from the premise that all tissue models are only approximations, a variety of such models may be used to describe brain tissue viscoelasticity. Previous analyses over the relatively limited band of frequencies suitable for *in-vivo* MRE of the brain (between 25 and 62.5 Hz) [24, 54], the breast [58] and also individual cells [11] have demonstrated that the complex shear modulus follows a power law (PL) as a function of the frequency. For certain materials, the local Kramer-Kronig (K-K) relation can be used to provide a qualitative prediction of the relationship between the storage modulus (μ_R) and the loss modulus (μ_I) in the frequency domain. Investigation of these local relations shows that for moderately frequency dependent moduli, with a PL exponent greater than 0.35, only qualitative uniformity with the local K-K relations is expected [47, 48]. Rheological models, such as flow models, based on the flow of viscous fluids through tissue micro channels in response to applied stress, also link the modulus to a PL behavior [40, 41]. The more classical springpot model has also been used to relate a mechanical stimulus with its frequency response through a two parameter PL [54]. All of these models assume that the brain tissue is purely viscoelastic, ignoring potentially significant poroelastic behavior [29, 44]. For this study, no specific material model was used to describe brain tissue viscoelasticity, and independent two parameter PL relations were used to describe μ_R and μ_I . As previously seen in multifrequency MRE of mouse brain, μ_R and μ_I do not necessarily follow the same PL exponent curve [6]. In this study, with both μ_R and μ_I reconstructed at nine actuation frequencies between 10 and 50 Hz, the two parameters of the PL relation are evaluated in each voxel to characterize the dispersive properties of human brain tissue. The analysis of experimental data shows that the evolution over frequency of μ_R and μ_I can be suitably expressed by a two parameter PL model, without constraining the PL exponent of μ_R and μ_I to be equal. The PL parameter maps produced in this work, through reconstructions at independent frequencies, will help in the development and future implementation of a multifrequency MRE method. Eventually, the output PL maps of a multifrequency reconstruction method could be used as new biological markers for tissue type and disease, following the hypothesis that diseases not only effect the shear modulus itself but how the shear modulus changes with frequency.

5.3 Material and methods

MRE can be summarized by four sequential operations : (1) within the MR imaging coil, the tissue of interest is deformed by a mechanical shear wave ; (2) the tissue displacements are encoded in the phase of the magnetization by applying additional motion-encoding gradients (MEGs) ; (3) the phase encoded MRE signal is transformed into displacement wave field data ; (4) then the mechanical properties are calculated with a reconstruction algorithm. For this study, after MRE reconstruction at each frequency, a fitting process of a two parameter PL is used to relate μ_R and μ_I in each voxel over the frequency range.

5.3.1 Data collection

In vivo brain experiments were performed on four healthy volunteers (2 women ; mean age, 34 years ; age range, 29-54 years). Experiments were conducted on a 1.5-T MRI scanner (MAGNETOM Sonata ; Siemens Erlangen, Germany) and the motion field was acquired with a single-shot spin-echo echoplanar imaging sequence (EPI) with trapezoidal flow-compensated MEGs in all three directions [8]. The actuator employed was similar to the head rocker system described by Sack *et al.* [52] with the setup detailed by Guo *et al.* [16]. The vibration signal consisted of nine harmonic frequencies, applied separately, in the range between 10 Hz and 50 Hz with a 5 Hz increment. For each drive frequency, 20 adjacent transverse image slices of $2 \times 2 \times 2$ mm³ resolution were recorded. Full details of the acquisition process are described in Dittmann *et al.* [8], as the acquired data are the same in this study. However, the Laplacian-based unwrapping used in Dittmann *et al.* [8] does not preserve the original displacement phase, which is crucial for NLI reconstruction. To account for varying displacement phase in this NLI based study, a custom built unwrapping procedure was implemented, which uses in-plane 2D unwrapping with Flynn's algorithm [12] and subsequent correction of slice-wise 2π -jumps between the time steps. A typical example of the displacement fields found in one of the subjects across the 10-50 Hz frequency range is shown in 5.1.

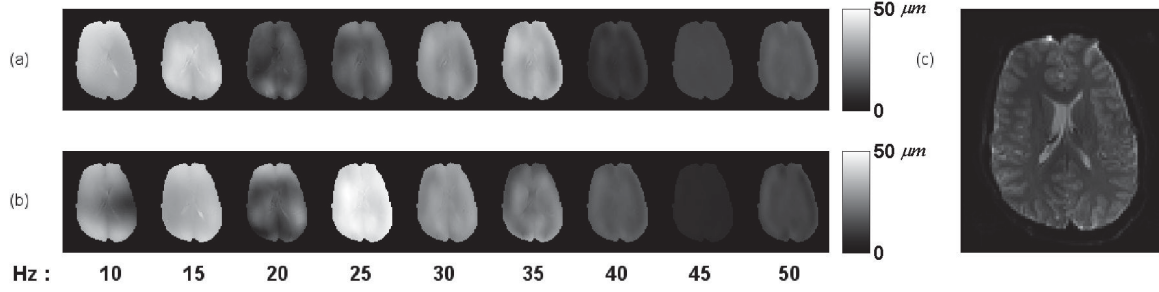


Figure 5.1 Amplitudes of the real (a) and imaginary (b) motion components at the nine actuation frequencies as well as the T2 weighted image of the slice of interest (c).

5.3.2 Viscoelastic inversions

For each subject, a viscoelastic mechanical property reconstruction algorithm was applied to the nine distinct wave fields to reconstruct the complex shear modulus at each frequency. The reconstruction method was a subzone based NLI algorithm [65, 66]. The algorithm operates on small overlapping subzones of the total region of interest, processed in a random order to achieve error reduction in the global objective function (Φ). This function is defined by

$$\Phi(\theta) = \sum_{Z=1}^{N_Z} \{ [\mathbf{u}_m^Z - \mathbf{u}_c^Z(\theta)]^* [\mathbf{u}_m^Z - \mathbf{u}_c^Z(\theta)] \}, \quad (5.1)$$

where \mathbf{u}_m^Z is the measured displacement vector on subzone Z and $\mathbf{u}_c^Z(\theta)$ is the corresponding displacement calculated with the forward computational model based on the current estimate of the properties (θ), N_Z is the number of subzones to cover the imaging domain, and $*$ denotes the complex conjugate transpose. The minimization is performed by updating (θ) using the conjugate-gradient method based on the adjoint gradient formulation Liew et Pinsky [25], Oberai *et al.* [36], Tan *et al.* [62]. In this study, a viscoelastic, nearly incompressible time-harmonic finite element model McGarry *et al.* [28], Van Houten *et al.* [67] is implemented using the heterogeneous Naviers's equation

$$\nabla \cdot (\mu (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)) + \nabla (\lambda \nabla \cdot \mathbf{u}) = -\omega^2 \rho \mathbf{u} \quad (5.2)$$

where \mathbf{u} is the complex valued time-harmonic motion field, λ is the first Lamé parameter, $\mu = \mu_R + i\mu_I$ is the complex shear modulus, ρ is the density and ω is the radial actuation frequency. Subzone based NLI does not assume local homogeneity of the material properties, thus reducing inversion errors at the interface of materials with large differences in stiffness or viscosity. Furthermore, wave reflection, refraction and scattering occurring at

tissue interfaces such as the falx cerebri [31] or fluid filled ventricles [39] are handled by the variational formulation of Navier's equation used in the finite element model. However, in Clayton *et al.* [7] it was found that the divergence of the motion field indicated that the falx cerebri was potentially acting as a secondary source in the displacement data, which would influence the NLI reconstruction as source terms are not included among the reconstruction parameters.

5.3.3 Linear power law fitting

Regardless of which rheological model is used to characterize the dynamic response of the complex shear modulus, it has been demonstrated that the mechanical properties of biological tissue follow a PL type frequency dependence over the relatively limited band of frequencies suitable for *in-vivo* MRE [53]. In this study, the PL relationships for μ_R and μ_I are defined as

$$\mu_R(\omega) = \theta_{R0} \cdot \omega^{\alpha_R} \quad \mu_I(\omega) = \theta_{I0} \cdot \omega^{\alpha_I} \quad (5.3)$$

where θ_{R0} and θ_{I0} are the damped parameters of elastic and viscous behavior [$Pa^{(1-\alpha)}(Pa \cdot s)^\alpha$] [71], while α_R and α_I are the exponents for the real and imaginary parts of the shear modulus, respectively. With the definitions of the real and imaginary parts of the complex shear modulus from 5.3, the frequency dispersion can be defined as

$$\frac{d\mu_R}{d\omega} = \theta_R \cdot \alpha_R \omega^{(\alpha_R-1)} \quad \frac{d\mu_I}{d\omega} = \theta_I \cdot \alpha_I \omega^{(\alpha_I-1)} \quad (5.4)$$

Applying the logarithm to both sides of equation 5.3, yields :

$$\log \boldsymbol{\mu}_R = \alpha_R \cdot \log \boldsymbol{\omega} + \log \theta_{R0} \quad (5.5a)$$

$$\log \boldsymbol{\mu}_I = \alpha_I \cdot \log \boldsymbol{\omega} + \log \theta_{I0} \quad (5.5b)$$

With data at multiple excitation frequencies, ω_i , this equation can be rewritten as a linear system

$$\begin{bmatrix} 1 & \log(\omega_1) \\ 1 & \log(\omega_2) \\ \vdots & \vdots \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \log \theta_0 \\ \alpha \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \log \mu(\omega_1) \\ \log \mu(\omega_2) \\ \vdots \end{bmatrix} \quad (5.6a)$$

$$\implies \mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{B} \quad (5.6b)$$

$$\mathbf{A}^T \mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{A}^T \mathbf{B} \quad (5.6c)$$

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}_{\text{left}}^{-1} \mathbf{B} \quad (5.6d)$$

where $\mathbf{A}_{\text{left}}^{-1} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T$ is the left inverse. For each voxel within the imaging domain, the four parameters from 5.3 were obtained by linear regression of the log-log representation of the frequency dependent complex shear modulus, via 5.6d. PL relations were calculated based on the combination of nine frequencies over a wide range (10-50 Hz). 5.2 illustrates how the linear regression is used to calculate the two α values and the two θ_0 values from 5.3 for each voxel within the region of interest.

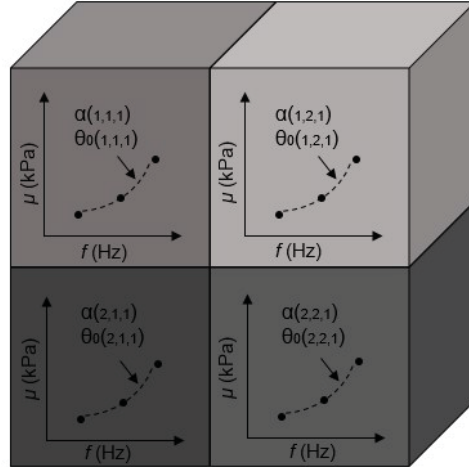


Figure 5.2 Illustration of the linear regression in each voxel.

The root mean square (RMS) error value of the linear regression fit from 5.6 was also calculated at each voxel to indicate the suitability of the PL model to the available shear modulus data.

5.4 Results

5.4.1 Initial single frequency reconstruction results

Figures 5.3, 5.4, 5.5 and 5.6 show a representative image slice reconstructed at each actuation frequency for the four subjects. As seen in figures 5.3, 5.4 and 5.5 the elastograms for 45 Hz were distorted through an effect of the custom-build unwrapping procedure that preserves the original displacement phase but tends to fail at large inconsistencies, which was the case between the different time steps at 45 Hz.

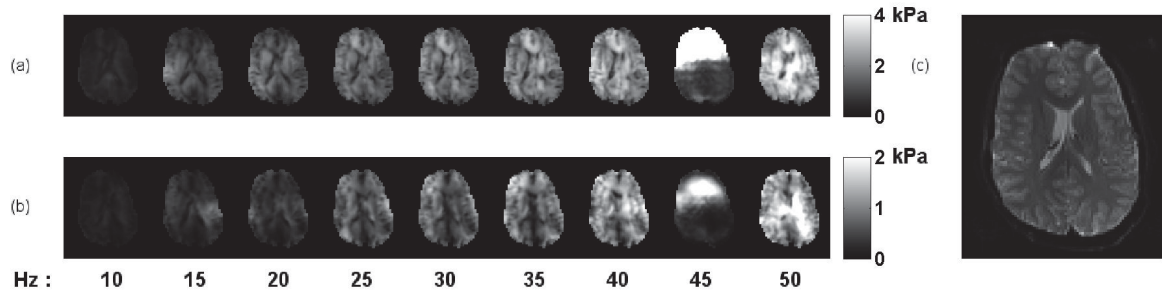


Figure 5.3 Loss and storage modulus reconstructed at the nine actuation frequency, for the subject 1. (a) Storage modulus, μ_R , (b) loss modulus, μ_I , as well as the T2 weighted image of the slice of interest (c).

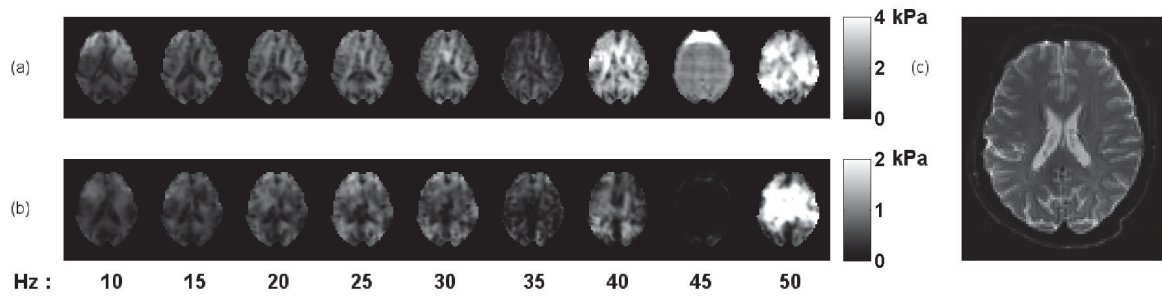


Figure 5.4 Same as figure 5.3 for the subject 2.

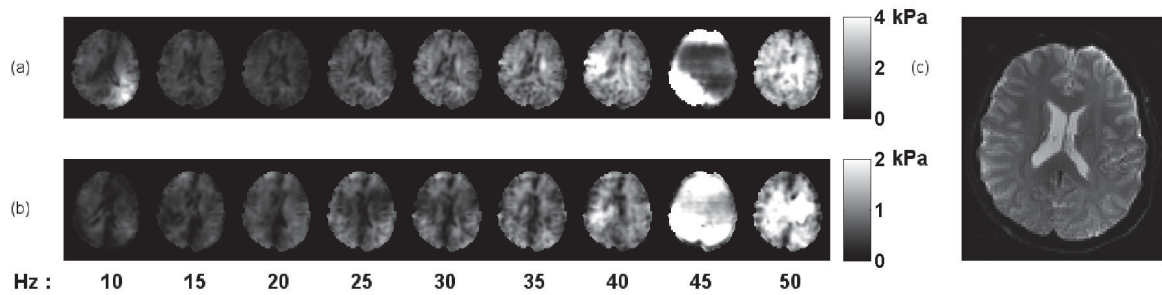


Figure 5.5 Same as figure 5.3 for the subject 3.

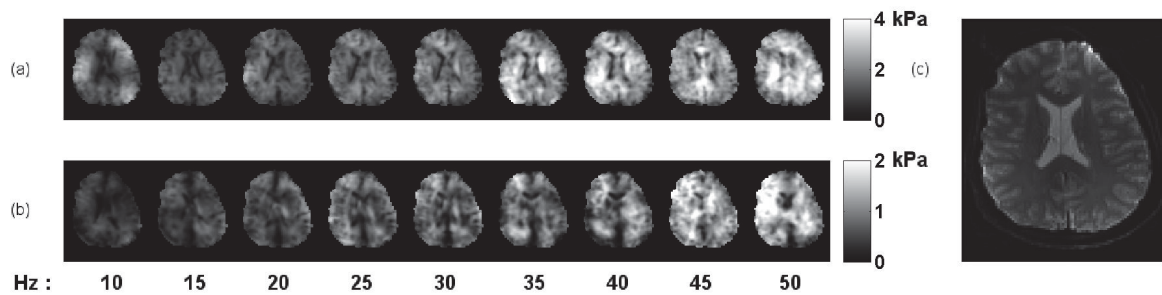


Figure 5.6 Same as figure 5.3 for the subject 4.

Table 5.1 summarizes the mean for the storage and loss modulus estimate for the four subjects and the relative standard deviation (RSD) between them. This first analysis was performed to identify possible incoherencies at particular frequencies.

Tableau 5.1 Average shear modulus values and relative standard deviation (RSD) for four human brains on a 10-50 Hz frequency range. The mean and RSD values are calculated over the entire reconstructed and across the four subjects.

f (Hz)	μ_R		μ_I	
	\bar{x} (Pa)	RSD (%)	\bar{x} (Pa)	RSD (%)
10	3364.8	141.3	391.1	56.8
15	1070.8	25.2	368.6	25.4
20	1082.3	14.2	406.0	20.0
25	1415.4	17.0	561.6	16.1
30	1561.9	6.5	574.1	9.3
35	1838.0	11.8	702.9	5.9
40	2187.8	3.8	861.0	14.6
45	11818.9	105.6	1021.3	30.8
50	2592.5	5.6	1283.2	8.1

As the reconstruction used is three dimensional, a divergence test on the displacement vector field was performed as a second analysis to quantify the reduction in volume averaged divergence observed in the true displacement orientation versus the three other possible orientations about the known slice axis,

$$d_{min} = \min \left(\overline{\nabla \cdot \mathbf{u}}, \overline{\nabla \cdot (\mathbf{u} \cdot -\mathbf{e}_1)}, \overline{\nabla \cdot (\mathbf{u} \cdot -\mathbf{e}_2)}, \overline{\nabla \cdot (\mathbf{u} \cdot -\mathbf{e}_3)} \right) \quad (5.7)$$

with directional basis vectors \mathbf{e}_1 , \mathbf{e}_2 and \mathbf{e}_3 . Table 5.2 presents the ratio between the two minimum divergence values, (r_R, r_I) , for the real and imaginary displacements, respectively, where

$$r_R = \frac{\Re(d_{min})}{\Re(\min \left(\overline{\nabla \cdot \mathbf{u}}, \overline{\nabla \cdot (\mathbf{u} \cdot -\mathbf{e}_1)}, \overline{\nabla \cdot (\mathbf{u} \cdot -\mathbf{e}_2)}, \overline{\nabla \cdot (\mathbf{u} \cdot -\mathbf{e}_3)} \right) \setminus d_{min})}. \quad (5.8)$$

For nearly incompressible materials, such as cerebrospinal fluid saturated brain tissue, the displacement field should be nearly divergence free and express a clearly dominant

orientation for which the ratio of minimum divergence values should be noticeably less than 1.

Tableau 5.2 Ratio between the two minimum divergence values calculated from the four orientations tested.

f (Hz)	subject 1		subject 2		subject 3		subject 4	
	r_R	r_I	r_R	r_I	r_R	r_I	r_R	r_I
10	0.9032	0.9780	0.9237	0.9669	0.8658	0.9732	0.9447	0.9397
15	0.8436	0.9387	0.8827	0.9120	0.9048	0.8684	0.8746	0.8880
20	0.7306	0.6992	0.9266	0.9094	0.9665	0.9139	0.8668	0.8400
25	0.7737	0.8708	0.8335	0.9397	0.8494	0.9377	0.8844	0.8820
30	0.8935	0.8516	0.9229	0.8876	0.9390	0.9051	0.8841	0.7778
35	0.8535	0.8063	0.8222	0.8949	0.8982	0.7985	0.9267	0.8245
40	0.8109	0.9173	0.8662	0.9324	0.8842	0.9218	0.8756	0.9480
45	0.9986	0.9847	0.9904	0.9940	0.9856	0.9937	0.9361	0.9537
50	0.8916	0.9240	0.9624	0.9865	0.9318	0.9792	0.9114	0.9611

Poor divergence ratios observed at 45 Hz (close to 1) confirm that the custom built unwrapping method caused problems with the reconstructed displacements, particularly for subjects 1, 2 and 3. While these data have been properly reconstructed in Dittmann *et al.* [8], those results were obtained based on a different unwrapping algorithm which is incompatible with NLI reconstruction, as mentioned above. Based on the large RSD observed (table 5.1) and the absence of a predominant orientation in both the 10 Hz and 45 Hz data (table 5.2), these frequencies were ignored and the PL analysis was performed only at the frequencies 15, 20, 25, 30, 35, 40 and 50 Hz. While certain subjects exhibited higher divergence ratios at 50 Hz (2 & 3), the RSD values for this frequency were relatively low and thus this frequency was kept for the PL analysis phase.

5.4.2 Power law regression

Figure 5.7 shows the two parameter maps of one subject, calculated from equation 5.3 for μ_R and μ_I over the wide frequency range (15-50 Hz). The maps indicate a strong influence of the falx cerebri on θ_0 and α of the PL for both μ_R and μ_I . Variations of θ_{R0} and α_R visible in these images correspond with the location of the lateral ventricles in the central slice of the brain.

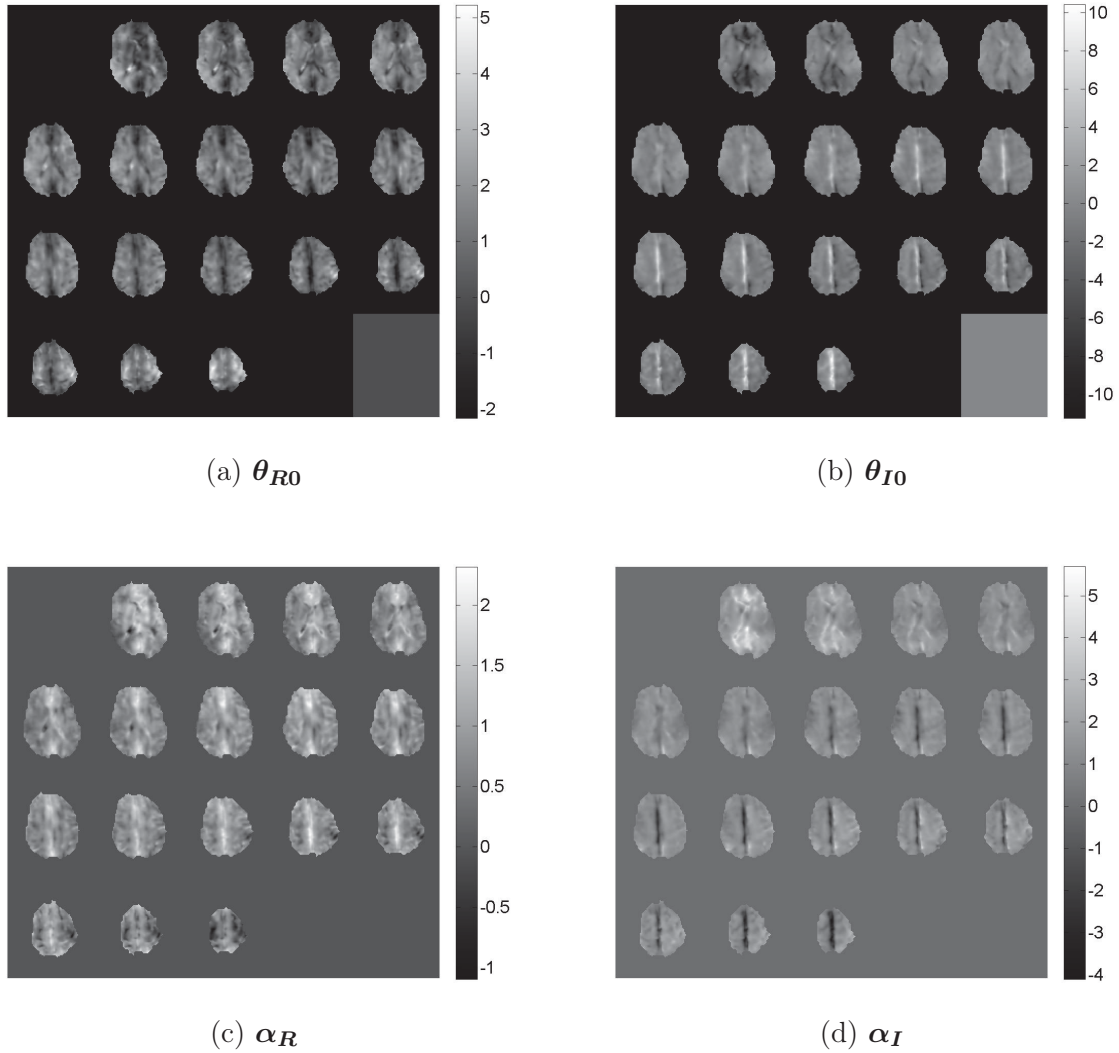


Figure 5.7 Image results for the four PL parameters for subject one. a and b : the coefficients of energy loss θ_{R0} and θ_{I0} ; c and d : the PL exponents α_R and α_I .

The information given by these maps (figure 5.7) and the mean values reported in table 5.1 indicate that even if globally the storage and loss modulus tends to increase with frequency, local decrease is possible and should be taken in consideration in the development of the multifrequency reconstruction. The dispersion curve defined in equation 5.4 can be used to generate images of the change in the real and imaginary complex shear components for the frequency range investigated, as presented in figure 5.8. As seen previously in the variations of θ_{R0} and α_{R0} , the presence of the lateral ventricles can be seen in the variation of the dispersion. For anatomical comparison, the T2 weighted image is shown beside the dispersion images.

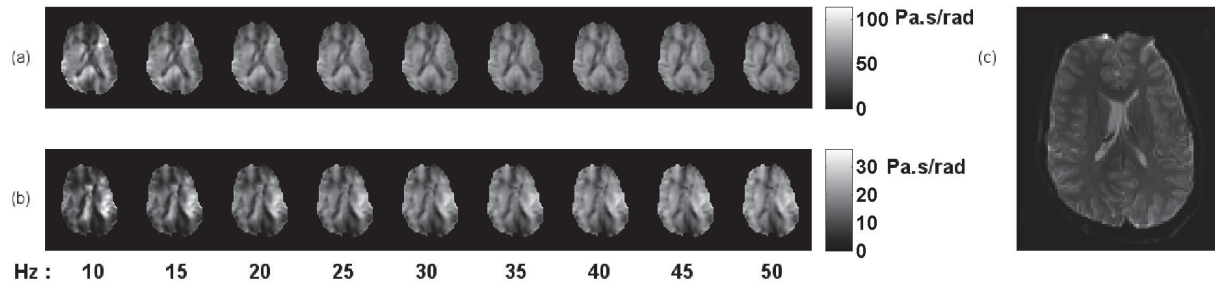


Figure 5.8 Dispersion images, for subject one, for the storage modulus μ_R according to equation 5.4 (a) and for the loss modulus μ_I according to equation 5.4 (b), as well as the T2 weighted image of the slice of interest (c).

While the reconstructed values for α_R are essentially positive throughout the volume, the values for α_I appear strongly negative in certain regions. The behavior of μ_I can be divided into three categories based on the distribution of values of the parameter α_I , shown in figure 5.9. The behavior of α_I in the falx cerebri, as seen in figure 5.7 for one subject, seems to be consistent across all four subjects, being the only region of the brain were α_I takes a negative value.

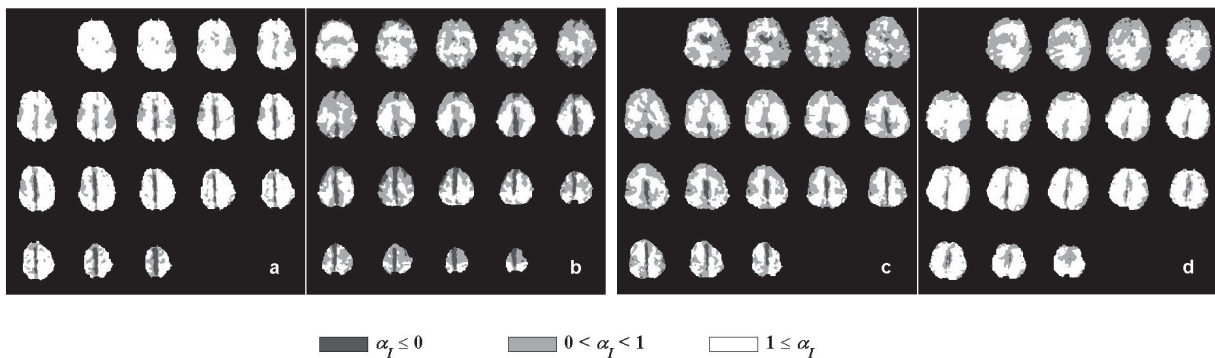


Figure 5.9 Map of α_I tendencies for the four subjects.

Figure 5.10 shows the voxelwise average of reconstructed shear moduli (RSM) as well as the voxelwise average of PL fit shear moduli (PLSM) on a log-log scale. The evolution of the storage modulus over the 15-50 Hz frequency range is similar for the four subjects. However, the evolution of the loss modulus includes more variation across the four subjects, resulting in greater differences between the four respective PLSMs.

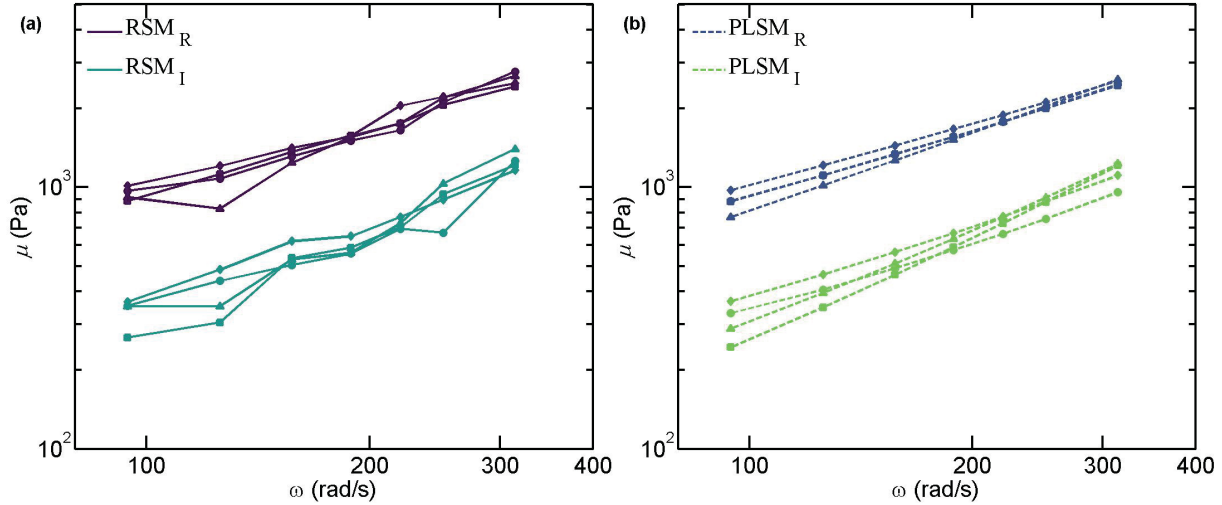


Figure 5.10 PL fitting of μ_R and μ_I for the subject 1 (■), 2 (●), 3 (▲) and 4 (◆). (a) Reconstructed shear moduli for the 15-50 Hz frequency range. (b) Voxel-wise average of PL shear moduli for the 15-50 Hz frequency range. $PLSM_R$ for the subject 1 and 2 are overlaid.

A linear regression of the curves shown in figure 5.10 (a) gives us the two parameters of the PL relation linking the mechanical property of interest to the frequency of excitation for the global averages of μ_R and μ_I . The global averages of the voxelwise PL parameter values are presented in table 5.3, along with the maximum and minimum values for the four PL parameters, for a one-sample *t*-test at 96.8 % confidence. The individual values for the four subjects are either within or just at the limits for inclusion within the same statistical group. Additionally, analysis of variance (ANOVA) of the values of α_R and α_I for the four subjects resulted in an F value of 3.937 compared to a critical value of 5.987 for 95 % confidence, indicating that there was no significant difference between α_R and α_I within the group of subjects. Globally, the average values of the α parameters are seen to be close to 1, indicating a generally linear frequency dependence, and, from equation 5.4, constant dispersion across the frequency range, as seen in figure 5.8.

Tableau 5.3 Global mean of the power law fitted shear modulus parameters (PLSM) for the four brains.

		μ_R		μ_I	
		$\log(\theta_{R0})$	α_R	$\log(\theta_{I0})$	α_I
PLSM	1	1.23	0.86	-0.28	1.32
	2	1.23	0.86	0.81	0.82
	3	1.38	0.80	0.69	0.92
	4	0.87	1.01	-0.03	1.23
	\bar{x}	1.18	0.88	0.30	1.07
	σ	0.22	0.09	0.53	0.24
<i>t</i> -test	x_{MAX}	1.50	1.01	1.07	1.42
	x_{MIN}	0.86	0.75	-0.47	0.73

5.4.3 Power law fit analysis

Once the PL parameters have been calculated for each voxel, equation 5.3 can be used to regenerate images of μ_R and μ_I for the frequency range investigated, as presented in figure 5.11. In general, these regenerated distributions for the real and imaginary parts of the shear modulus are similar to the original single frequency reconstructions shown in figure 5.3. However, we note certain small differences, particularly in the regenerated values for μ_I , such as the slight decrease in μ_I around the ventricles at 50 Hz and the more uniform μ_R and μ_I distributions at 15 Hz.

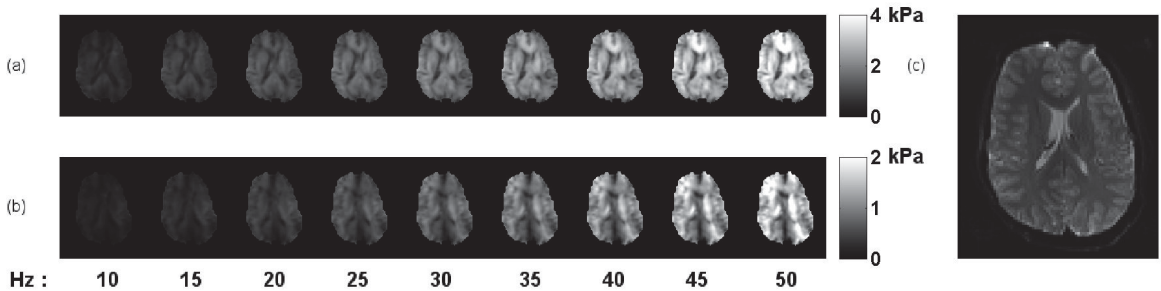


Figure 5.11 Resulting μ_R and μ_I images generated via equation 5.3 from the PL parameter distributions for the nine actuation frequencies investigated, along with a T2 weighted image of the slice of interest for subject 1 (compare with figure 5.3). (a) μ_R calculated with the PL parameters of each voxel for the entire frequency range (10-50 Hz). (b) μ_I calculated with the PL parameters of each voxel for the entire frequency range (10-50 Hz), as well as the T2 weighted image of the slice of interest (c).

Figure 5.12 shows the RMS error values of the linear regression fit in both parts of the complex shear modulus for subject 1. Aside from the initial slices, where errors from tissue boundaries, partial volume effects and EPI distortions are likely present, it is seen that the region of the falx cerebri has elevated RMS error in comparison with other cerebral tissue structures.

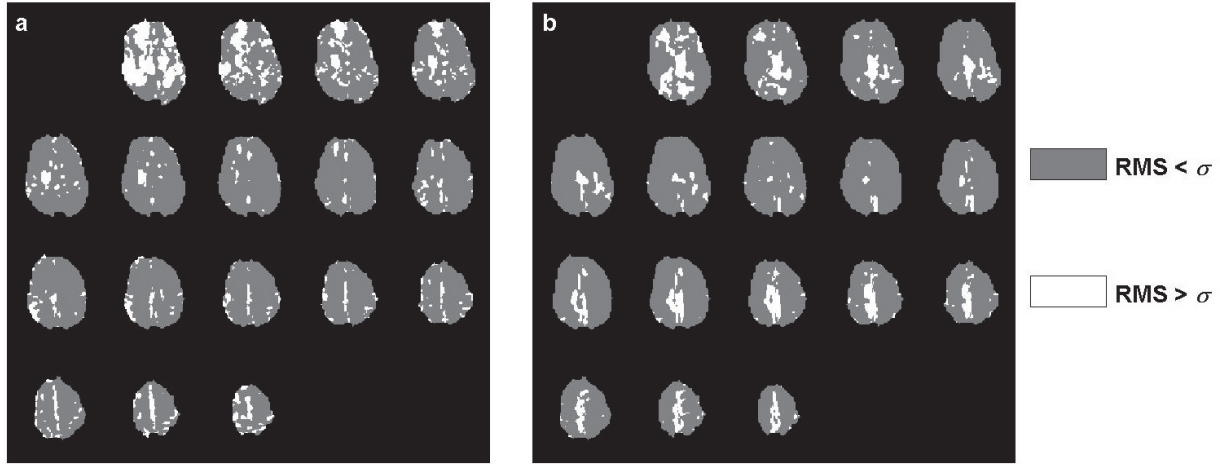


Figure 5.12 RMS error distribution. (a) μ_R . (b) μ_I .

Figure 5.13 shows the relative level of difference between α_R and α_I within different cerebral regions. In total, 72 ± 6 % of the brain volume shows greater than 25 % difference between α_R and α_I across the four subjects.

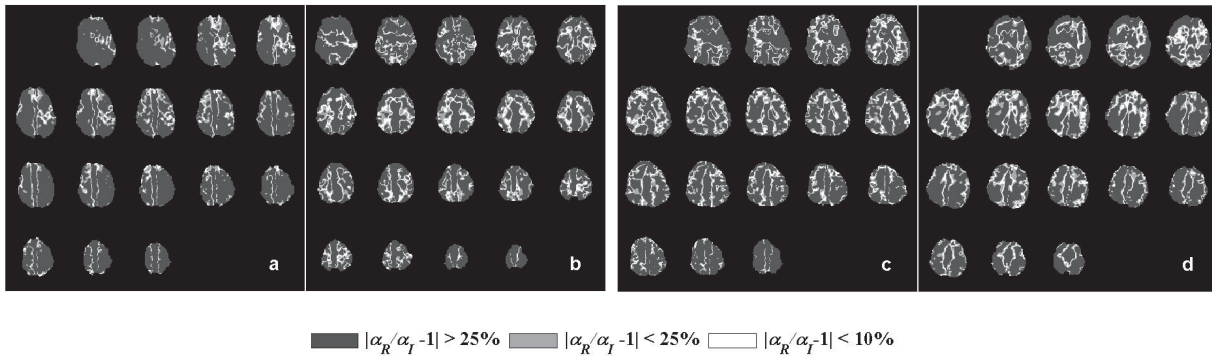


Figure 5.13 Distribution of the ratio of the PL exponents (α) of both parts of the complex shear modulus.

5.4.4 Discussion

To our knowledge, maps of PL parameters which relate both storage and loss components of the complex shear modulus to the actuation frequency have not been presented

previously. A wide distribution of the loss modulus exponent parameter α_I is observed in figure 5.7. These figure illustrate the inverse relationship between the two parameters in the PL equation, θ_0 and α , particularly in the falx cerebri. Figure 5.9 shows that μ_I decreases with frequency in the cerebral falx region. This decrease in the viscous nature of the falx cerebri could be explained by two phenomena. First, it is possible that the highly fibrous structure has limited viscoelastic properties and that these viscous effects do in fact decrease with frequency. However, some studies have suggested that thin layers of subarachnoid space around the falx could in fact lead to increased viscous properties for this structure [7]. Second, it is also probable that the MRE characterization of viscosity is related to the wavelength of the propagating shear waves. This thin membrane structure poses a challenge for the finite elements models which underlie the NLI approach, which are discretized at the voxel resolution for this study. For lower frequencies, the longer wavelengths would cover larger amounts of the viscous soft tissue surrounding the relatively thin falx structure, creating a partial volume effect showing higher overall levels of viscosity. For the shorter wavelengths at higher frequencies the source like nature of the thin, highly rigid falx structure is more pronounced and leads to an overall decrease of viscosity within the voxel. In this second case, the true value of μ_I for the falx cerebri does not change with frequency. In any case, figure 5.12 shows that the RMS errors in the linear regression for both parts of the complex shear modulus are elevated within this region. As suggested in previous studies [27], the falx acts as a rigid stress barrier, reducing strains as a result. This reduced deformation within the falx cerebri would make it difficult to characterize precisely the viscoelastic behavior in this region.

The values for the real and imaginary parts of the shear modulus reconstructed with the NLI algorithm are in the range of the values reported by the MRE literature for the brain [1, 8, 14, 52]. As presented in the table 5.3 and shown in figure 5.10, the slopes of μ_R and μ_I as functions of frequency have values on log-log scale well over the 0.35 limit under which the local K-K relation is accurate [47]. This finding supports our choice not to constrain the exponent parameters, α_R and α_I , to have the same value. The PL exponent found in previous studies based on rheological models that relate the complex shear modulus of brain tissue with the frequency of excitation are smaller than those observed here. The α values reported by Sack *et al.* [54] were 0.2913 ± 0.012 for the whole brain. Streitberger *et al.* [60] found values of 0.292 in the case of hydrocephalus. Other studies not based on rheological models observed α values in the same range as this study for μ_R and μ_I . Clayton *et al.* [6] reported a PL-type dependency of viscoelastic parameters of the mouse brain at high frequency (600-1800 Hz), with α_I of 0.83 and α_R of 1.29. Studies in the breast

within a frequency range of 65-100 Hz also revealed higher PL exponents of 1.67 ± 0.24 for μ_R and μ_I [58].

Rheological models for frequency dependent elastic properties often specify equal PL exponent values for the real and imaginary components of the complex shear modulus. While ANOVA analysis of the globally averaged α_R and α_I values showed no significant differences, large differences between these two properties were observed locally within distinct regions of the brain, confirming the choice to not constrain the two PL exponents to have the same value. Figure 5.13 indicates, that, while a global average of α_R and α_I shows no significant difference, these two properties should be expected to vary significantly within certain structures of the brain. This study lacked the high resolution anatomical images necessary for brain structure segmentation to investigate this hypothesis. Also, even if the PL-type dependency of viscoelastic parameter is widely used in multifrequency MRE the near PL linearity of the averaged volume required future investigation of other model such as the polynomial model.

This study was limited by the lack of high resolution anatomical imaging data allowing the extraction of cerebral structures and subsequent local analysis of power-law frequency behavior within particular functional regions. Another limitation of this study was the small number of subjects (n=4), indirectly caused by difficulties in unwrapping the MR phase data, which prevented strongly significant conclusions from being reached. Despite these limitations, the study provides good evidence for the use of the power-law to model frequency dependence in the brain, as well as some indication that the Kramers-Kronig relations do not hold in the brain and that the frequency behaviors of the storage and loss moduli are independent.

5.5 Conclusion

Viscoelastic PL parameters associated with *in vivo* human brain have been estimated using MR elastography. The PL relations linking μ_R and μ_I to the actuation frequency were estimated from data acquired from 15-50 Hz on four subjects, to observe dispersion effects in the mechanical behavior of brain tissue. A *t*-test performed on the four PL parameters indicate all values from all subjects were in the same statistical group suggesting good reproducibility of this technique to obtain those parameters. These results also suggest that the cerebral falx region has a different mechanical dispersion behavior relative to other cerebral structures, although exact *in vivo* viscoelastic characterization of this thin, highly fibrous structure remains a challenge. In conclusion, our experiments demonstrate the fea-

sibility to express the evolution of both parts of the complex shear modulus over frequency with a PL even if those mechanical properties have been reconstructed independently.

5.6 Acknowledgments

This work was supported in part by NIH Grants R01-EB018230 awarded by the National Institute of Biomedical Imaging Bioengineering and R01-AA023684 awarded by the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Financial support of the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01GQ1408) is gratefully acknowledged. EEWVH acknowledges financial support from NSERC (Discovery Grant) for this work and is a member of the FRQ-S-funded Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CR-CHUS).

CHAPITRE 6

Implémentation de l'élastographie multifréquentielle

Bien que la mise en œuvre de l'élastographie mono fréquentielle, présentée au chapitre 4, ainsi que le développement d'une méthode permettant d'obtenir une cartographie des paramètres de la loi de puissance reliant les propriétés mécaniques à la fréquence d'excitation, présentée au chapitre 5, ont été réalisées durant cette maîtrise, la tâche principale a été l'implémentation de l'élastographie MF. Les reconstructions MFs qui ont été réalisées au cours de ce projet ont permis d'amasser des connaissances sur l'impact qu'ont les différents paramètres guidant l'inversion élastographique. Elles ont aussi permis d'identifier certaines erreurs dans l'algorithme de reconstruction, dont les résolutions ont augmenté sa qualité finale.

La première partie de ce chapitre présente tous les paramètres pouvant avoir un impact sur une ERM MF ainsi qu'un résumé de ce dit impact pour les paramètres qui ont été investigués durant le présent projet. La deuxième partie est réservée aux résultats de l'étude menée afin de vérifier la qualité de la reconstruction MF.

6.1 Paramètres de la reconstruction multifréquentielle

Les paramètres influençant la reconstruction MF peuvent être divisés en deux catégories soit : les conditions initiales du problème élastographique et les paramètres de régularisation de la fonction objective.

6.1.1 Conditions initiales

Les conditions initiales ayant un impact sur la reconstruction élastographique MF sont présentées dans cette section.

Propriétés mécaniques initiales

Afin que le processus d'optimisation débute, des propriétés mécaniques initiales qui s'appliquent à l'intégralité du volume étudié sont imposées. Les trois propriétés pouvant être

modifiées sont le module de cisaillement complexe (μ^*), la densité (ρ) ainsi que le module de compressibilité volumique (K).

Les valeurs du module de conservation (μ_R) et du module de perte (μ_I), composant le module de cisaillement complexe (2.1), sont fixées en fonction des valeurs moyennes que l'on retrouve dans la littérature, soit respectivement 1500 et 500 Pa pour le cerveau. La modification de ces valeurs initiales n'a pas un impact marqué sur la reconstruction tant que l'ordre de grandeur est respecté.

La densité utilisée pour l'étude des tissus biologiques n'est pas une variable dans l'algorithme de reconstruction et est identique à celle de l'eau soit 1000 kg/m^3 .

Le module de compressibilité volumique, qui relie la contrainte au taux de déformation d'un matériau isotrope

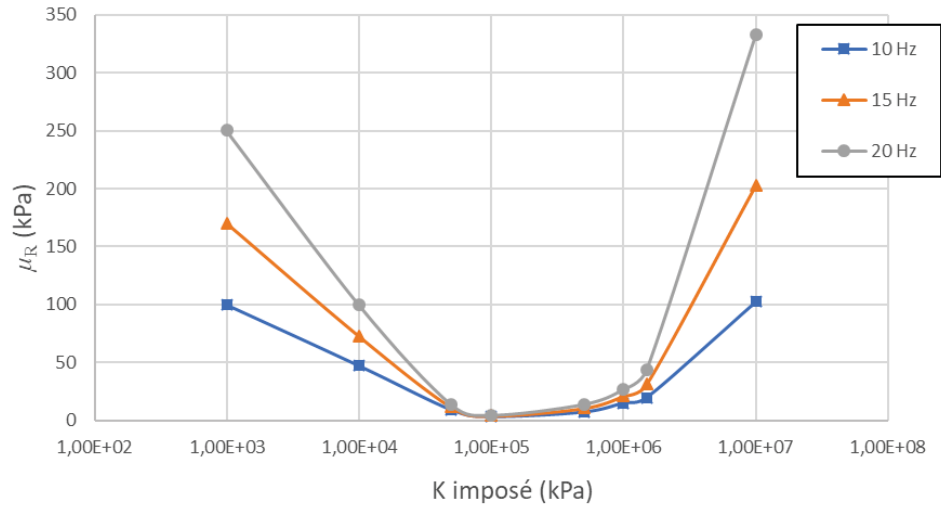
$$K = \lambda + \frac{2\mu}{3}, \quad (6.1)$$

où λ et μ sont les deux coefficients de Lamé, λ , quant à lui, une influence marquée sur la reconstruction MF. Effectivement, une étude MF utilisant les déplacements mesurés aux fréquences de 10, 15 et 20 Hz pour un sujet, a permis de mettre en évidence que la reconstruction élastographique est stable lorsque K se situe entre 0,05 et 1 MPa comme illustré à la figure 6.1. Au-dessus ou en dessous de cette plage, les propriétés reconstruites n'ont plus aucun sens physique considérant que le matériau étudié est un tissu biologique.

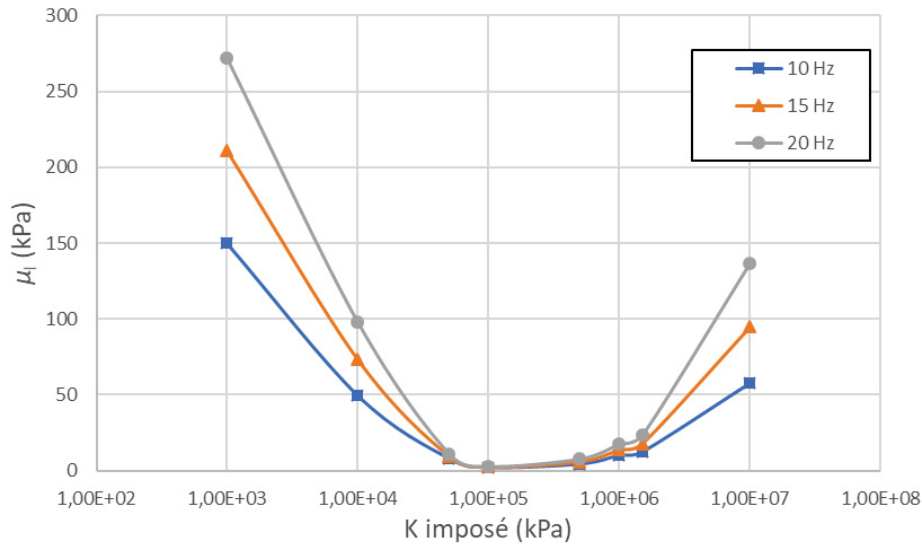
Pour chaque valeur K imposée, une reconstruction MF a été réalisée. Comme expliqué à la section 2.5.2, les composantes de loi de puissance calculée ont été utilisées pour obtenir les deux parties du module de cisaillement à différentes fréquences à l'aide de l'équation 2.28. μ_R et μ_I ont ensuite été moyennés sur l'entièreté du volume étudié et ces valeurs se retrouvent sur les graphiques de la figure 6.1.

Exposant de la loi de puissance (α) initial

Afin de déterminer la valeur initiale des deux paramètres reconstruits par l'algorithme MF (α et θ_0), une valeur de μ initiale est fixée, comme expliqué dans la section précédente, ainsi qu'une valeur de α . À l'aide de l'équation 2.28 et de ces deux valeurs, la grandeur initiale de θ_0 est calculée pour les deux composantes du module de cisaillement.



(a)



(b)

Figure 6.1 Évolution du module de cisaillement en fonction du module élastique isostatique initial pour la partie réelle (a) et imaginaire (b).

Une étude préliminaire a été réalisée afin de déterminer l'impact de la valeur initiale de α sur l'évolution de μ . Les moyennes du module de conservation et de pertes sur l'entièreté du volume étudié en fonction de la fréquence sont illustrées à la figure 6.2. Il est à noter que les deux valeurs des exposants (α_R et α_I) ont une valeur initiale identique.

Il est important de signaler que cette étude a été réalisée dans les premiers mois de ce projet de maîtrise et que l'algorithme de reconstruction a beaucoup évolué depuis, ce qui ne permet pas de tirer de grandes conclusions de ces résultats. Cependant les grandes

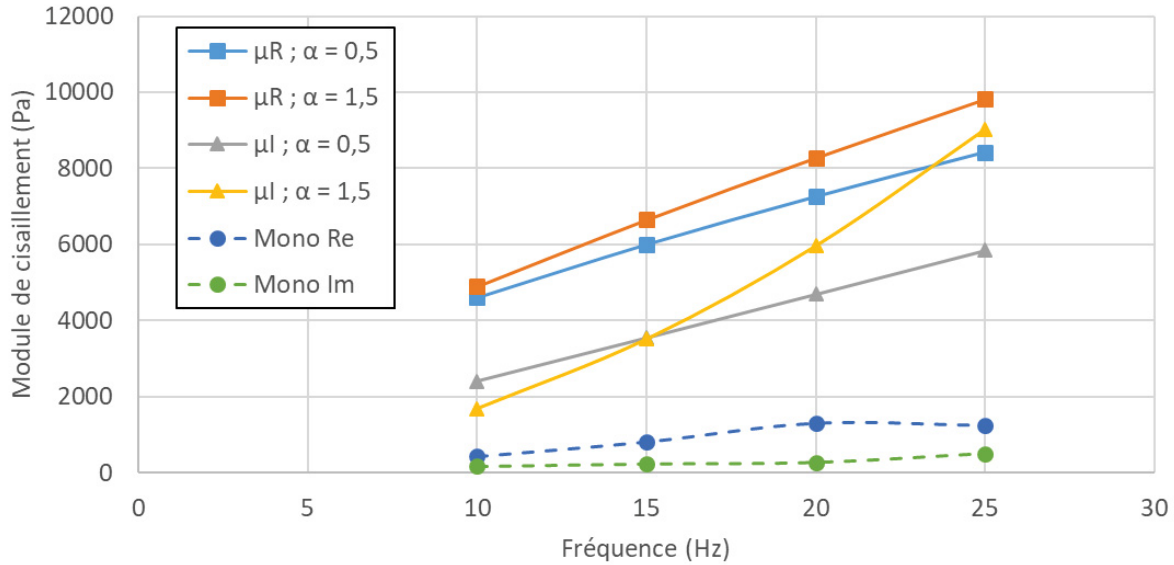


Figure 6.2 Influence de la valeur initiale de l'exposant de la loi de puissance sur l'évolution du module de cisaillement en fonction de la fréquence.

tendances, notamment l'impact sur le module de perte d'un exposant de la loi de puissance initial plus élevé est une information importante pour la suite du projet.

Autres conditions initiales

Certains paramètres bornant la reconstruction MF ont aussi un impact sur la qualité des paramètres de la loi de puissance calculés. Ces paramètres n'ont pas été étudiés dans la présente étude, mais une attention particulière devra être portée à leur influence dans les projets subséquents.

Parmi eux, on retrouve notamment les propriétés entourant la taille ainsi que le niveau de chevauchement des sous-zones. Par défaut, la taille des sous-zones est fixée à $2 \times 2 \times 2$ cm, sans compter une possibilité de chevauchement de 15 % dans chacune des trois dimensions.

Un autre paramètre important, dont l'influence n'a pas été étudiée, est le nombre d'itérations permises pour la reconstruction élastographique, soit i_{max} que l'on retrouve à la figure 4.5. Par défaut, ce paramètre est fixé à 150 itérations, ce qui est environ la limite possible d'itérations réalisables dans le 120 heures alloué pour un calcul sur le super-ordinateur Mammouth de l'Université de Sherbrooke.

6.1.2 Paramètres de régularisation

Outre les paramètres initiaux qui visent à démarrer ainsi que borner la reconstruction élastographique, des paramètres de régularisation du processus d'optimisation ont aussi été testés dans le but d'améliorer la qualité de l'ERM MF.

Variation totale

Afin de régulariser le processus d'optimisation, un facteur de correction $\alpha_{TV} \cdot TV(\theta)$ venant s'appliquer sur la fonction objectif (2.26) à chaque itération est calculé à l'aide de la variation totale [10, 15]

$$TV(\theta) = \int_{\Omega} \sqrt{\left(\frac{\partial\theta}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial\theta}{\partial y}\right)^2 + \left(\frac{\partial\theta}{\partial z}\right)^2 + \beta} \, d(x, y, z), \quad (6.2)$$

avec le paramètre $0 < \beta \ll 1$ utilisé pour éviter un calcul de racine carrée de zéro. L'influence qu'a le paramètre α_{TV} sur la reconstruction MF n'avait jamais été étudiée en détail. Une étude MF sur une plage fréquentielle entre 20 et 40 Hz a été réalisée pour un sujet dont la seule différence entre les quatre reconstructions est la valeur de α_{TV} . Pour des fins d'analyse, les paramètres de la loi de puissance sortant de la reconstruction ont été utilisés pour calculer une valeur moyenne de μ_R et μ_I , sur l'entièreté du volume étudié, à une fréquence centrale de 30 Hz. L'évolution des deux composantes du module de cisaillement en fonction de la valeur du paramètre de variation totale est présentée à la figure 6.3. Les valeurs de la reconstruction mono fréquentielle pour le même sujet à une fréquence de 30 Hz sont aussi tracées pour référence.

En s'arrêtant uniquement à la valeur moyenne du module de cisaillement, on pourrait conclure qu'une augmentation de la valeur de α_{TV} a un impact positif, car il diminue l'écart entre les propriétés reconstruites avec une reconstruction mono fréquentielle et MF. Une analyse complémentaire, qui est elle qualitative, basée sur la cartographie des modules de conservation calculés (pour une fréquence de 30 Hz) à partir des reconstructions MFs est présentée à la figure 6.4. La reconstruction mono fréquentielle pour le même sujet à une fréquence de 30 Hz ainsi qu'une image en pondération T2 sont aussi présentées comme référence.

À partir des cartographies présentées à la figure 6.4 ainsi que des données du graphique de la figure 6.3, il est possible de conclure qu'un α_{TV} fixé à $5,6 \times 10^{-15}$ ou $5,6 \times 10^{-14}$ permet d'obtenir les meilleures reconstructions MF. La valeur de α_{TV} affecte directement la présence de points chauds, d'où la diminution de la moyenne globale lorsque sa valeur

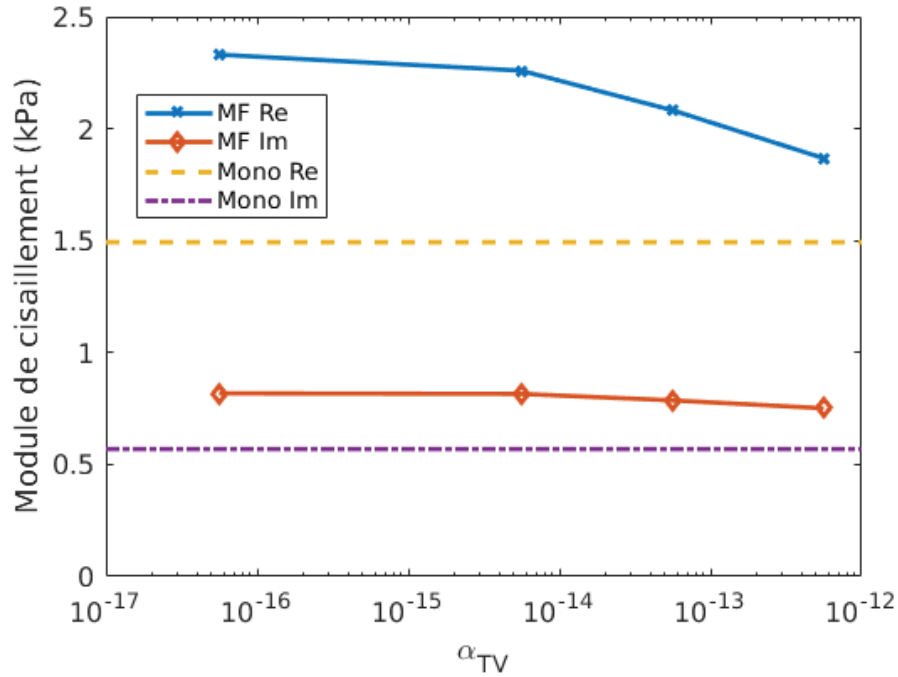


Figure 6.3 Évolution du module de cisaillement moyen en fonction de la valeur du paramètre de régularisation de la variation totale.

augmente. Cependant, lorsque sa valeur est trop élevée il y a un phénomène d'homogénéisation des paramètres de la loi de puissance calculés par la reconstruction MF. Cette analyse s'est donc révélée indispensable pour trouver le bon compromis. De plus, cette régularisation qui était déjà implantée avant le début de ce projet comportait des erreurs, notamment dans le calcul du gradient, que cette étude a permis de corriger.

Partant de ces résultats sur les différents paramètres influençant la reconstruction MF, la prochaine section vise à comparer les résultats obtenus ici avec les reconstructions mono fréquentielles pour le même sujet.

6.2 Études multifréquentielles

Actuellement, la méthode de comparaison entre les données MFs et mono fréquentielles s'effectue en calculant la moyenne du module de cisaillement pour l'ensemble des tranches du cerveau étudié, comme illustré à la figure 6.5. Un masque est appliqué pour tout ce qui entoure le cerveau et la moyenne pour chaque reconstruction est calculée, ce qui donne un graphique du module de cisaillement en fonction de la fréquence.

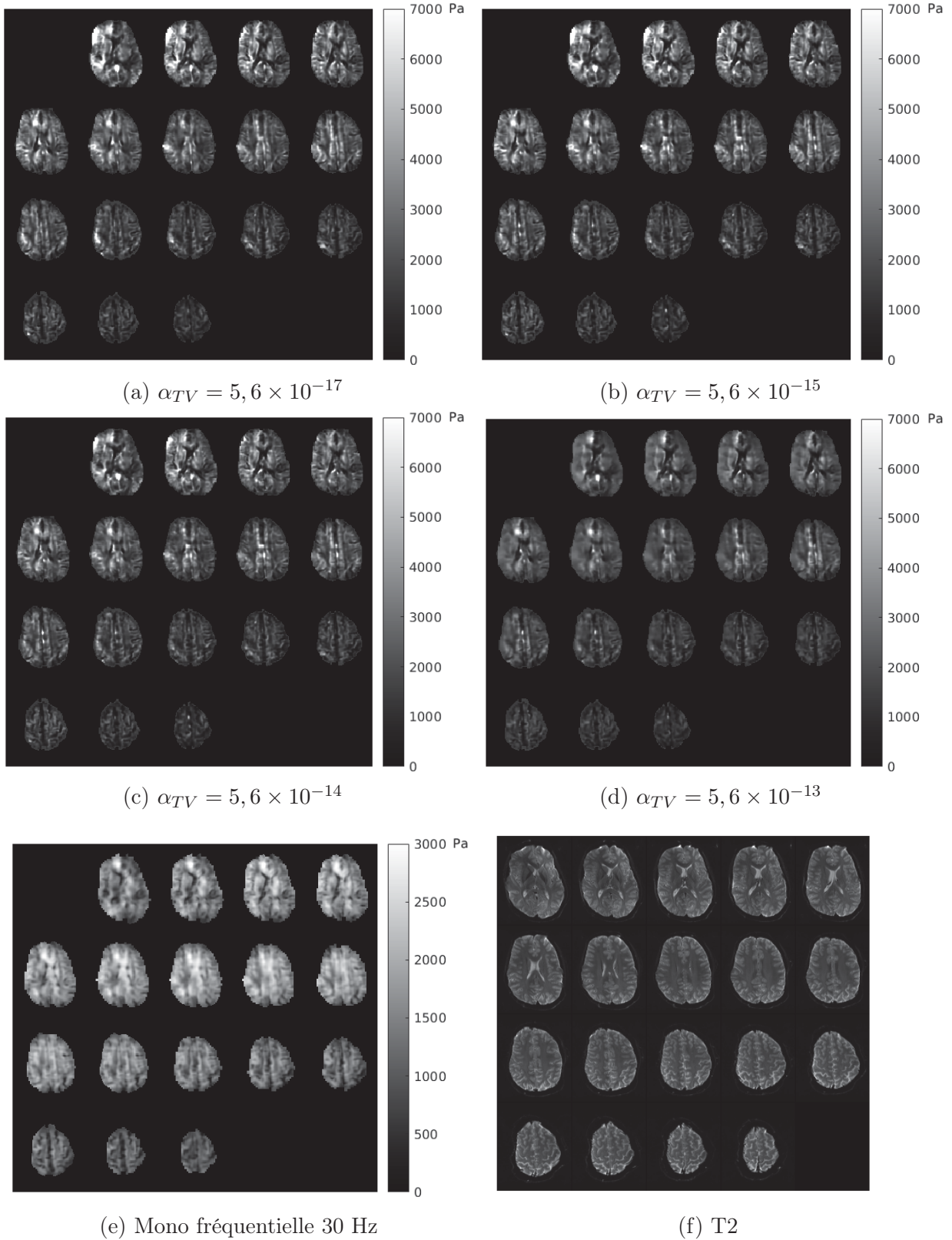


Figure 6.4 Module de conservation (μ_R) à 30 Hz pour différentes reconstructions MF dont la valeur de α_{TV} a été modifiée (a-d), ainsi qu'une reconstruction mono fréquentielle du même sujet à 30 Hz (e) et d'une image en pondération T2 pour comparaison anatomique.

Cette méthode apporte une information uniquement partielle sur l'efficacité d'une reconstruction MF, car en faisant la moyenne des valeurs, on perd de l'information sur les structures à l'intérieur du cerveau. Effectivement, deux images ayant des structures différentes, mais dont les valeurs sont proches pourraient avoir la même moyenne. C'est pour cette raison que le coefficient de corrélation entre deux images apporte une information plus représentative.

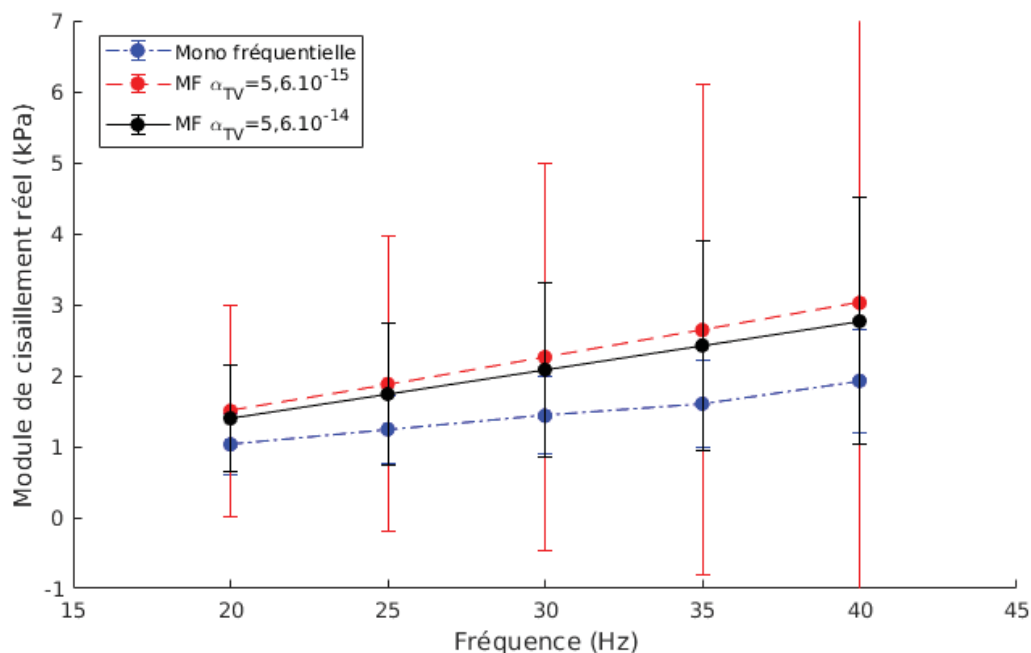
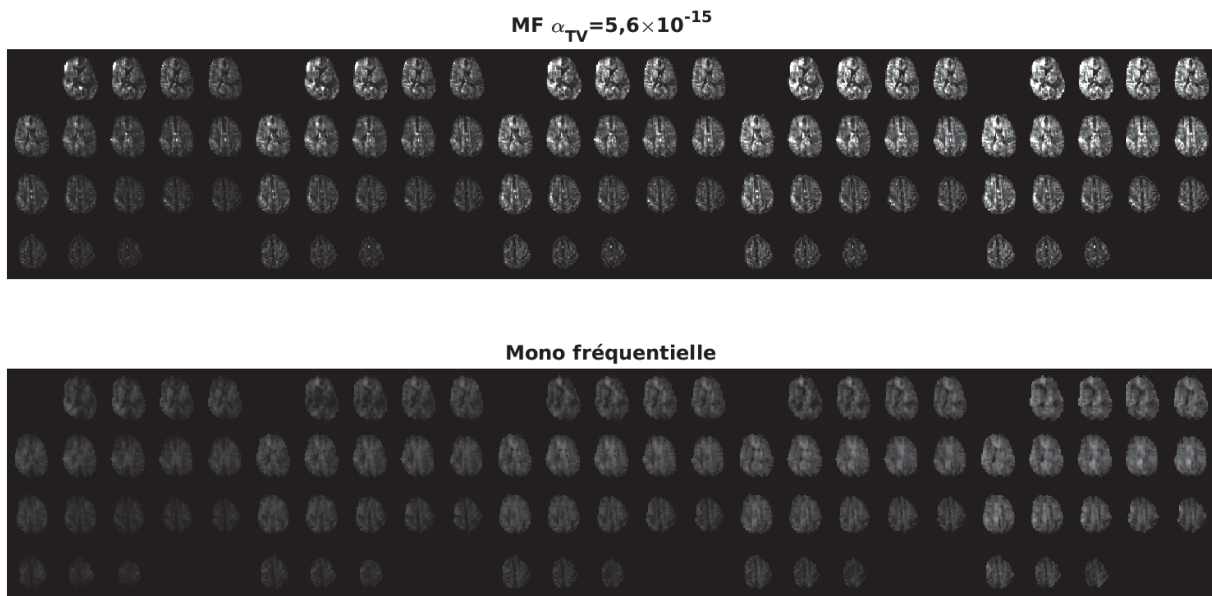


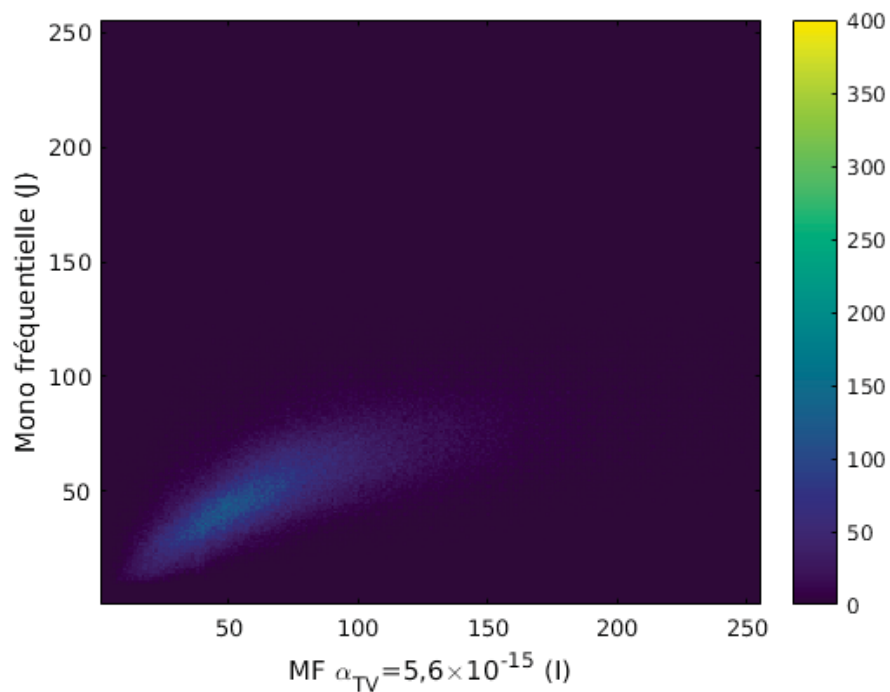
Figure 6.5 Évolution du module de cisaillement moyen en fonction de la valeur de α_{TV} comparée aux valeurs des reconstructions mono fréquentielles du même sujet sur la même plage fréquentielle.

6.2.1 Méthode comparative par histogramme conjoint

Dans le but d'obtenir une comparaison plus représentative de la structure du cerveau, il est possible d'effectuer la comparaison directement sur les images des reconstructions. En traçant l'histogramme conjoint entre les deux images, il est possible d'observer la relation entre chacun de leurs pixels. L'histogramme conjoint de deux images parfaitement identiques étant une parfaite diagonale, plus les histogrammes y tendent plus les cartographies des modules de cisaillement sont semblables. Les figures 6.6 et 6.7 présentent le module de conservation pour la reconstruction MF calculé avec l'équation 2.28 comparé aux reconstructions mono fréquentielles pour les fréquences 20, 25, 30, 35 et 40 Hz.

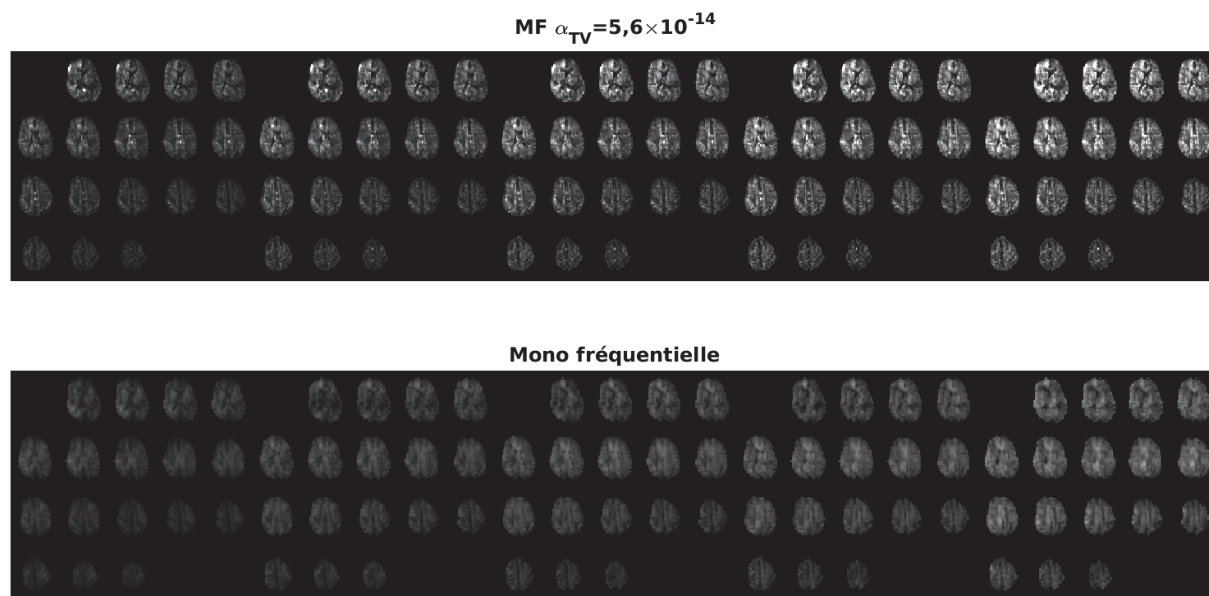


(a)

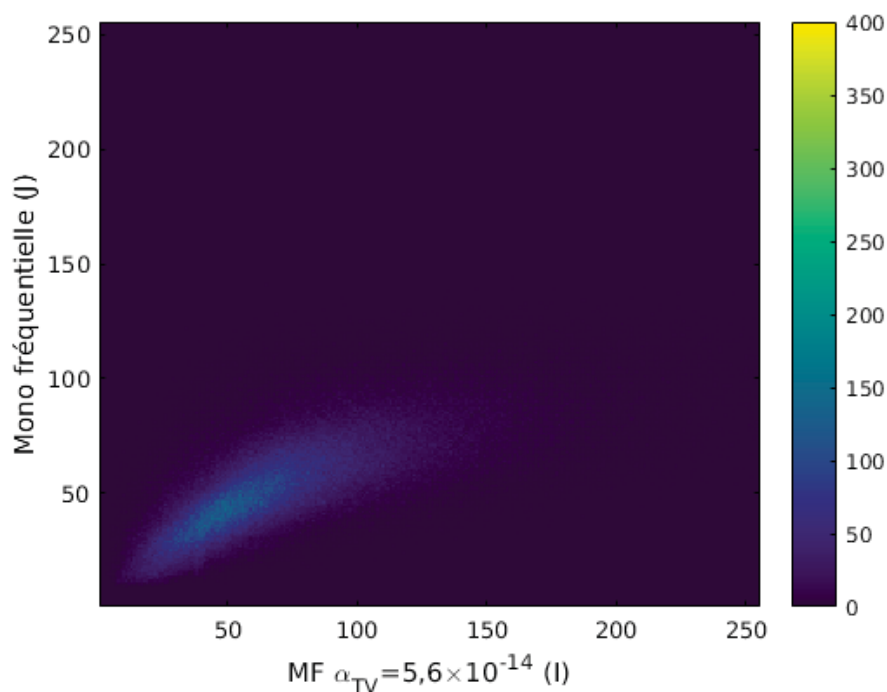


(b)

Figure 6.6 (a) Images des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ et mono fréquentielles du module de conservation pour les fréquences d'excitation de 20, 25, 30, 35 et 40 Hz et (b) histogramme conjoint de la comparaison des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ et mono fréquentielles. Les unités sont le nombre d'occurrence d'une paire d'intensité.



(a)



(b)

Figure 6.7 (a) Images des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$ et mono fréquentielles du module de conservation pour les fréquences d'excitation de 20, 25, 30, 35 et 40 Hz et (b) histogramme conjoint de la comparaison des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$ et mono fréquentielles. Les unités sont le nombre d'occurrence d'une paire d'intensité

À partir de l'information contenue dans l'histogramme conjoint, il est possible de calculer différents critères de similarités. Comparant deux images tirées du même patient et ayant des structures similaires, le coefficient de corrélation donne la meilleure indication quant à la ressemblance des deux images. Ce coefficient est obtenu à partir de l'histogramme conjoint

$$\rho(I, J) = \frac{\sum_{i,j} H(i - \bar{I})(j - \bar{J})}{\sqrt{\left(\frac{1}{n} \sum_{i,j} H(i, j) i^2 - \bar{I}^2\right) \left(\frac{1}{n} \sum_{i,j} H(i, j) j^2 - \bar{J}^2\right)}}. \quad (6.3)$$

où i et j sont les coordonnées d'un pixel et I et J étant l'intensité des deux images. Par une simple analyse subjective des histogrammes conjoints, il n'est pas possible de constater quelle reconstruction MF avec un α_{TV} imposé est plus proche de la reconstruction mono fréquentielle. Toutefois, la figure 6.8 permet de constater que les deux reconstructions MFs sont très similaires, d'où la ressemblance des deux histogrammes présentés aux figures 6.6 et 6.7.

En plus de comparer directement le module de cisaillement, il est aussi possible de comparer les propriétés composant la loi de puissance exprimant ce module en fonction de la fréquence. La figure 6.9 présente la comparaison par histogramme conjoint pour α_R calculé à partir des reconstructions mono fréquentielles sur la plage 20-40 Hz, comme présenté dans l'article à la section 5.3, et le α_R obtenu avec la reconstruction MF avec $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$.

Les coefficients de similarité calculés pour chacun des quatre histogrammes présentés ci-dessus se retrouvent dans le tableau 6.1.

Tableau 6.1 Coefficient de similarité des histogrammes conjoints

Comparaison	Coefficient de similarité
Mono fréquentielle vs MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$	0,8939
Mono fréquentielle vs MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$	0,9020
MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$ vs MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$	0,9970
α_R Mono vs α_R MF	0,7292

Bien que les reconstructions nécessitent encore d'être améliorées, il a été montré que l'utilisation du coefficient de similarité offre une meilleure information sur la ressemblance des reconstructions qu'un simple calcul de moyenne, ramenant toute l'information à une

seule valeur. Le manque de similarité entre les α_R réside notamment dans le fait que la reconstruction MF est très rigide, ne se laissant pas influencer par de possibles données aberrantes lors de la reconstruction.

Ces différentes analyses ont permis de mettre en évidence que la reconstruction MF avec les bons paramètres possède une meilleure résolution que la reconstruction mono fréquentielle. Bien que cette affirmation se base sur une analyse qualitative, la figure 6.9 montre bien que la distribution du α_R a plus de sens physique pour les reconstructions MF, étant possible d'identifier les structures anatomiques. De plus, les travaux réalisés durant ce projet ont non seulement permis d'instaurer l'élastographie MF au CHUS, mais aussi d'apporter des corrections et une meilleure compréhension de ladite reconstruction élastographique.

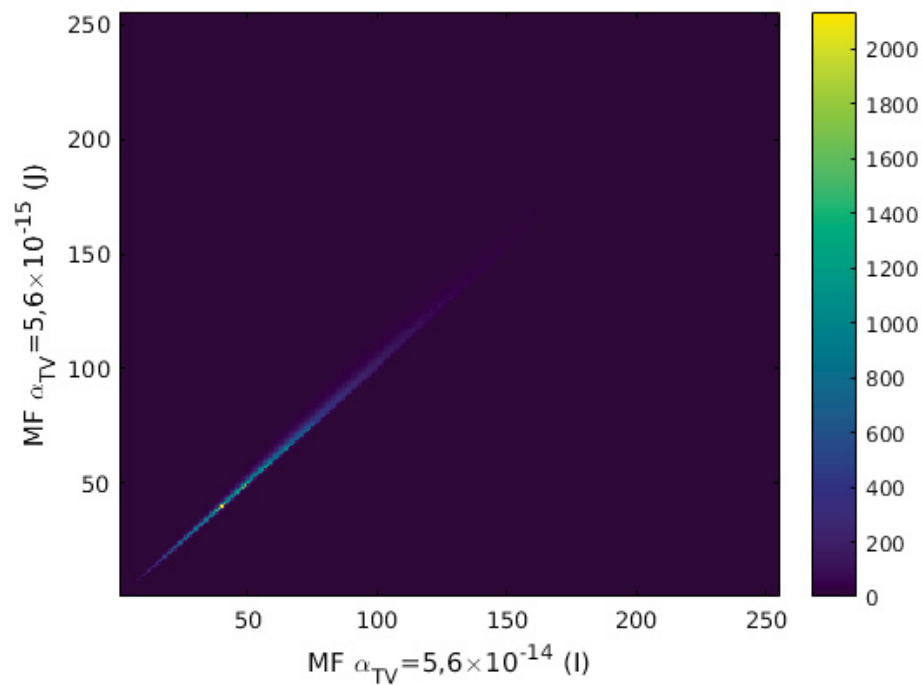
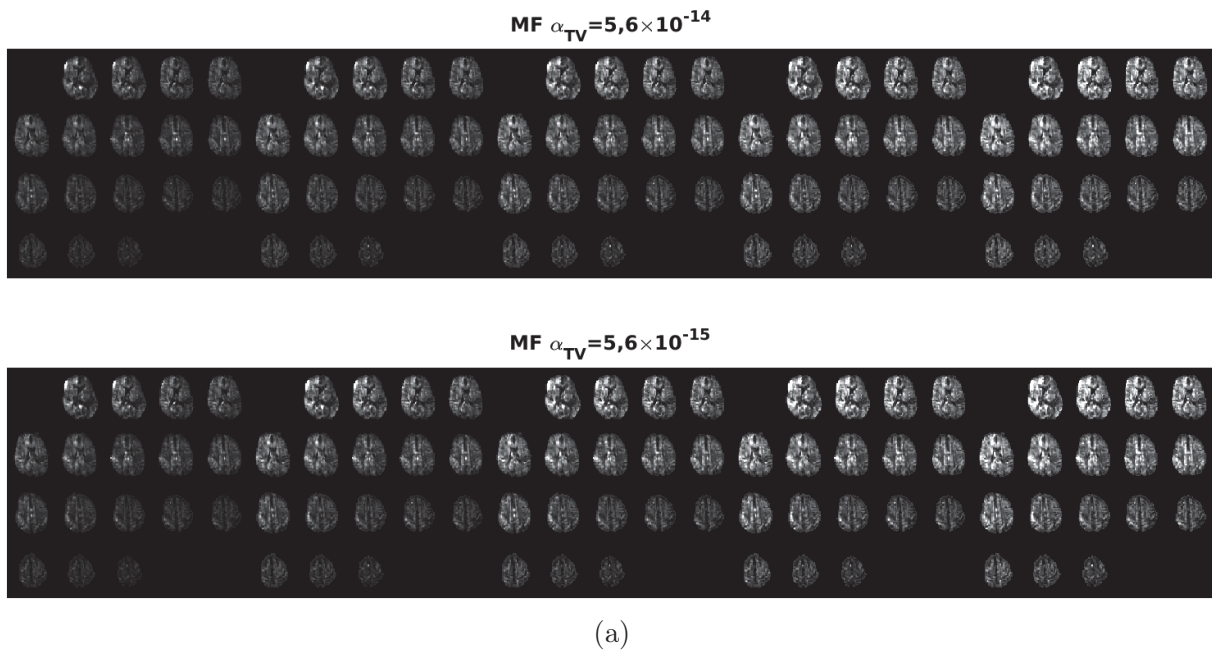


Figure 6.8 (a) Images des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ e tMF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$ du module de conservation pour les fréquences d'excitation de 20, 25, 30, 35 et 40 Hz et (b) histogramme conjoint de la comparaison des reconstructions MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ et MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$. Les unités sont le nombre d'occurrence d'une paire d'intensité.

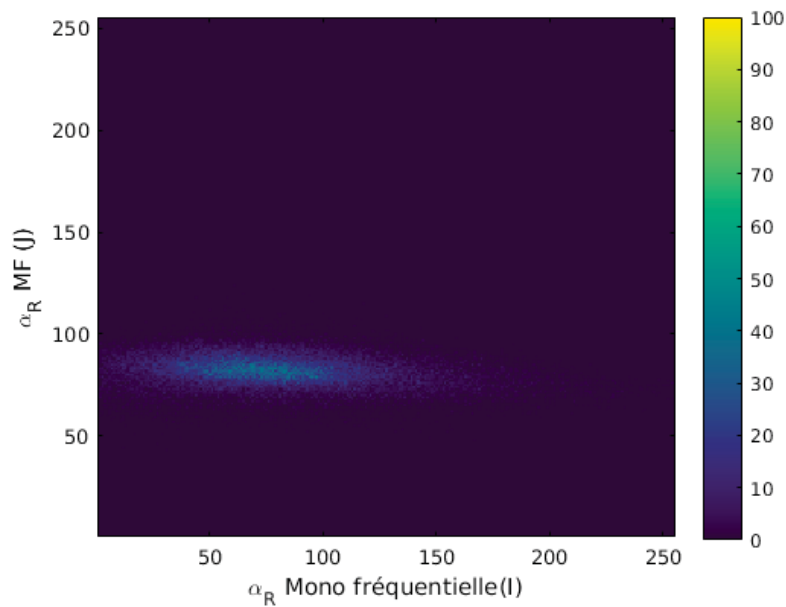
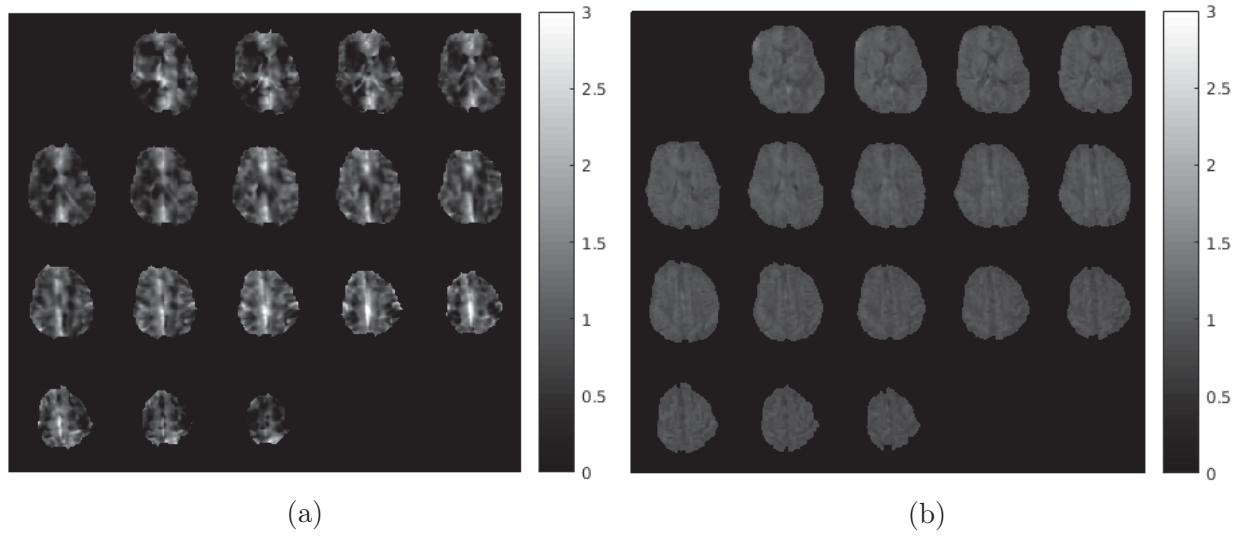


Figure 6.9 (a) α_R reconstructions mono fréquentielles, (b) α_R reconstruction MF et (c) histogramme conjoint de la comparaison des reconstruction MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-15}$ et MF $\alpha_{TV} = 5,6 \times 10^{-14}$.

CHAPITRE 7

Conclusion

Le principal objectif des travaux présentés dans ce mémoire est la mise en œuvre de l'élastographie par résonance magnétique multifréquentielle au CHUS. Ceci se décompose en diverses parties incluant : le prétraitement des données permettant d'obtenir les déplacements mesurés par le scanner IRM, l'amélioration de la reconstruction élastographique MF en tant que tel ainsi que l'analyse des résultats tirés de cette reconstruction.

Parallèlement, ce projet a aussi permis de mettre en place au CHUS l'ERM avec excitation intrinsèque du cerveau ainsi que les différents scripts nécessaires à sa réalisation. Bien que la littérature sur le sujet soit presque inexistante, il a été montré que les résultats préliminaires obtenus avec cette nouvelle méthode d'élastographie ont un réel sens physique. La visualisation de structures cérébrales est très encourageante malgré la nécessité d'efforts encore conséquents avant que cette technologie soit utilisée cliniquement.

Il est donc maintenant possible de réaliser à l'Université de Sherbrooke l'acquisition des déplacements, le prétraitement des données, la reconstruction élastographique ainsi que son analyse et ceux-ci pour une élastographie mono fréquentielle avec excitation intrinsèque ou externe, mais aussi pour une reconstruction MF. En ce qui concerne l'acquisition des déplacements, les travaux présentés dans ce mémoire couvrent le développement d'un système permettant d'exciter des fantômes de tofu. Un système, plus élaboré, qui serait capable d'exciter le cerveau humain à différentes fréquences, reste encore à être conçu et implémenté au CHUS.

De par son ancienneté et le nombre important de publications sur le sujet, l'élastographie mono fréquentielle est prise comme point de départ et référence pour le développement de l'élastographie MF ou mono fréquentielle avec excitation intrinsèque. L'article publié et présenté dans ce mémoire apporte un outil indispensable permettant de comparer les résultats d'une reconstruction MF et de plusieurs reconstructions mono fréquentielles sur la même plage fréquentielle. Partant de ces résultats, la reconstruction MF a été significativement améliorée dans le cadre du projet. Une analyse détaillée des paramètres ayant une influence sur les cartographies des paramètres de la loi de puissance, reliant le module de cisaillement complexe à la fréquence, a permis dans un premier temps de trouver les paramètres optimaux, mais aussi de trouver des erreurs dans l'algorithme de reconstruction.

De plus, la méthode d'analyse par histogramme conjoint et coefficient de similarité ont été proposés afin de ramener la comparaison entre les diverses techniques d'élastographies à une valeur et non juste un point sur un graphique ou une cartographie de la propriété étudiée, ce qui est plus objectif.

De par sa complexité, les travaux futurs possibles en lien avec l'ERM sont multiples. Concernant l'élastographie avec excitation intrinsèque, l'implémentation et l'utilisation d'un modèle poroélastique représentant mieux le comportement mécanique lorsque les fréquences sont proches de 1 Hz est la prochaine étape nécessaire dans le développement de cette technologie. De plus, le battement cardiaque n'étant pas un sinus parfait, il est possible de le décomposer en une superposition d'ondes sinusoïdales, ce qui laisse la porte ouverte à une reconstruction MF avec excitation intrinsèque. Ceci permettrait d'optimiser l'utilisation des données sur le déplacement emmagasiné dans la phase de la magnétisation et par le fait même augmenter la résolution des structures cérébrales. En ce qui concerne la reconstruction MF, une plage fréquentielle plus élevée, de 1 à 70 Hz, avec un modèle adaptatif visco-poroélastique en fonction de la fréquence, serait sûrement la méthode apportant le plus d'informations sur les propriétés mécaniques du cerveau.

ANNEXE A

Formulation de la matrice $A(\mu, \lambda, \rho)$

La matrice A de l'équation 2.14 se décompose de la manière suivante :

$$[A_{ij}] = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix} \quad (\text{A.1})$$

Dans le cas tridimensionnel, on a :

$$a_{11} = \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \left[2 \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) + \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \right] \frac{\partial \phi_j}{\partial x} + \frac{\partial \phi_i}{\partial y} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial y} + \frac{\partial \phi_i}{\partial z} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial z} - \left(\sum_{k=1}^N \rho_k \phi_k \right) \omega^2 \phi_i \phi_j \right\rangle \quad (\text{A.2})$$

$$a_{12} = \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial y} + \frac{\partial \phi_i}{\partial y} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial x} \right\rangle \quad (\text{A.3})$$

$$a_{13} = \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial z} + \frac{\partial \phi_i}{\partial z} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial x} \right\rangle \quad (\text{A.4})$$

$$a_{21} = \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial y} \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial x} + \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial y} \right\rangle \quad (\text{A.5})$$

$$a_{22} = \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial x} + \frac{\partial \phi_i}{\partial y} \left[2 \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) + \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \right] \frac{\partial \phi_j}{\partial y} + \frac{\partial \phi_i}{\partial z} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial z} - \left(\sum_{k=1}^N \rho_k \phi_k \right) \omega^2 \phi_i \phi_j \right\rangle \quad (\text{A.6})$$

$$a_{23} = \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial y} \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial z} + \frac{\partial \phi_i}{\partial z} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial y} \right\rangle \quad (\text{A.7})$$

$$a_{31} = \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial z} \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial x} + \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial z} \right\rangle \quad (\text{A.8})$$

$$a_{32} = \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial z} \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial y} + \frac{\partial \phi_i}{\partial y} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial z} \right\rangle \quad (\text{A.9})$$

$$\begin{aligned} a_{22} = & \left\langle \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial x} + \frac{\partial \phi_i}{\partial y} \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) \frac{\partial \phi_j}{\partial y} \right. \\ & \left. + \frac{\partial \phi_i}{\partial z} \left[2 \left(\sum_{k=1}^N \mu_k \phi_k \right) + \left(\sum_{k=1}^N \lambda_k \phi_k \right) \right] \frac{\partial \phi_j}{\partial z} - \left(\sum_{k=1}^N \rho_k \phi_k \right) \omega^2 \phi_i \phi_j \right\rangle \quad (\text{A.10}) \end{aligned}$$

ANNEXE B

Dérivées partielles de la fonction objective multifréquentielle

Les dérivées partielles des trois paramètres de la loi de puissance pour la partie réel sont donnés en exemple. Les trois paramètres de la loi de puissance pour la partie imaginaire sont dérivés de la même manière.

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \theta_{R0}} = \sum_{j=1}^{N_\omega} \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z(\omega_j) - \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)}{\partial \mu_R} \cdot \frac{\partial \mu_R}{\partial \theta_{R0}} \quad (\text{B.1a})$$

$$= \sum_{j=1}^{N_\omega} \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z(\omega_j) - \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)}{\partial \mu_R} \cdot (\omega_j + \omega_{R0})^{\alpha_R} \quad (\text{B.1b})$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \alpha_R} = \sum_{j=1}^{N_\omega} \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z(\omega_j) - \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)}{\partial \mu_R} \cdot \frac{\partial \mu_R}{\partial \alpha_R} \quad (\text{B.2a})$$

$$= \sum_{j=1}^{N_\omega} \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z(\omega_j) - \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)}{\partial \mu_R} \cdot \theta_{R0} (\omega_j + \omega_{R0})^{\alpha_R} \ln(\omega_j + \omega_{R0}) \quad (\text{B.2b})$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \omega_{R0}} = \sum_{j=1}^{N_\omega} \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z(\omega_j) - \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)}{\partial \mu_R} \cdot \frac{\partial \mu_R}{\partial \omega_{R0}} \quad (\text{B.3a})$$

$$= \sum_{j=1}^{N_\omega} \sum_{Z=1}^{N_Z} [\mathbf{u}_m^Z(\omega_j) - \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)] \cdot \frac{\partial \mathbf{u}_c^Z(\omega_j, \mu_R)}{\partial \mu_R} \cdot \theta_{R0} \alpha_R (\omega_j + \omega_{R0})^{\alpha_R - 1} \quad (\text{B.3b})$$

ANNEXE C

Script permettant d'extraire le déplacement et pré-traitement des données

```
1
2 clear all; close all;
3 addpath(pwd)
4
5 datadirectory=uigetdir('Choisir Dossier de travail :');
6 cd(datadirectory)
7
8 parfiles=dir('*.PAR')
9
10 for gg=1:length(parfiles);
11     [a b c]=imgRecon_parrec(parfiles(gg).name);
12     dr=find(b.venc)
13
14     if ndims(a)==5
15         [nx ny nsl temp nph]=size(a);
16
17         for ii=1:nsl;
18             MagIm(:,:,ii)=mean(a(:,:,ii,1,:),5);
19             Raw(:,:,ii)=squeeze(a(:,:,ii,1,:));
20             bf=fft(Raw(:,:,ii),[],3);
21             Motion(:,:,ii,dr)=bf(:,:,2);
22         end
23
24     elseif ndims(a)==6
25         [nx ny nsl temp nph cat]=size(a);
26
27         for ii=1:nsl;
28             MagIm(:,:,ii)=mean(a(:,:,ii,1,:,1),5);
29             Raw(:,:,ii)=squeeze(a(:,:,ii,1,:,2));
30             bf=fft(Raw(:,:,ii),[],3);
31             Motion(:,:,ii,dr)=bf(:,:,2);
32         end
33
34     elseif ndims(a)==7 %fMRE
35         [nx ny nsl temp nph cat nexp]=size(a);
36         % nexp : nombre d'exp ('on'; 'off'; etc.)
37
38         for ii=1:nsl;
39             for jj=1:nexp;
40                 MagImN(:,:,ii,jj)=mean(a(:,:,ii,1,:,1,1),5);
41                 if cat==1
42                     Raw(:,:,ii,jj)=squeeze(a(:,:,ii,1,:,1,jj));
43                 else
44                     Raw(:,:,ii,jj)=squeeze(a(:,:,ii,1,:,2,jj));
```

```

45         end
46         bf=fft(Raw(:,:, :, ii, jj), [], 3);
47         Motion(:,:, ii, dr, jj)=bf(:,:, 2);
48     end
49 end
50 end
51 end
52
53
54 if ndims(a)==7
55
56     for ii=1:nexp;
57         A=abs(Motion(:,:, :, :, ii)); P=angle(Motion(:,:, :, :, ii));
58         MagIm=MagImN(:,:, :, ii);
59
60         mkdir(num2str(ii))
61         cd(num2str(ii))
62         save MRE_3DMotionData.mat A P MagIm
63         save MagIm.mat MagIm
64         cd ..
65
66     end
67 else
68     A=abs(Motion); P=angle(Motion);
69     save MRE_3DMotionData.mat A P MagIm
70     save MagIm.mat MagIm
71 end
72
73 [xn, yn, slice]=size(MagIm(:,:, :, 1));
74
75 limite=410000;
76
77 nsup=find(MagIm>=limite);
78 MagMask=zeros(xn, yn, slice);
79 MagMask(nsup)=1;
80
81 mask=zeros(xn, yn, slice);
82 for ii=1:slice
83     [~, threshold]=edge(MagMask(:,:, :, ii), 'Sobel');
84
85     fudgeFactor=.9;
86     BWs(:,:, ii) = ...
87         double(edge(MagMask(:,:, :, ii), 'sobel', threshold*fudgeFactor));
88     %BWs(end-5, 40:90, ii)=1;
89
90     se90 = strel('line', 3, 100);
91     se0 = strel('line', 3, 0);
92     seD = strel('diamond', 3);
93
94     BWsdilo(:,:, ii) = imdilate(BWs(:,:, ii), [se90 se0]);
95     BWfill0(:,:, ii) = imfill(BWsdilo(:,:, ii), 'holes');
96     BWfill0(1, :, ii)=0;
97     BWnobord0(:,:, ii) = imclearborder(BWfill0(:,:, ii), 6);
98     BWfinal(:,:, ii) = imerode(imerode(BWnobord0(:,:, ii), seD), seD);

```



```
98     [~, threshold] = edge(BWfinal(:,:,ii), 'sobel');
99     BWs2(:,:,ii) = double(edge(BWfinal(:,:,ii), 'sobel', threshold * ...
    fudgeFactor));
100    BWsdil(:,:,ii)=imdilate(BWs2(:,:,ii), [se90 se0]);
101    BWfill(:,:,ii)=imfill(BWsdil(:,:,ii), 'holes');
102    BWnobord(:,:,ii)=imclearborder(BWfill(:,:,ii), 4);
103    BWfinal2(:,:,ii) = imerode(imerode(BWnobord(:,:,ii), seD), seD);
104    mask(:,:,ii)=BWfinal2(:,:,ii);
105    mask0(:,:,ii)=BWfinal(:,:,ii);
106 end
107
108 regs=mask;
109 save Mask.mat mask regs
110 freqHz=1.5;
111 DirIndex=[1 0 0 -1 0 0;
112           0 1 0 0 -1 0;
113           0 0 1 0 0 1;
114           .2 .893 3 0 0 0];
115 save HeaderData.mat freqHz DirIndex
116 % figure
117 % montagestack(mask.*MagIm, [4 4], 'n')
118 %
119 % figure
120 % montagestack(MagIm, [4 4], 'n')
```


LISTE DES RÉFÉRENCES

- [1] Arani, A., Murphy, M. C., Glaser, K. J., Manduca, A., Lake, D. S., Kruse, S. A., Jr., C. R. J., Ehman, R. L. et 3rd, J. H. (2015). Measuring the effects of aging and sex on regional brain stiffness with mr elastography in healthy older adults. *NeuroImage*, volume 111, p. 59 – 64.
- [2] Asbach, P., Klatt, D., Hamhaber, U., Braun, J., Somasundaram, R., Hamm, B. et Sack, I. (2008). Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency mr elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 60, numéro 2, p. 373–379.
- [3] Auld, B. (1990). *Acoustic fields and waves in solids*. Numéro v. 2 dans *Acoustic Fields and Waves in Solids*, R.E. Krieger.
- [4] Braun, J., Braun, K. et Sack, I. (2003). Electromagnetic actuator for generating variably oriented shear waves in mr elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 50, numéro 1, p. 220–222.
- [5] Carstensen, E. L. et Parker, K. J. (2014). Physical models of tissue in shear fields. *Ultrasound in Medicine & Biology*, volume 40, numéro 4, p. 655 – 674.
- [6] Clayton, E. H., Garbow, J. R. et Bayly, P. V. (2011). Frequency-dependent viscoelastic parameters of mouse brain tissue estimated by mr elastography. *Physics in Medicine and Biology*, volume 56, numéro 8, p. 2391.
- [7] Clayton, E. H., Genin, G. M. et Bayly, P. V. (2012). Transmission, attenuation and reflection of shear waves in the human brain. *Journal of The Royal Society Interface*, volume 9, numéro 76, p. 2899–2910.
- [8] Dittmann, F., Hirsch, S., Tzschätzsch, H., Guo, J., Braun, J. et Sack, I. (2015). In vivo wideband multifrequency mr elastography of the human brain and liver. *Magnetic Resonance in Medicine*.
- [9] Doyley, M., Van Houten, E., Weaver, J., Poplack, S., Duncan, L., Kennedy, F. et Paulsen, K. (2004). Shear modulus estimation using parallelized partial volumetric reconstruction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volume 23, numéro 11, p. 1404–1416.
- [10] Dutta, J., Ahn, S., Li, C., Cherry, S. R. et Leahy, R. M. (2012). Joint l1 and total variation regularization for fluorescence molecular tomography. *Physics in Medicine & Biology*, volume 57, numéro 6, p. 1459.
- [11] Fabry, B., Maksym, G. N., Butler, J. P., Glogauer, M., Navajas, D., Taback, N. A., Millet, E. J. et Fredberg, J. J. (2003). Time scale and other invariants of integrative mechanical behavior in living cells. *Physical Review. E, Statistical, Nonlinear, And Soft Matter Physics*, volume 68, numéro 4 Pt 1, p. 041914.
- [12] Ghiglia, D. C. et Pritt, M. D. (1998). *Two-Dimensional Phase Unwrapping : Theory, Algorithms and Software*. WileyBlackwell.

- [13] Glover, G. H. (1999). Simple analytic spiral k-space algorithm. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 42, numéro 2, p. 412–415.
- [14] Green, M. A., Bilston, L. E. et Sinkus, R. (2008). In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR in Biomedicine*, volume 21, numéro 7, p. 755–764.
- [15] Grimm, V., McLachlan, R. I., McLaren, D. I., Quispel, G. R. W. et Schönlieb, C.-B. (2017). Discrete gradient methods for solving variational image regularisation models. *Journal of Physics A : Mathematical and Theoretical*, volume 50, numéro 29, p. 295201.
- [16] Guo, J., Hirsch, S., Fehlner, A., Papazoglou, S., Scheel, M., Braun, J. et Sack, I. (2013). Towards an elastographic atlas of brain anatomy. *PLoS ONE*, volume 8, numéro 8, p. 1–10.
- [17] Hirsch, S., Braun, J. et Sack, I. (2016). *Magnetic Resonance Elastography : Physical Background and Medical Applications*. John Wiley & Sons.
- [18] Hirsch, S., Guo, J., Reiter, R., Papazoglou, S., Kroencke, T., Braun, J. et Sack, I. (2014). Mr elastography of the liver and the spleen using a piezoelectric driver, single-shot wave-field acquisition, and multifrequency dual parameter reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 71, numéro 1, p. 267–277.
- [19] Huwart, L., Peeters, F., Sinkus, R., Annet, L., Salameh, N., ter Beek, L. C., Horsmans, Y. et Van Beers, B. E. (2006). Liver fibrosis : non-invasive assessment with mr elastography. *NMR In Biomedicine*, volume 19, numéro 2, p. 173 – 179.
- [20] Johnson, C. L., McGarry, M. D., Gharibans, A. A., Weaver, J. B., Paulsen, K. D., Wang, H., Olivero, W. C., Sutton, B. P. et Georgiadis, J. G. (2013). Local mechanical properties of white matter structures in the human brain. *NeuroImage*, volume 79, p. 145 – 152.
- [21] Johnson, C. L., McGarry, M. D. J., Houten, E. E. W., Weaver, J. B., Paulsen, K. D., Sutton, B. P. et Georgiadis, J. G. (2013). Magnetic resonance elastography of the brain using multishot spiral readouts with self-navigated motion correction. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 70, numéro 2, p. 404–412.
- [22] Kallel, F. et Bertrand, M. (1996). Tissue elasticity reconstruction using linear perturbation method. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volume 15, numéro 3, p. 299–313.
- [23] Kiss, M. Z., Varghese, T. et Hall, T. J. (2004). Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue. *Physics in Medicine and Biology*, volume 49, numéro 18, p. 4207.
- [24] Klatt, D., Hamhaber, U., Asbach, P., Braun, J. et Sack, I. (2007). Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency mr elastography : a study of brain and liver viscoelasticity. *Physics in Medicine and Biology*, volume 52, numéro 24, p. 7281.

- [25] Liew, H. L. et Pinsky, P. M. (2005). Recovery of shear modulus in elastography using an adjoint method with b-spline representation. *Finite Elements in Analysis and Design*, volume 41, numéro 7–8, p. 778 – 799.
- [26] Manduca, A., Oliphant, T., Dresner, M., Mahowald, J., Kruse, S., Amromin, E., Felmlee, J., Greenleaf, J. et Ehman, R. (2001). Magnetic resonance elastography : Non-invasive mapping of tissue elasticity. *Medical Image Analysis*, volume 5, numéro 4, p. 237 – 254.
- [27] Margulies, S. S., Thibault, L. E. et Gennarelli, T. A. (1990). Physical model simulations of brain injury in the primate. *Journal of Biomechanics*, volume 23, numéro 8, p. 823 – 836.
- [28] McGarry, M. D., J., Van Houten, E. E. et , W. (2008). Use of a rayleigh damping model in elastography. *Medical and Biological Engineering and Computing*, volume 46, numéro 8, p. 759–66.
- [29] McGarry, M. D. J., Johnson, C. L., Sutton, B. P., Georgiadis, J. G., Van Houten, E. E. W., Pattison, A. J., Weaver, J. B. et Paulsen, K. D. (2015). Suitability of poroelastic and viscoelastic mechanical models for high and low frequency mr elastography. *Medical Physics*, volume 42, numéro 2, p. 947 – 957.
- [30] McGarry, M. D. J., Van Houten, E. E. W., Johnson, C. L., Georgiadis, J. G., Sutton, B. P., Weaver, J. B. et Paulsen, K. D. (2012). Multiresolution mr elastography using nonlinear inversion. *Medical Physics*, volume 39, numéro 10.
- [31] McGrath, D. M., Ravikumar, N., Wilkinson, I. D., Frangi, A. F. et Taylor, Z. A. (2016). Magnetic resonance elastography of the brain : An in silico study to determine the influence of cranial anatomy. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 76, numéro 2, p. 645–662.
- [32] Murphy, M. C., Huston, J., Jack, C. R., Glaser, K. J., Manduca, A., Felmlee, J. P. et Ehman, R. L. (2011). Decreased brain stiffness in alzheimer’s disease determined by magnetic resonance elastography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, volume 34, numéro 3, p. 494–498.
- [33] Murphy, M. C., Huston, J., Jack, C. R., Glaser, K. J., Manduca, A., Felmlee, J. P. et Ehman, R. L. (2011). Decreased brain stiffness in alzheimer’s disease determined by magnetic resonance elastography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, volume 34, numéro 3, p. 494–498.
- [34] Muthupillai, R. et Ehman, R. L. (1996). Magnetic resonance elastography. *Nature Medicine*, volume 2, numéro 5, p. 601–603.
- [35] Muthupillai, R., Lomas, D., Rossman, P., Greenleaf, J., Manduca, A. et Ehman, R. (1995). Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, volume 269, numéro 5232, p. 1854–1857.

- [36] Oberai, A. A., Gokhale, N. H. et Feijóo, G. R. (2003). Solution of inverse problems in elasticity imaging using the adjoint method. *Inverse Problems*, volume 19, numéro 2, p. 297.
- [37] Ophir, J., Céspedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y. et Li, X. (1991). Elastography : A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, volume 13, numéro 2, p. 111 – 134.
- [38] Papazoglou, S., Hirsch, S., Braun, J. et Sack, I. (2012). Multifrequency inversion in magnetic resonance elastography. *Physics in Medicine and Biology*, volume 57, numéro 8, p. 2329.
- [39] Papazoglou, S., Xu, C., Hamhaber, U., Siebert, E., Bohner, G., Klingebiel, R., Braun, J. et Sack, I. (2009). Scatter-based magnetic resonance elastography. *Physics in Medicine and Biology*, volume 54, numéro 7, p. 2229.
- [40] Parker, K. J. (2014). A microchannel flow model for soft tissue elasticity. *Physics in Medicine and Biology*, volume 59, numéro 15, p. 4443.
- [41] Parker, K. J. (2015). Could linear hysteresis contribute to shear wave losses in tissues? *Ultrasound in Medicine & Biology*, volume 41, numéro 4, p. 1100 – 1104.
- [42] Pepin, K. M., Ehman, R. L. et McGee, K. P. (2015). Magnetic resonance elastography (mre) in cancer : Technique, analysis, and applications. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, volume 90–91, p. 32 – 48.
- [43] Perreard, I. M., Pattison, A. J., Doyley, M., McGarry, M. D. J., Barani, Z., Houten, E. E. V., Weaver, J. B. et Paulsen, K. D. (2010). Effects of frequency- and direction-dependent elastic materials on linearly elastic mre image reconstructions. *Physics in Medicine and Biology*, volume 55, numéro 22, p. 6801.
- [44] Perriñez, P. R., Pattison, A. J., Kennedy, F. E., Weaver, J. B. et Paulsen, K. D. (2010). Contrast detection in fluid-saturated media with magnetic resonance poroelastography. *Medical Physics*, volume 37, numéro 7.
- [45] Perriñez, P. R., Kennedy, F. E., Houten, E. E. W. V., Weaver, J. B. et Paulsen, K. D. (2010). Magnetic resonance poroelastography : An algorithm for estimating the mechanical properties of fluid-saturated soft tissues. *IEEE Trans. Med. Imaging*, volume 29, numéro 3, p. 746–755.
- [46] Petrov, A. Y., Docherty, P. D., Sellier, M. et Chase, J. G. (2015). Multi-frequency rayleigh damped elastography : in silico studies. *Medical Engineering & Physics*, volume 37, numéro 1, p. 55 – 67.
- [47] Pritz, T. (1999). Verification of the local kramers-kronig relations for complex modulus by means of fractional derivative model. *Journal of Sound and Vibration*, volume 228, numéro 5, p. 1145 – 1165.
- [48] Pritz, T. (2004). Frequency power law of material damping. *Applied Acoustics*, volume 65, numéro 11, p. 1027 – 1036.

- [49] Reiss-Zimmermann, M., Streitberger, K.-J., Sack, I., Braun, J., Arlt, F., Fritzsche, D. et Hoffmann, K.-T. (2015). High resolution imaging of viscoelastic properties of intracranial tumours by multi-frequency magnetic resonance elastography. *Clinical Neuroradiology*, volume 25, numéro 4, p. 371–378.
- [50] Reiter, R., Freise, C., Jöhrens, K., Kamphues, C., Seehofer, D., Stockmann, M., Somasundaram, R., Asbach, P., Braun, J., Samani, A. et Sack, I. (2014). Wideband mre and static mechanical indentation of human liver specimen : Sensitivity of viscoelastic constants to the alteration of tissue structure in hepatic fibrosis. *Journal of Biomechanics*, volume 47, numéro 7, p. 1665 – 1674.
- [51] Rivas, C., Barbone, P. et Oberai, A. (2008). Divergence of finite element formulations for inverse problems treated as optimization problems. *Journal of Physics : Conference Series*, volume 135, numéro 1, p. 012088.
- [52] Sack, I., Beierbach, B., Hamhaber, U., Klatt, D. et Braun, J. (2008). Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR in Biomedicine*, volume 21, numéro 3, p. 265–271.
- [53] Sack, I., Beierbach, B., Würfel, J., Klatt, D., Hamhaber, U., Papazoglou, S., Martus, P. et Braun, J. (2009). The impact of aging and gender on brain viscoelasticity. *NeuroImage*, volume 46, numéro 3, p. 652 – 657.
- [54] Sack, I., Jöhrens, K., Würfel, J. et Braun, J. (2013). Structure-sensitive elastography : on the viscoelastic powerlaw behavior of in vivo human tissue in health and disease. *Soft Matter*, volume 9, p. 5672–5680.
- [55] Sahebjavaher, R. S., Nir, G., Honarvar, M., Gagnon, L. O., Ischia, J., Jones, E. C., Chang, S. D., Fazli, L., Goldenberg, S. L., Rohling, R., Kozlowski, P., Sinkus, R. et Salcudean, S. E. (2015). Mr elastography of prostate cancer : quantitative comparison with histopathology and repeatability of methods. *NMR in Biomedicine*, volume 28, numéro 1, p. 124–139.
- [56] Sarvazyan, A. P., Skovoroda, A. R., Emelianov, S. Y., Fowlkes, J. B., Pipe, J. G., Adler, R. S., Buxton, R. B. et Carson, P. L. (1995). *Biophysical Bases of Elasticity Imaging*. Springer US, Boston, MA, p. 223–240.
- [57] Sinkus, R., Lorenzen, J., Schrader, D., Lorenzen, M., Dargatz, M. et Holz, D. (2000). High-resolution tensor mr elastography for breast tumour detection. *Physics in Medicine & Biology*, volume 45, numéro 6, p. 1649.
- [58] Sinkus, R., Siegmann, K., Xydeas, T., Tanter, M., Claussen, C. et Fink, M. (2007). Mr elastography of breast lesions : Understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced mr mammography. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 58, numéro 6, p. 1135–1144.
- [59] Sinkus, R., Tanter, M., Catheline, S., Lorenzen, J., Kuhl, C., Sondermann, E. et Fink, M. (2005). Imaging anisotropic and viscous properties of breast tissue by magnetic resonance-elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 53, numéro 2, p. 372–387.

- [60] Streitberger, K.-J., Wiener, E., Hoffmann, J., Freimann, F. B., Klatt, D., Braun, J., Lin, K., McLaughlin, J., Sprung, C., Klingebiel, R. et Sack, I. (2011). In vivo viscoelastic properties of the brain in normal pressure hydrocephalus. *NMR in Biomedicine*, volume 24, numéro 4, p. 385–392.
- [61] Talwalkar, J. A., Yin, M., Fidler, J. L., Sanderson, S. O., Kamath, P. S. et Ehman, R. L. (2008). Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis : Emerging clinical applications. *Hepatology*, volume 47, numéro 1, p. 332–342.
- [62] Tan, L., McGarry, M., Houten, E. V., Ji, M., Solamen, L., Weaver, J. et Paulsen, K. (2016). Gradient-based optimization for poroelastic and viscoelastic mr elastography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volume PP, numéro 99, p. 1–1.
- [63] Tzschätzsch, H., Guo, J., Dittmann, F., Hirsch, S., Barnhill, E., Jöhrens, K., Braun, J. et Sack, I. (2016). Tomoelastography by multifrequency wave number recovery from time-harmonic propagating shear waves. *Medical Image Analysis*, volume 30, p. 1 – 10.
- [64] Van Houten, E. (2001). *Mechanical Property Reconstruction from MR Detected Harmonic Displacements Data*. Thèse de doctorat, Thayer School of Engineering Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, 172 p.
- [65] Van Houten, E., Paulsen, K., Miga, M., Kennedy, F. et Weaver, J. (1999). An overlapping subzone technique for mr-based elastic property reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 42, numéro 4, p. 779–786.
- [66] Van Houten, E. E., Miga, M. I., Weaver, J. B., Kennedy, F. E. et Paulsen, K. D. (2001). Three-dimensional subzone-based reconstruction algorithm for mr elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 45, numéro 5, p. 827–837.
- [67] Van Houten, E. E., Viviers, D. v., McGarry, M. D., Perriñez, P. R., Perreard, I. I., Weaver, J. B. et Paulsen, K. D. (2011). Subzone based magnetic resonance elastography using a rayleigh damped material model. *Medical Physics*, volume 38, numéro 4.
- [68] Wassenaar, P. A., Eleswarpu, C. N., Schroeder, S. A., Mo, X., Raterman, B. D., White, R. D. et Kolipaka, A. (2016). Measuring age-dependent myocardial stiffness across the cardiac cycle using mr elastography : A reproducibility study. *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 75, numéro 4, p. 1586–1593.
- [69] Weaver, J. B., Pattison, A. J., McGarry, M. D., Perreard, I. M., Swienckowski, J. G., Eskey, C. J., Lollis, S. S. et Paulsen, K. D. (2012). Brain mechanical property measurement using mre with intrinsic activation. *Physics in Medicine and Biology*, volume 57, numéro 22, p. 7275.
- [70] Wu, J. (2001). Tofu as a tissue-mimicking material. *Ultrasound in Medicine & Biology*, volume 27, numéro 9, p. 1297 – 1300.
- [71] Wuerfel, J., Paul, F., Beierbach, B., Hamhaber, U., Klatt, D., Papazoglou, S., Zipp, F., Martus, P., Braun, J. et Sack, I. (2010). Mr-elastography reveals degradation of

- tissue integrity in multiple sclerosis. *NeuroImage*, volume 49, numéro 3, p. 2520 – 2525.
- [72] Zhang, M., Castaneda, B., Wu, Z., Nigwekar, P., Joseph, J. V., Rubens, D. J. et Parker, K. J. (2007). Congruence of imaging estimators and mechanical measurements of viscoelastic properties of soft tissues. *Ultrasound in medicine & biology*, volume 33, numéro 10, p. 1617–1631.

