

# Traitement et analyse d'images

---

## Quantification des images et Analyse de séquences d'images dynamiques

Irène Buvat  
IMNC UMR 8165 CNRS  
Orsay

buvat@imnc.in2p3.fr  
<http://www.guillemet.org/irene>

Octobre 2012

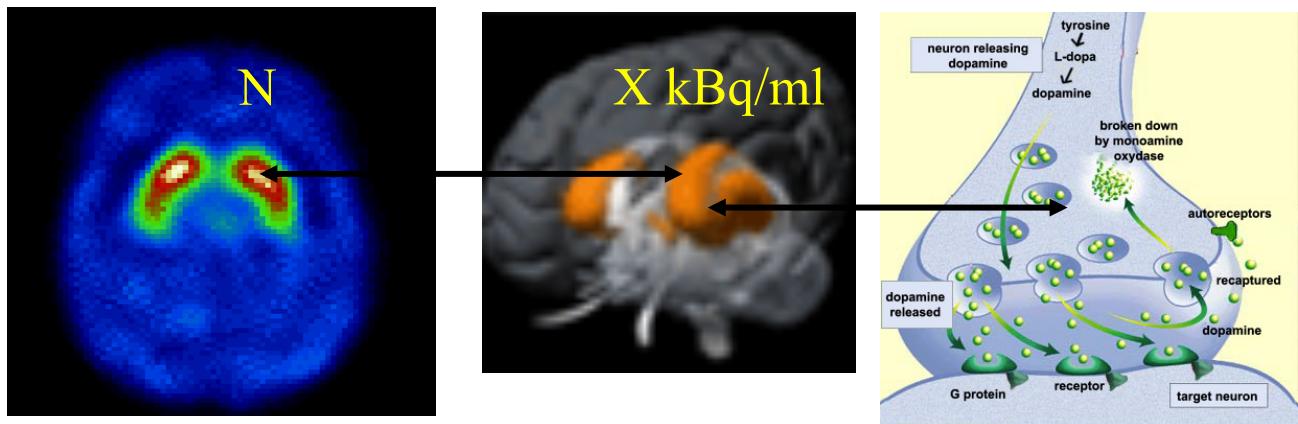
# Plan du cours

---

- Quantification d'activité et de volume
- Analyse de séquences d'images dynamiques - introductions
  - Séquences d'images dynamiques
  - Interprétation visuelle
  - Interprétation quantitative
  - Notion d'images quantitatives
  - Mesure de l'évolution du signal au cours du temps
- Exploitation des courbes temporelles
  - Modélisation cinétique
    - Directe
    - Par analyse compartimentale
  - Imagerie paramétrique
    - Directe
      - Imagerie paramétrique statistique (SPM)
    - Analyse multivariée
      - Principe
        - Analyse factorielle des Séquences d'Images Médicales
- Caractéristiques des approches d'analyse de séquences d'images
  - Régionales et locales
  - Univariées et multivariées
  - Connaissances a priori requises
  - Reproductibilité
  - Complexité
  - Disponibilité
  - Applications

# Au delà de la mesure d'une concentration d'activité

- Exploiter les mesures de concentration pour estimer des paramètres PHYSIOLOGIQUES caractérisant les processus étudiés



- Exemple : concentration de radiotraceur dans les striata pour déterminer la densité de transporteurs dopaminergiques

## La modélisation

# Modélisation simplifiée en PET

---

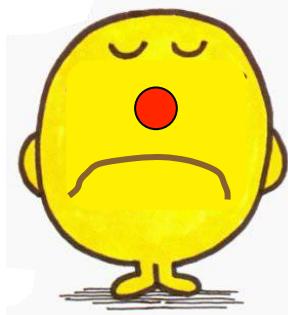
- Exemple du SUV = Standardized Uptake Value

$$\text{SUV} = \frac{\text{fixation (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / masse du patient (g)}}$$

Si le traceur se répartissait uniformément partout dans le patient, SUV = 1 dans tous les voxels



SUV  $\neq$  1, distribution non uniforme

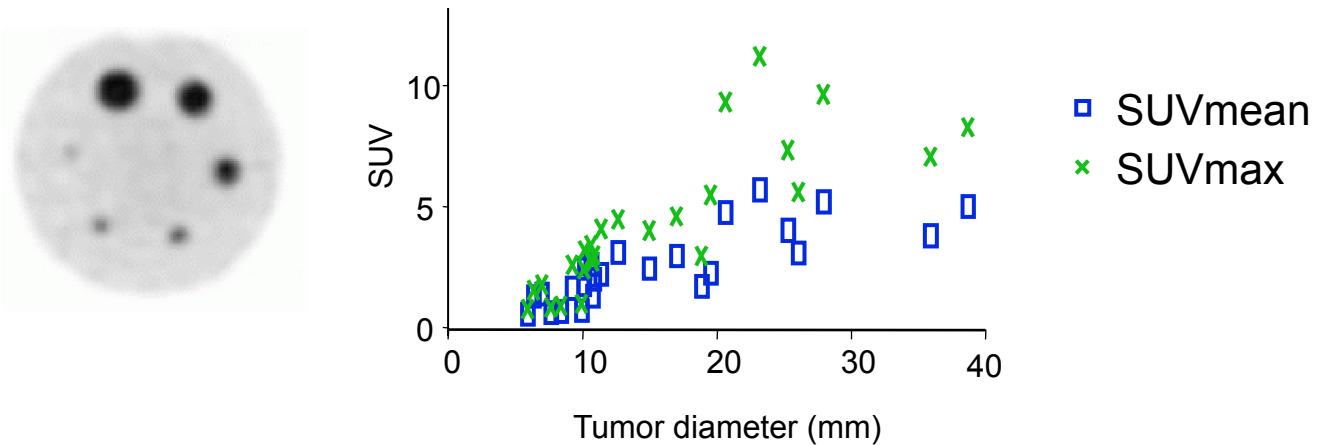


# Avantages et inconvénients des SUV

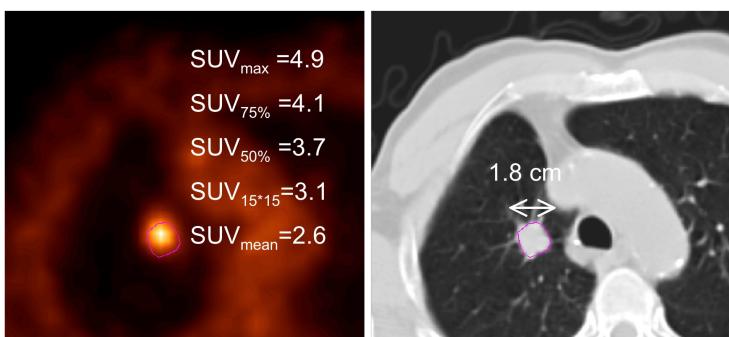
- Cette normalisation facilite la comparaison des images : la valeur attendue est 1 chez tous les patients, quels que soient l'activité injectée et la masse du patient.



- Du fait de l'effet de volume partiel, le SUV combine de l'information relative à l'activité métabolique ET au volume métaboliquement actif, et n'est donc pas une mesure "pure" de l'activité métabolique.



- Les valeurs de SUV dépendent fortement des protocoles d'acquisition et de reconstruction, et de la façon dont le SUV est mesuré.



Soret et al, J Nucl Med, 2007:932-945

# Autre quantification : mesure de volume

---

La quantification absolue

- mesure de la concentration de radiotraceur au sein d'un organe (kBq/ml) ou d'un paramètre dérivé de cette concentration

- mesure d'un volume

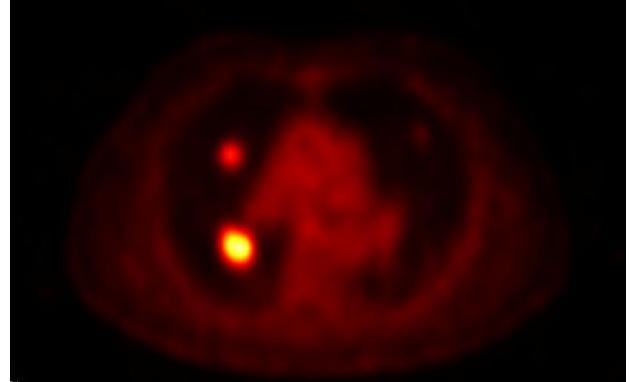
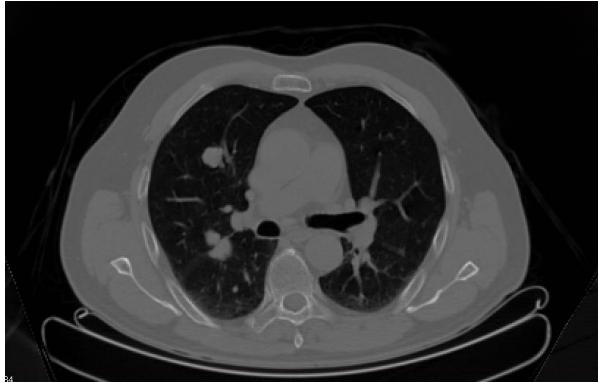
- De plus en plus utilisé :
- pour le suivi thérapeutique
- pour la radiothérapie

Comment mesurer des volumes de structures (tumeurs) à partir d'images dont la résolution spatiale reste médiocre ?

?

# Mesure de volume : problématique

---

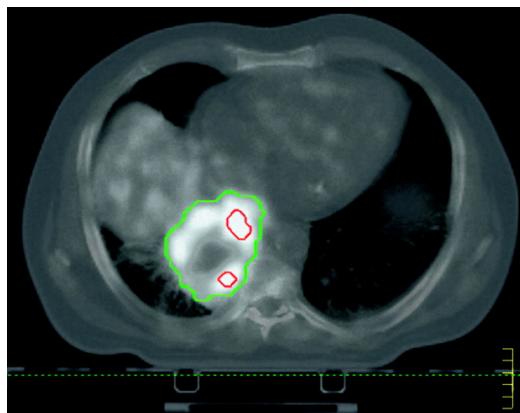


Méthodes manuelles ou (semi-)automatiques, mais pas de méthodes standard :

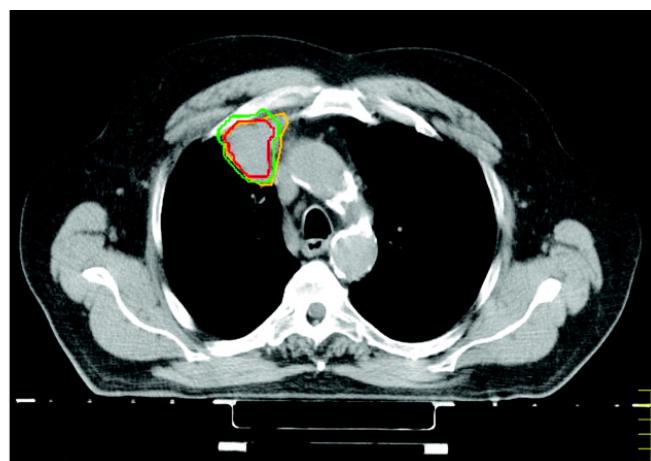
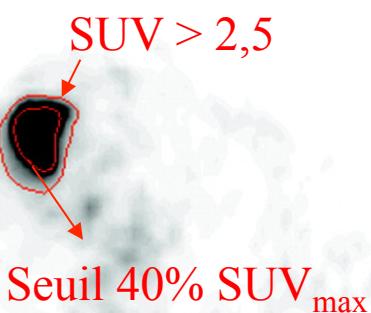
- Contourage manuel
- Seuil fixe, e.g.  $SUV > 2,5$
- Par seuillage ou isocontour défini à partir du  $SUV_{max}$  (e.g., 50%)
- Par seuillage, prenant en compte l'activité métabolique autour la tumeur
- Par seuillage itératif après étalonnage
- Par ajustement des données à un modèle

# Mesure de volume : problématique

Variabilité des résultats en fonction de la méthode  
mise en oeuvre



isocontour à 40%  $SUV_{\max}$   
isocontour prenant en compte l'activité environnante



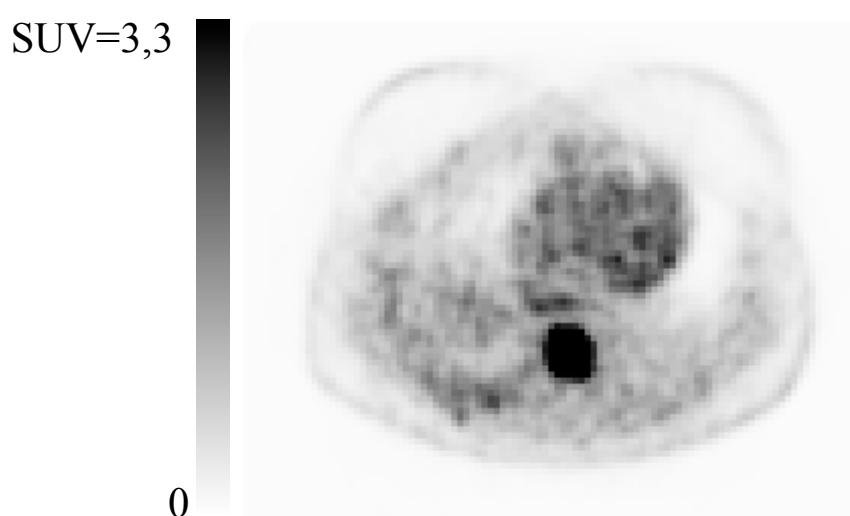
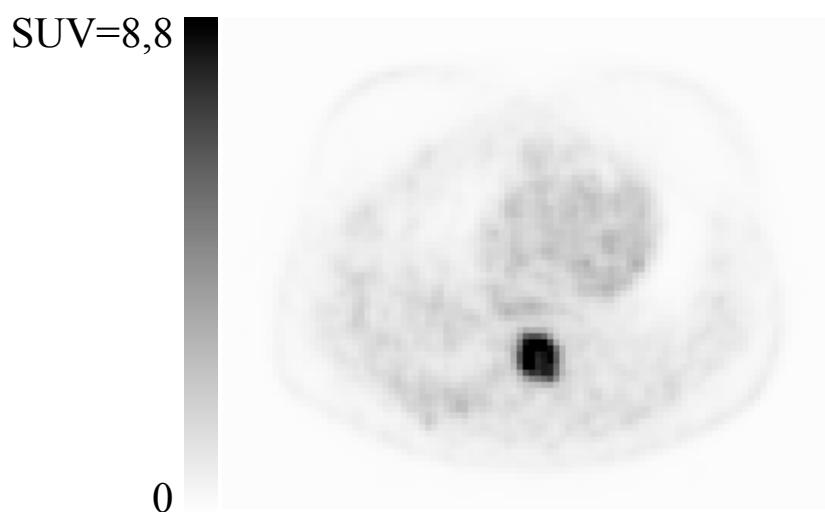
seuil 40%  $SUV_{\max}$   
seuil prenant en compte l'activité environnante  
contour TDM en jaune

Nestle et al, J Nucl Med 2005

# Méthodes de mesure de volumes : qq éléments

---

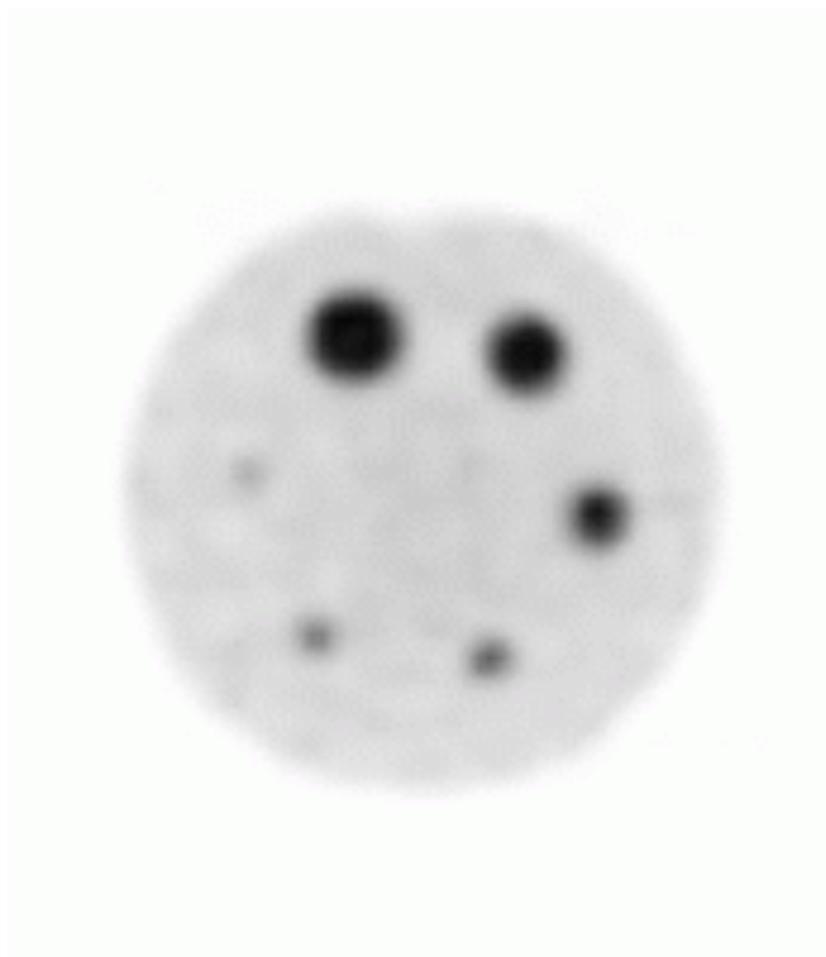
- Seuillage manuel : dépend très fortement de la saturation des images



# Méthodes de mesure de volumes : qq éléments

---

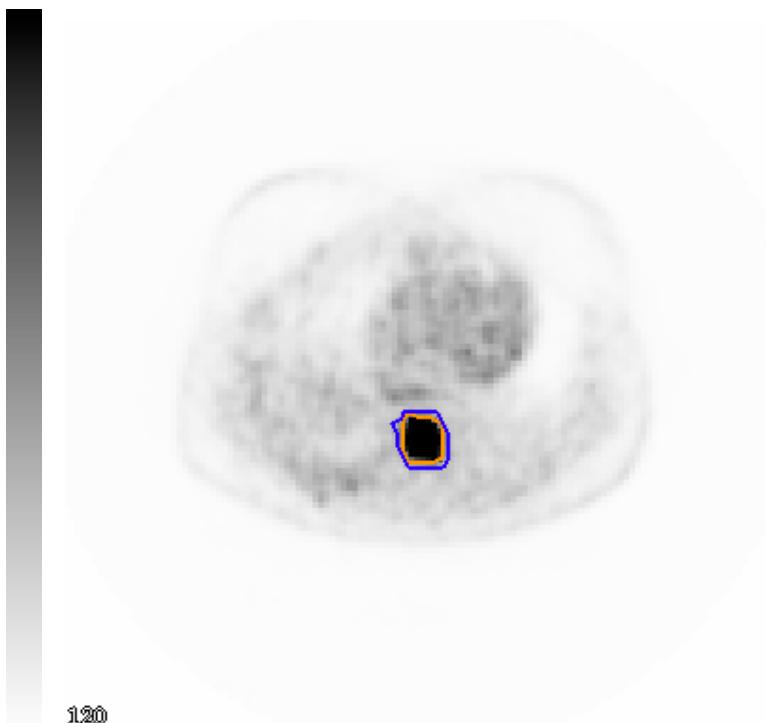
- Seuil fixe (e.g.  $SUV > 2,5$ ) : à proscrire, compte tenu de la médiocre reproductibilité des SUV d'un site à l'autre et de la dépendance du SUV au volume tumoral



# Méthodes de mesure de volumes : qq éléments

---

- Seuillage par rapport à la valeur maximale dans la tumeur : valeur du seuil ?



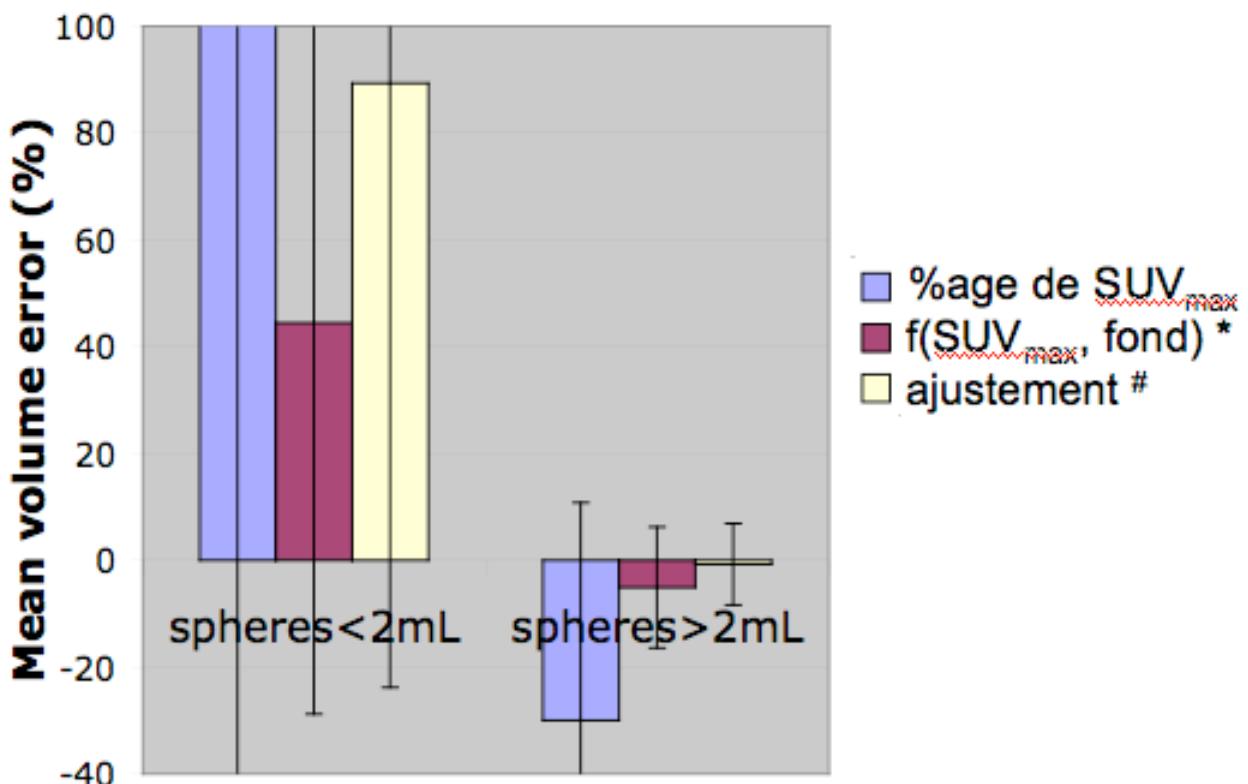
40% du  $\text{SUV}_{\max}$  = 24,2 mL

50% du  $\text{SUV}_{\max}$  = 14,6 mL

Grande variation du volume en fonction du seuil !

# Méthodes de mesure de volumes : qq éléments

- Pour la mesure de volumes, les méthodes les plus sophistiquées sont les plus performantes



2 ml ~ 1,5 cm de diamètre

Pas de méthode satisfaisante pour les trop petites structures (< 1 cm de diamètre)

\* Nestle et al, J Nucl Med 2005

# Tylski et al, J Nucl Med 2007 (abstract)

## En pratique ?

---

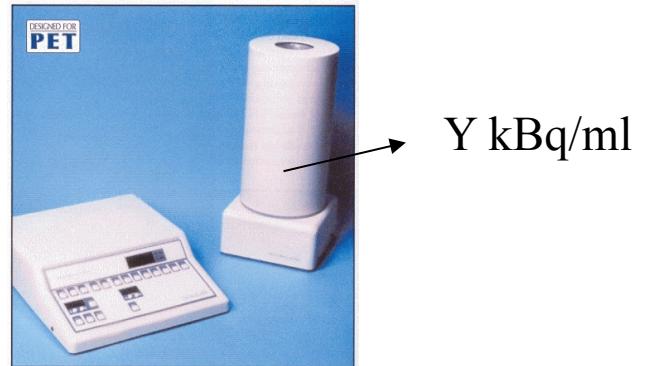
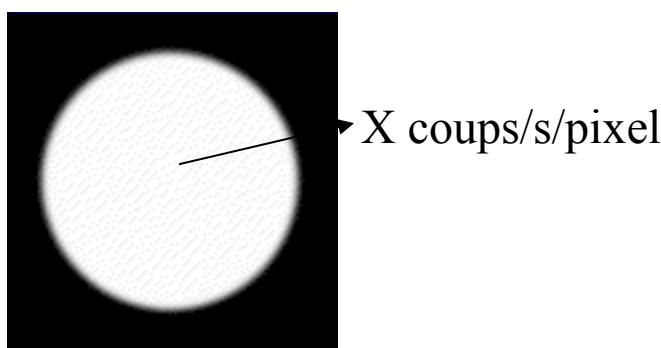
- Il est indispensable d'évaluer la précision avec laquelle le protocole d'acquisition et de calcul des images estime les concentrations d'activité ou les volumes, avant de passer, le cas échéant, à l'étape de modélisation



# Evaluation d'un protocole de quantification

Exemple 1 : évaluation de l'activité

- Calculer le facteur d'étalonnage

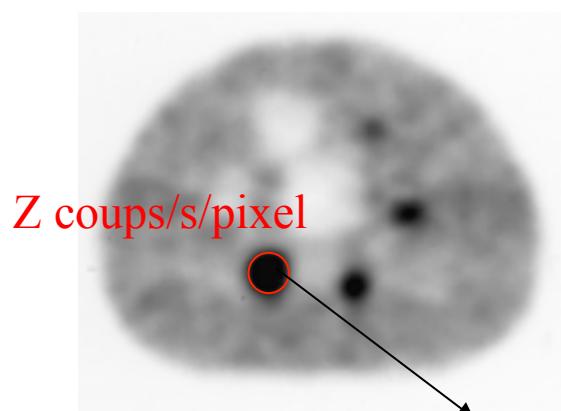


$$C = Y/X$$

- Effectuer une acquisition sur fantôme



Fantôme NEMA / IEC 2000



$$\text{activité} = C.Z$$

# Vers la modélisation : séquences d'images dynamiques

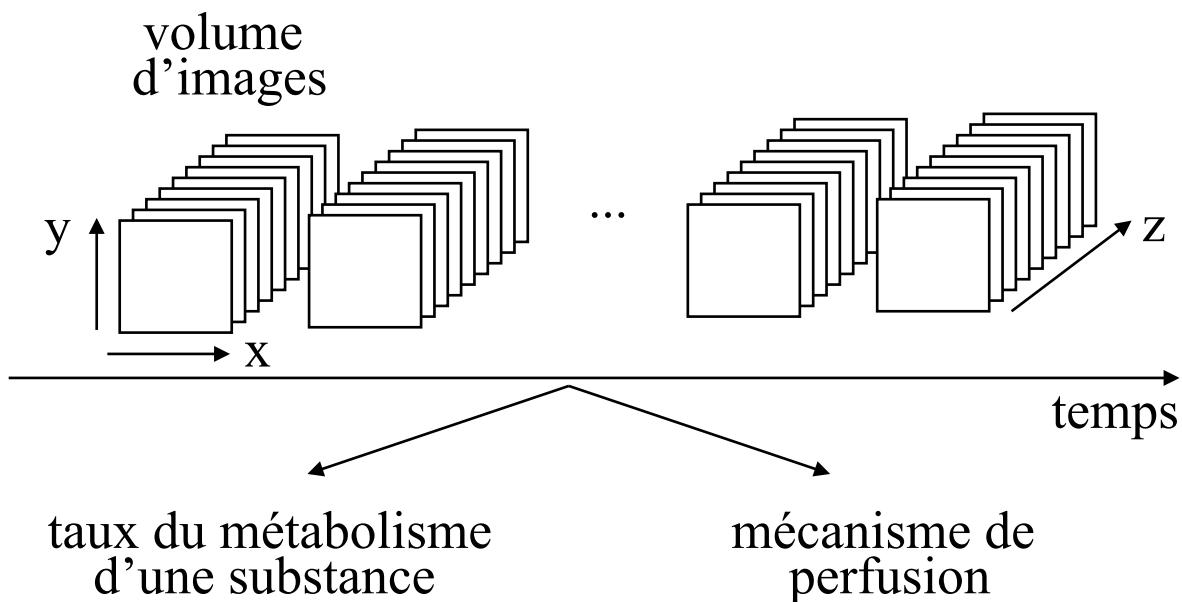
---

- Série d'images acquises dans le temps
  - ⇒ étude fonctionnelle : étude de l'évolution d'un processus physiologique au cours du temps
  - ⇒ étude de mouvement : cinétiqe ventriculaire
- Exemples
  - examens dynamiques en SPECT ou PET pour l'étude de l'évolution de la distribution du radiotraceur
  - Utiles dans toutes les modalités :
    - IRM fonctionnelle pour l'étude de processus cérébraux
    - tomodensitométrie dynamique : étude de l'évolution de la distribution d'un produit de contraste dans le temps
    - échocardiographie dynamique : étude de la contraction ventriculaire

*Toutes les modalités d'imagerie peuvent actuellement faire donner lieu à des séquences d'images dynamiques (ou temporelles)*

# Introduction : problèmes posés par ces séquences

- Défi : Extraire efficacement l'information pertinente des séquences sous forme synthétique



- Typiquement, pour un examen, on peut avoir plusieurs centaines d'images

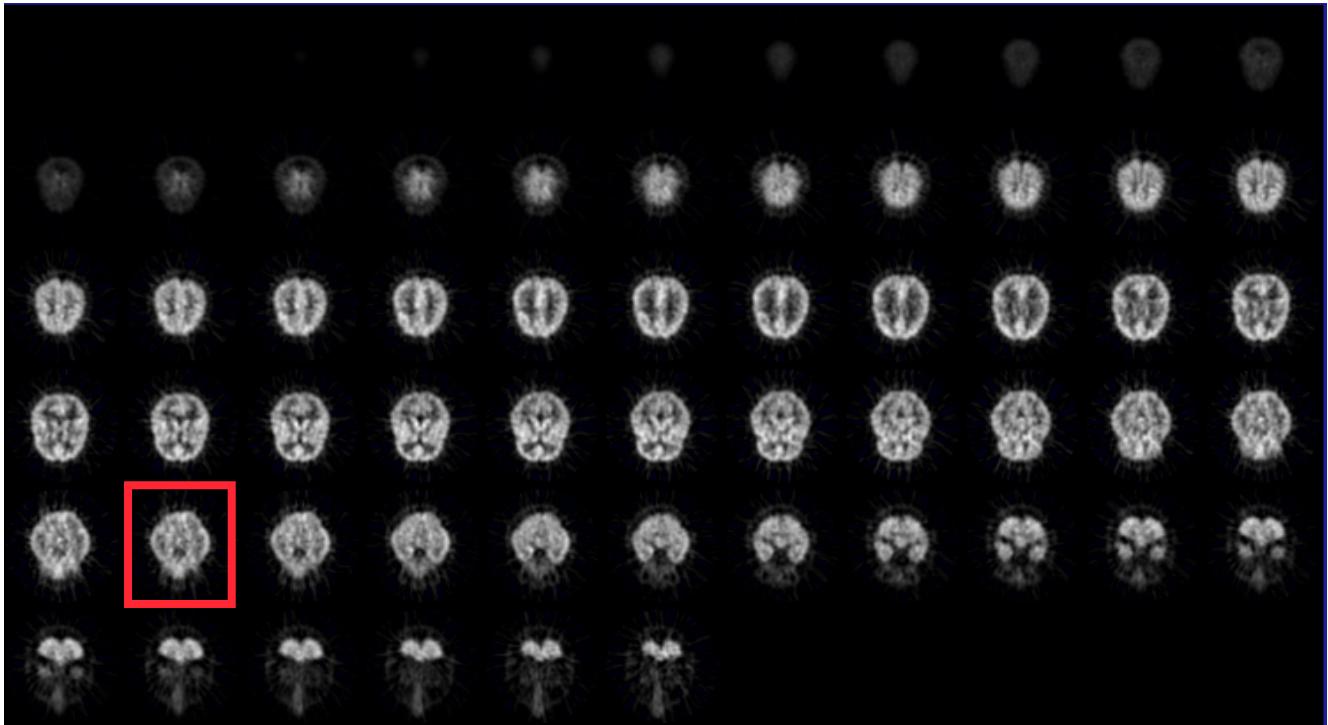
extraire l'information, synthétiser, stocker

- Exemple :
  - PET dynamique cérébral :  
61 coupes  $128 \times 128$ , 43 points temps, soit 2623 images par examen (85 Moctets de données en entiers\*2)

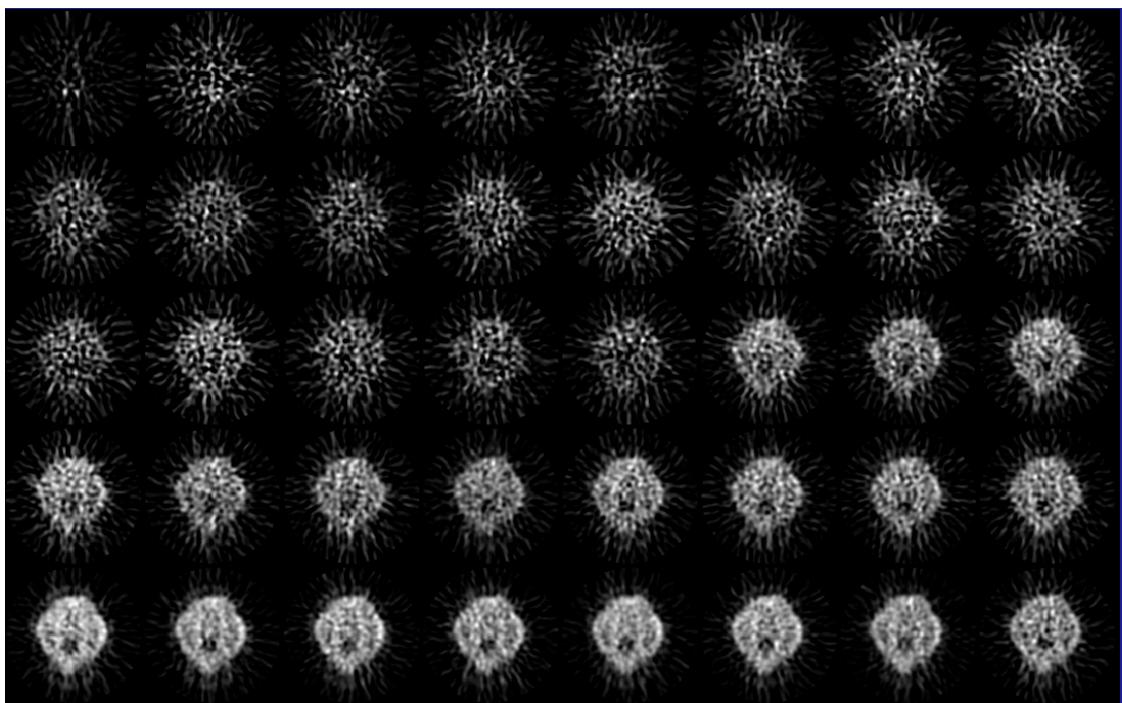
# Introduction : problèmes posés par ces séquences

---

- Exemple (suite) : 61 coupes

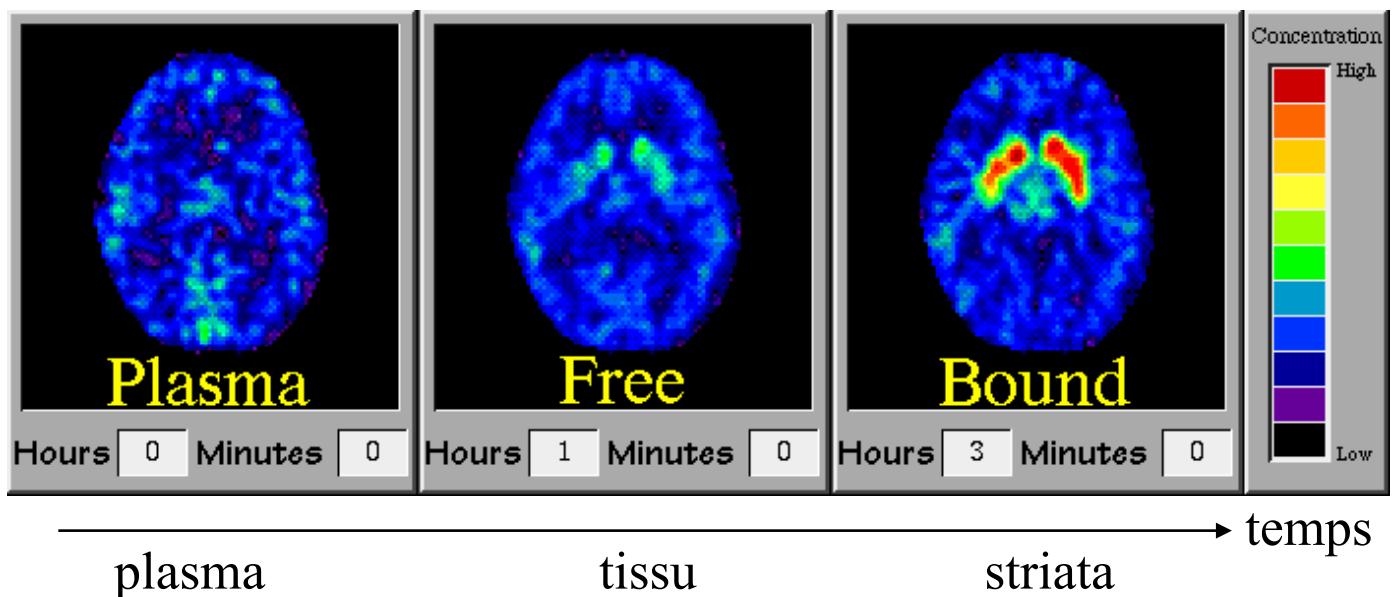


Pour chaque coupe : 43 points temps (3 premiers exclus ici)

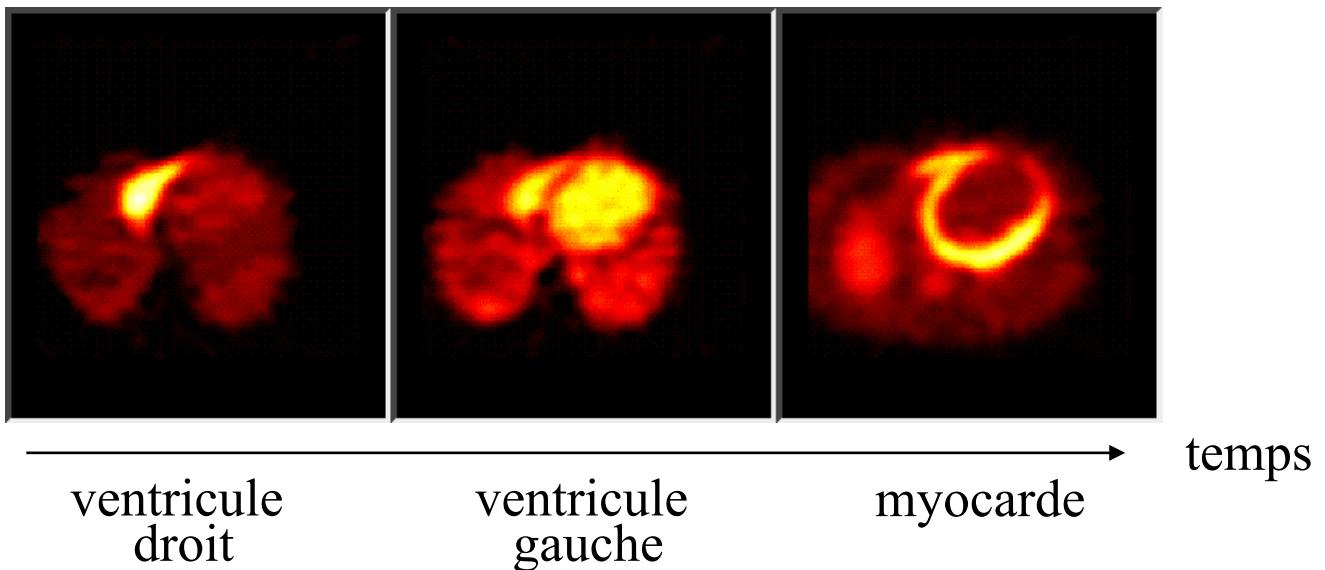


# Qu'apportent les séquences d'images ? exemples

- Etude cérébrale d'un ligand de récepteur dopaminergique marqué au Fluor-18

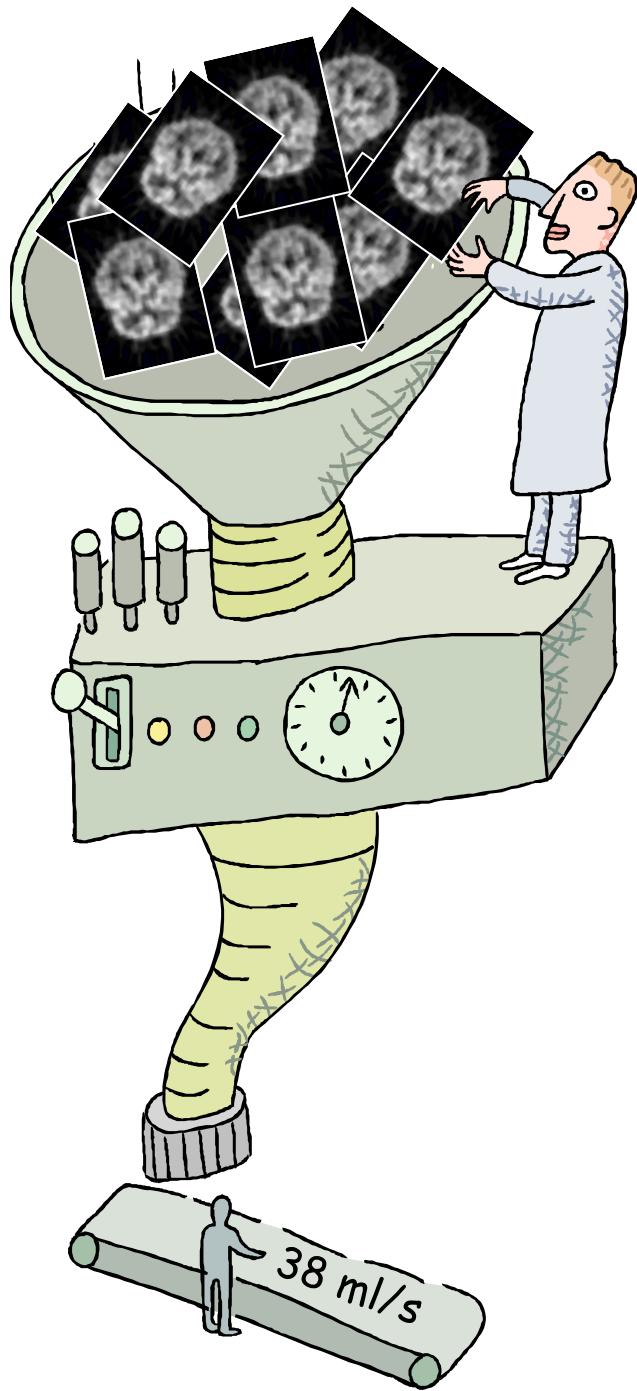


- Etude myocardique à l'ammoniaque N-13



# Interprétation de la masse de données

---



# Interprétation visuelle statique

---



- Examen image par image de la séquence d'images
  - ⇒ long voire impossible
  - ⇒ fastidieux
  - ⇒ subjectif
  - ⇒ variabilité intra et inter observateur

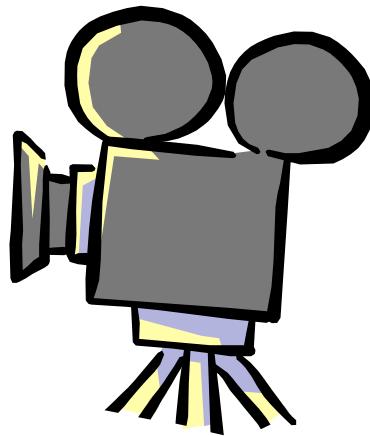
Scintigraphie rénale planaire après administration de Captopril



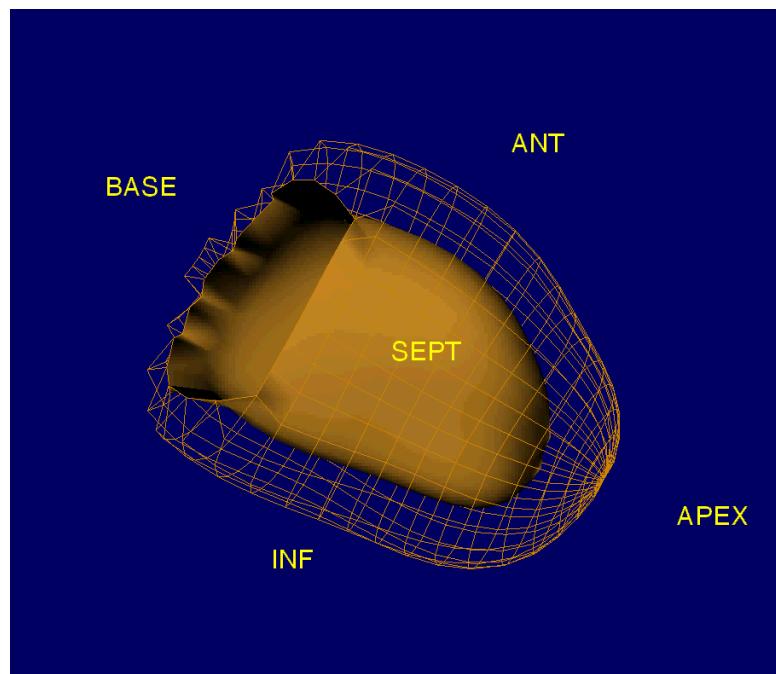
"Occlusion de l'artère rénale gauche"

# Interprétation visuelle dynamique

---

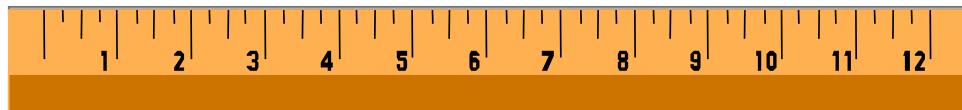


- Examen de la séquence d'images en mode cinéma
  - ⇒ fastidieux
  - ⇒ subjectif
  - ⇒ variabilité intra et inter observateur

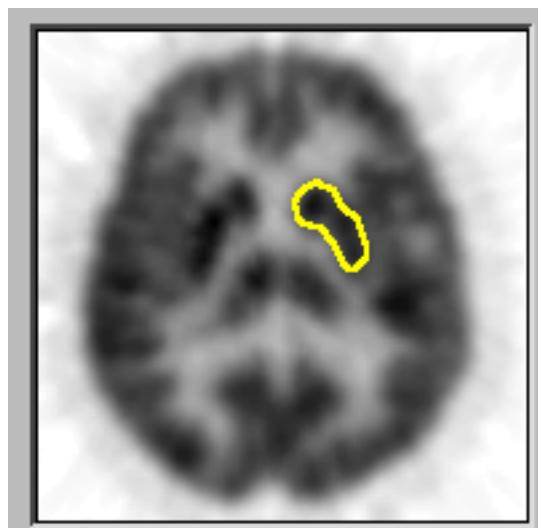


# Interprétation quantitative

---



- Extraction de paramètres quantitatifs caractérisant le phénomène étudié à partir de la séquence d'images
  - ⇒ classification facilitée
  - ⇒ extraction manuelle, automatique ou supervisée
  - ⇒ si extraction automatique, pas de variabilité intra ou inter observateur



"Le taux de métabolisme de glucose dans cette région est de 8,37 mg/min/100g de tissu"

# Analyse quantitative : approche générale

---

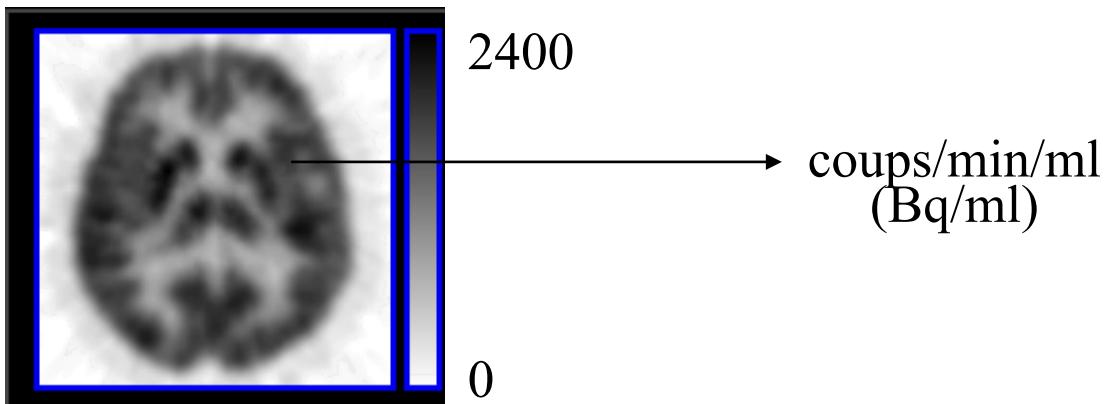


1. Obtenir des images quantitatives
2. S'assurer de la bonne correspondance spatiale des images : un pixel doit représenter une région fixe de l'espace
3. Mesurer l'évolution locale du signal
4. Caractériser cette évolution au moyen de paramètres présentant une interprétation physiologique

# Notion d'image quantitative

- Valeur dans un pixel = grandeur physique
- Exemples :

SPECT ou PET



Tomodensitométrie



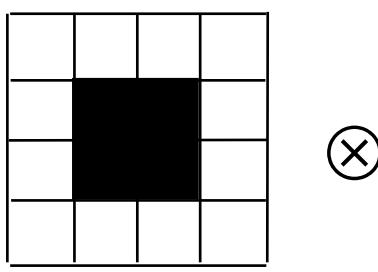
$$\text{valeur de Hounsfield} = 1000 \cdot (\mu_{\text{tissu}} - \mu_{\text{eau}}) / \mu_{\text{eau}}$$

... mais relier ensuite  $\mu$  à une concentration de produit de contraste (relation non linéaire)

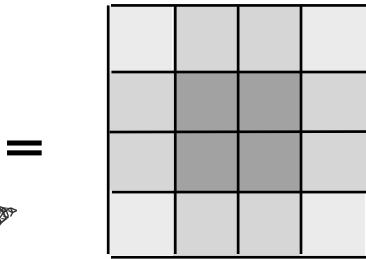
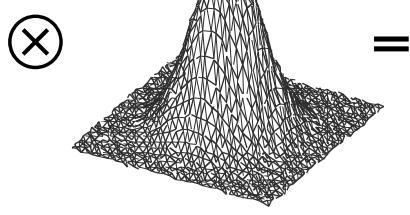
IRM : complexe... ;-)  
Echographie ...

# Problème incontournable : l'effet de volume partiel

- Valeur dans un pixel = mélange de signaux issus de différentes structures anatomiques ou fonctionnelles
- 2 causes :
  - ✓ Résolution spatiale limitée du détecteur

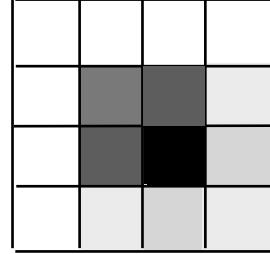
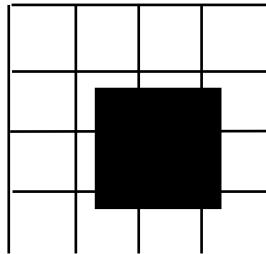
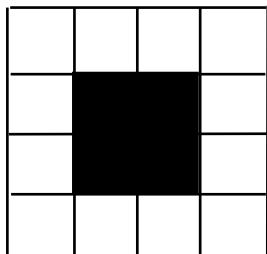


2 compartiments  
présentant 2  
niveaux de signal

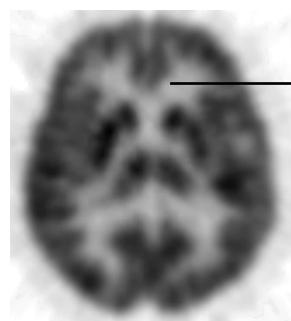


3 niveaux de signal  
correspondant à des mélanges  
différents entre compartiments

- ✓ Echantillonnage des images



résolution spatiale parfaite

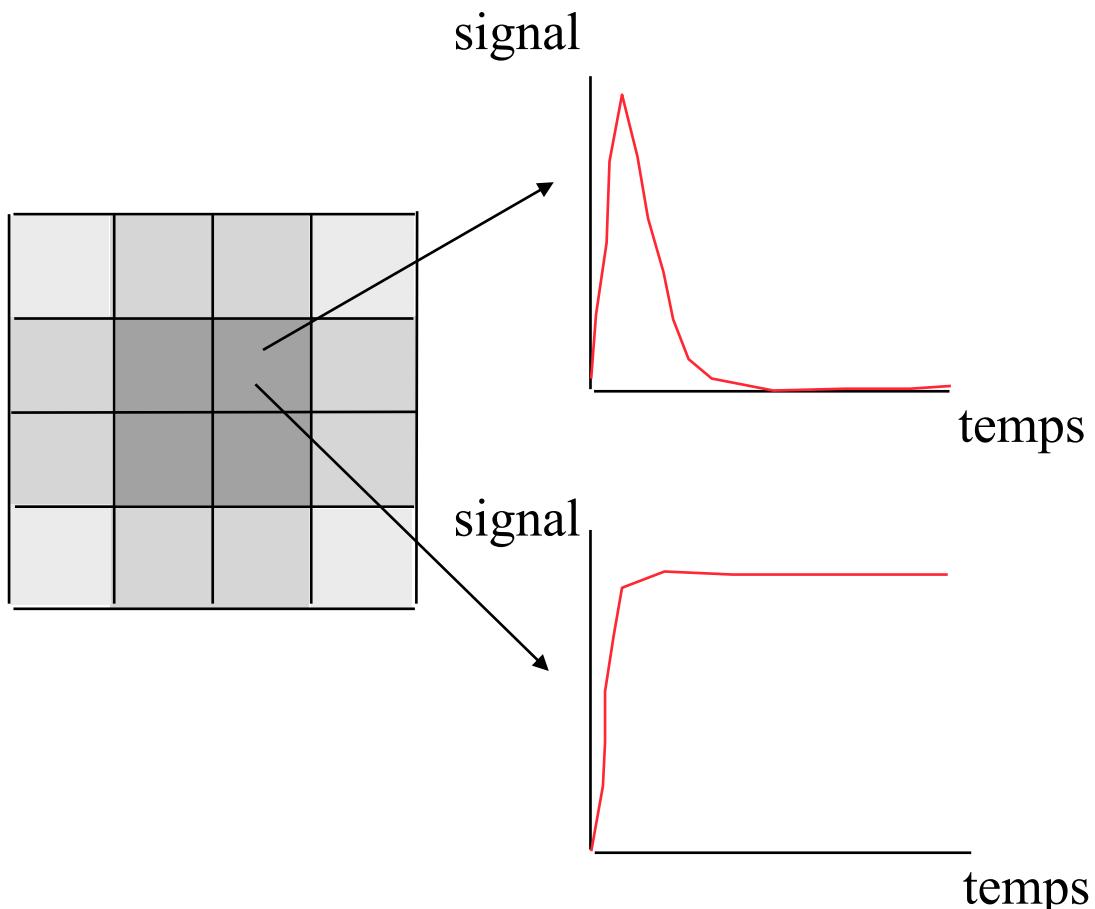


→ signal émanant de  
plusieurs compartiments

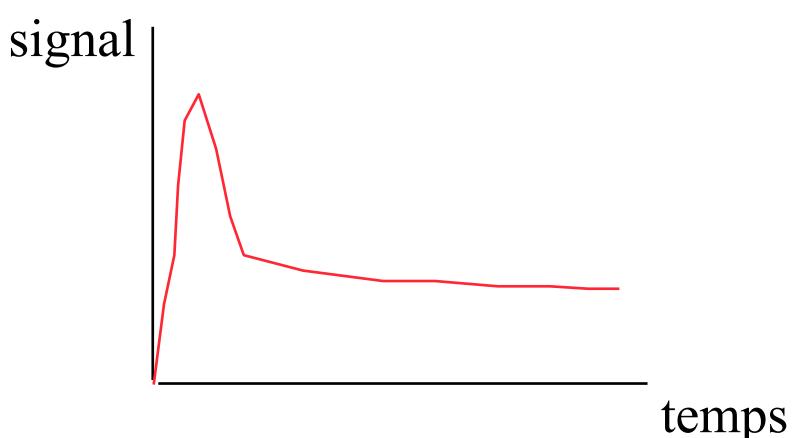


# Effet de volume partiel et analyse dynamique

- Les différentes structures fonctionnelles présentes dans un même pixel ne suivent pas nécessairement la même évolution temporelle

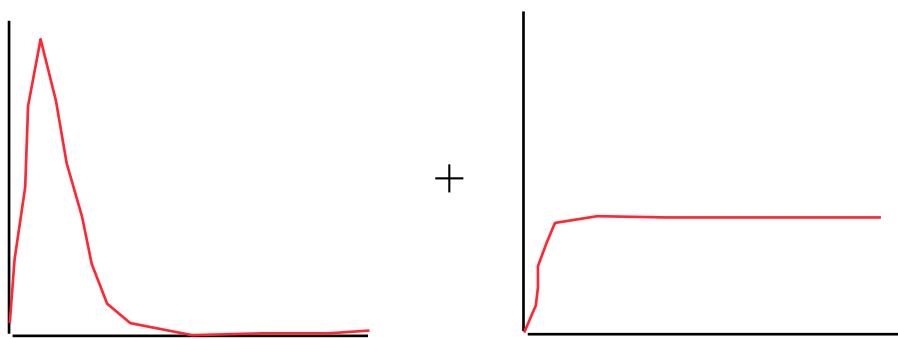
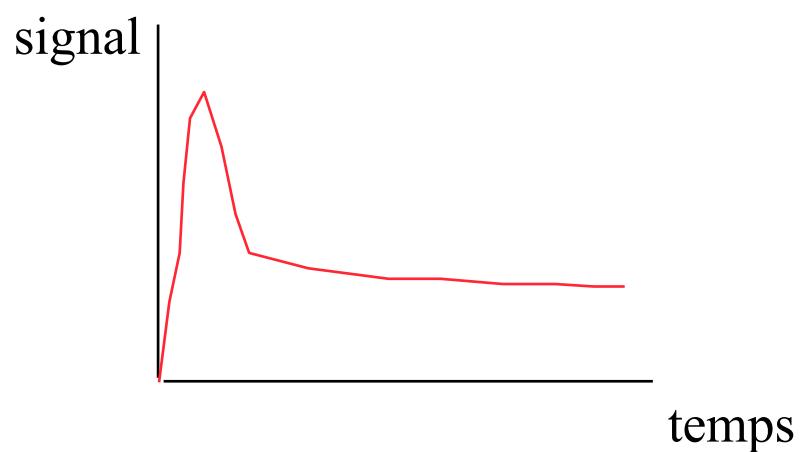


→ On mesure des mélanges



# Effet de volume partiel et analyse dynamique

- Un des challenges va être de retrouver les cinétiques « pures » (i.e. caractérisant une structure fonctionnelle spécifique) à partir des cinétiques observées correspondant à des mélanges



# Analyse quantitative : approche générale

---

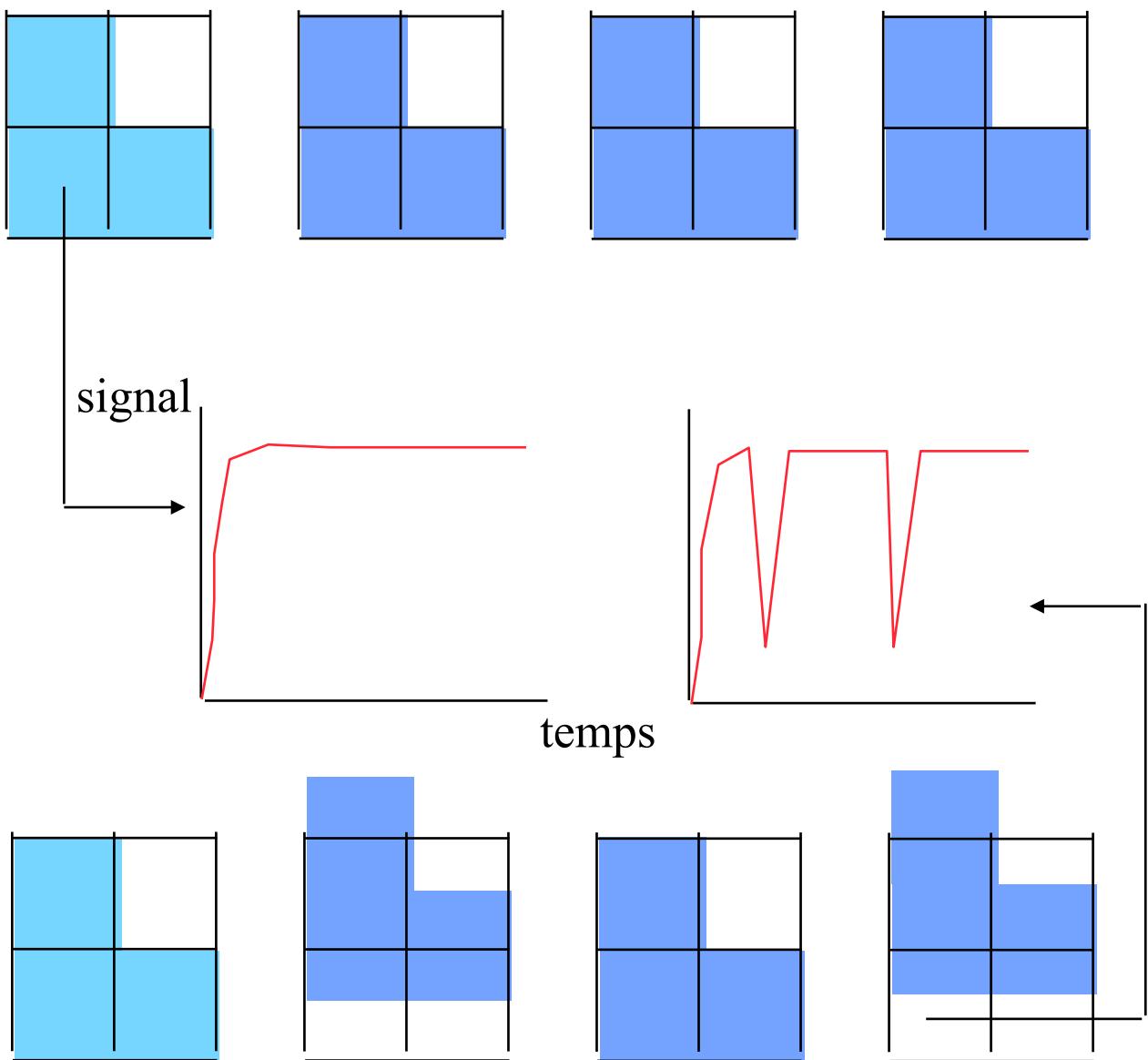


1. Obtenir des images quantitatives
  2. S'assurer de la bonne correspondance spatiale des images : un pixel doit représenter une région fixe de l'espace
3. Mesurer l'évolution locale du signal
  4. Caractériser cette évolution au moyen de paramètres présentant une interprétation physiologique

## Analyse quantitative : deuxième étape



- S'assurer qu'un voxel d'une image correspond à la même zone fixe de l'espace dans toutes les images de la série



# Première possibilité

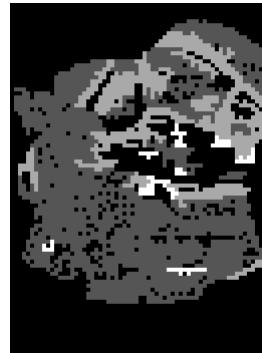
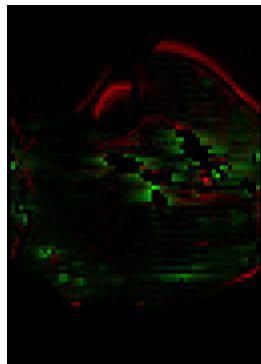
---

- Déetecter et rejeter les images perturbées par du mouvement

Exemple : Caractérisation de la perfusion musculaire de la cuisse par Arterial Spin Labelling

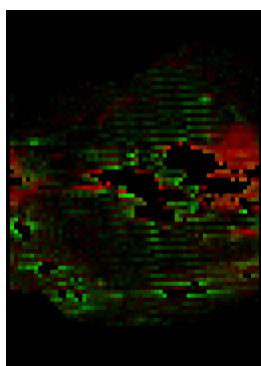
En conservant toutes les images de la série

Image paramétrique    Image de perfusion



Plus blanc = plus perfusée

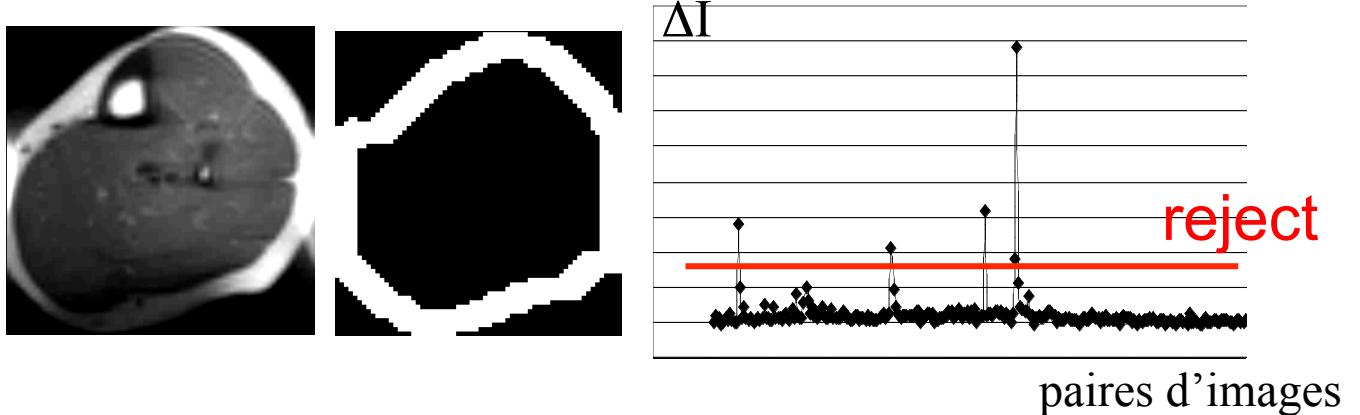
Après rejet des images corrompues



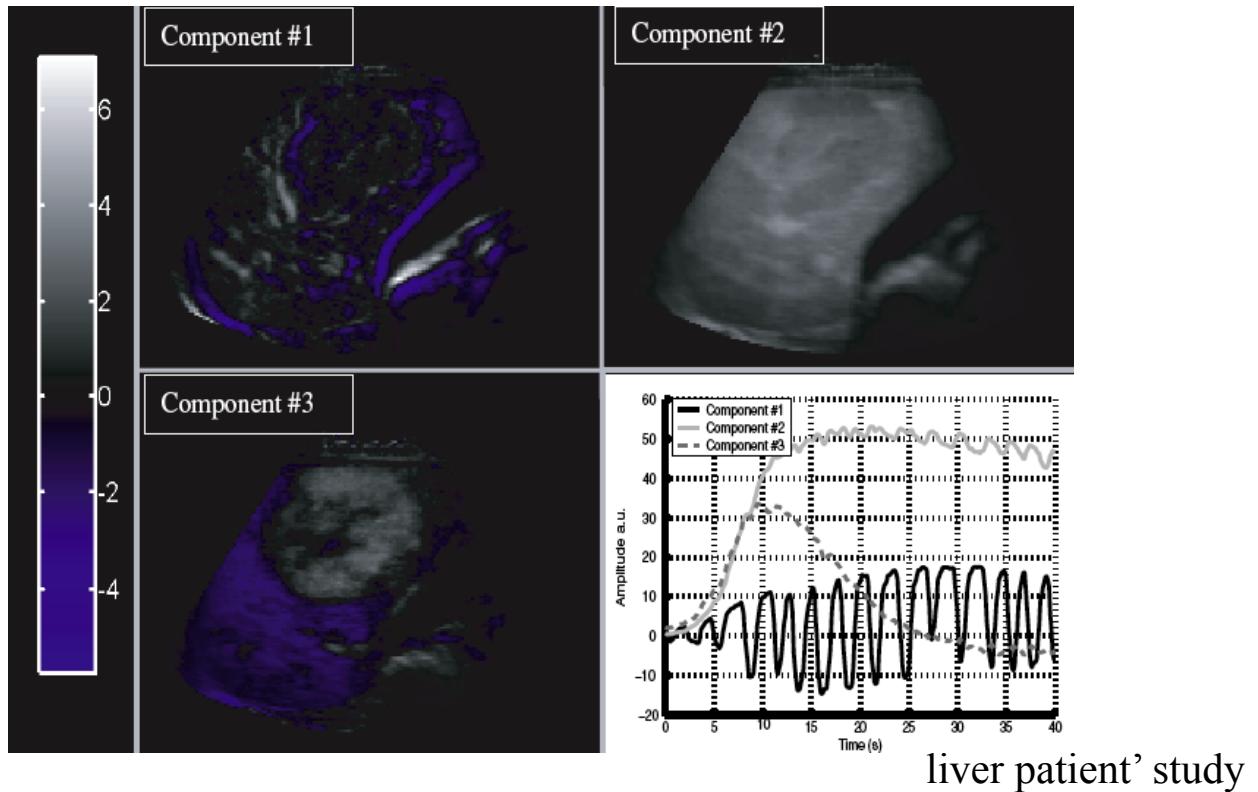
*Frouin et al, Magn Reson Imaging, 2006*

# Comment détecter le mouvement parasite : exemples

- Analyse des variations de signal dans une région judicieusement choisie (frontière)



- Analyse en composantes indépendantes



Frouin et al, Magn Reson Imaging, 2006

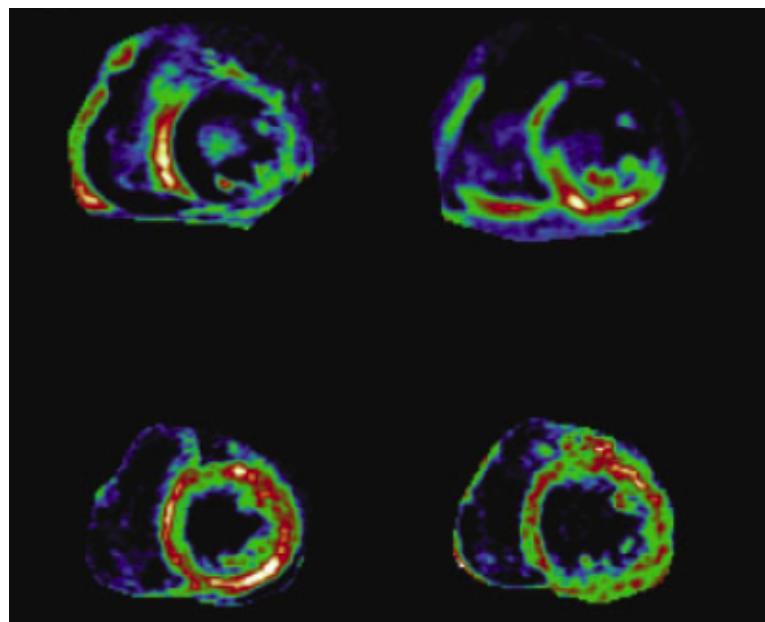
Renault et al, Phys Med Biol, 2005

## Deuxième possibilité

---

- Compenser du mouvement

Exemple : IRM cardiaque



Images paramétriques

Sans compensation de mouvement

Avec compensation de mouvement

*Delzescaux et al., JMRI, 2003*

# Comment compenser le mouvement

---

- Méthodes de recalage d'images

Exemple : détection de contours et recalage rigide

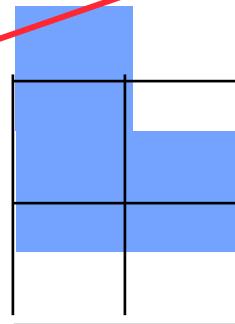
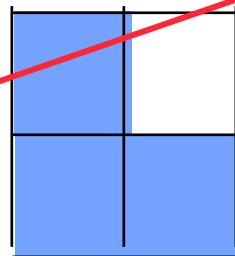
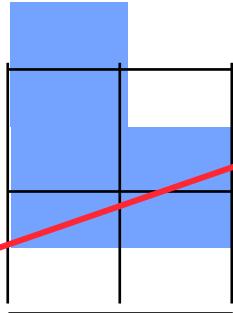
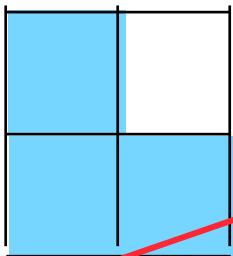
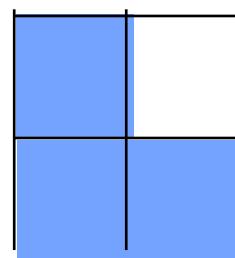
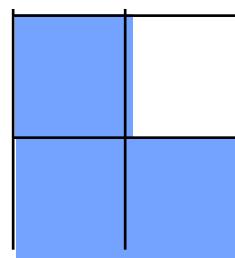
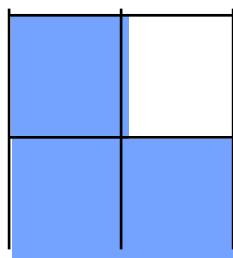
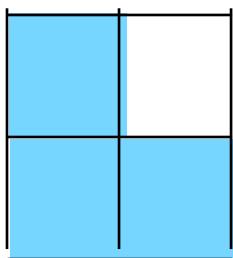


*Delzescaux et al., JMRI, 2003*

# Résumé

---

- Si un voxel ne recouvre pas la même région de l'espace dans toutes les images de la série, il existe un risque élevé que l'analyse de la série d'images conduisent à des résultats incorrects.
- Vérifier systématiquement que toutes les images de la série à analyser sont en bonne correspondance spatiale (différentes méthodes, assez sensibles, peuvent être utilisées pour cela)



# Analyse quantitative : approche générale

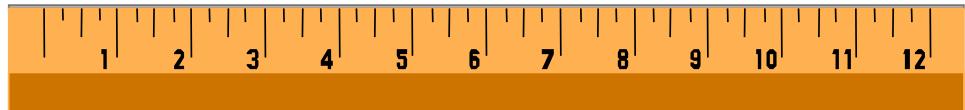
---



1. Obtenir des images quantitatives
2. S'assurer de la bonne correspondance spatiale des images : un pixel doit représenter une région fixe de l'espace
3. Mesurer l'évolution locale du signal
4. Caractériser cette évolution au moyen de paramètres présentant une interprétation physiologique

# Mesure de l'évolution locale du signal

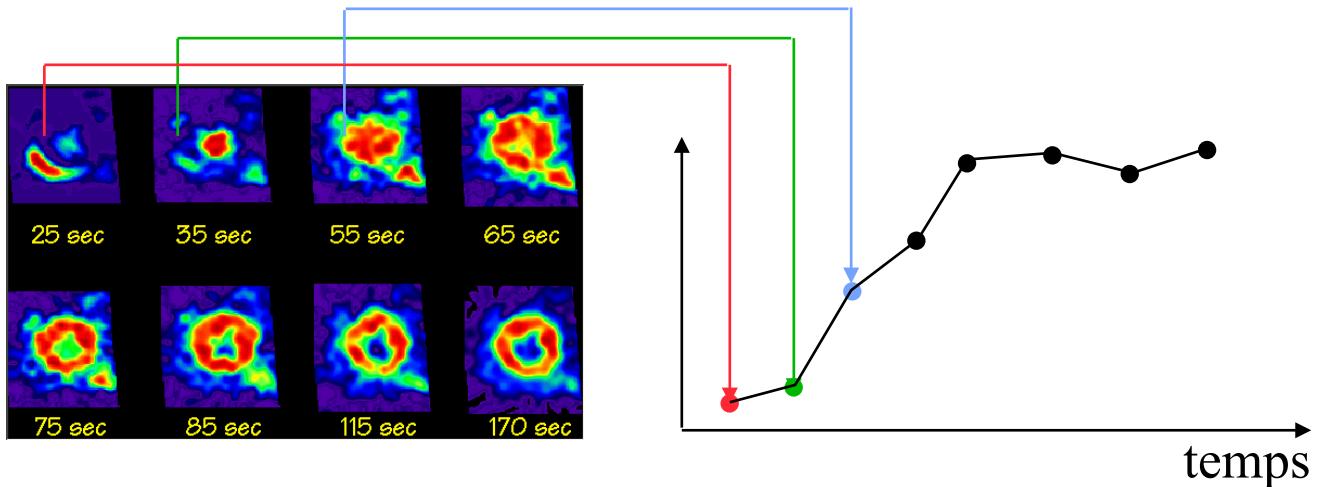
---



- région = 1 pixel
  - ⇒ imagerie paramétrique
  - ⇒ méthodes d'analyse multivariée
- région tracée manuellement
  - ⇒ méthode des régions d'intérêt
- région calculée automatiquement
  - ⇒ techniques de segmentation

# Approche pixel

- Calcul de la courbe représentant l'évolution du signal dans chaque pixel



⇒ une séquence de P images contenant chacune N pixels  
⇒ N courbes de P valeurs

- Terminologie

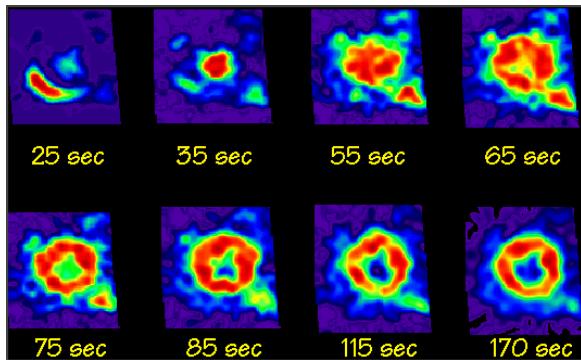
- générale :

1 courbe = 1 dynamique ou 1 cinétique (time course)

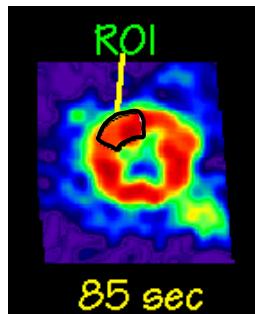
- SPECT ou PET :

1 courbe = 1 courbe “activité - temps” (TAC pour Time Activity Curve)

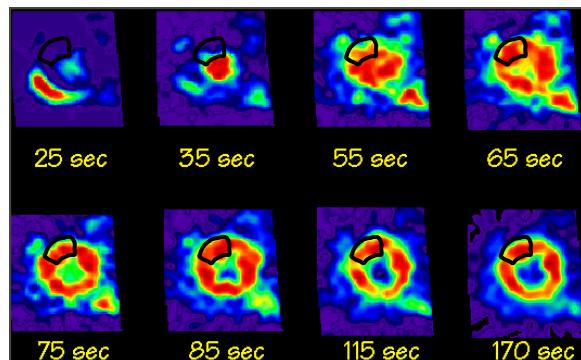
# Approche région d'intérêt (1)



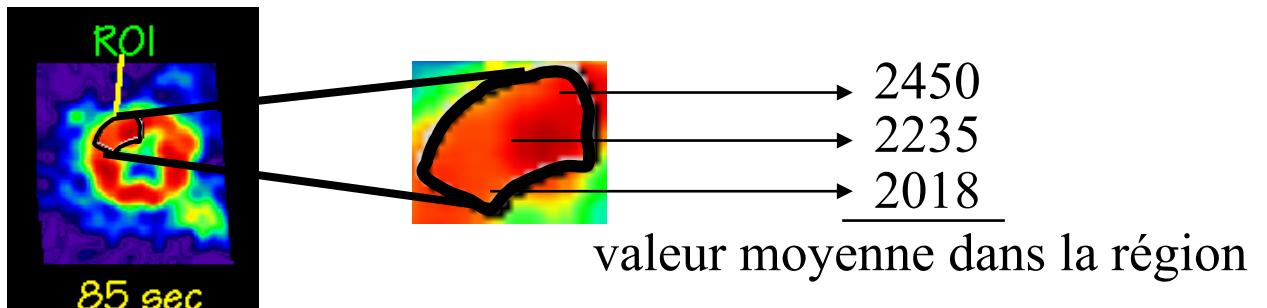
- Tracé d'une région d'intérêt sur une image ou d'un volume d'intérêt sur une série de coupes



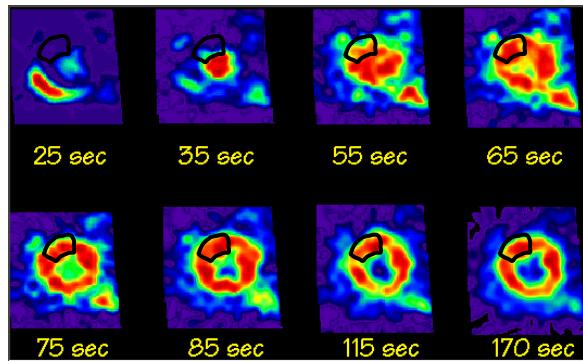
- Report de la région sur chaque image (volume) de la séquence



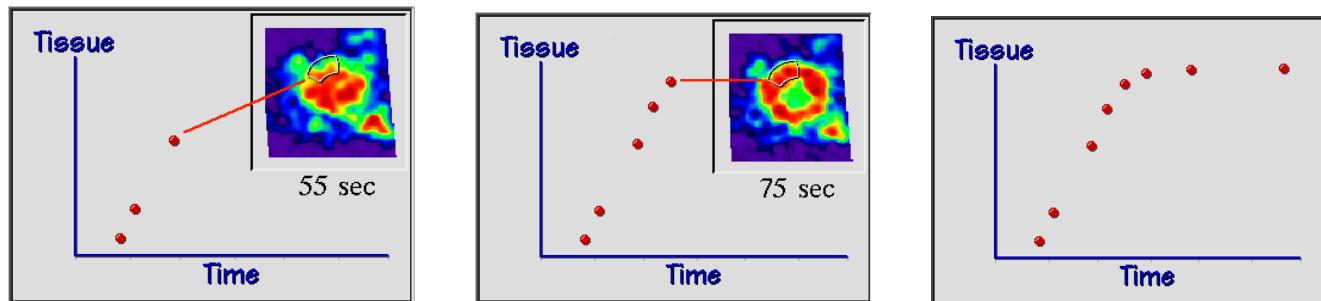
- Mesure du signal moyen dans chaque région



## Approche région d'intérêt (2)



- Courbe = valeur moyenne dans la région en fonction du temps

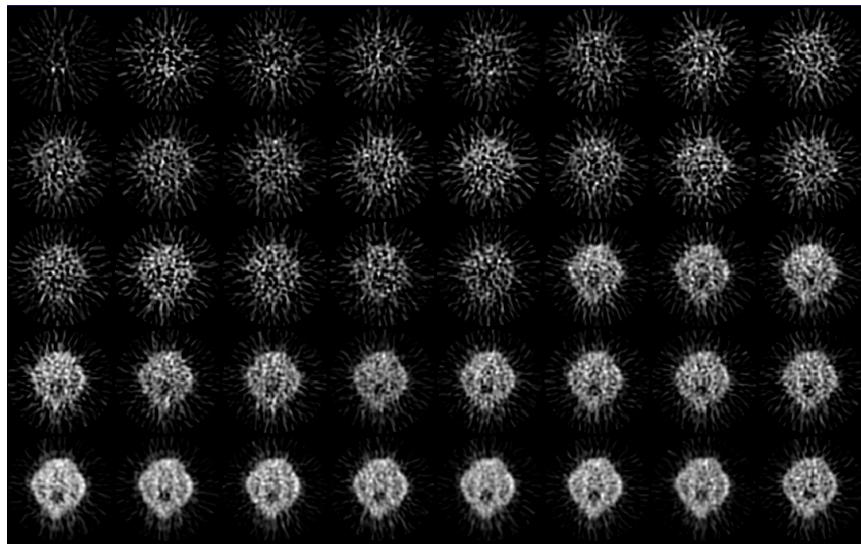


- Région 2D (tracée sur une image) : ROI
- Région 3D (tracée sur un volume d'images) : VOI

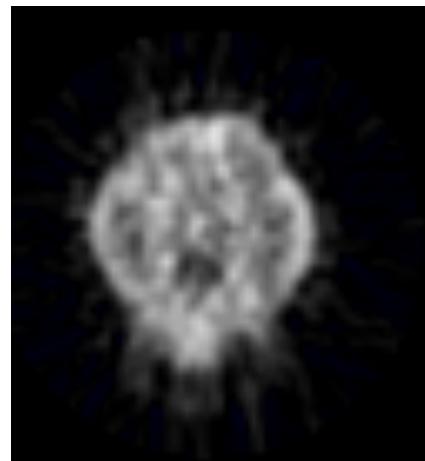
# Méthodes de tracé

---

- Manuel
  - sur une image bien choisie de la séquence



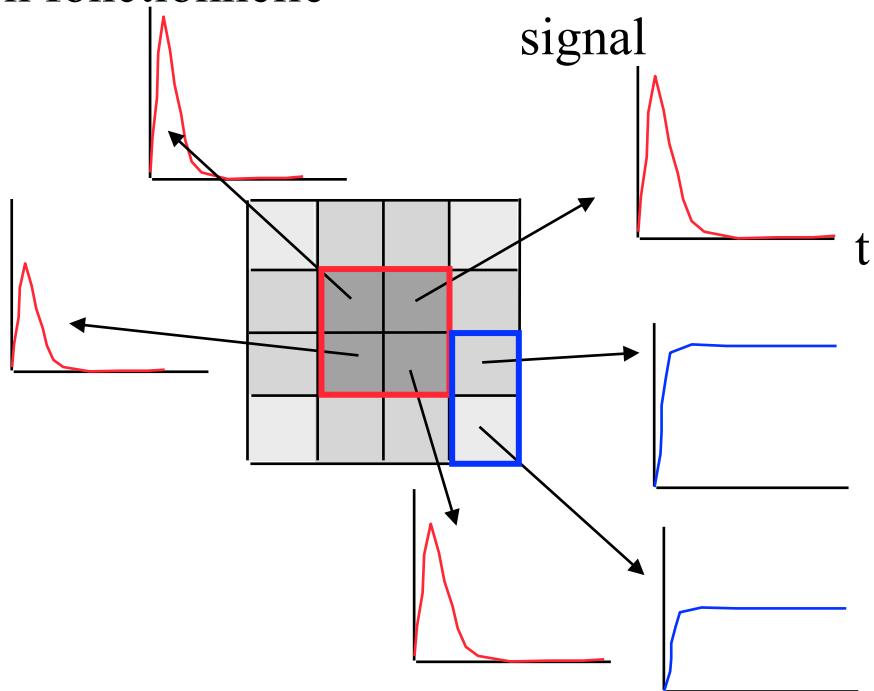
- ou sur l'image somme (dans le temps) de la séquence (ou d'une partie de la séquence)



- Subjectif
- Peu reproductible
- Fastidieux

# Méthodes de tracé

- Automatique ou supervisé (i.e. automatique avec assistance de l'opérateur)
  - Par des techniques de segmentation appliquées à une image de la séquence, ou à l'image somme de tout ou partie de la séquence (cf. cours segmentation)
  - Par des techniques de segmentation 2D + t ou 3D + t, intégrant l'information temporelle, en particulier des méthodes d'agrégation (clustering) : on parle de segmentation fonctionnelle



- Davantage reproductible
- Pallie à la faible résolution spatiale en Médecine Nucléaire
- Dépend de paramètres pas toujours faciles à déterminer

# Analyse quantitative : approche générale

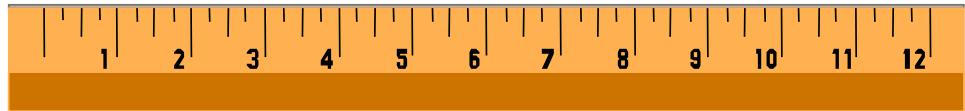
---



1. Obtenir des images quantitatives
2. S'assurer de la bonne correspondance spatiale des images : un pixel doit représenter une région fixe de l'espace
3. Mesurer l'évolution locale du signal
4. Caractériser cette évolution au moyen de paramètres présentant une interprétation physiologique

# Caractérisation de l'évolution locale du signal

---

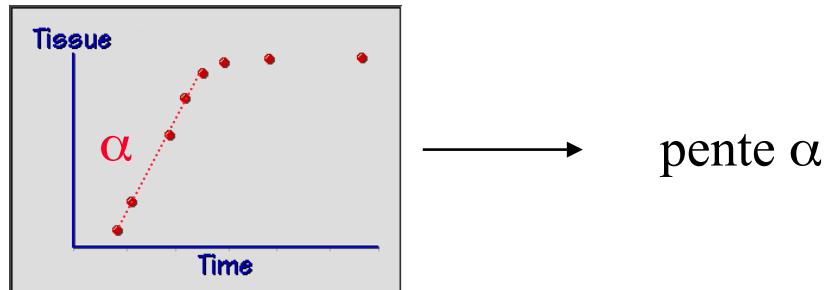


- Modélisation cinétique (e.g., compartimentale)
- Imagerie paramétrique
- Analyse multivariée

# Exploitation des courbes temporelles

- Modélisation cinétique

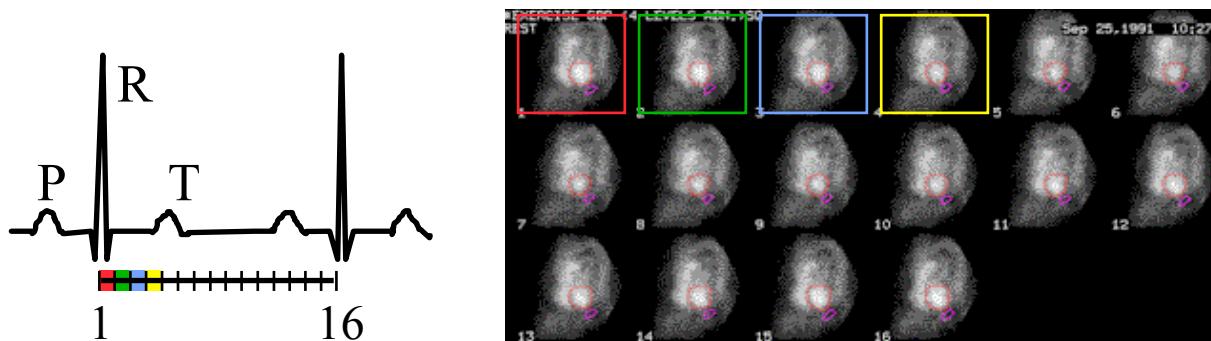
- extraction de paramètre(s) à partir d'une ou plusieurs courbes étant donné un modèle



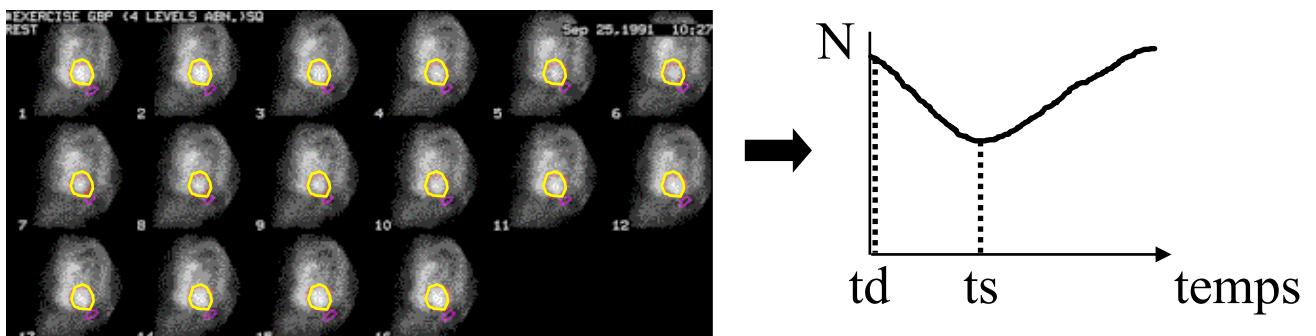
- préalable parfois nécessaire : filtrage des courbes
  - filtrage linéaire (dans l'espace image ou dans l'espace des fréquences)
  - filtrage non linéaire
  - ajustement (linéaire, exponentiel, spline, sinusoidal)

# Modélisation cinétique directe à partir d'une courbe

- Calcul d'une fraction d'éjection
  - acquisition (planaire ou SPECT) cœliaque synchronisée à l'ECG (gated blood pool)  
⇒ une séquence de P images couvrant le cycle cardiaque



- tracé d'une région d'intérêt englobant la cavité et calcul de la courbe activité-temps correspondante



- déduction de la fraction d'éjection définie par :

$$\text{Fraction d'éjection} = 100 * (N_{td} - N_{ts}) / N_{td}$$

$$\propto 100 * (V_{td} - V_{ts}) / V_{td}$$

- 1 séquence d'images  
⇒ une fraction d'éjection

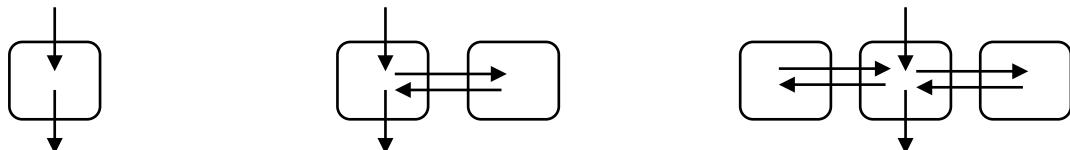
# Modélisation cinétique : analyse compartimentale

- Objectif

- calcul de la concentration régionale de traceur et des taux d'échanges entre différents compartiments physiologiques

- Méthode

- représentation simplifiée d'un système biologique au moyen d'un ensemble de compartiments présentant des interactions



- formulation des échanges entre les compartiments au moyen d'équations différentielles

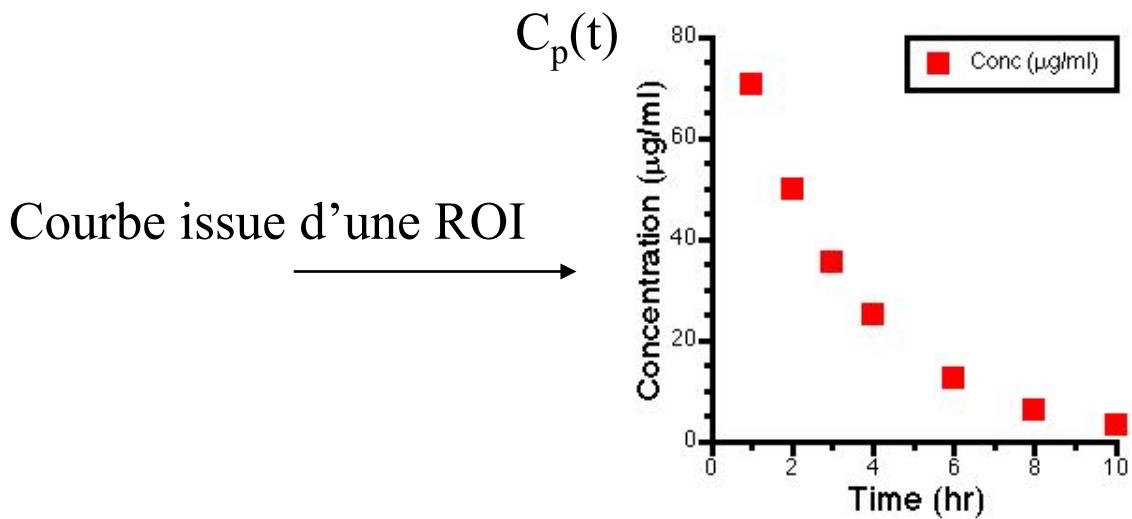
- $$- \frac{dC_p}{dt} = k_{el} \cdot C_p$$

- résolution des systèmes d'équations différentielles pour l'estimation de paramètres ayant une interprétation biologique

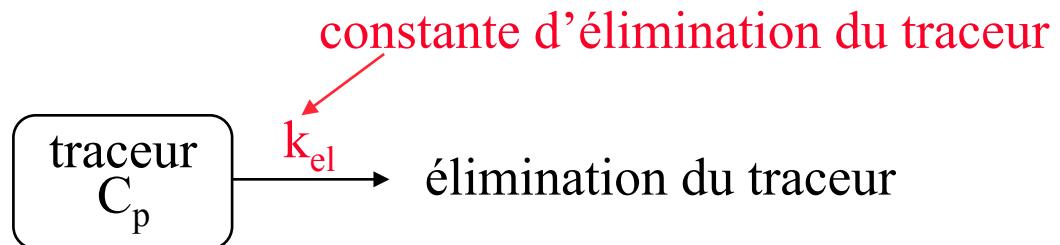
$$C_p^t = C_p^0 \exp (-k_{el} \cdot t)$$

↑                   ↑  
concentration régionale      constante  
à un instant t              d'élimination

# Analyse compartimentale : exemple 1



- Modèle linéaire à 1 compartiment



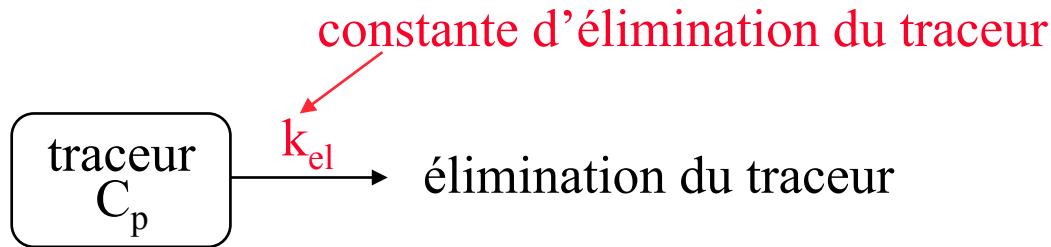
- Modèle linéaire
  - taux d'élimination du traceur proportionnel à la concentration du traceur

- Equation différentielle correspondante

$$V \cdot \frac{dC_p}{dt} = -k_{el} \cdot V \cdot C_p$$

- Problème : déterminer k<sub>el</sub> à partir des mesures

# Solution d'un modèle à 1 compartiment/1 paramètre



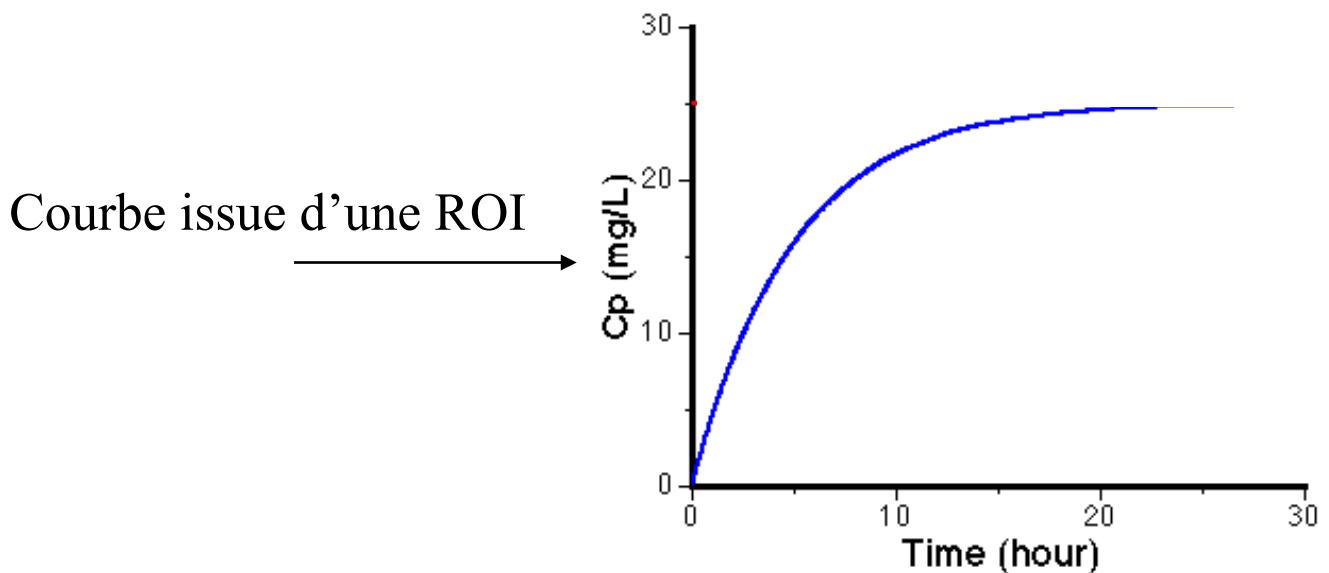
- Résolution de l'équation différentielle

$$\begin{aligned} \frac{dC_p}{dt} = -k_{el} \cdot C_p &\Leftrightarrow \frac{dC_p}{C_p} = -k_{el} \cdot dt \\ &\Leftrightarrow \int_{C_p(0)}^{C_p(t)} \frac{dC_p}{C_p} = \int_{t=0}^t -k_{el} \cdot dt \\ &\Leftrightarrow [\ln C_p(t)]_{C_p(0)}^{C_p(t)} = -k_{el} \cdot t \\ &\Leftrightarrow \ln [C_p(t)/C_0] = -k_{el} \cdot t \\ &\Leftrightarrow C_p(t) = C_0 \exp(-k_{el} \cdot t) \end{aligned}$$

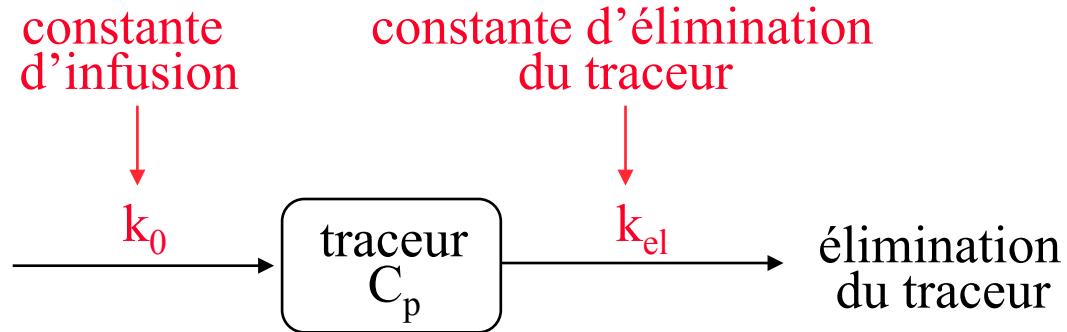
- Ajustement des mesures C<sub>p</sub>(t)  
⇒ constante d'élimination k<sub>el</sub>

- Exemple d'application : injection d'un bolus intraveineux du traceur

## Analyse compartimentale : exemple 2



- Modèle linéaire à 1 compartiment

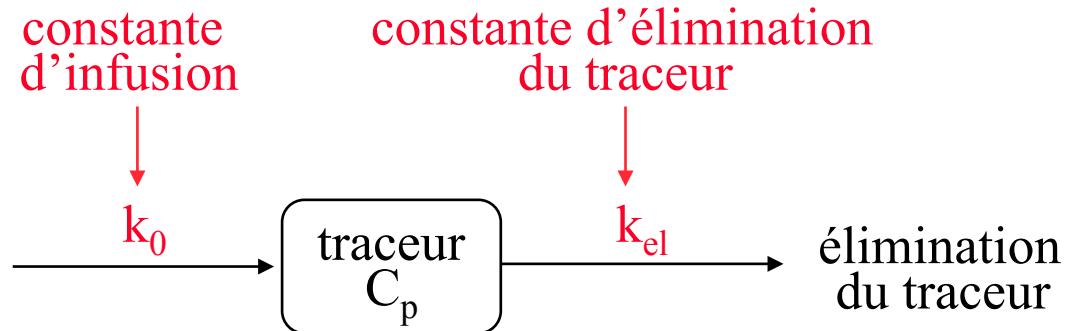


- Equation différentielle correspondante

$$V \cdot dC_p/dt = k_0 - V \cdot k_{el} \cdot C_p$$

- Problème : déterminer  $k_0$  et/ou  $k_{el}$  à partir des mesures

# Solution d'un modèle à 1 compartiment/2 paramètres



- Solution de l'équation différentielle

$$C_p = (k_0/V \cdot k_{el}) \cdot [1 - \exp(-k_{el} \cdot t)]$$

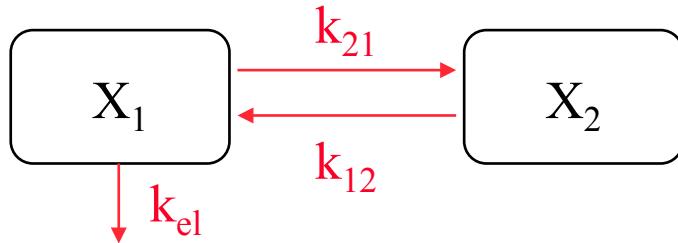
- Ajustement des mesures C<sub>p</sub>(t)
  - ⇒ constante d'infusion k<sub>0</sub>
  - ⇒ constante d'élimination k<sub>el</sub>

- Exemple d'application : injection intraveineuse continue du traceur et élimination du traceur

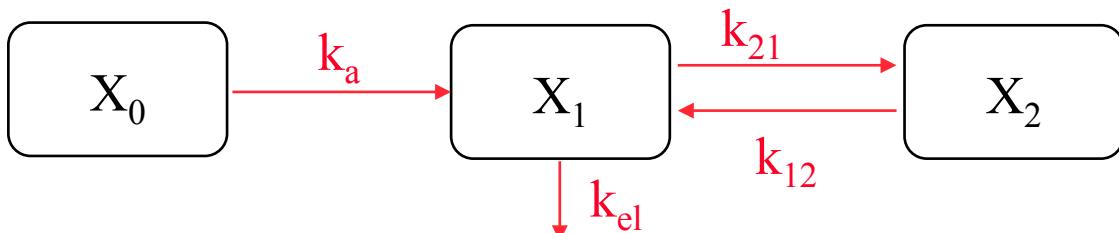
# Autres exemples de modèles compartimentaux

---

- Deux compartiments

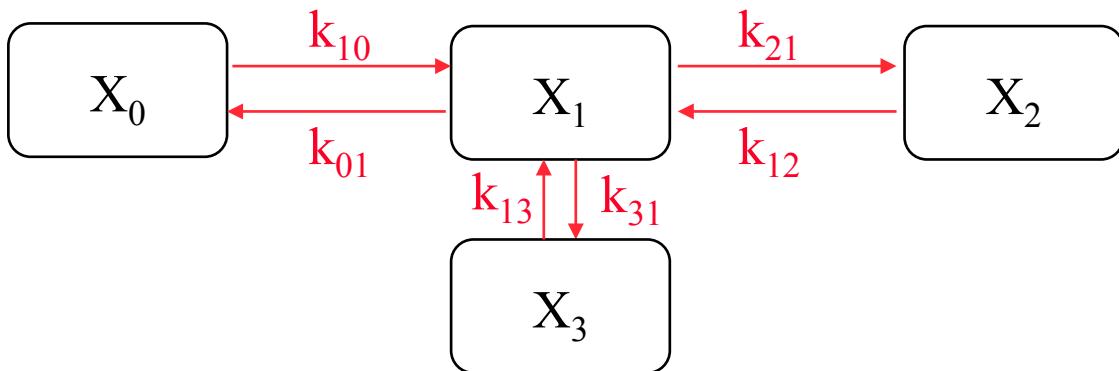


$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= k_{12} \cdot X_2 - k_{21} \cdot X_1 - k_{\text{el}} \cdot X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{21} \cdot X_1 - k_{12} \cdot X_2 \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} \frac{dX_0}{dt} &= -k_a \cdot X_0 \\ \frac{dX_1}{dt} &= k_a \cdot X_0 - k_{21} \cdot X_1 - k_{\text{el}} \cdot X_1 + k_{12} \cdot X_2 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{21} \cdot X_1 - k_{12} \cdot X_2 \end{aligned}$$

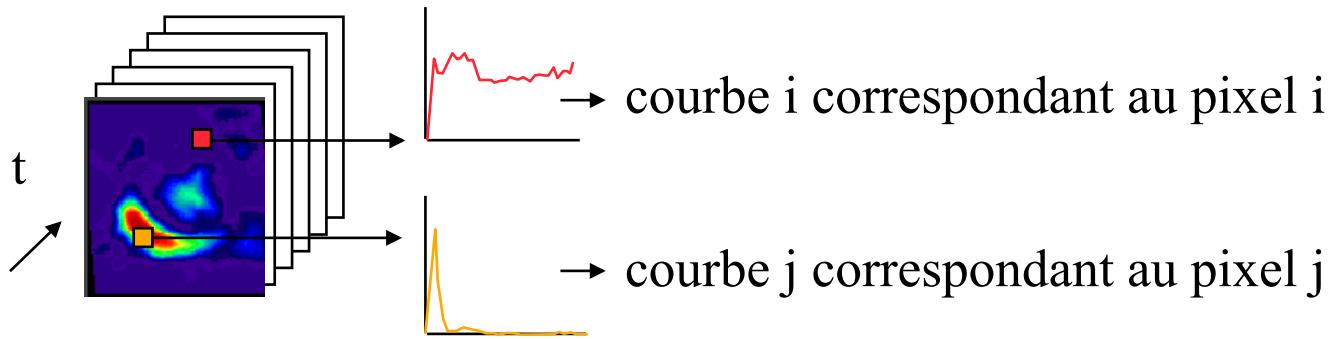
- Trois compartiments



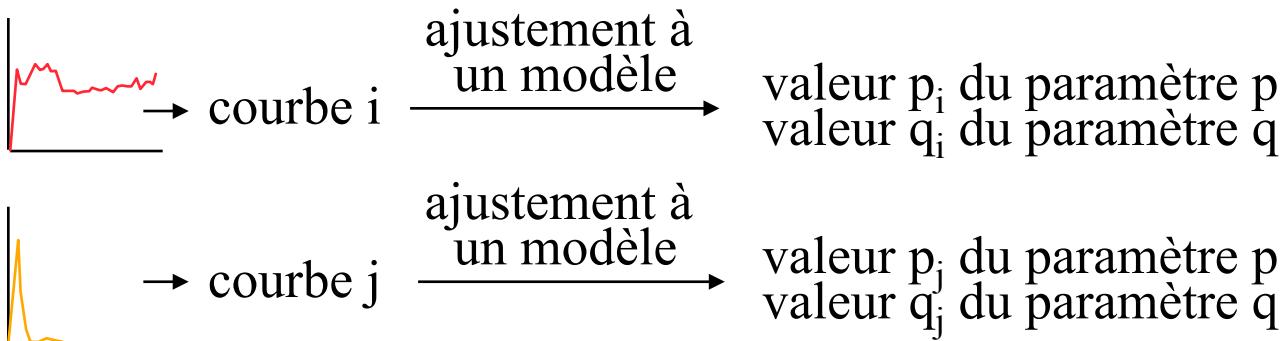
$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= k_{01} \cdot X_0 - k_{01} \cdot X_1 - k_{21} \cdot X_1 - k_{31} \cdot X_1 + k_{12} \cdot X_2 + k_{13} \cdot X_3 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{21} \cdot X_1 - k_{12} \cdot X_2 \\ \frac{dX_3}{dt} &= k_{31} \cdot X_1 - k_{13} \cdot X_3 \end{aligned}$$

# Imagerie paramétrique : principe

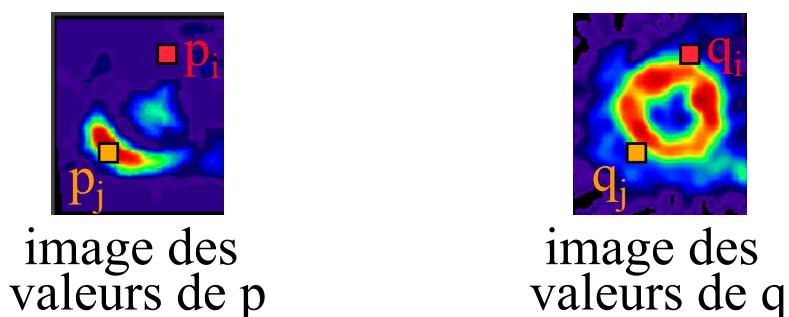
- Analyse indépendante des courbes temporelles associées à chaque pixel



- Pour chaque courbe, modélisation cinétique et détermination d'un ou plusieurs paramètres caractérisant la cinétique

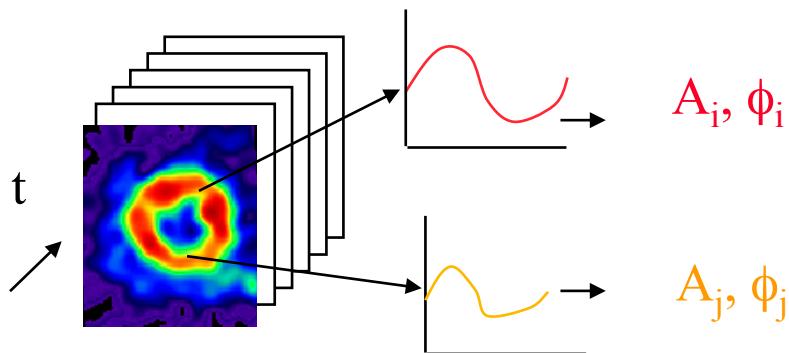


- Représentation de la distribution spatiale des valeurs de chaque paramètre sous forme d'images  
⇒ images paramétriques

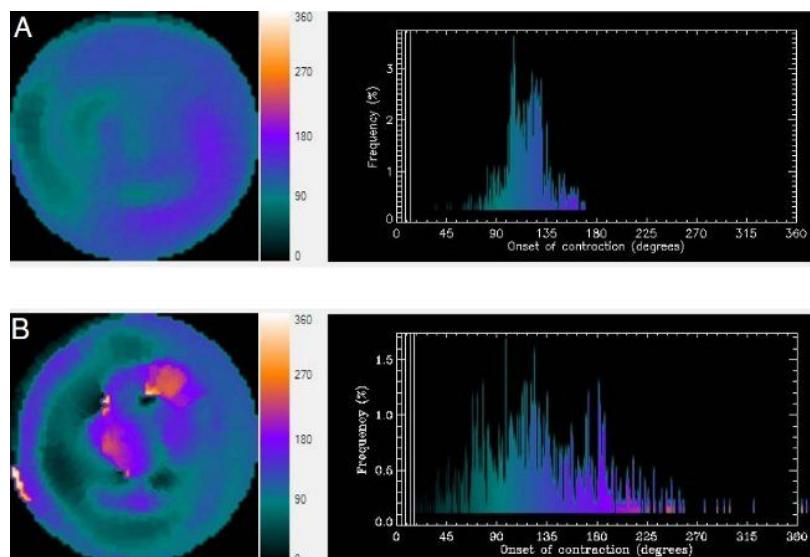


# Exemple : analyse de phase en imagerie cardiaque

- Série d'images synchronisées à l'ECG

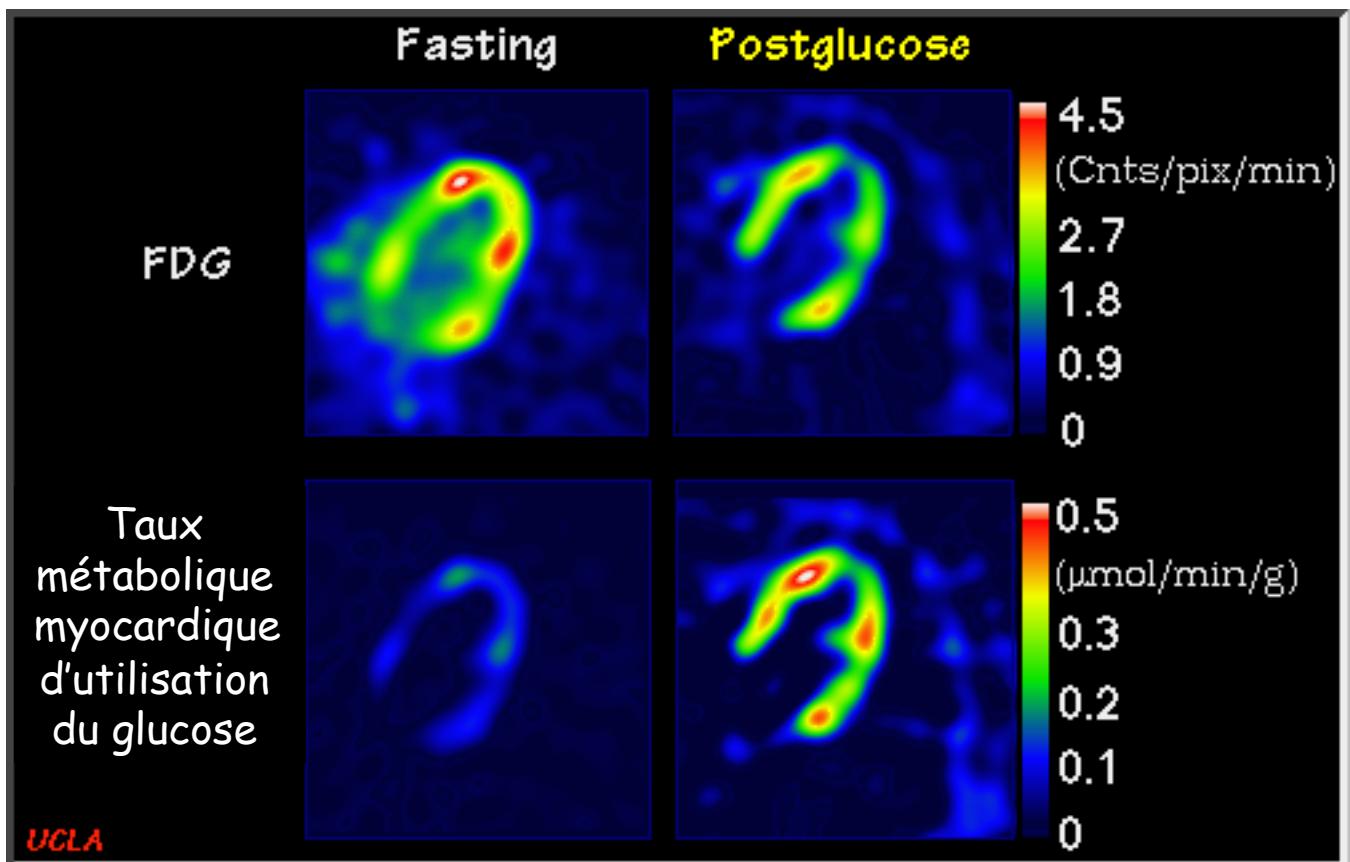


- Ajustement de chaque courbe par une fonction sinusoïdale, caractérisée par 2 paramètres : amplitude  $A$  et phase  $\phi$
- Représentation de l'image d'amplitude et de l'image de phase
  - ⇒ images paramétriques
- Approche puissante pour visualiser les anomalies de contraction (sur l'image de phase) au moyen d'une échelle de couleur adaptée



## Autre exemple

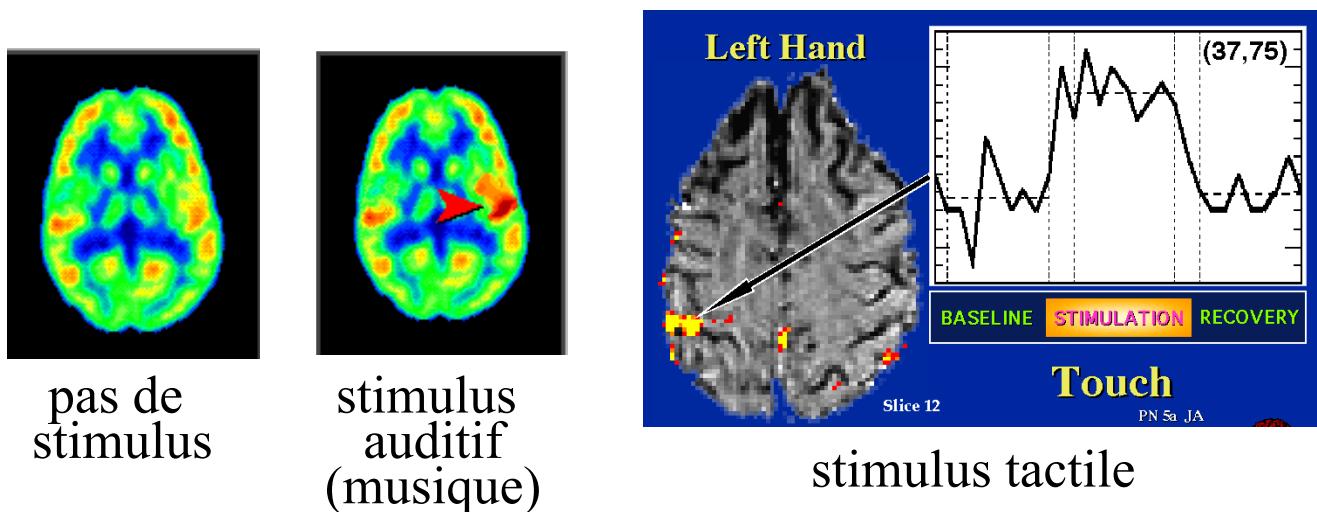
- PET myocardique



- ⇒ conversion des valeurs de concentration du radiotraceur en paramètre physiologique pertinent
- ⇒ gain informatif

# Statistical parametric mapping (SPM) : introduction

- Imagerie paramétrique, développée essentiellement dans le contexte de l'imagerie cérébrale (SPECT/PET et IRM fonctionnelle)



- Modèle a priori de la réponse neurophysiologique : modèle linéaire général
  - ⇒ détermination d'une matrice décrivant les signaux attendus en réponse au *paradigme* fonctionnel mis en œuvre (matrice explicative)
- Ajustement du modèle
  - ⇒ détermination des régions contribuant à chaque signal réponse attendu
- Inférence statistique régionale possible  
Hypothèse testée :  
 $H_0$  : région X significativement activée par le stimulus ?

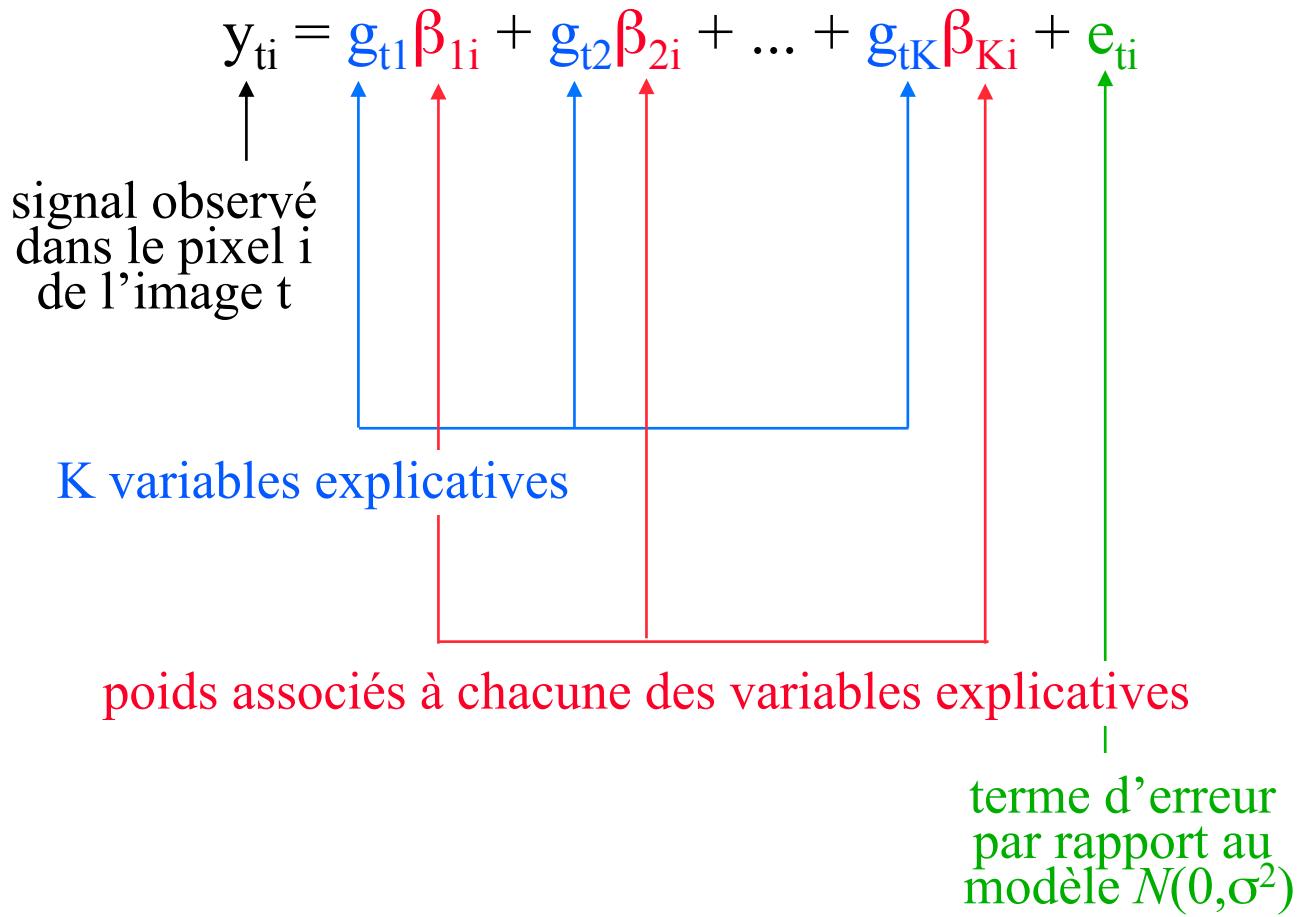
# Statistical parametric mapping ???

---

- Statistic
  - Les valeurs représentées dans les images paramétriques sont des valeurs de statistique (ou de valeurs de p)
  - Une statistique est une variable aléatoire fonction d'un échantillon (un ensemble de valeurs) dont la distribution statistique est connue sous certaines hypothèses
  - Chaque valeur des images paramétriques est fonction de la probabilité qu'à le pixel considéré à suivre (ou à ne pas suivre) le modèle considéré
- Parametric
  - La méthode suppose un modèle paramétrique des cinétiques suivies par les différents pixels, c'est-à-dire qu'elle suppose que ces cinétiques suivent une fonction caractérisée par certains paramètres
  - Il faut donc avoir une idée a priori assez forte concernant la cinétique suivie par les régions d'intérêt
- Mapping
  - On obtient des images de paramètres (paramètre = valeur du test statistique), donc une cartographie

# SPM : modèle linéaire général

---



- Notation matricielle

$$Y = G \cdot \beta + E$$

↑  
matrice des observations (T,I)

↑  
matrice explicative (T,K)

↑  
matrice inconnue des contributions à chacune des K réponses attendues (K,I)

↑  
matrice erreur (T,I)

# SPM : modèle linéaire général

---

$$\mathbf{Y} = \mathbf{G} \cdot \boldsymbol{\beta} + \mathbf{E}$$

↑                      ↑                      ↑                      ↑  
matrice des      matrice      matrice  
observations    explicative    erreur  
(T,I)            (T,K)        (T,I)  
  
**matrice inconnue des contributions à  
chacune des K réponses attendues  
(K,I)**

- La matrice explicative décrit ce qu'on attend (la forme des signaux attendus).
- La matrice  $\boldsymbol{\beta}$  donne, indique, dans chaque pixel, si le signal attendu est présent et dans quel proportion.

On connaît  $\mathbf{G}$  et on détermine  $\boldsymbol{\beta}$ .

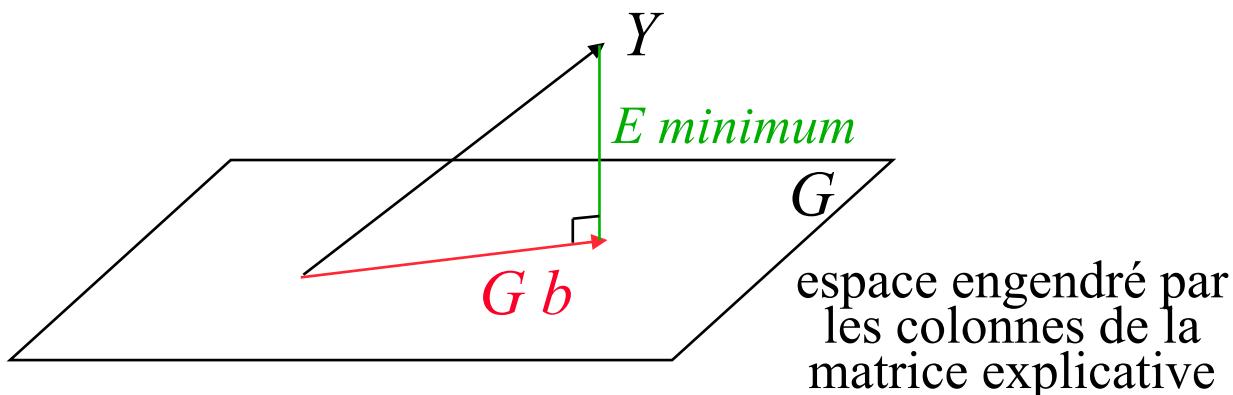
# SPM : solution du modèle linéaire général

$$Y = G \cdot \beta + E$$

- Solution générale des moindres carrés d'un système d'équations linéaires

Car  $G$  n'est pas une matrice carrée  $\rightarrow G^T Y = (G^T G) b$

$$(G^T G)^{-1} G^T Y = (G^T G)^{-1} (G^T G) b$$
$$((G^T G)^{-1} G^T) Y = b$$

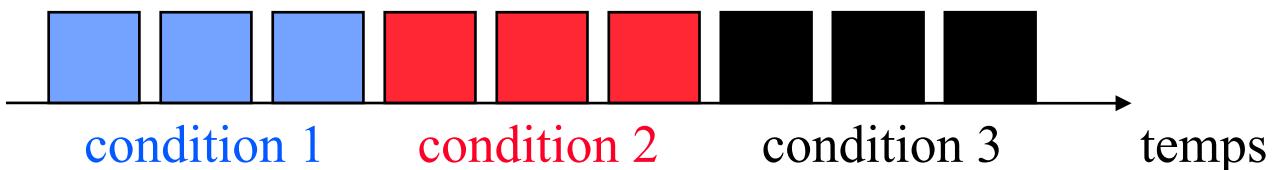


- Spécificité de SPM : choix de la matrice explicative  $G$ 
  - ⇒ fonction des a priori sur le phénomène étudié
  - ⇒ tous les effets présents (recherchés ou non recherchés) doivent être représentés dans la matrice explicative

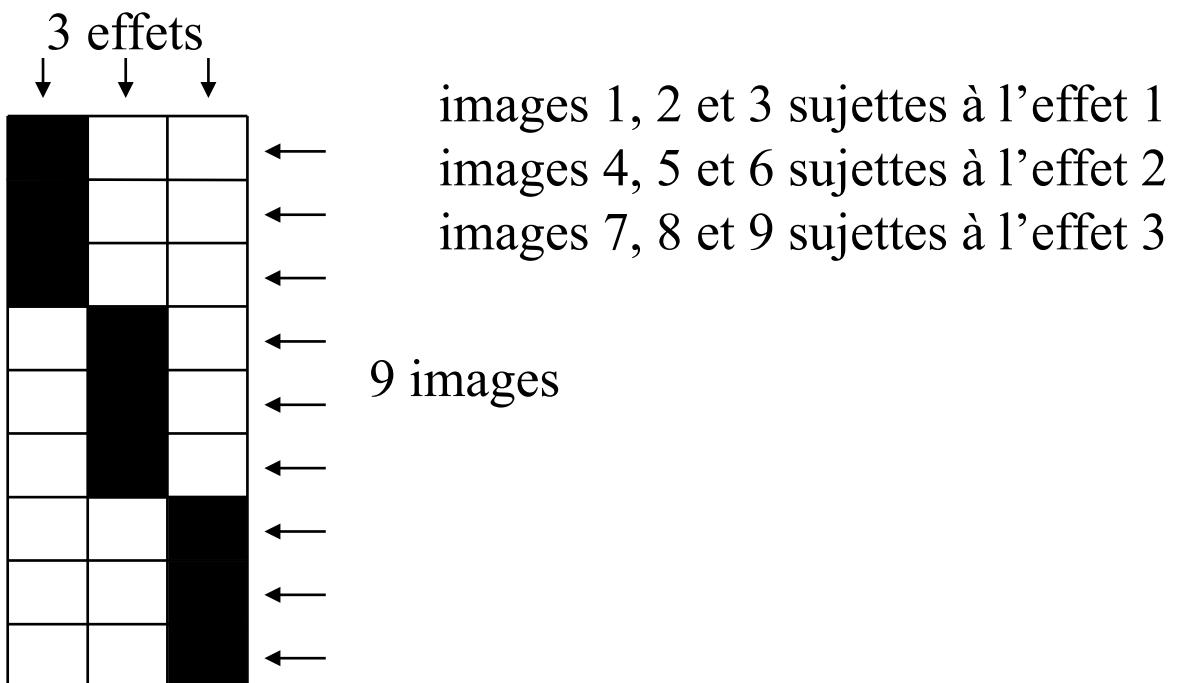
# SPM : choix de la matrice réponse G

$$Y = G \cdot \beta + E$$

- Exemple : séquence de 9 images correspondant à 3 images consécutives acquises dans 3 conditions différentes chez un même sujet



⇒ matrice explicative correspondante



# SPM : résolution

---

$$Y = G \cdot \beta + E$$

- Ecriture de la matrice explicative

$$y_{ti} = g_{t1}\beta_{1i} + g_{t2}\beta_{2i} + g_{t3}\beta_{3i} + e_{ti}$$

k=1    2    3

↓

	$y_{1i} = \beta_{1i} + e_{1i}$
	$y_{2i} = \beta_{1i} + e_{2i}$
	$y_{3i} = \beta_{1i} + e_{3i}$
	$y_{4i} = \beta_{2i} + e_{4i}$
	$y_{5i} = \beta_{2i} + e_{5i}$
	$y_{6i} = \beta_{2i} + e_{6i}$
	$y_{7i} = \beta_{3i} + e_{7i}$
	$y_{8i} = \beta_{3i} + e_{8i}$
	$y_{9i} = \beta_{3i} + e_{9i}$

- Solution des moindres carrés :  $\mathbf{b} = ((G^T G)^{-1} G^T) Y$ 
  - ⇒ ensemble des  $\beta_{ki} \Rightarrow 3$  images paramétriques  $\beta_k$
  - image paramétrique 1 = signal corrélé avec la réalisation de la condition 1
  - image paramétrique 2 = signal corrélé avec la réalisation de la condition 2
  - image paramétrique 3 = signal corrélé avec la réalisation de la condition 3

# Images paramétriques et tests statistiques

---

- Terminologie

- hypothèse nulle  $H_0$  : affirmation hypothétique à tester
- hypothèse alternative  $H_1$  : affirmation acceptée si  $H_0$  est rejetée
- niveau de signification  $\alpha$  : probabilité qu'une hypothèse nulle valide soit rejetée
- valeur de  $p$  : « p-value » : probabilité d'obtenir une statistique de test plus extrême que celle obtenue si  $H_0$  est vraie
- vecteur contraste  $c_k$  : vecteur tel que  $\sum_k c_k = 0$
- inférence statistique : le fait de tirer des conclusions sur les caractéristiques d'un échantillon à partir des observations faites sur l'échantillon

# SPM et inférence statistique : principe

- Création d'une image test

- image test = image d'une statistique dont la distribution est connue sous l'hypothèse nulle  $H_0$
- image test = image fonction des images paramétriques  $\beta_k$  solutions de SPM, définie au moyen d'un vecteur contraste  $c_k$ , avec  $\sum_k c_k = 0$

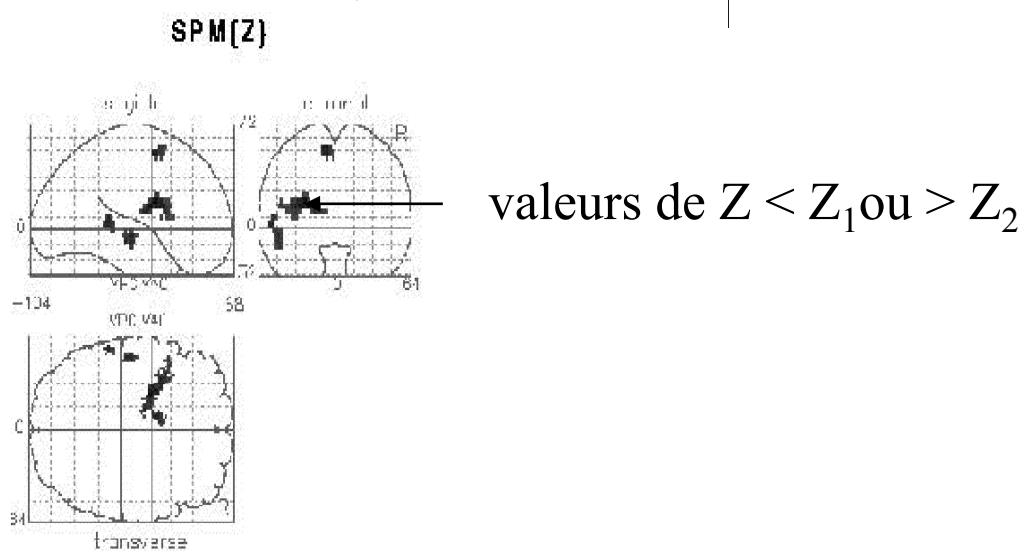
e.g., image test = image de valeurs du test t de Student  
image test = image de valeurs du test Z

- Si hypothèse nulle vérifiée dans le pixel i de l'image test

$$\Leftrightarrow t_1 \leq t_i \leq t_2 \quad \text{ou } Z_1 \leq Z_i \leq Z_2$$

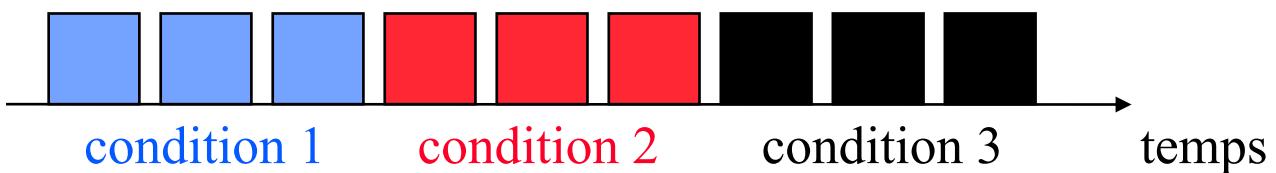
- Seuillage de l'image test de sorte que seuls, les pixels pour lesquels l'hypothèse  $H_0$  est rejetée soient conservés

- correction des effets de comparaison multiples (i.e. correction de Bonferroni)

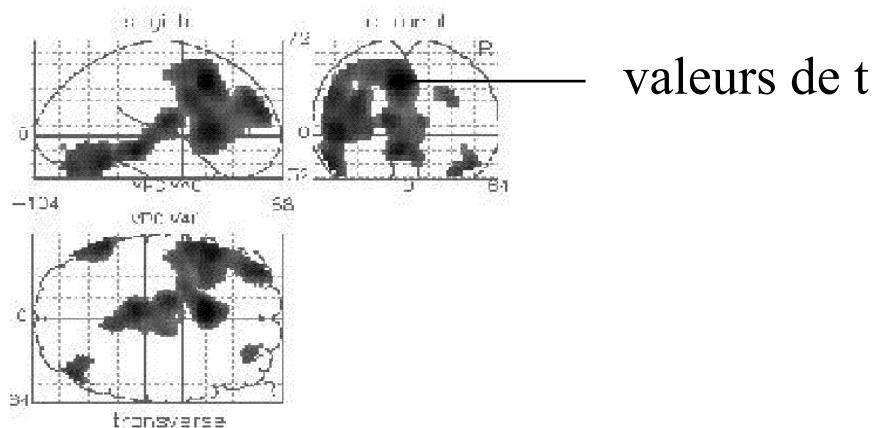


# SPM et inférence statistique : exemple

- Séquence de 9 images correspondant à 3 images consécutives acquises dans 3 conditions différentes chez un même sujet



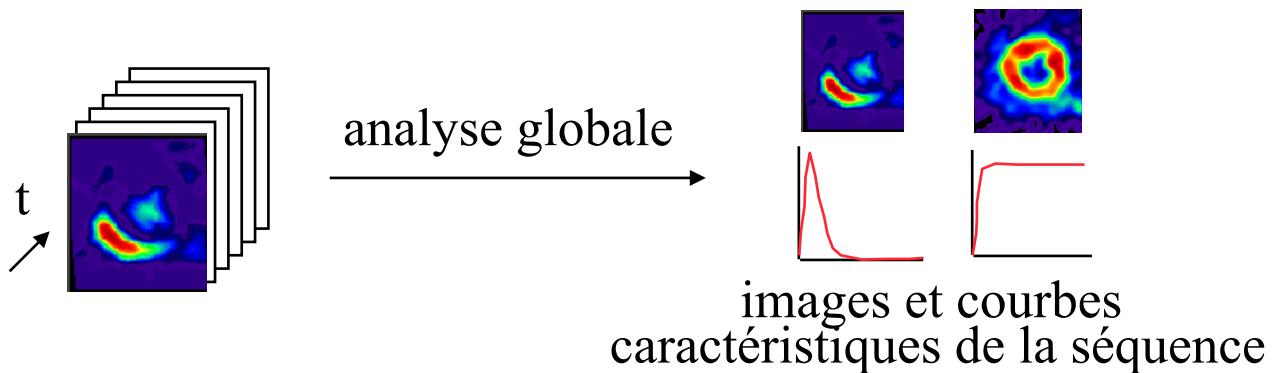
- $H_0$  : la réponse à la condition 2 est identique à la réponse à la condition 1
  - ⇒ image test  $t_i \sim (\beta_{1i} - \beta_{2i}) \Leftrightarrow c = (1, -1)$
  - ⇒ sous  $H_0$ , pixels de l'image test  $\sim$  distribution t de Student
- Si hypothèse nulle vérifiée dans le pixel i de l'image test
  - ⇒  $t_1 \leq t_i \leq t_2$  pour  $\alpha = 5\%$
- Seuillage de l'image paramétrique de sorte que seules, les pixels pour lesquels  $t < t_1$  ou  $t > t_2$  sont conservés
  - ⇒ image des régions pour lesquelles  $H_0$  est rejetée



# Exploitation des courbes temporelles

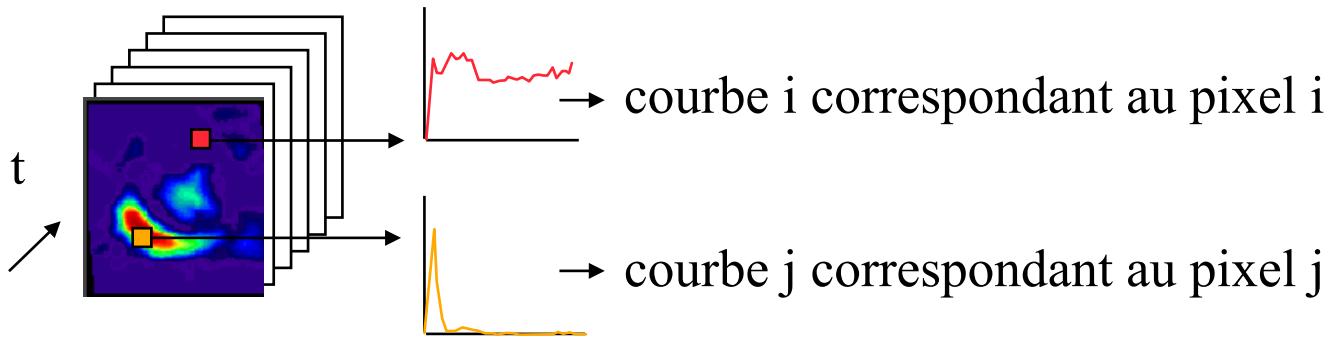
- Analyse multivariée

- analyse simultanée de l'ensemble des N courbes associées aux N pixels

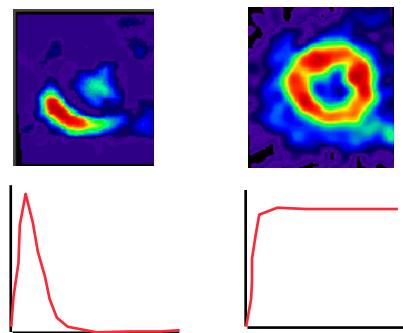


# Analyse multivariée : principe

- Analyse simultanée des courbes temporelles associées à chaque pixel



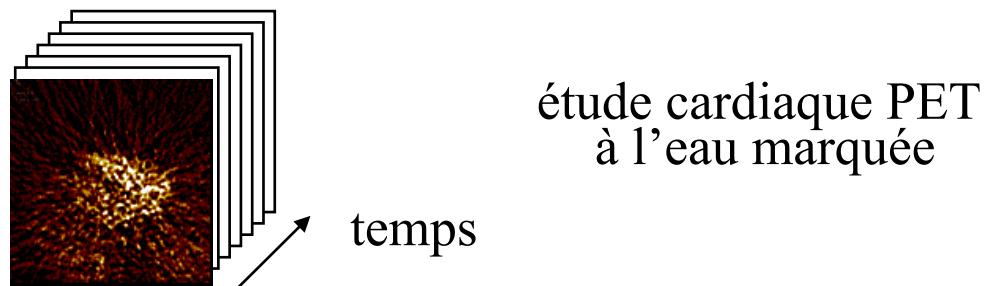
- Pas de modèle cinétique a priori
  - ⇒ estimation d'images et de cinétiques représentatives du contenu de la séquence d'images à partir des données (data driven approach)



- Plusieurs approches possibles
  - analyse factorielle des séquences d'images médicales (AFSIM)
  - analyse en composantes principales
  - analyse en composantes indépendantes
  - analyse multivariée de la covariance

# AFSIM : principe

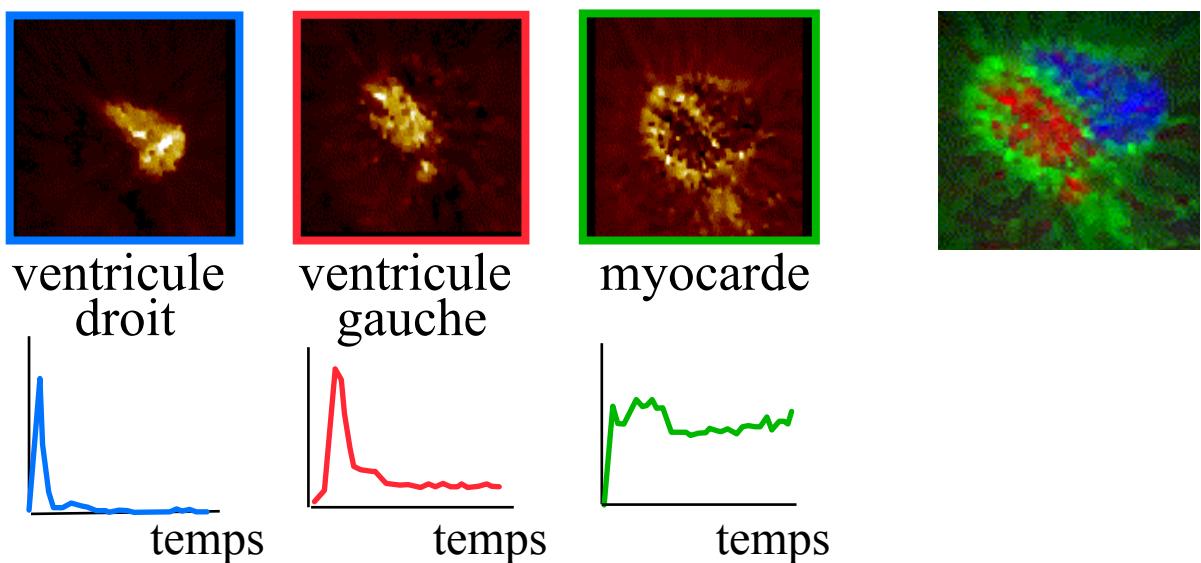
- Séquence temporelle de P images



- Connaissances a priori

- nombre approximatif de compartiments physiologiques
- positivité du signal dans chaque compartiment
- connaissances optionnelles :
  - e.g., régions dans lesquelles certains compartiments sont absents
  - forme grossière d'une ou plusieurs cinétiques (cinétique croissante, constante, ...)

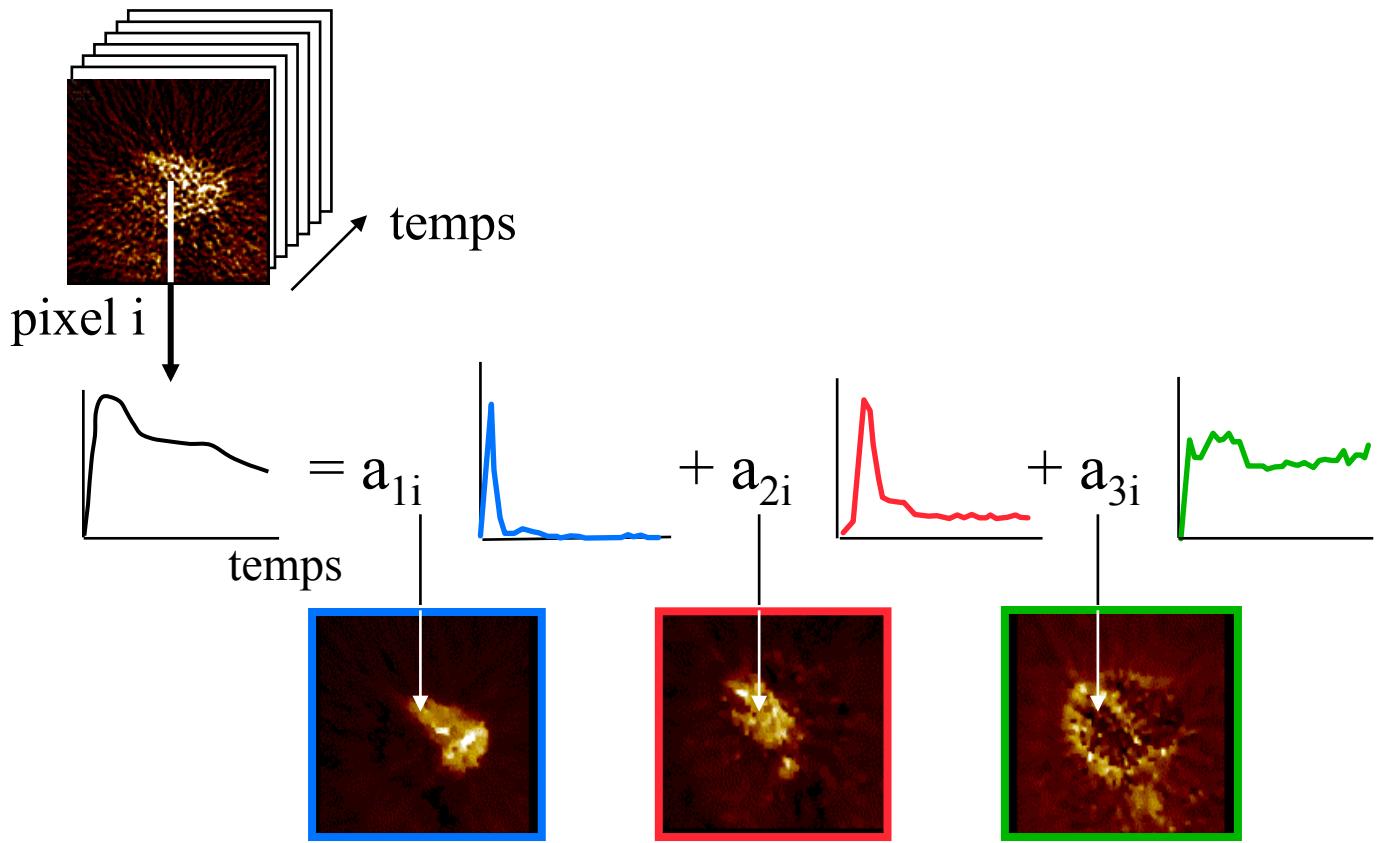
⇒ résumé des informations sous-jacentes à la séquence par un petit nombre d'images et de cinétiques associées



# AFSIM : modèle

---

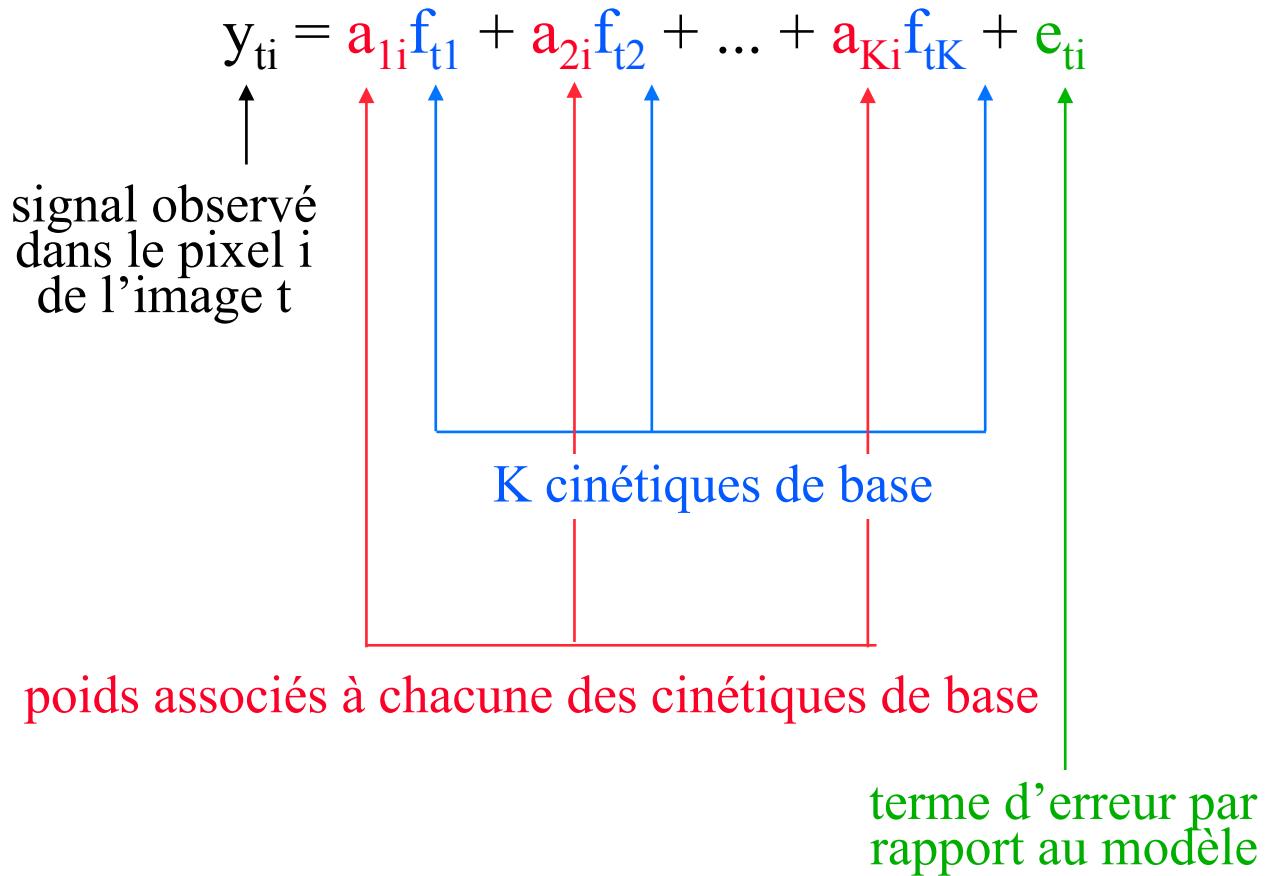
$$y_{ti} = a_{1i}f_{t1} + a_{2i}f_{t2} + \dots + a_{Ki}f_{tK} + e_{ti}$$



- Courbe temporelle associée à chaque pixel = combinaison linéaire d'un petit nombre  $K$  de cinétiques de base  $f_k$  (facteurs)
- Cinétiques de base (facteurs) communes à tous les pixels
- Dans chaque pixel, contributions spécifiques des cinétiques de base données par les coefficients  $a_{ki}$
- Image des coefficients  $a_{ki}$   $\Leftrightarrow$  image factorielle  $k$  associée à la cinétique de base  $k$

# AFSIM : modèle et notations

---



- Notation matricielle

$$\mathbf{Y} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{A} + \mathbf{E}$$

Annotations for matrix notation:

- matrice des observations (T,I)** (observation matrix (T,I)) points to  $\mathbf{Y}$ .
- matrice des facteurs (T,K)** (factor matrix (T,K)) points to  $\mathbf{F}$ .
- matrice erreur (T,I)** (error matrix (T,I)) points to  $\mathbf{E}$ .
- matrice des images factorielles (K,I)** (factorial image matrix (K,I)) points to  $\mathbf{A}$ .

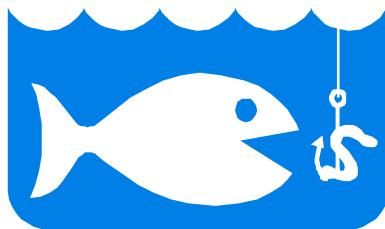
# AFSIM : exemple de résolution du modèle

---

$$Y = F \cdot A + E$$

↑                           ↑                           ↑  
matrice des               matrices inconnues  
observations           à estimer  
connue

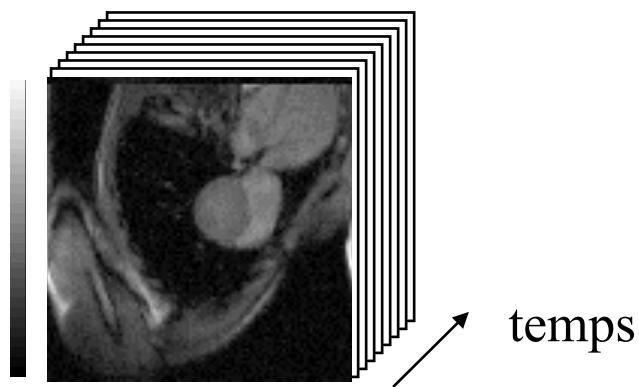
- Deux étapes :
  - estimation de E  
⇒ analyse orthogonale exploitant les connaissances relatives aux propriétés statistiques de Y (Poisson, Gauss)



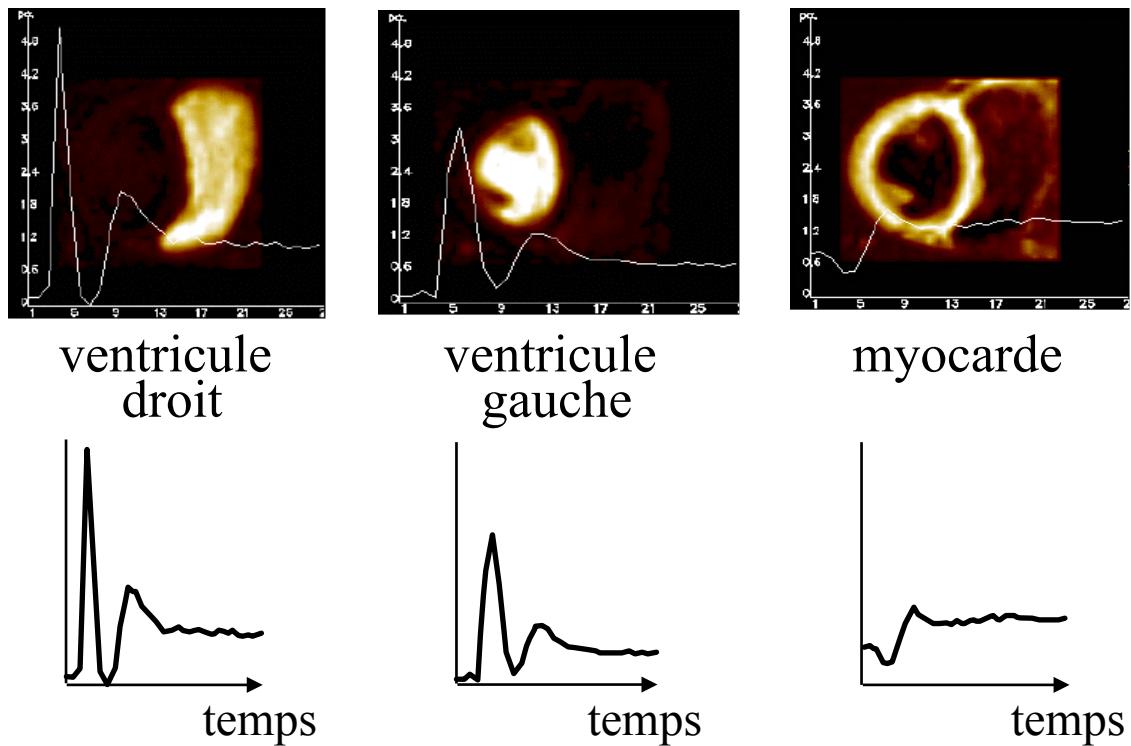
- estimation conjointe de F et A  
⇒ analyse oblique exploitant des connaissances a priori relatives à F et A, e.g. :
  - positivité des courbes  $f_{tk} \geq 0$
  - positivité des images factorielles  $a_{ki} \geq 0$
  - fonction  $f_k$  monotone croissante
  - etc.

# AFSIM : exemple en IRM

- Examen cardiaque



- Connaissances a priori
    - positivité des images factorielles et des cinétiques associées
- ⇒ résumé des informations sous-jacentes à la séquence :



# AFSIM : autre approche de résolution

$$y_{ti} = a_{1i}f_{t1} + a_{2i}f_{t2} + \dots + a_{Ki}f_{tK} + e_{ti}$$

Par minimisation de

$$\|Y - F \cdot A\| + h(F, A)$$



Écart entre  
le modèle et  
les données



Formulation des a priori  
sur la solution (A et F)

Quelque soit le modèle de résolution, importance des a priori pour tendre vers une solution unique interprétable physiologiquement

# Discussion : caractéristiques des approches

---

- Approches recensées :
  - modélisation cinétique  
directe  
compartimentale
  - imagerie paramétrique  
directe  
SPM
  - analyse multivariée  
AFSIM
- Caractéristiques
  - approches régionales et locales
  - approches univariées et multivariées
  - connaissances a priori requises
  - reproductibilité
  - complexité
  - disponibilité



# Approches régionales et locales

---

- Approches régionales : caractérisation de cinétiques relatives à toute une région
  - modélisation cinétique directe
  - modélisation cinétique compartimentale
    - ⇒ moins sensibles au bruit (moyennage du signal dans une région)
    - ⇒ résultat dépendant du choix des régions, donc potentiellement de l'utilisateur ⇒ problème de reproductibilité
    - ⇒ ne traitent pas de la superposition de compartiments dans une région, i.e., suppose qu'une région contient exclusivement le signal correspondant à un compartiment ⇒ ne traitent pas des effets de volume partiel
- Approches locales : caractérisation des cinétiques mesurées dans chaque pixel
  - imagerie paramétrique directe
  - SPM
  - AFSIM
    - ⇒ SPM et AFSIM traitent de la superposition de compartiments dans un pixel
    - ⇒ quantification à haute résolution spatiale

# Approches univariées et multivariées

---

- Approches univariées : analyse indépendante de chaque cinétique
  - modélisation cinétique directe
  - modélisation cinétique compartimentale
  - imagerie paramétrique directe
  - SPM
  - ⇒ n'exploitent pas les corrélations entre les cinétiques ni la complémentarité des informations fournies par les différentes cinétiques
  - ⇒ plus sensibles au bruit (cohérence spatiale non assurée)
  - ⇒ permettent de mettre en évidence des effets très marginaux et faiblement représentés dans l'ensemble des cinétiques
  
- Approches multivariées : analyse simultanée de l'ensemble des cinétiques d'intérêt
  - AFSIM
  - ⇒ modélisation possible des corrélations entre cinétiques locales
  - ⇒ exploite les ressemblances entre cinétiques présentes dans les images

# Connaissances a priori requises

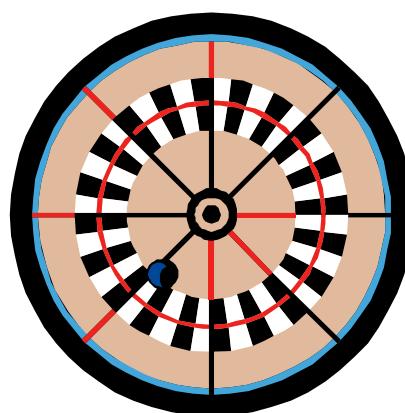
---

- Peu
    - modélisation cinétique directe
    - imagerie paramétrique directe
      - ⇒ modèle grossier parfois suffisant (e.g., temps du max de la courbe)
    - AFSIM
      - ⇒ a priori triviaux parfois suffisants (e.g., positivité des cinétiques de base et des images factorielles)
      - ⇒ possible mise en évidence d'effets inattendus
  - Beaucoup
    - modélisation cinétique compartimentale
      - ⇒ nécessité de formuler précisément un modèle physiologique sous forme compartimentale
    - SPM
      - ⇒ nécessité de formuler précisément et de façon exhaustive un modèle explicatif des données mesurées
- ⇒ résultats fortement dépendants de la pertinence du modèle
- ⇒ seuls, les effets attendus peuvent être mis en évidence

# Reproductibilité des approches

---

- Peu reproductibles
  - modélisation cinétique directe ou compartimentale si le tracé des régions d'intérêt est manuel
    - ⇒ variabilité intra et inter observateurs potentiellement grande
- Très reproductibles
  - imagerie paramétrique directe
    - ⇒ résultats entièrement spécifiés par le modèle paramétrique
  - SPM
    - ⇒ résultats entièrement spécifiés par le modèle de matrice explicative et la définition du contraste en cas d'inférence statistique
  - AFSIM
    - ⇒ nécessité d'introduire suffisamment de contraintes pour tendre vers une unicité de la solution et avoir ainsi des résultats reproductibles



# Complexité des approches

---



- Simples
  - modélisation cinétique directe
  - imagerie paramétrique directe
  - ⇒ complexité entièrement déterminée par la complexité du modèle cinétique
- Apprentissage nécessaire
  - modélisation cinétique compartimentale
  - SPM
  - AFSIM
  - ⇒ nécessaire apprentissage pour une bonne maîtrise des approches et une exploitation optimale de leurs potentialités

# Disponibilité des méthodes

---

- Logiciels répandus ou méthodes aisément programmables
  - modélisation cinétique directe
  - imagerie paramétrique directe
    - ⇒ complexité du programme entièrement déterminée par la complexité du modèle cinétique
    - ⇒ routine d'ajustement souvent nécessaire
- Logiciels spécialisés
  - modélisation cinétique compartimentale
    - ⇒ e.g., <http://www.pmod.com>
  - SPM
    - ⇒ e.g., <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
  - AFSIM
    - ⇒ e.g., <http://www.apteryx.fr/pixies>



# Application des méthodes

---

- Travaux les plus sophistiqués en médecine nucléaire SPECT et PET (méthodes pionnières d'imagerie fonctionnelle)
  - modélisation cinétique directe (e.g., calcul de la fraction d'éjection en imagerie cardiaque)
  - imagerie paramétrique directe (e.g., imagerie cardiaque, rénale)
  - modélisation cinétique compartimentale (e.g., PET, ou SPECT imagerie hépatique)
  - SPM (PET ou SPECT cérébral)
  - AFSIM (PET et SPECT cardiaque, SPECT rénal ou hépatique)
- Travaux abondants en IRM fonctionnelle cérébrale
  - SPM
  - analyses multivariées (type AFSIM)
- Travaux débutants dans les autres modalités (émergentes) d'imagerie fonctionnelle
  - ⇒ difficulté pour obtenir des images quantitatives e.g., tomodensitométrie avec produit de contraste : non linéarité entre intensité du signal mesuré et concentration du produit de contraste
  - ⇒ prépondérance de l'analyse visuelle des séquences d'images

# Quelle méthode choisir ?

---



- Pour un problème donné et quelle que soit la modalité, étudier d'abord la littérature en SPECT et en PET ...  
voire IRM fonctionnelle

# Remerciements

---

# Remerciements

---

Ce cours a été réalisé notamment grâce aux contributions de :

- *M. Di Paola, U494 INSERM, Paris*
- *F. Frouin, U678 INSERM, Paris*
- *M. Janier, CERMEP, Lyon*
- *P. Merlet, SHFJ, Orsay*
- *D. Revel, CERMEP, Lyon*
- *<http://www.crump.ucla.edu/lpp/lpphome.html>*
- *<http://gaps.cpb.uokhsc.edu/gaps/pkbio/pkbio.html>*
- *<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>*
- *<http://www.fmri.org/fMRI.htm>*

# TD

---

6 images acquises dans le temps

1	0.5	0.5	0	0
1	0.5	0.5	0	0
1	0.5	0.5	0.5	0.5
1.5	1	0.5	0.5	0.5
1.5	1.5	1	1	1

Image 1 : [0-30s]

10	6	7	3	4
10	6	7	3	3
10	6	7	7	7
15	10	6	6	6
15	15	10	10	10

Image 2 : [30-60s]

2	3	5	6	8
2	3	5	6	6
2	3	5	5	5
3	2	3	3	3
3	3	2	2	2

Image 3 : [1-2 min]

1	3	5.5	7.5	10
1	3	5.5	7.5	7.5
1	3	5.5	5.5	5.5
1.5	1	3	3	3
1.5	1.5	1	1	1

Image 4 : [2-4 min]  
min]

0	3	6	9	12
0	3	6	9	9
0	3	6	6	6
0	0	3	3	3
0	0	0	0	0

Image 5 : [4-8 min]

0	3	6	9	12
0	3	6	9	9
0	3	6	6	6
0	0	3	3	3
0	0	0	0	0

Image 6 : [8-12

1. Combien de cinétiques differentes observe-t-on à partir de cette série d'images ?

2. On s'attend à ce que cette séquence d'images contienne une tumeur accumulant le radiotracer et une fonction d'entrée artérielle. Quelle image doit-on considérer pour tracer une région d'intérêt (ROI) autour de la tumeur ? Justifier.

3. Quelle image doit-on considérer pour tracer une ROI correspondant à une artère ? Justifier.

# TD

---

## 6 images acquises dans le temps

1	0.5	0.5	0	0
1	0.5	0.5	0	0
1	0.5	0.5	0.5	0.5
1.5	1	0.5	0.5	0.5
1.5	1.5	1	1	1

Image 1 : [0-30s]

10	6	7	3	4
10	6	7	3	3
10	6	7	7	7
15	10	6	6	6
15	15	10	10	10

Image 2 : [30-60s]

2	3	5	6	8
2	3	5	6	6
2	3	5	5	5
3	2	3	3	3
3	3	2	2	2

Image 3 : [1-2 min]

1	3	5.5	7.5	10
1	3	5.5	7.5	7.5
1	3	5.5	5.5	5.5
1.5	1	3	3	3
1.5	1.5	1	1	1

Image 4 : [2-4 min]  
min]

0	3	6	9	12
0	3	6	9	9
0	3	6	6	6
0	0	3	3	3
0	0	0	0	0

Image 5 : [4-8 min]

0	3	6	9	12
0	3	6	9	9
0	3	6	6	6
0	0	3	3	3
0	0	0	0	0

Image 6 : [8-12

4. Déterminer la cinétique moyenne associée à la tumeur en considérant une ROI carrée de taille 2 pixels x 2 pixels (4 pixels au total) dans laquelle le signal tumoral est maximum.

5. Déterminer la cinétique moyenne associée à la fonction d'entrée artérielle en considérant une ROI carrée de taille 2 pixels x 2 pixels (4 pixels au total) dans laquelle le signal artériel est maximum.

6. Dessiner l'image paramétrique « Time-to-peak » (temps d'apparition du max). Préciser l'unité dans laquelle sont exprimées les valeurs indiquées dans chaque pixel.

# TD

---

## 6 images acquises dans le temps

1	0.5	0.5	0	0
1	0.5	0.5	0	0
1	0.5	0.5	0.5	0.5
1.5	1	0.5	0.5	0.5
1.5	1.5	1	1	1

Image 1 : [0-30s]

10	6	7	3	4
10	6	7	3	3
10	6	7	7	7
15	10	6	6	6
15	15	10	10	10

Image 2 : [30-60s]

2	3	5	6	8
2	3	5	6	6
2	3	5	5	5
3	2	3	3	3
3	3	2	2	2

Image 3 : [1-2 min]

1	3	5.5	7.5	10
1	3	5.5	7.5	7.5
1	3	5.5	5.5	5.5
1.5	1	3	3	3
1.5	1.5	1	1	1

Image 4 : [2-4 min]

min]

0	3	6	9	12
0	3	6	9	9
0	3	6	6	6
0	0	3	3	3
0	0	0	0	0

Image 5 : [4-8 min]

0	3	6	9	12
0	3	6	9	9
0	3	6	6	6
0	0	3	3	3
0	0	0	0	0

Image 6 : [8-12 min]

7. On réalise une analyse factorielle à 2 facteurs de cette série d'images :

Le facteur 1 vaut (1.5 ; 15 ; 3 ; 1.5 ; 0 ; 0).

Le facteur 2 vaut (0 ; 4 ; 8 ; 10 ; 12 ; 12 )

Quel est le facteur artériel ? Justifier.

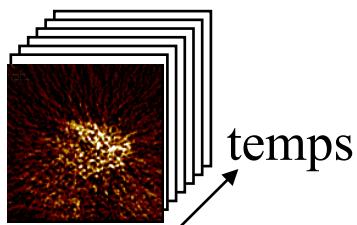
8. Une des deux images factorielles est la suivante : est-ce l'image factorielle associée au facteur 1 ou au facteur 2 ?

2/3	1/3	1/3	0	0
2/3	1/3	1/3	0	0
2/3	1/3	1/3	1/3	1/3
1	2/3	1/3	1/3	1/3
1	1	2/3	2/3	2/3

9. Calculer et représenter l'image factorielle associée à l'autre facteur.

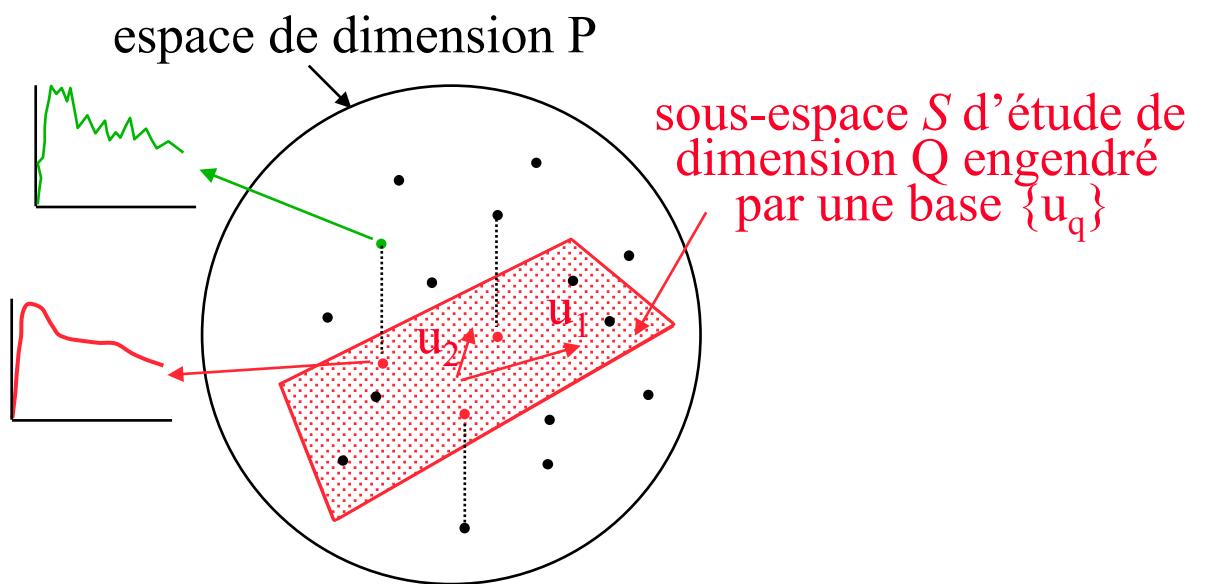
# AFSIM : analyse orthogonale

$$Y = F \cdot A + E$$



1 séquence de P images de I pixels  
 $\Leftrightarrow$  I courbes temporelles de P points  
 $\Leftrightarrow$  I points dans un espace de dimension P

- Hypothèse : données non bruitées  $Y - E = F \cdot A$   
 appartiennent à un sous-espace d'étude  $S$  de dimension  $Q < P$

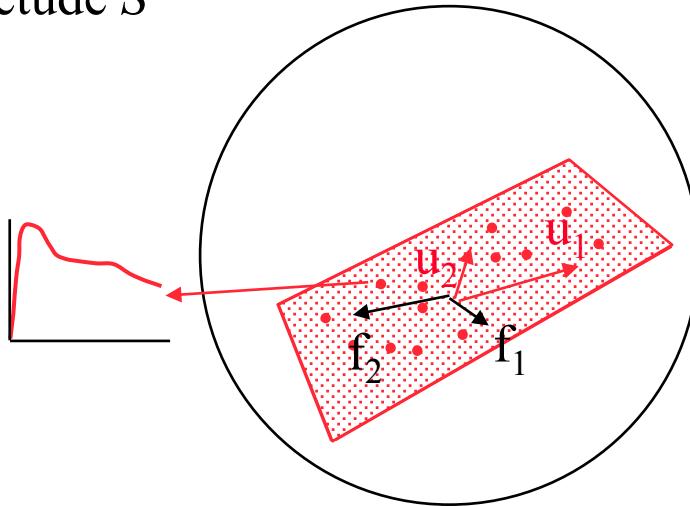


- Estimation de  $S$  :
  - décomposition en valeurs singulières de  $Y$  en utilisant une métrique adaptée aux propriétés statistiques des données
    - ⇒ estimation des vecteurs orthogonaux  $\{u_q\}_{q=1,Q}$
    - ⇒  $y_{ti} - e_{ti} = \hat{y}_{ti} = v_{1i}u_{t1} + \dots + v_{Qi}u_{tQ}$

# AFSIM : analyse oblique

$$\hat{Y} = F \cdot A$$

- Hypothèse : les cinétiques de base  $f_k$  appartiennent au sous-espace d'étude  $S$



- Identification itérative des facteurs  $f_k$  dans  $S$  :
  - utilisation de connaissances a priori sur les  $f_k$  et les  $a_k$   
⇒ formulation de contraintes auxquelles doivent obéir les  $f_k$  et les  $a_k$   
e.g., connaissance a priori = positivité des  $f_{tk}$   
↔ contraintes : si  $f_{tk} < 0$  remplacer  $f_{tk}$  par 0

