

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>

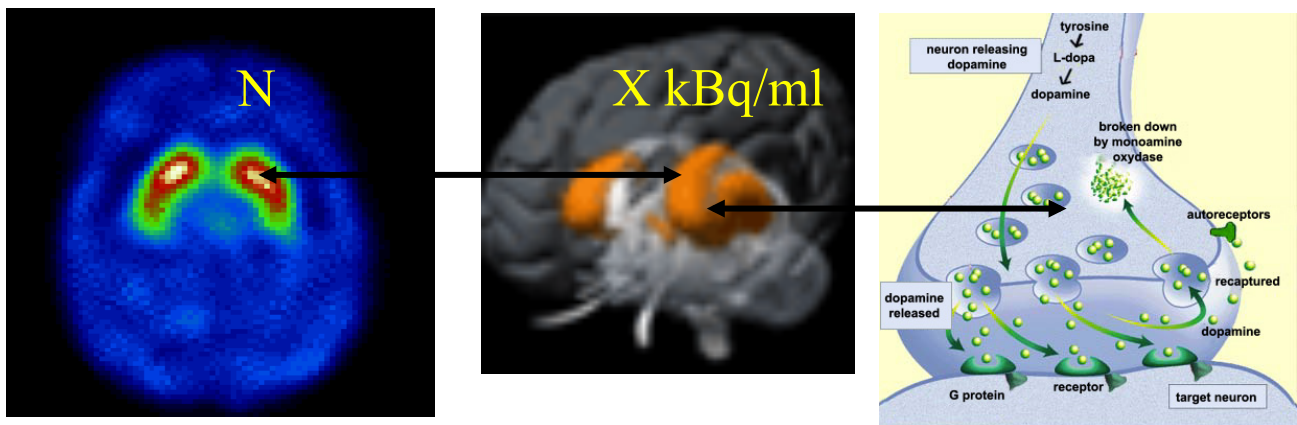
Octobre 2012

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

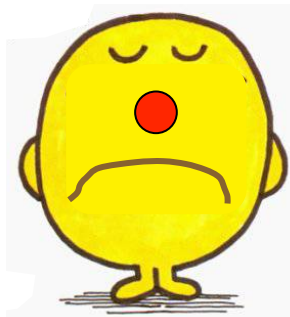
- Exemple du SUV = Standardized Uptake Value

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

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



SUV \neq 1, distribution non uniforme

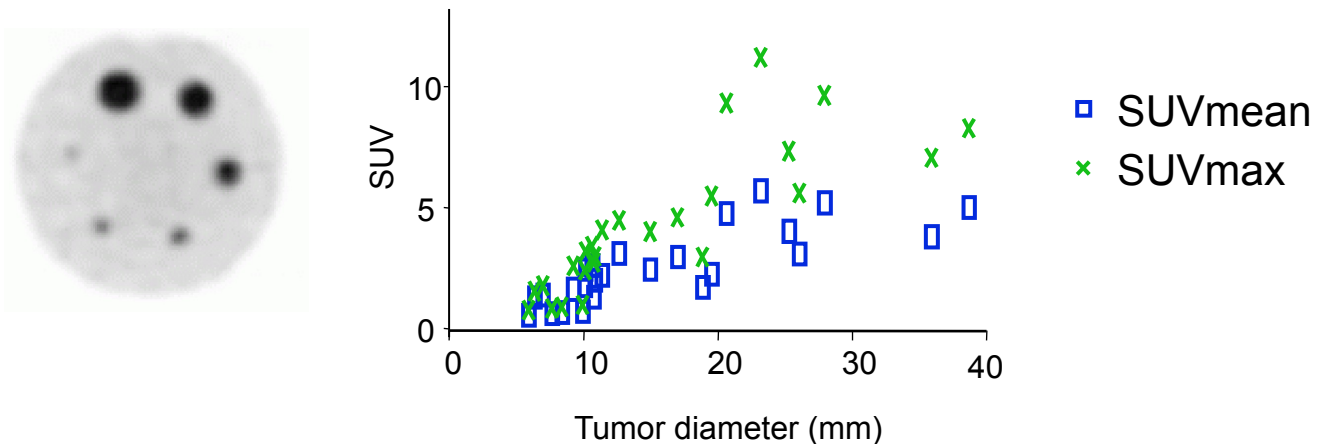


Avantages et inconvénients des SUV

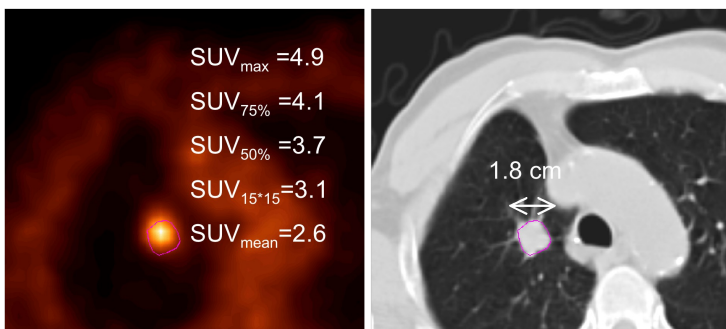
- Cette normalisation facilite la comparaison des images : la valeur attendue est 1 chez tous les patients, quels que soient l'activité injectée et la masse du patient.



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

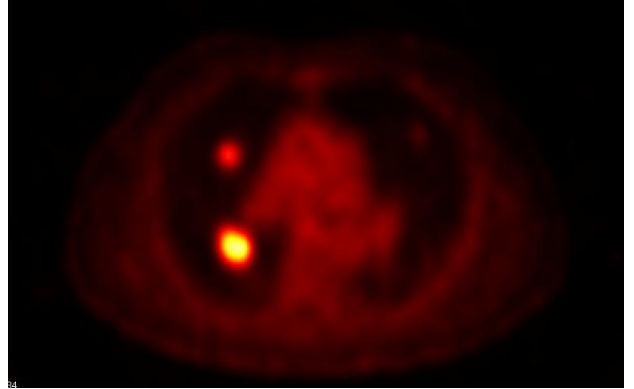
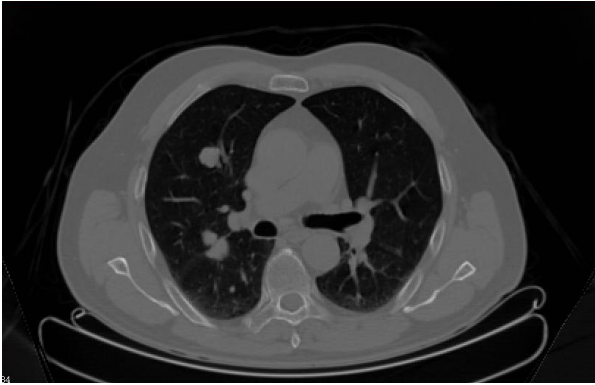
- **mesure d'un volume**

- 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

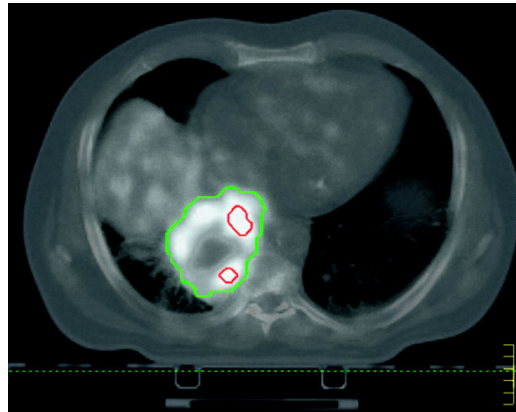


Méthodes manuelles ou (semi-)automatiques, mais pas de méthodes standard :

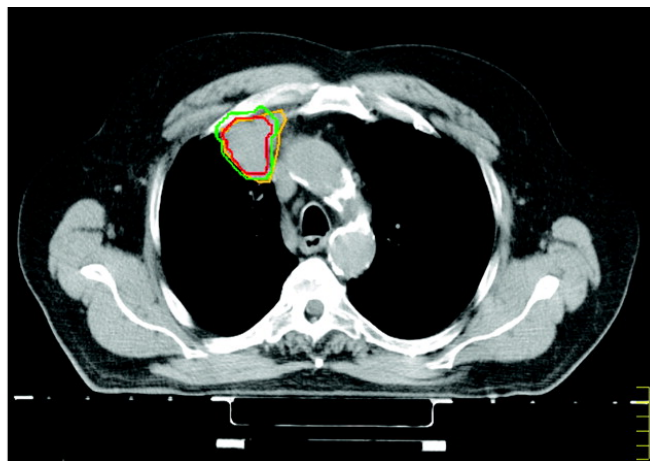
- Contourage manuel
- Seuil fixe, e.g. $SUV > 2,5$
- Par seuillage ou isocontour défini à partir du SUV_{max} (e.g., 50%)
- Par seuillage, prenant en compte l'activité métabolique autour la tumeur
- Par seuillage itératif après étalonnage
- Par ajustement des données à un modèle

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

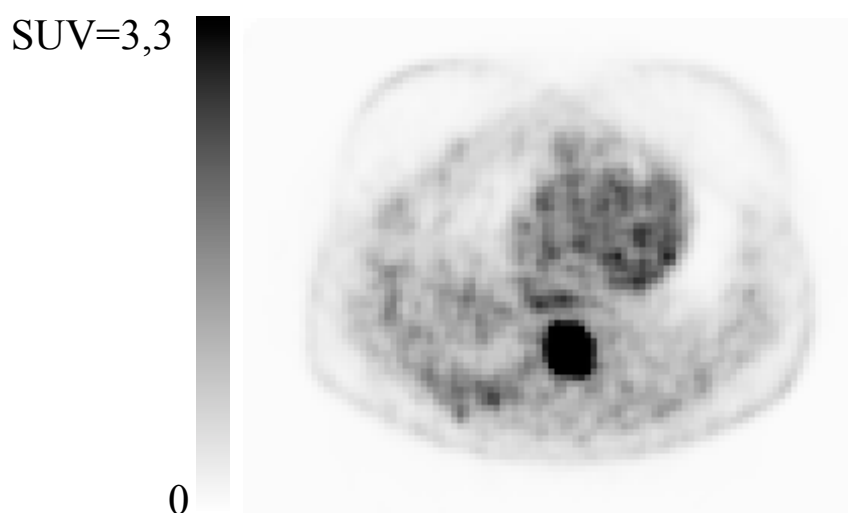
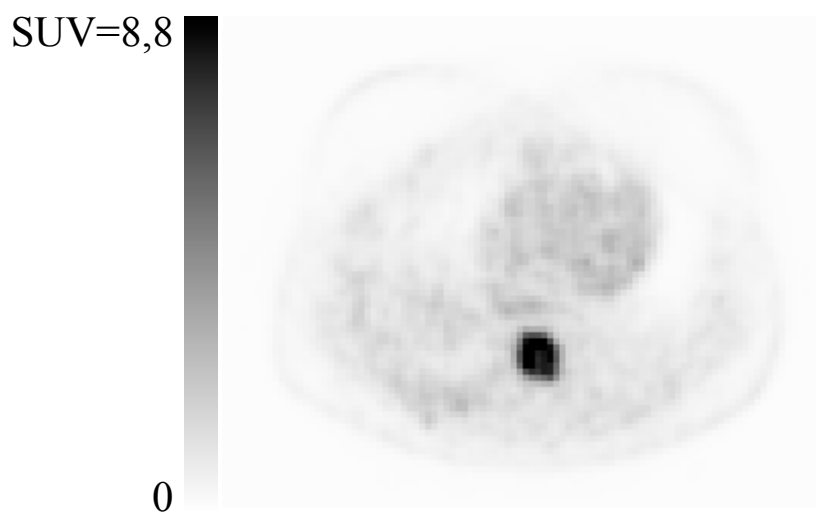


seuil 40% SUV_{max}
seuil prenant en compte l'activité environnante
contour TDM en jaune

Nestle et al, J Nucl Med 2005

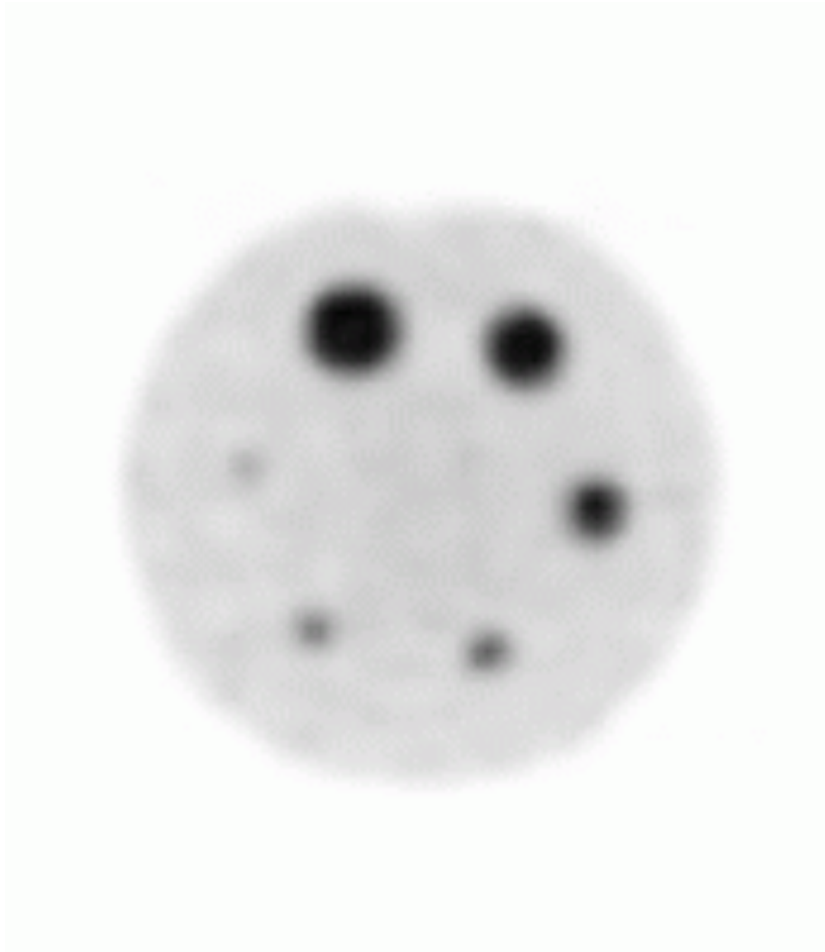
Méthodes de mesure de volumes : qq éléments

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



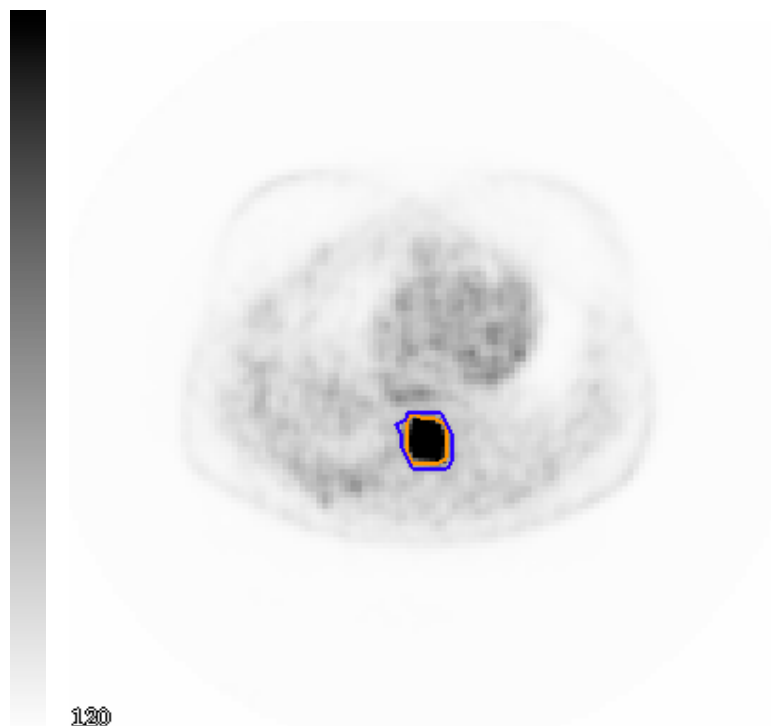
Méthodes de mesure de volumes : qq éléments

- 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 ?



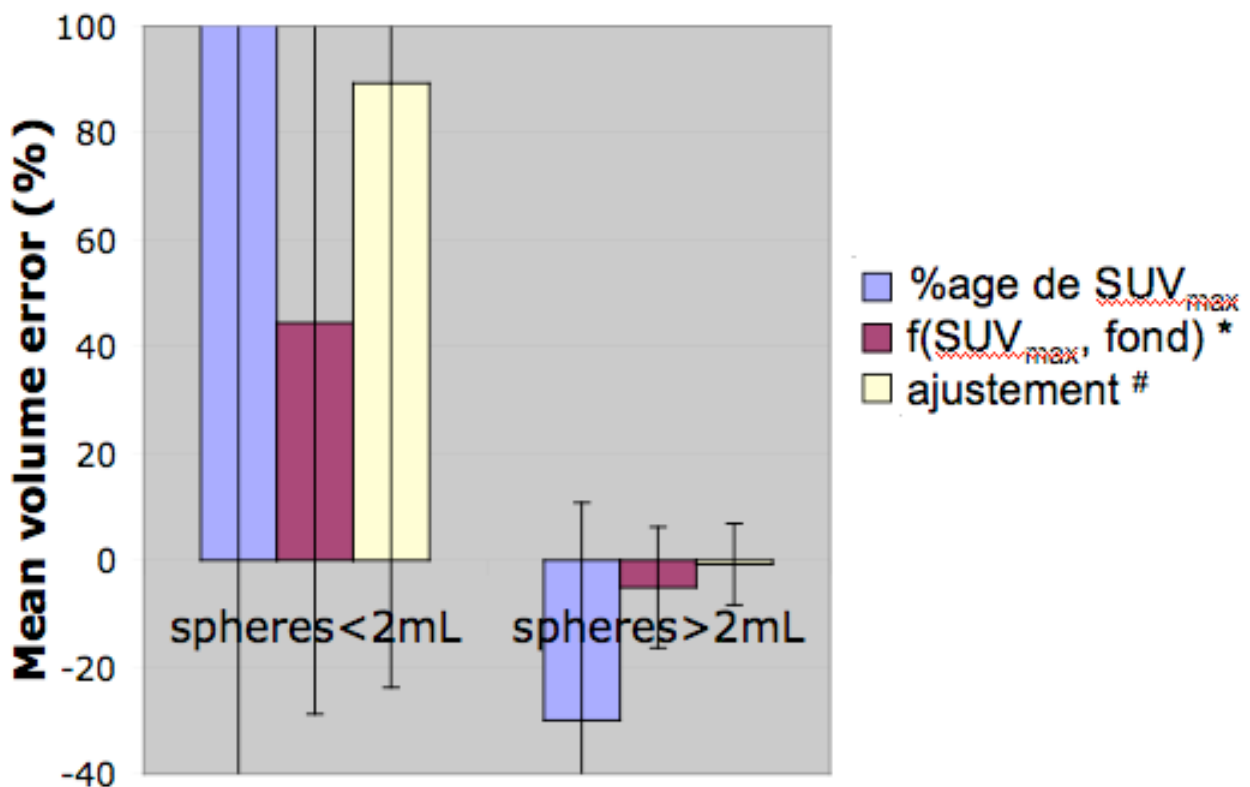
$$40\% \text{ du } \text{SUV}_{\max} = 24,2 \text{ mL}$$

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

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 ?

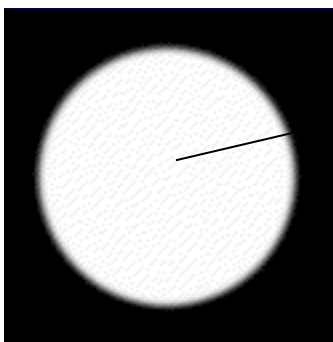
- Il est indispensable d'évaluer la précision avec laquelle le protocole d'acquisition et de calcul des images estime les concentrations d'activité ou les volume, avant de passer, le cas échéant, à l'étape de modélisation



Evaluation d'un protocole de quantification

Exemple 1 : évaluation de l'activité

- Calculer le facteur d'étalonnage



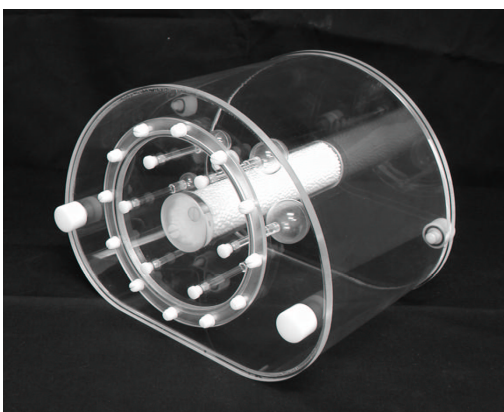
X coups/s/pixel



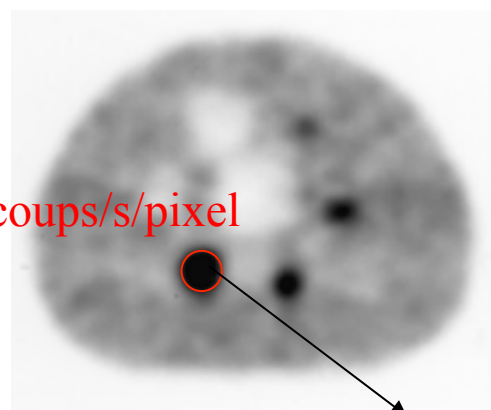
Y kBq/ml

$$C = Y/X$$

- Effectuer une acquisition sur fantôme



Fantôme NEMA / IEC 2000



Z coups/s/pixel

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 : cinétique ventriculaire

- Exemples

 - examens dynamiques en SPECT ou PET pour l'étude de l'évolution de la distribution du radiotracteur

Utiles dans toutes les modalités :

 - IRM fonctionnelle pour l'étude de processus cérébraux

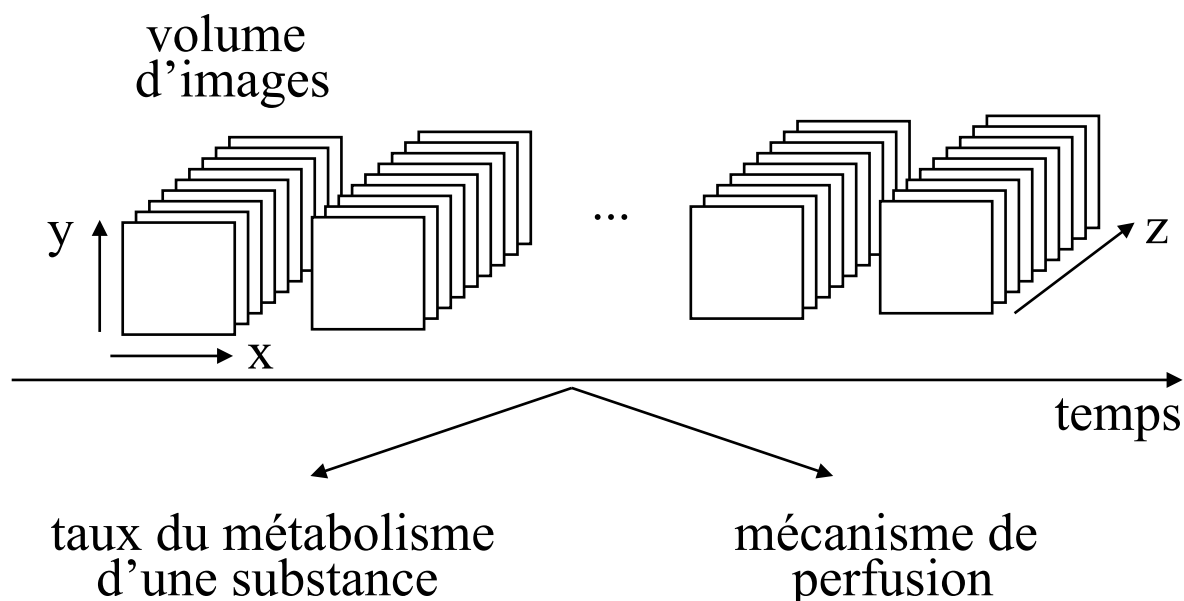
 - tomodensitométrie dynamique : étude de l'évolution de la distribution d'un produit de contraste dans le temps

 - échocardiographie dynamique : étude de la contraction ventriculaire

*Toutes les modalités d'imagerie peuvent actuellement
lieu 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

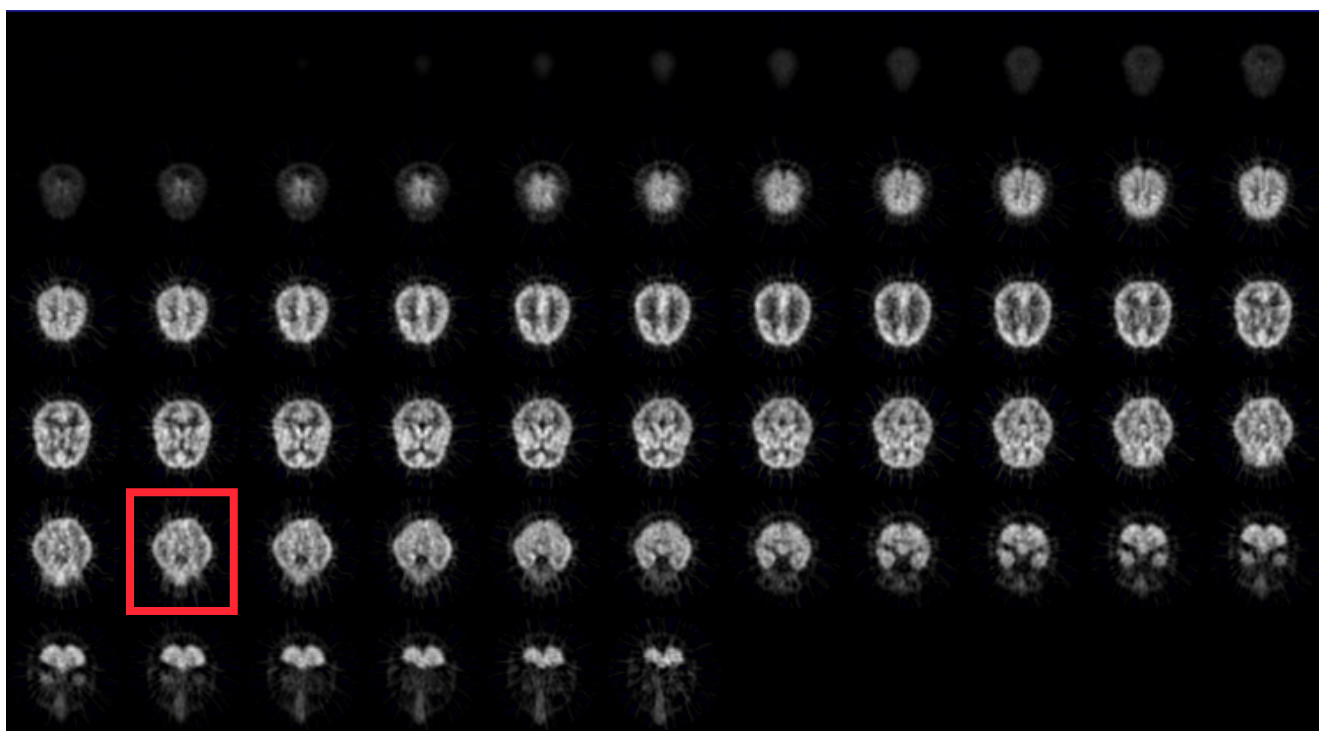
- Exemple :

- PET dynamique cérébral :

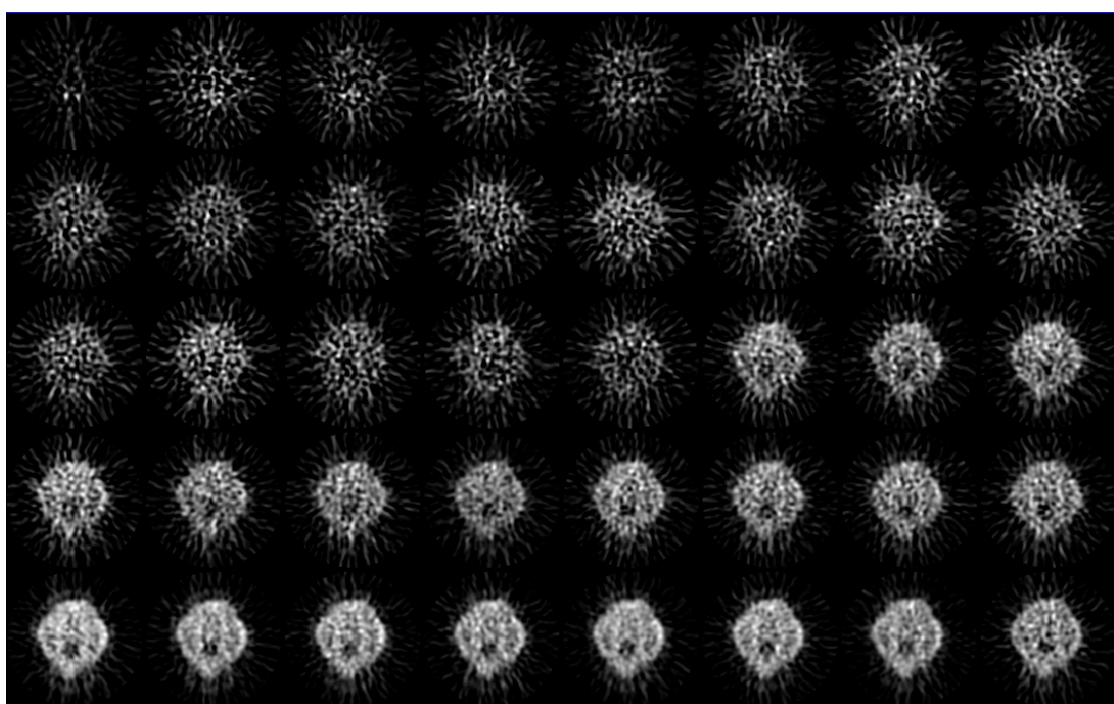
61 coupes 128×128 , 43 points temps, soit 2623 images par examen (85 Moctets de données en entiers*2)

Introduction : problèmes posés par ces séquences

- Exemple (suite) : 61 coupes

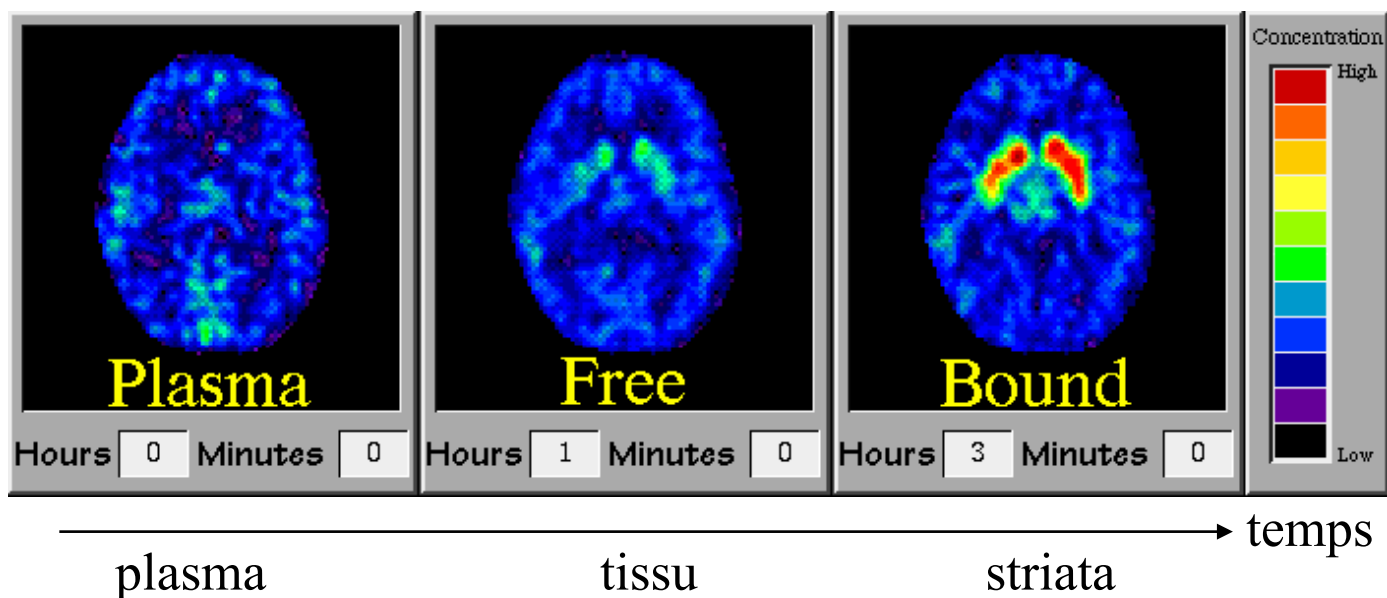


Pour chaque coupe : 43 points temps (3 premiers exclus ici)

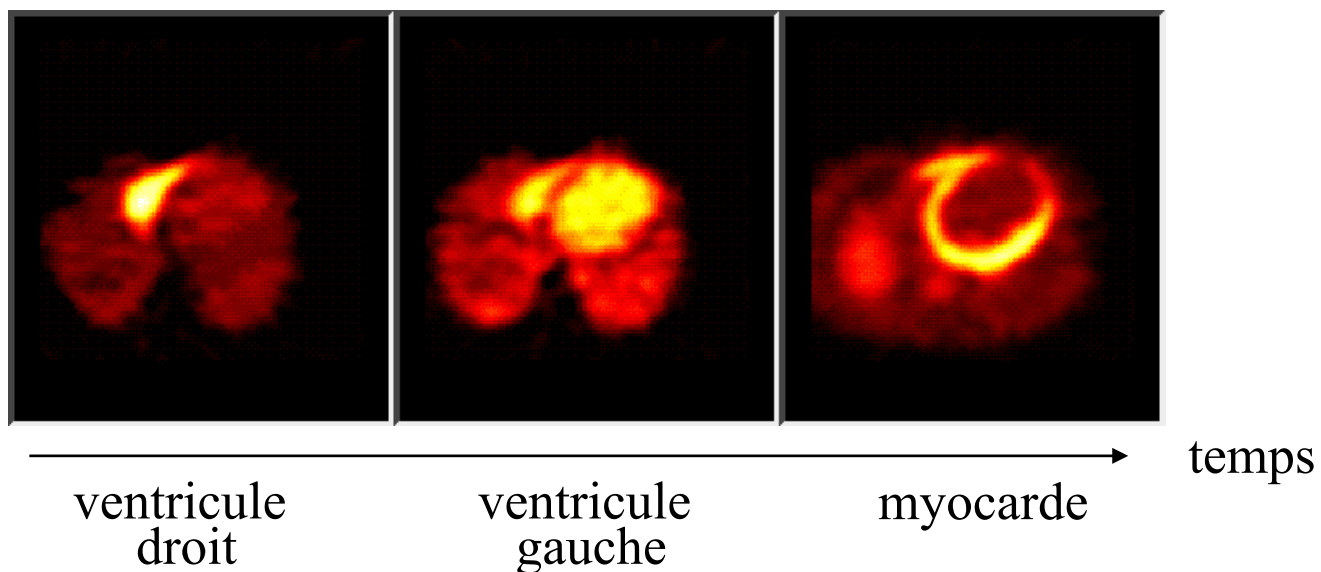


Qu'apportent les séquences d'images ? exemples

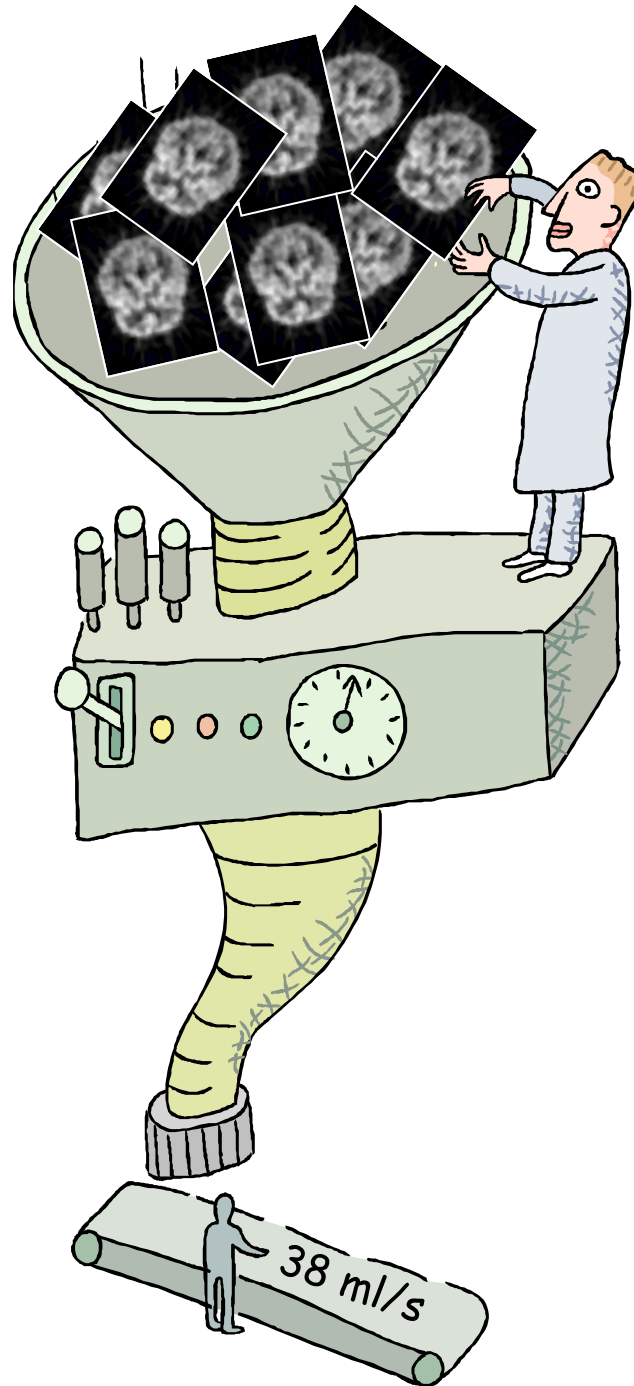
- Etude cérébrale d'un ligand de récepteur dopaminergique marqué au Fluor-18



- Etude myocardique à l'ammoniaque N-13



Interprétation de la masse de données



Interprétation visuelle statique



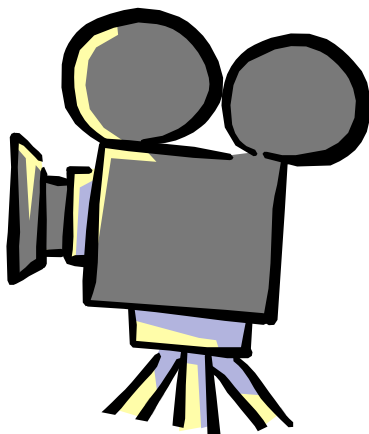
- Examen image par image de la séquence d'images
 - ⇒ long voire impossible
 - ⇒ fastidieux
 - ⇒ subjectif
 - ⇒ variabilité intra et inter observateur

Scintigraphie rénale planaire après administration de Captopril

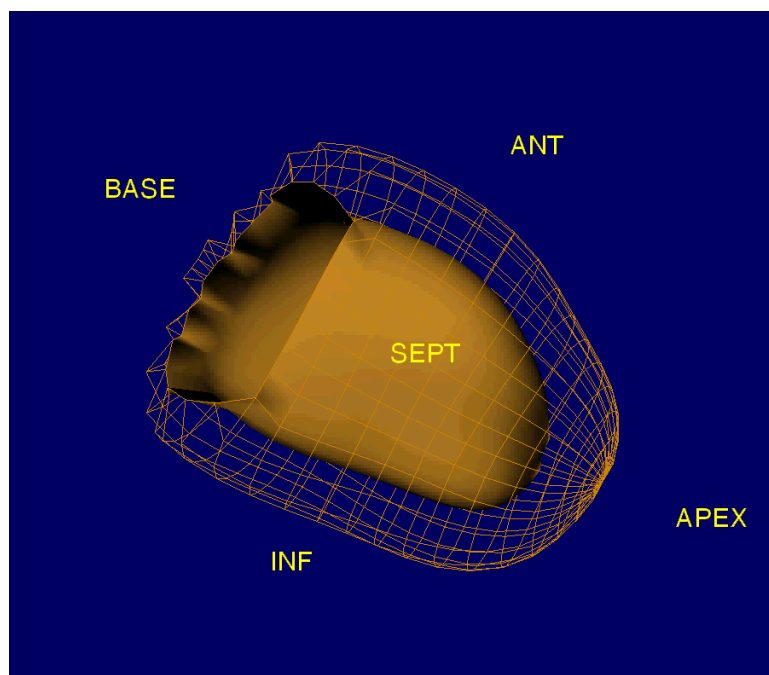


"Occlusion de l'artère rénale gauche"

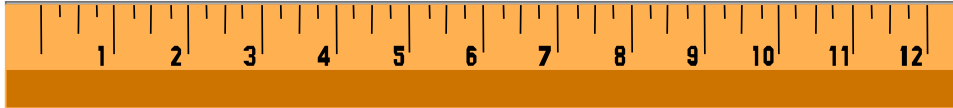
Interprétation visuelle dynamique



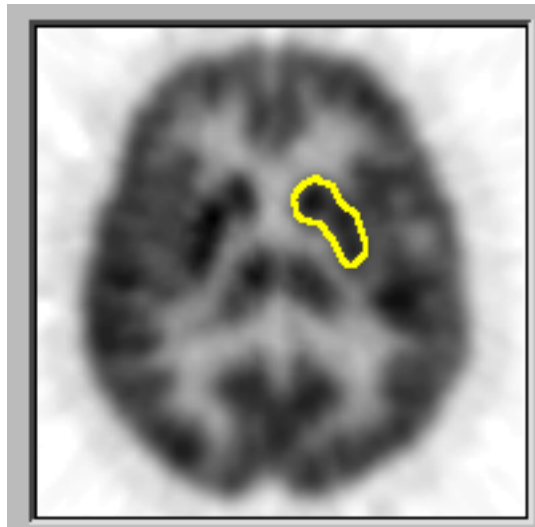
- Examen de la séquence d'images en mode cinéma
 - ⇒ fastidieux
 - ⇒ subjectif
 - ⇒ variabilité intra et inter observateur



Interprétation quantitative

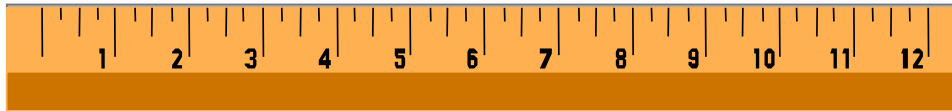


- Extraction de paramètres quantitatifs caractérisant le phénomène étudié à partir de la séquence d'images
 - ⇒ classification facilitée
 - ⇒ extraction manuelle, automatique ou supervisée
 - ⇒ si extraction automatique, pas de variabilité intra ou inter observateur



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

Analyse quantitative : approche générale

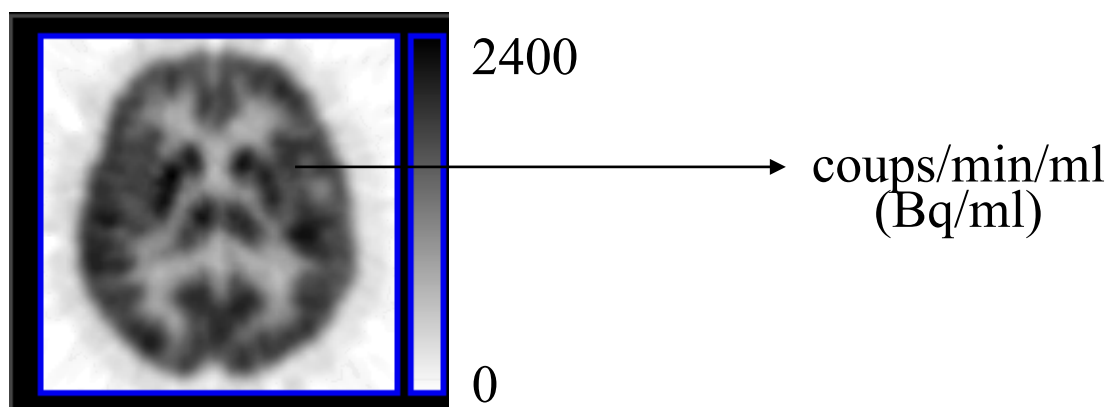


1. Obtenir des images quantitatives
2. S'assurer de la bonne correspondance spatiale des images : un pixel doit représenter une région fixe de l'espace
3. Mesurer l'évolution locale du signal
4. Caractériser cette évolution au moyen de paramètres présentant une interprétation physiologique

Notion d'image quantitative

- Valeur dans un pixel = grandeur physique
- Exemples :

SPECT ou PET



Tomodensitométrie



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

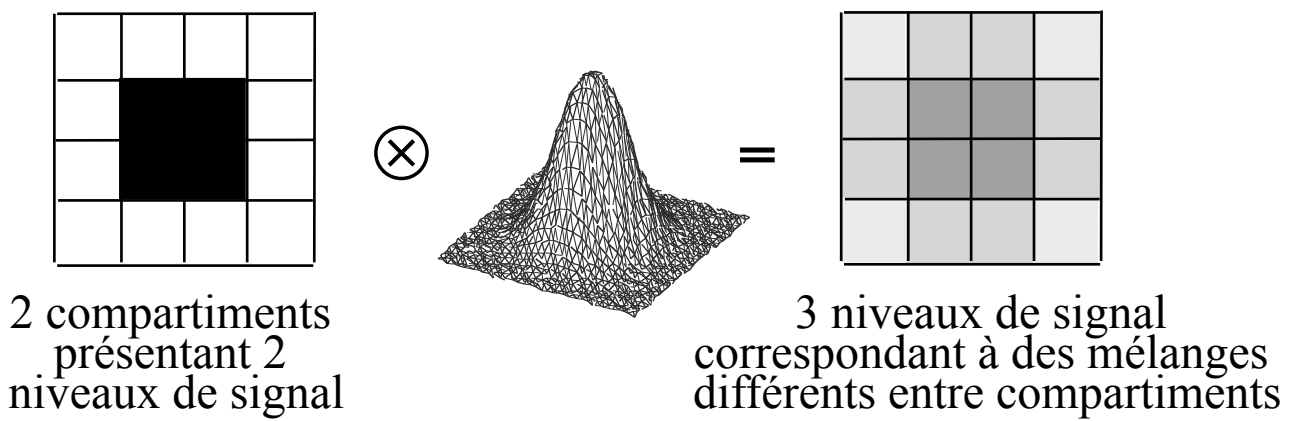
... mais relier ensuite μ à
une concentration de
produit de contraste
(relation non linéaire)

IRM : complexe... ;-)

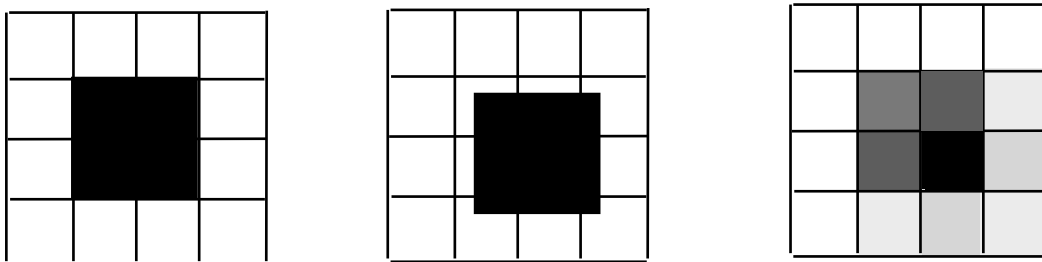
Echographie ...

Problème incontournable : l'effet de volume partiel

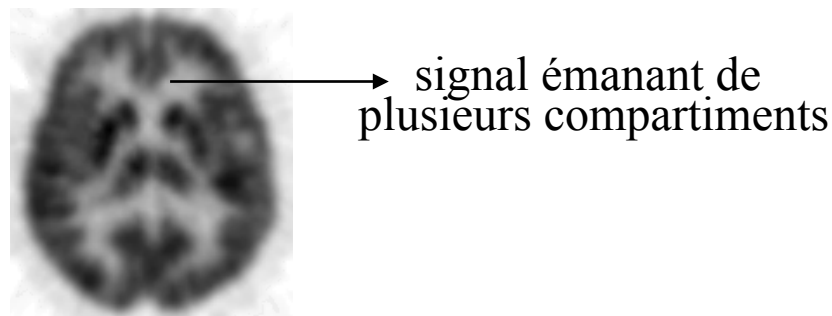
- Valeur dans un pixel = mélange de signaux issus de différentes structures anatomiques ou fonctionnelles
- 2 causes :
 - ✓ Résolution spatiale limitée du détecteur



- ✓ Echantillonnage des images

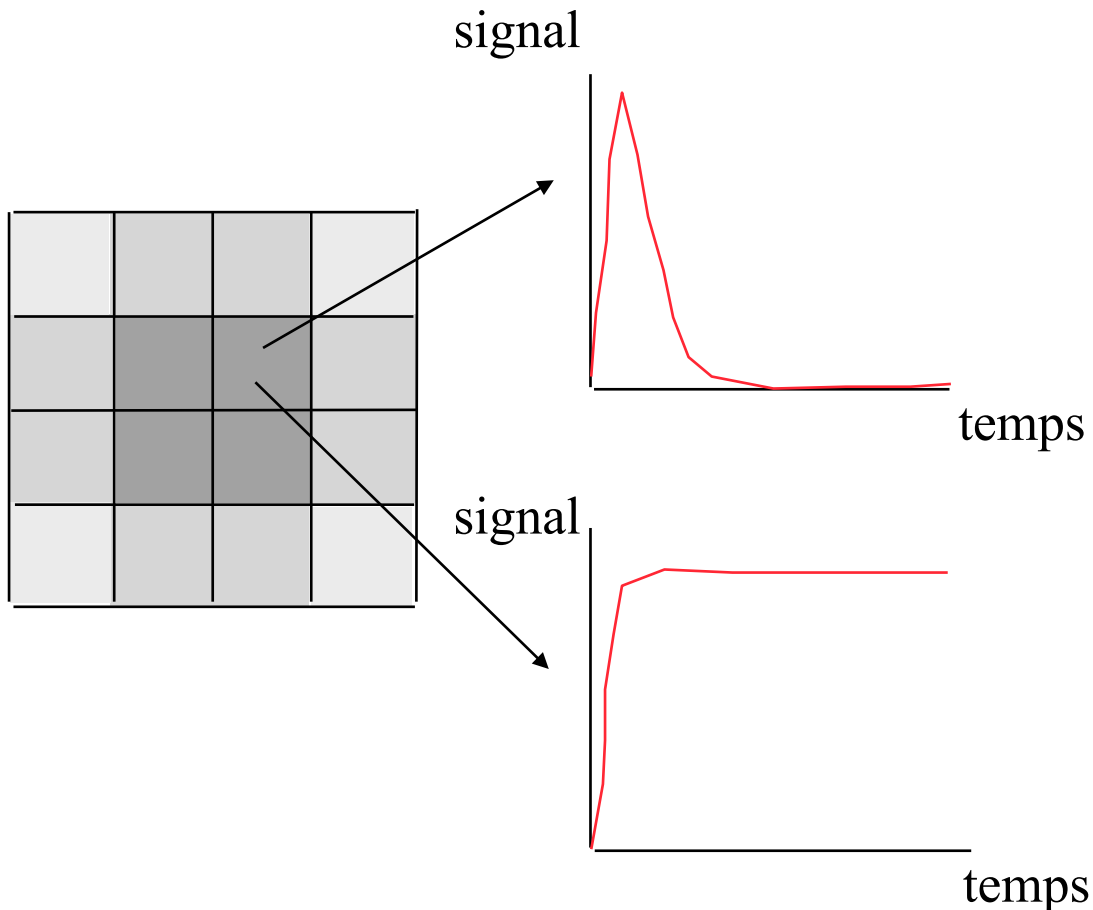


résolution spatiale parfaite

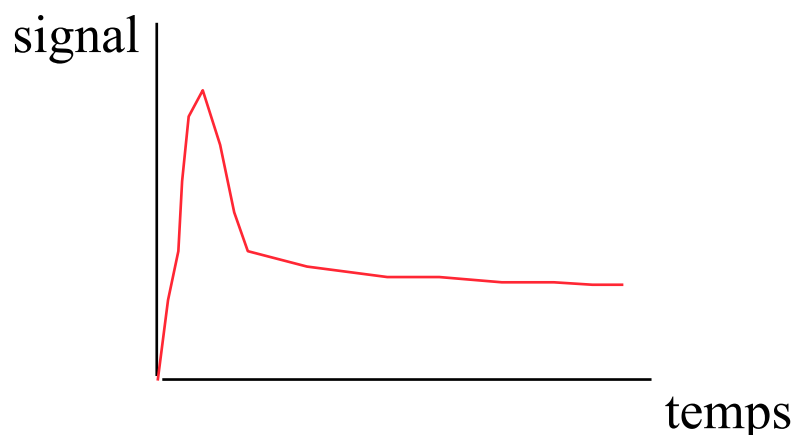


Effet de volume partiel et analyse dynamique

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

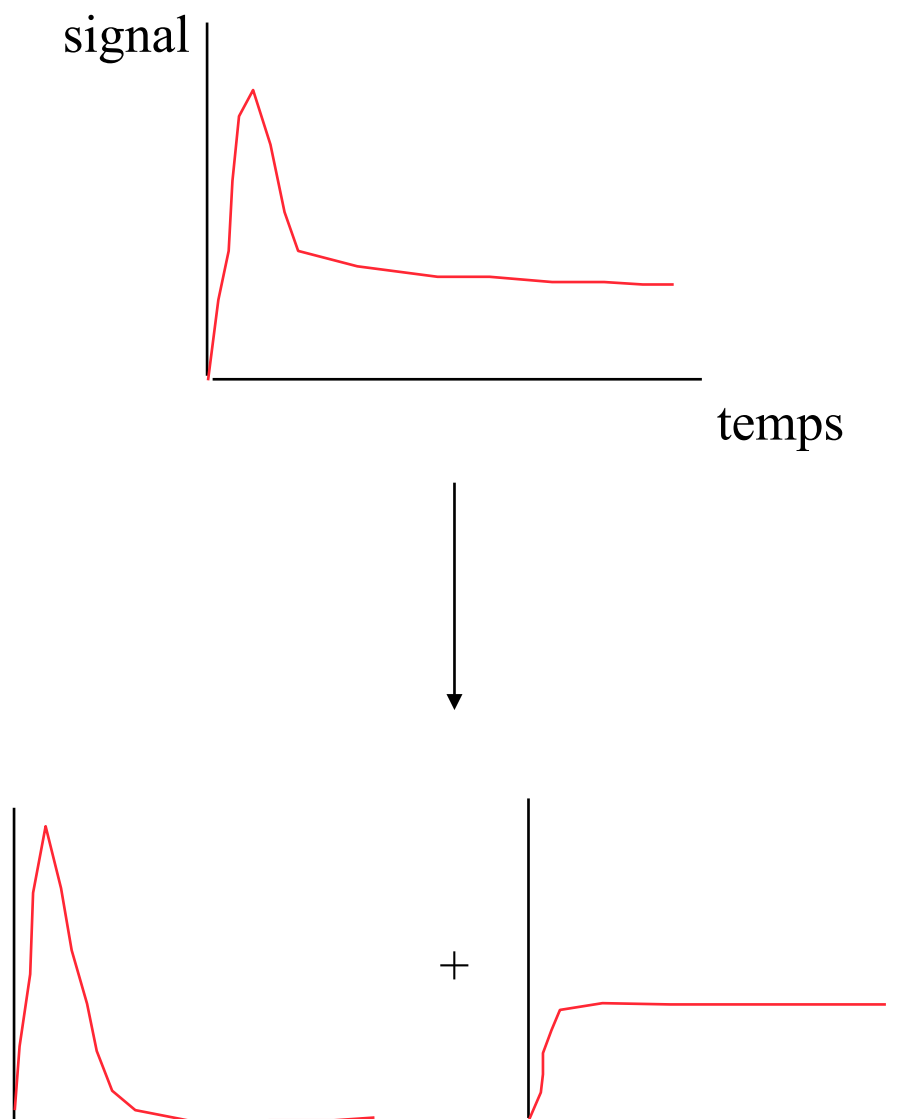


➡ On mesure des mélanges

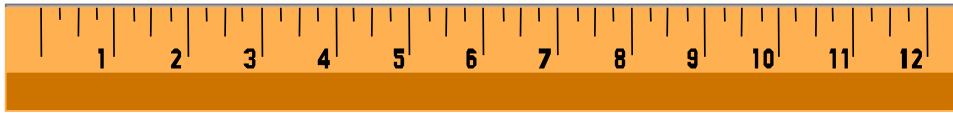


Effet de volume partiel et analyse dynamique

- 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



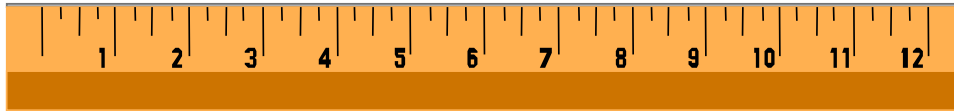
1. Obtenir des images quantitatives

2. S'assurer de la bonne correspondance spatiale des images : un pixel doit représenter une région fixe de l'espace

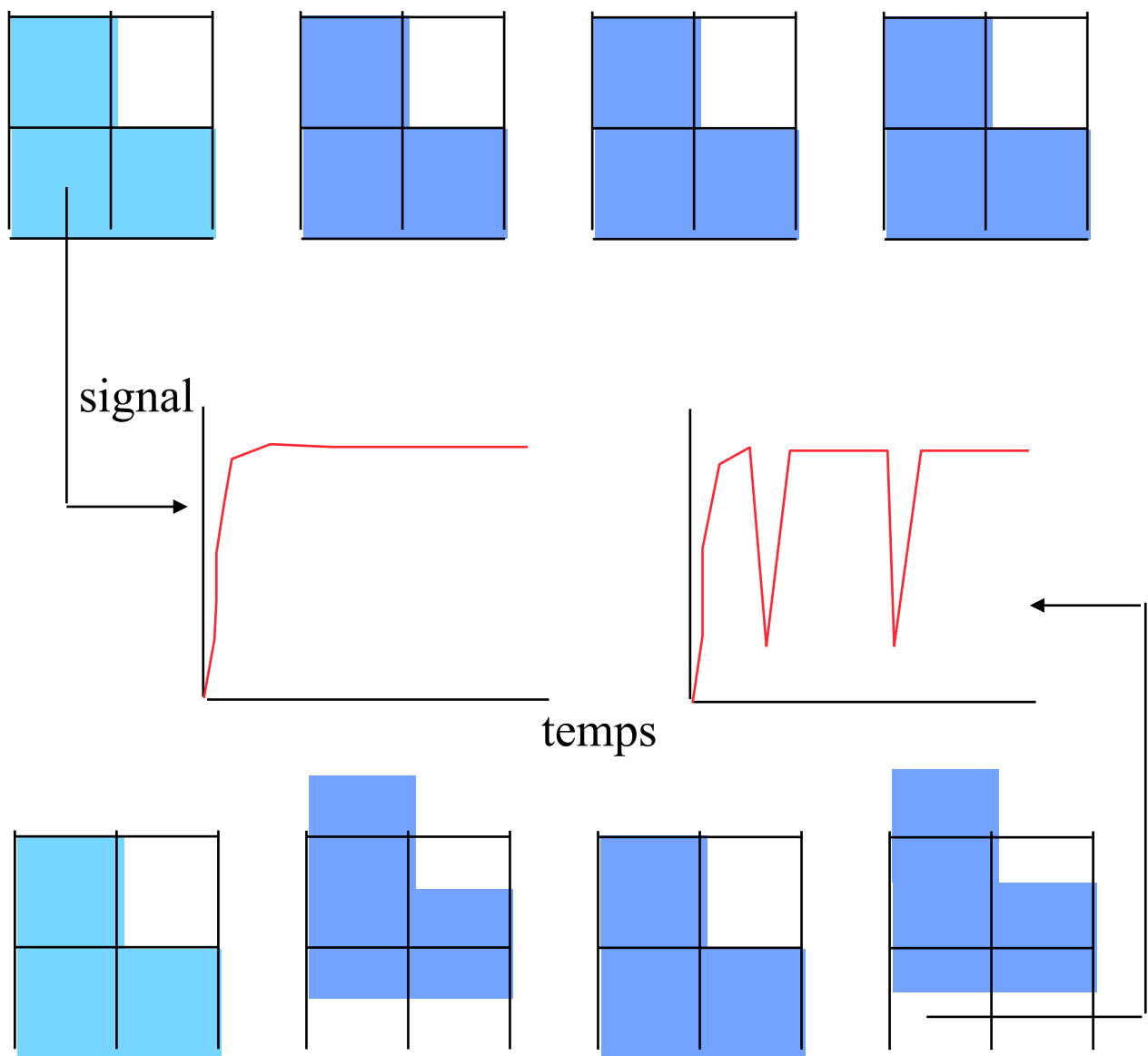
3. Mesurer l'évolution locale du signal

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



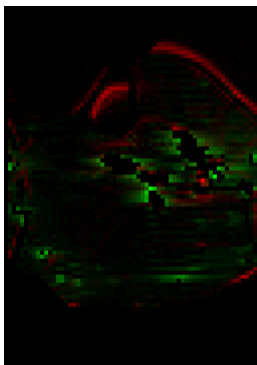
Première possibilité

- Détecter et rejeter les images perturbées par du mouvement

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

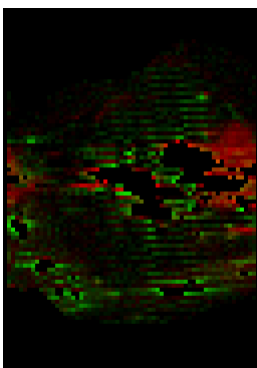
En conservant toutes les images de la série

Image paramétrique Image de perfusion



Plus blanc = plus perfusée

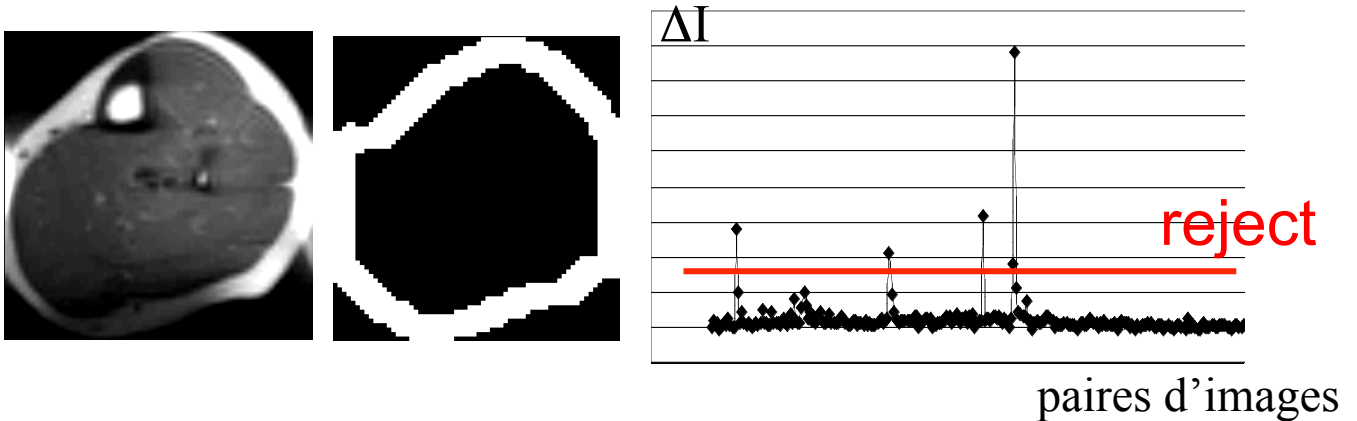
Après rejet des images corrompues



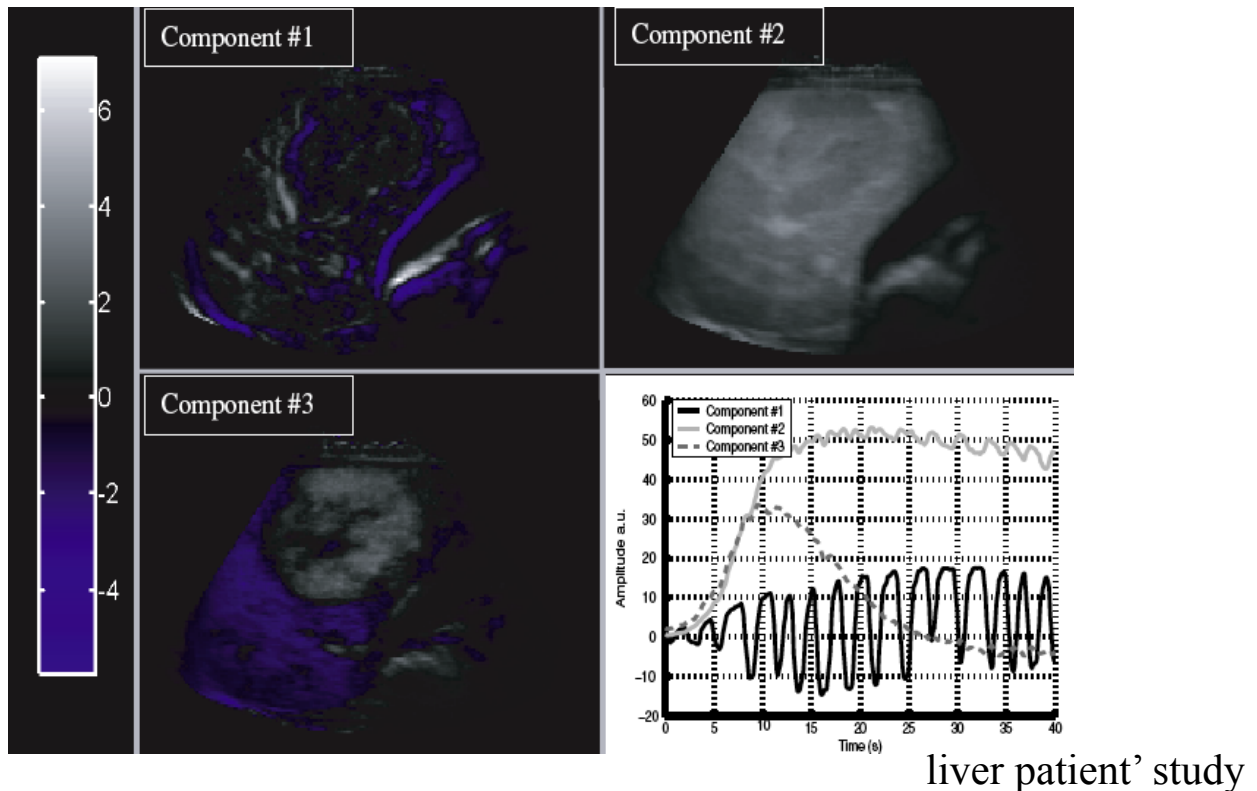
Frouin et al, Magn Reson Imaging, 2006

Comment détecter le mouvement parasite : exemples

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



- Analyse en composantes indépendantes



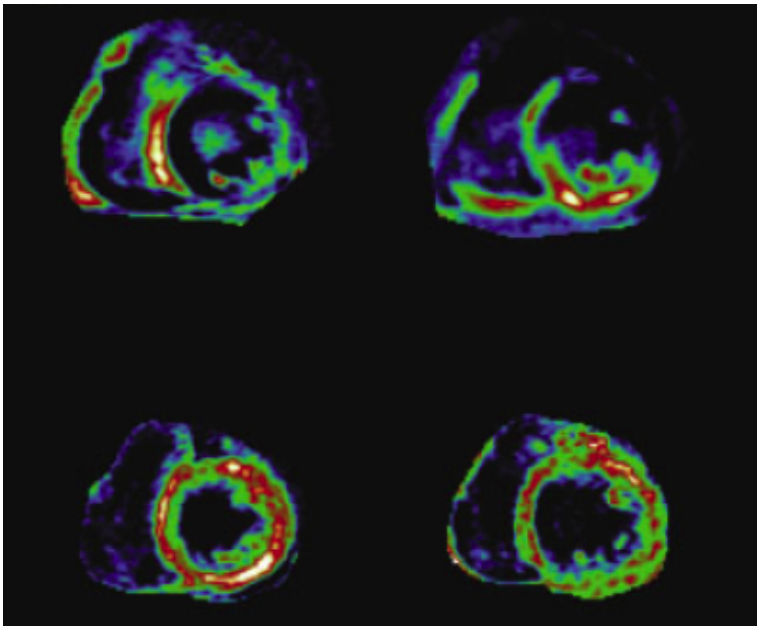
Frouin et al, Magn Reson Imaging, 2006

Renault et al, Phys Med Biol, 2005

Deuxième possibilité

- Compenser du mouvement

Exemple : IRM cardiaque



Sans compensation de mouvement

Avec compensation de mouvement

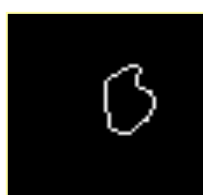
Images paramétriques

Delzescaux et al., JMRI, 2003

Comment compenser le mouvement

- Méthodes de recalage d'images

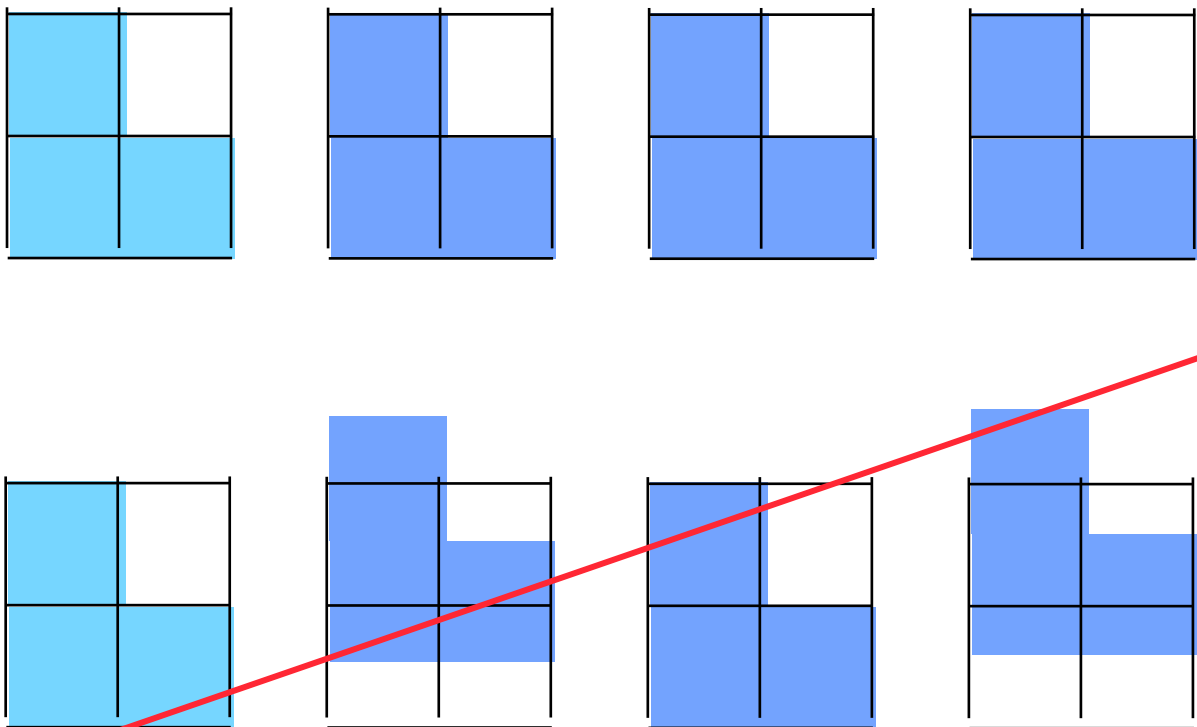
Exemple : détection de contours et recalage rigide



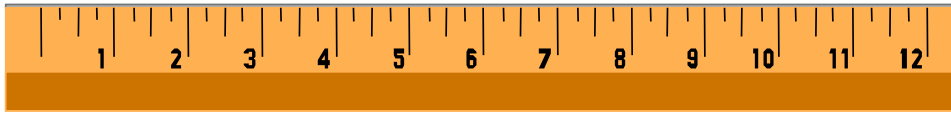
Delzescaux et al., JMRI, 2003

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

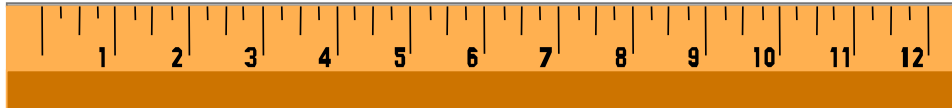


1. Obtenir des images quantitatives
2. S'assurer de la bonne correspondance spatiale des images : un pixel doit représenter une région fixe de l'espace

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



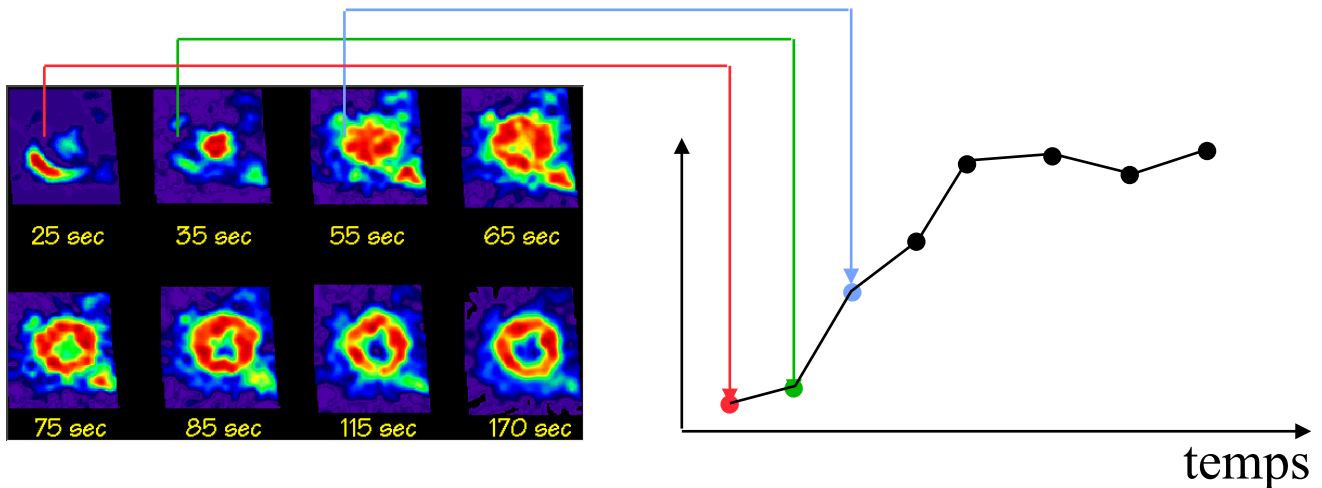
- région = 1 pixel
 - ⇒ imagerie paramétrique
 - ⇒ méthodes d'analyse multivariée

- 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

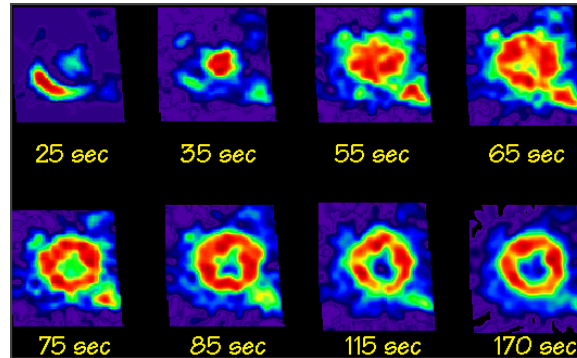
- générale :

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

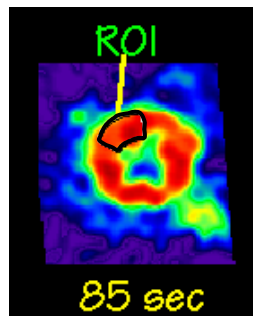
- SPECT ou PET :

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

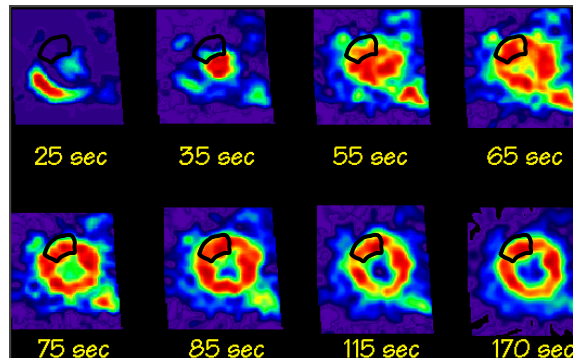
Approche région d'intérêt (1)



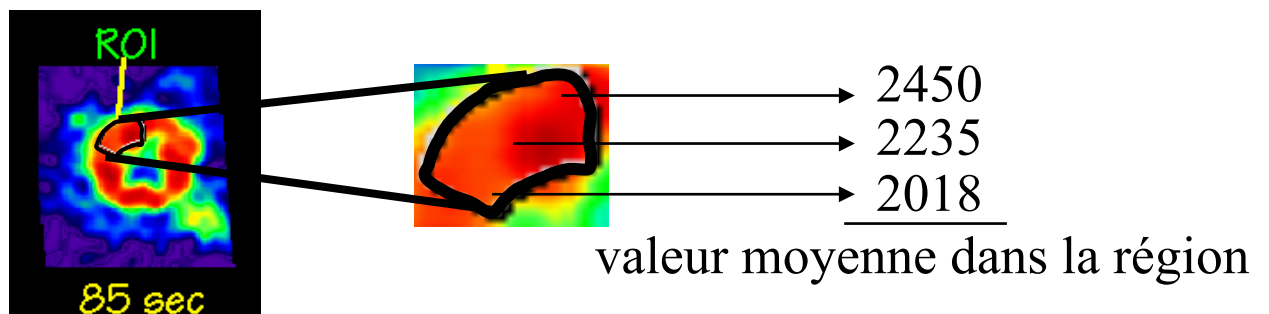
- Tracé d'une région d'intérêt sur une image ou d'un volume d'intérêt sur une série de coupes



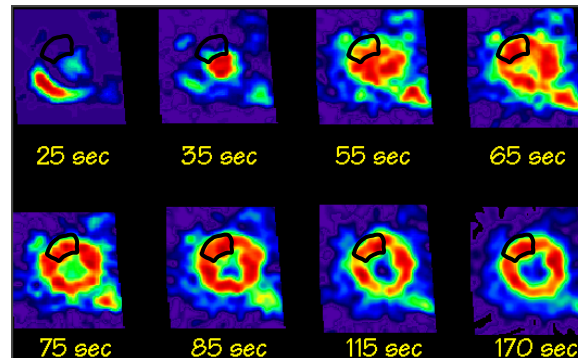
- Report de la région sur chaque image (volume) de la séquence



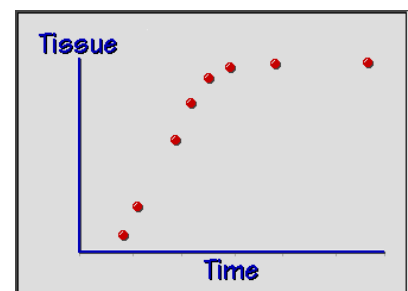
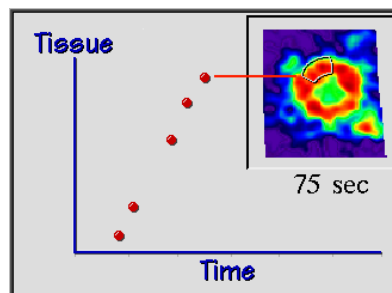
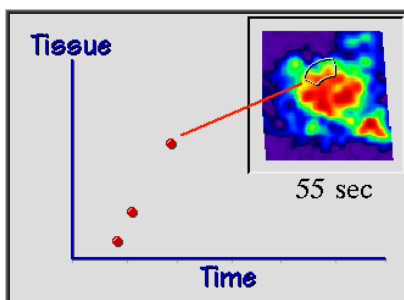
- Mesure du signal moyen dans chaque région



Approche région d'intérêt (2)



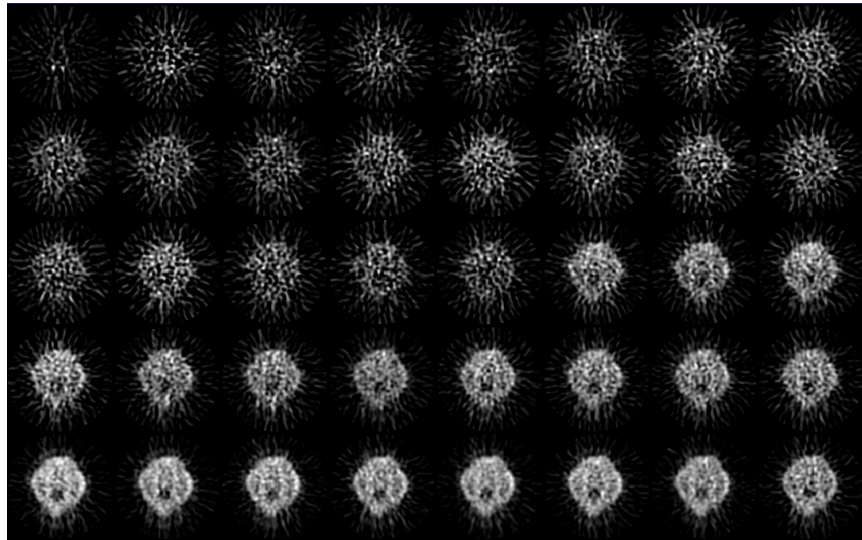
- Courbe = valeur moyenne dans la région en fonction du temps



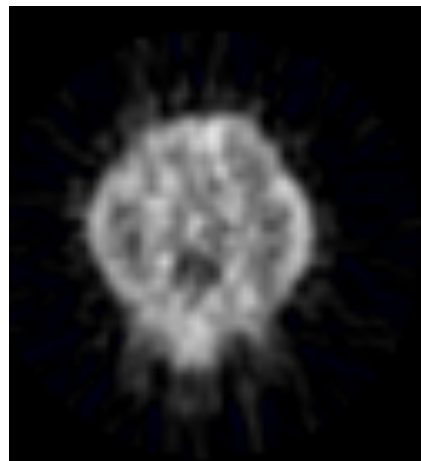
- Région 2D (tracée sur une image) : ROI
- Région 3D (tracée sur un volume d'images) : VOI

Méthodes de tracé

- Manuel
- sur une image bien choisie de la séquence



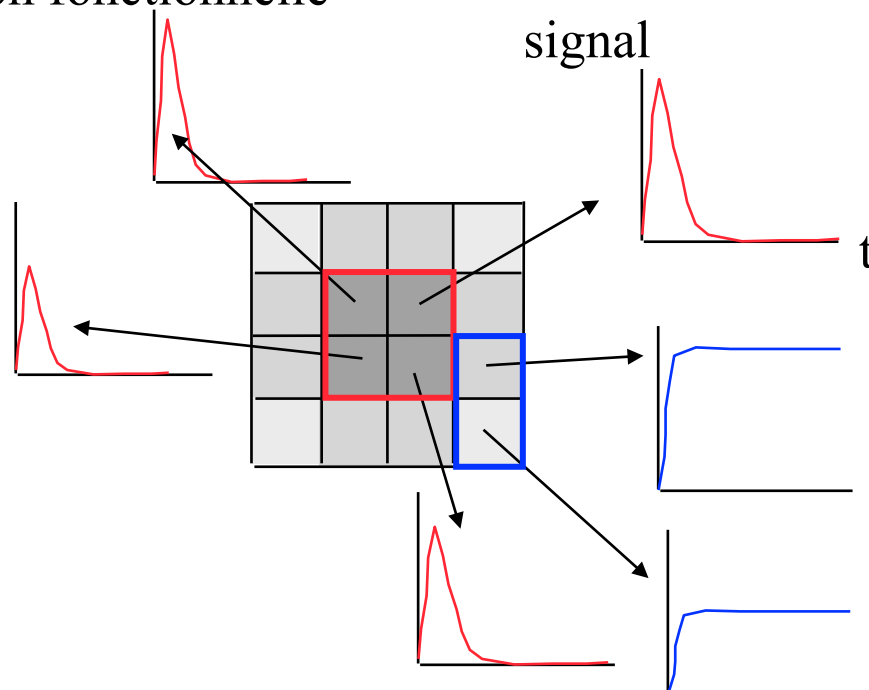
- ou sur l'image somme (dans le temps) de la séquence (ou d'une partie de la séquence)



- Subjectif
- Peu reproductible
- Fastidieux

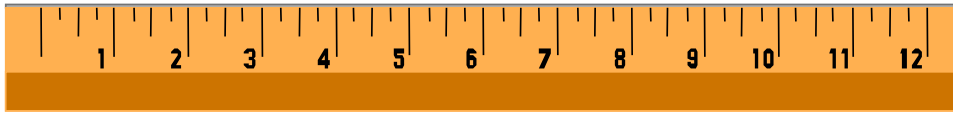
Méthodes de tracé

- 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



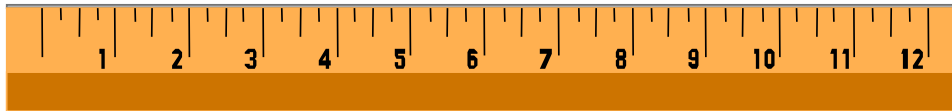
- Davantage reproductible
- Pallie à la faible résolution spatiale en Médecine Nucléaire
- Dépend de paramètres pas toujours faciles à déterminer

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

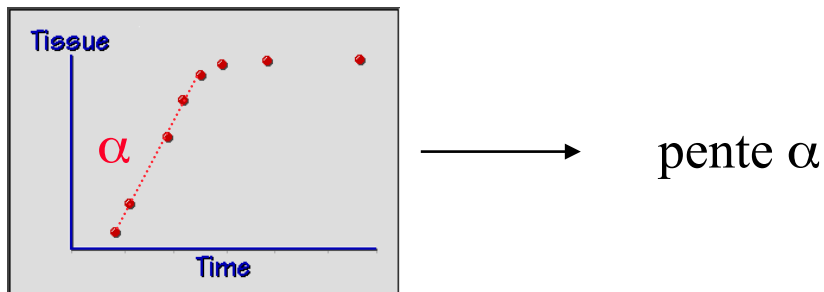


- Modélisation cinétique (e.g., compartimentale)
- Imagerie paramétrique
- Analyse multivariée

Exploitation des courbes temporelles

- Modélisation cinétique

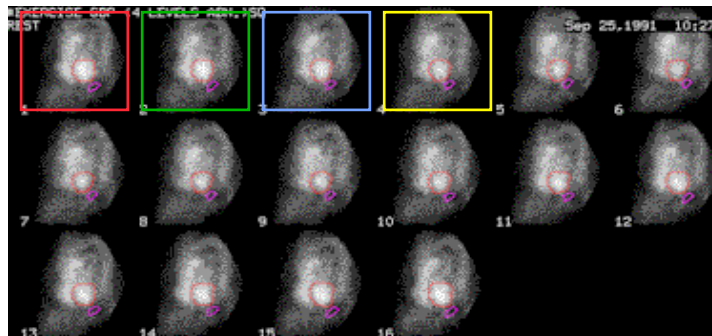
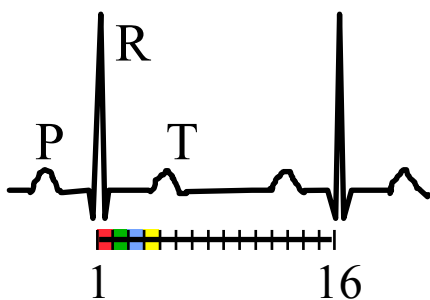
- extraction de paramètre(s) à partir d'une ou plusieurs courbes étant donné un modèle



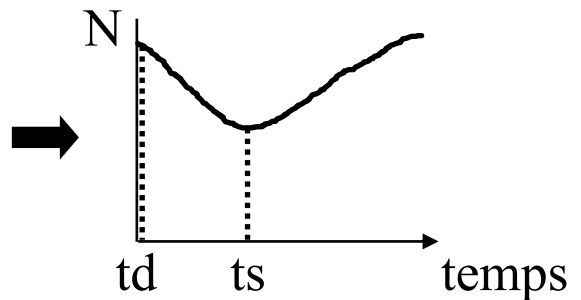
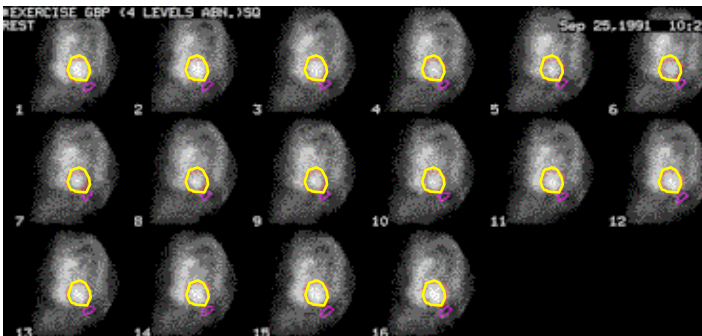
- préalable parfois nécessaire : filtrage des courbes
 - filtrage linéaire (dans l'espace image ou dans l'espace des fréquences)
 - filtrage non linéaire
 - ajustement (linéaire, exponentiel, spline, sinusoidal)

Modélisation cinétique directe à partir d'une courbe

- Calcul d'une fraction d'éjection
 - acquisition (planaire ou SPECT) cavitaire 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

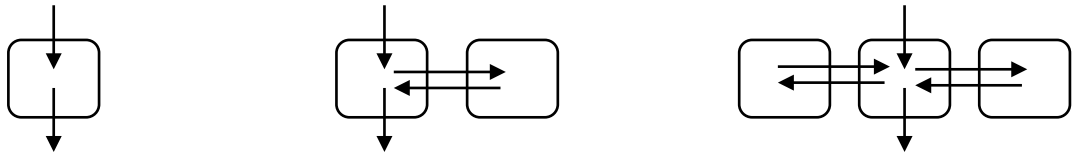
Modélisation cinétique : analyse compartimentale

- 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

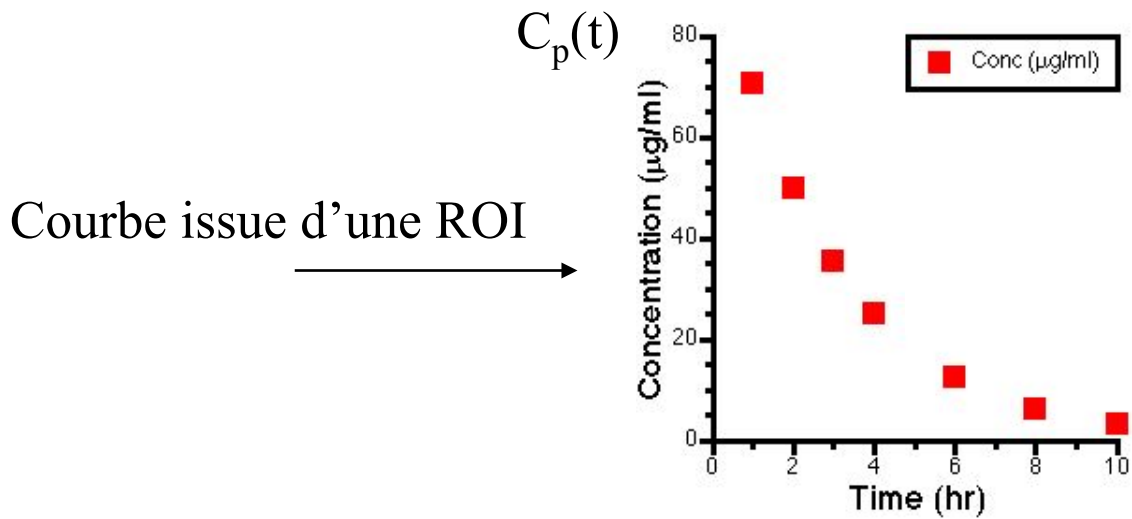
$$- dC_p/dt = k_{el} \cdot C_p$$

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

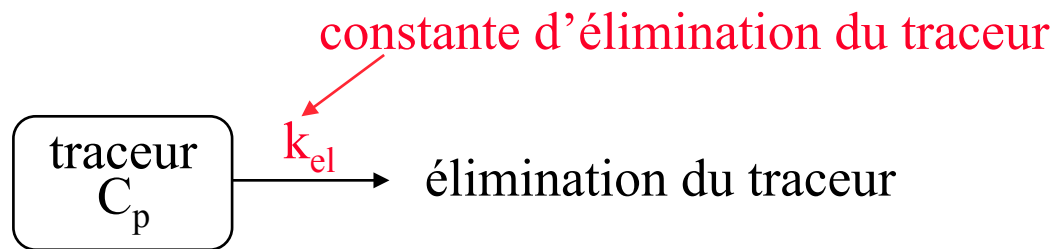
$$C_p^t = C_p^0 \exp(-k_{el} \cdot y)$$

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

Analyse compartimentale : exemple 1



- Modèle linéaire à 1 compartiment



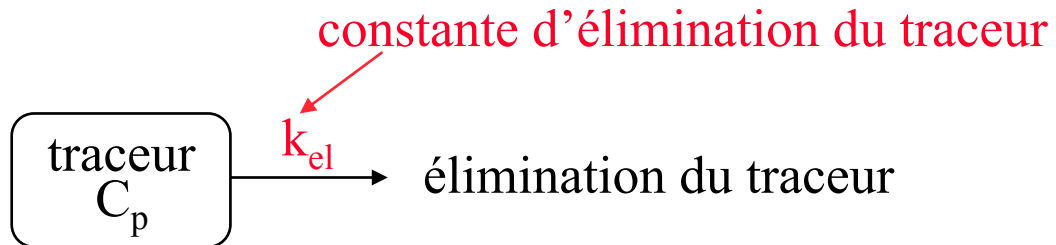
- Modèle linéaire
 - taux d'élimination du traceur proportionnel à la concentration du traceur

- Equation différentielle correspondante

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

- Problème : déterminer k_{el} à partir des mesures

Solution d'un modèle à 1 compartiment/1 paramètre



- Résolution de l'équation différentielle

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

$$\Leftrightarrow \int_{C_p(0)}^{C_p(t)} dC_p/C_p = \int_{t=0}^t -k_{el} \cdot dt$$

$$\Leftrightarrow [\ln C_p(t)]_{C_p(0)}^{C_p(t)} = -k_{el} \cdot t$$

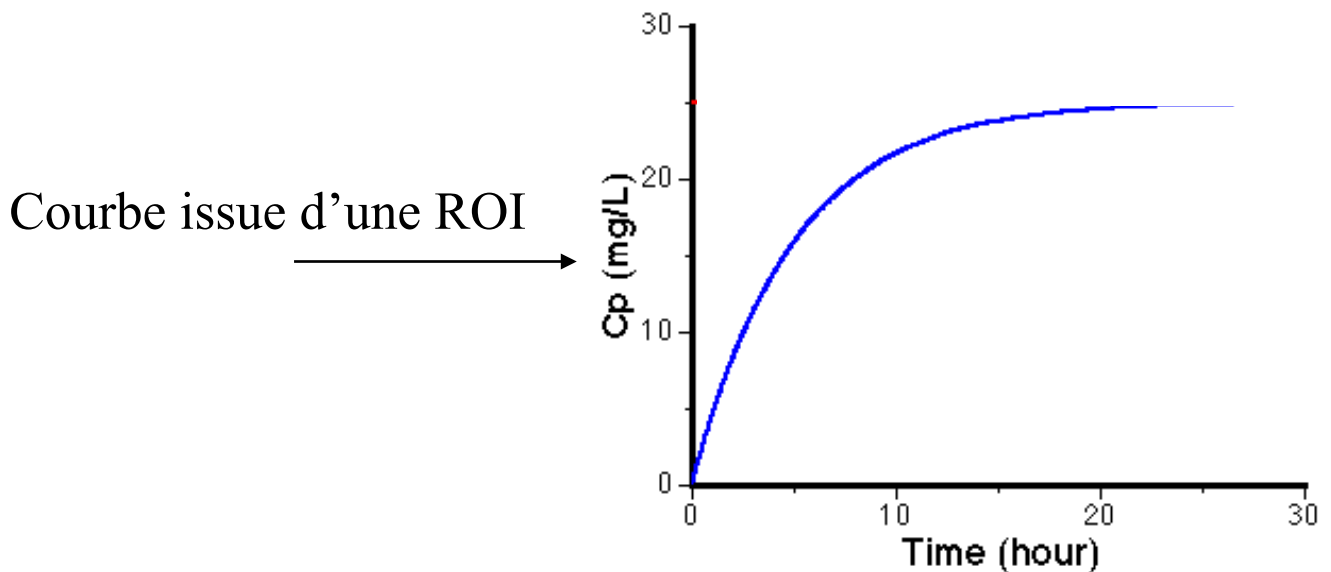
$$\Leftrightarrow \ln [C_p(t)/C_0] = -k_{el} \cdot t$$

$$\Leftrightarrow C_p(t) = C_0 \exp(-k_{el} \cdot t)$$

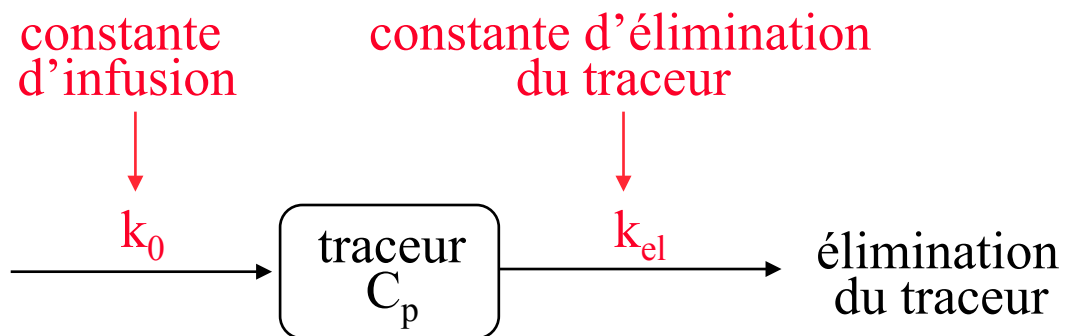
- Ajustement des mesures $C_p(t)$
⇒ constante d'élimination k_{el}

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

Analyse compartimentale : exemple 2



- Modèle linéaire à 1 compartiment

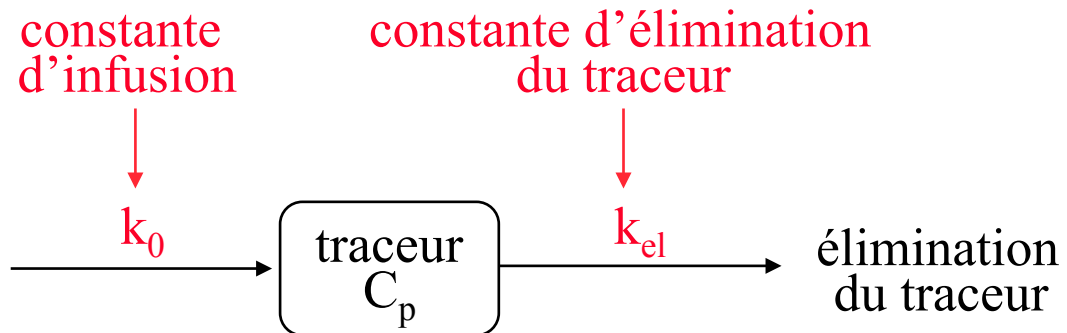


- Equation différentielle correspondante

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

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

Solution d'un modèle à 1 compartiment/2 paramètres



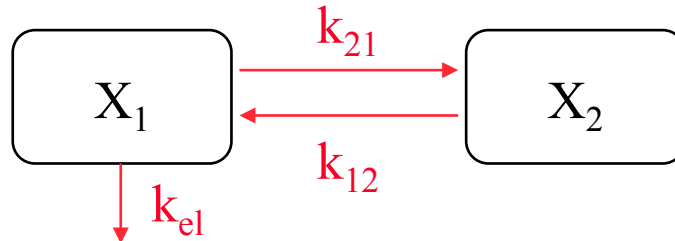
- Solution de l'équation différentielle

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

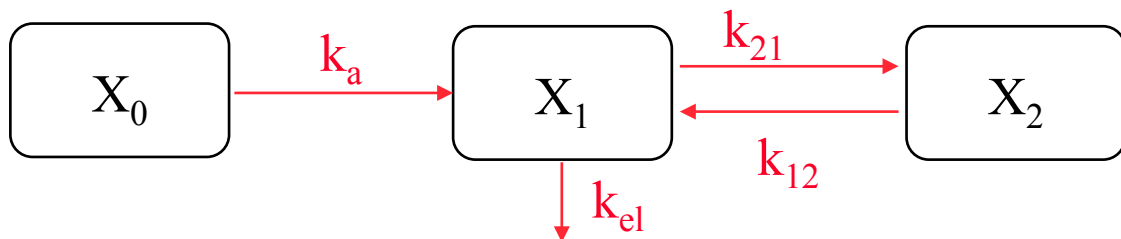
- Ajustement des mesures $C_p(t)$
 - ⇒ constante d'infusion k_0
 - ⇒ constante d'élimination k_{el}
- Exemple d'application : injection intraveineuse continue du traceur et élimination du traceur

Autres exemples de modèles compartimentaux

- Deux compartiments

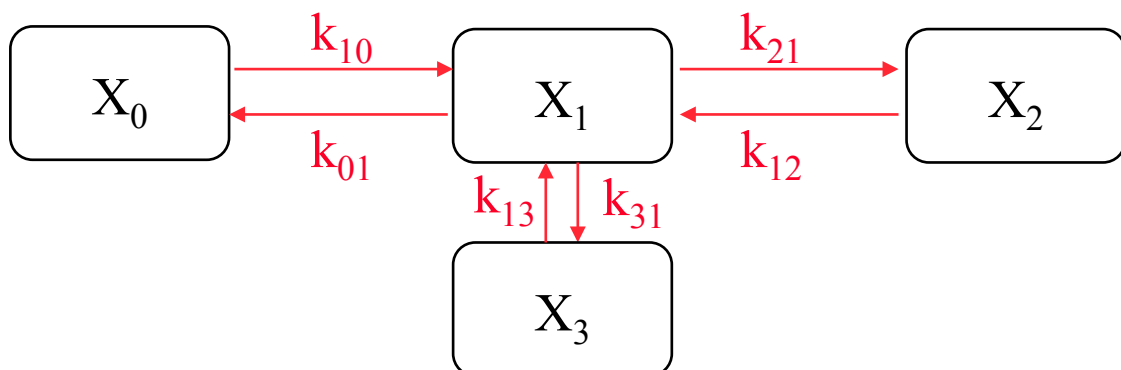


$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= k_{12} \cdot X_2 - k_{21} \cdot X_1 - k_{e1} \cdot X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{21} \cdot X_1 - k_{12} \cdot X_2 \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} \frac{dX_0}{dt} &= -k_a \cdot X_0 \\ \frac{dX_1}{dt} &= k_a \cdot X_0 - k_{21} \cdot X_1 - k_{e1} \cdot X_1 + k_{12} \cdot X_2 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{21} \cdot X_1 - k_{12} \cdot X_2 \end{aligned}$$

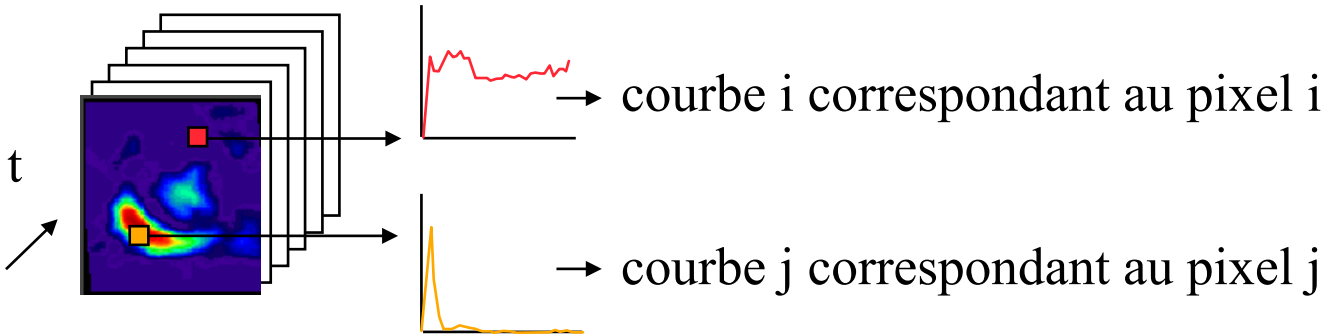
- Trois compartiments



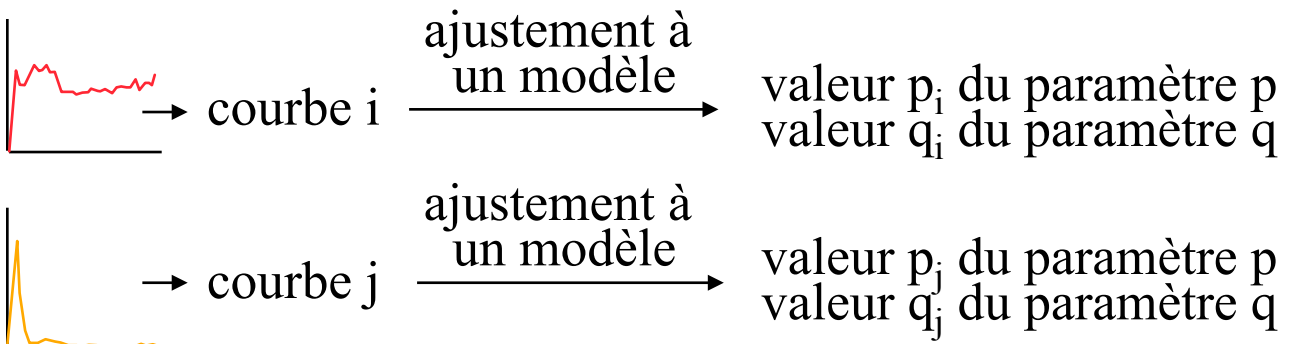
$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= k_{01} \cdot X_0 - k_{01} \cdot X_1 - k_{21} \cdot X_1 - k_{31} \cdot X_1 + k_{12} \cdot X_2 + k_{13} \cdot X_3 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{21} \cdot X_1 - k_{12} \cdot X_2 \\ \frac{dX_3}{dt} &= k_{31} \cdot X_1 - k_{13} \cdot X_3 \end{aligned}$$

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

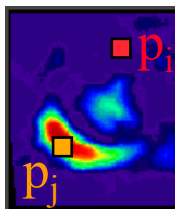


image des valeurs de p

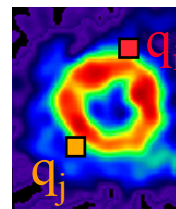
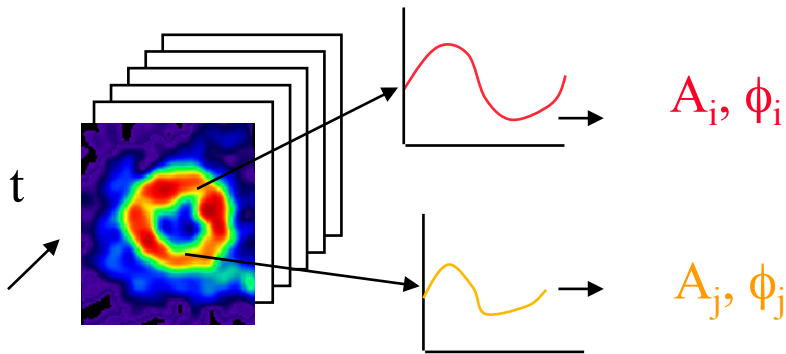


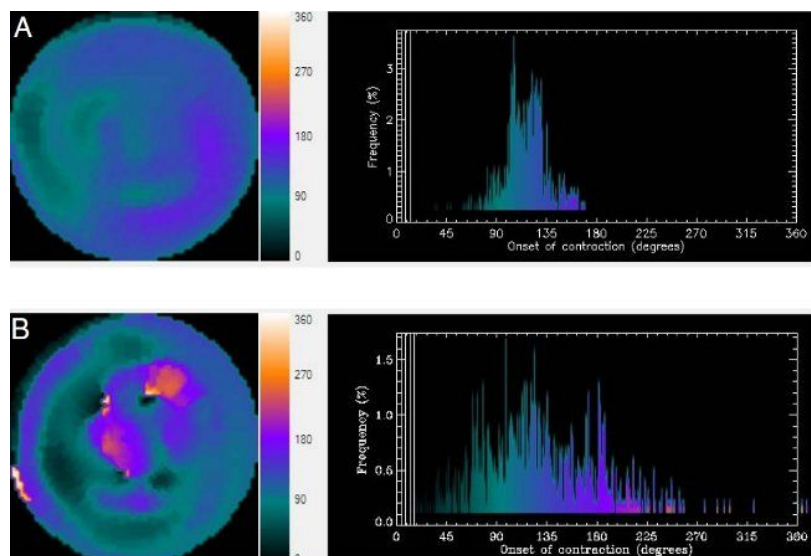
image des valeurs de q

Exemple : analyse de phase en imagerie cardiaque

- Série d'images synchronisées à l'ECG

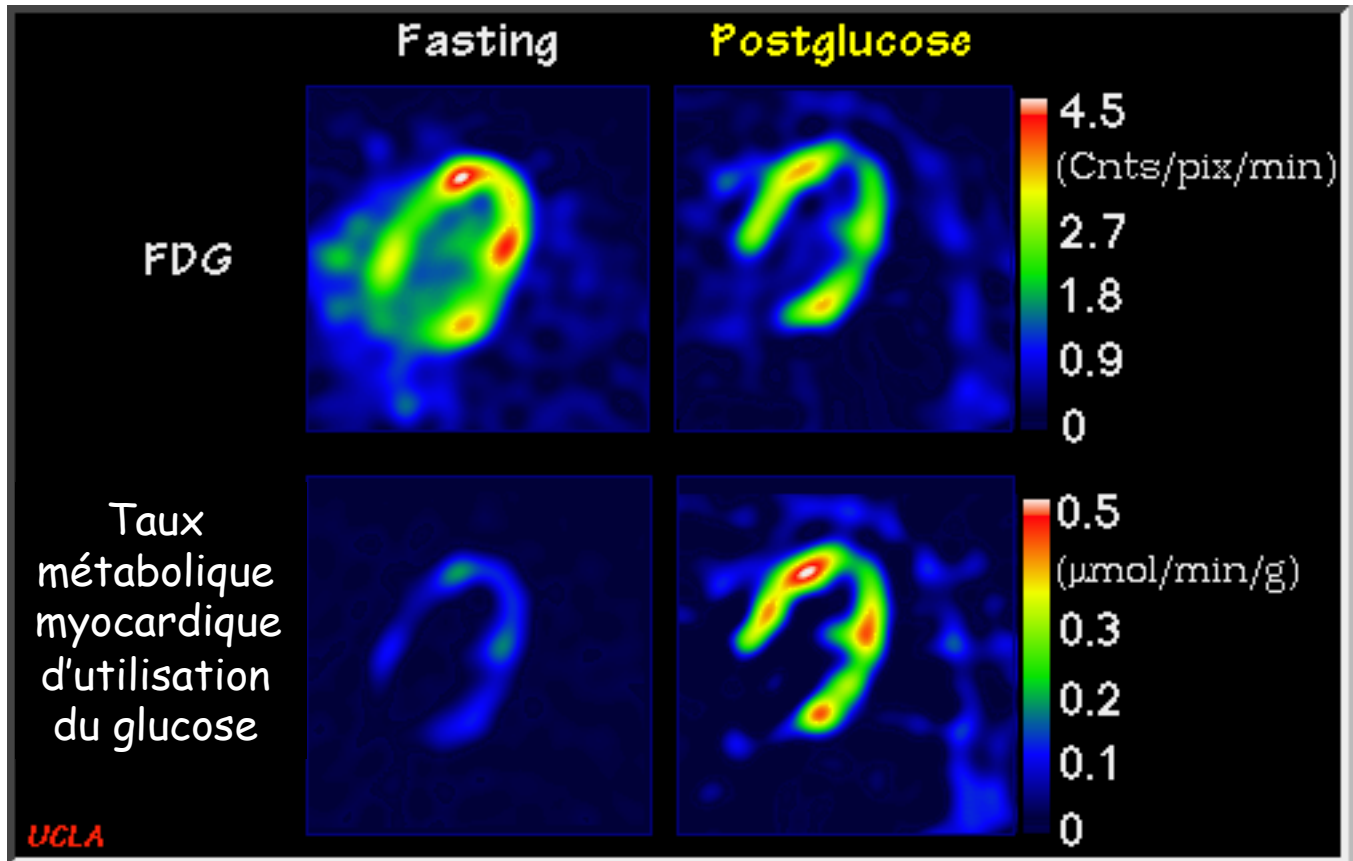


- Ajustement de chaque courbe par une fonction sinusoidale, caractérisée par 2 paramètres : amplitude A et phase ϕ
- Représentation de l'image d'amplitude et de l'image de phase
 - ⇒ images paramétriques
- Approche puissante pour visualiser les anomalies de contraction (sur l'image de phase) au moyen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



Autre exemple

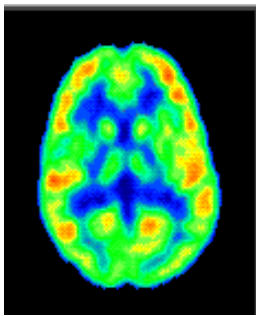
- PET myocardique



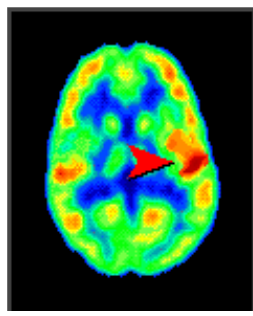
- ⇒ conversion des valeurs de concentration du radiotracer en paramètre physiologique pertinent
- ⇒ gain informatif

Statistical parametric mapping (SPM) : introduction

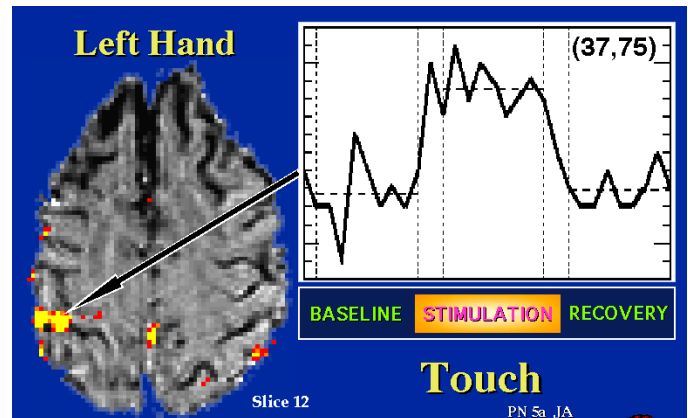
- Imagerie paramétrique, développée essentiellement dans le contexte de l'imagerie cérébrale (SPECT/PET et IRM fonctionnelle)



pas de stimulus



stimulus auditif (musique)



stimulus tactile

- 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 :
 - H0 : 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

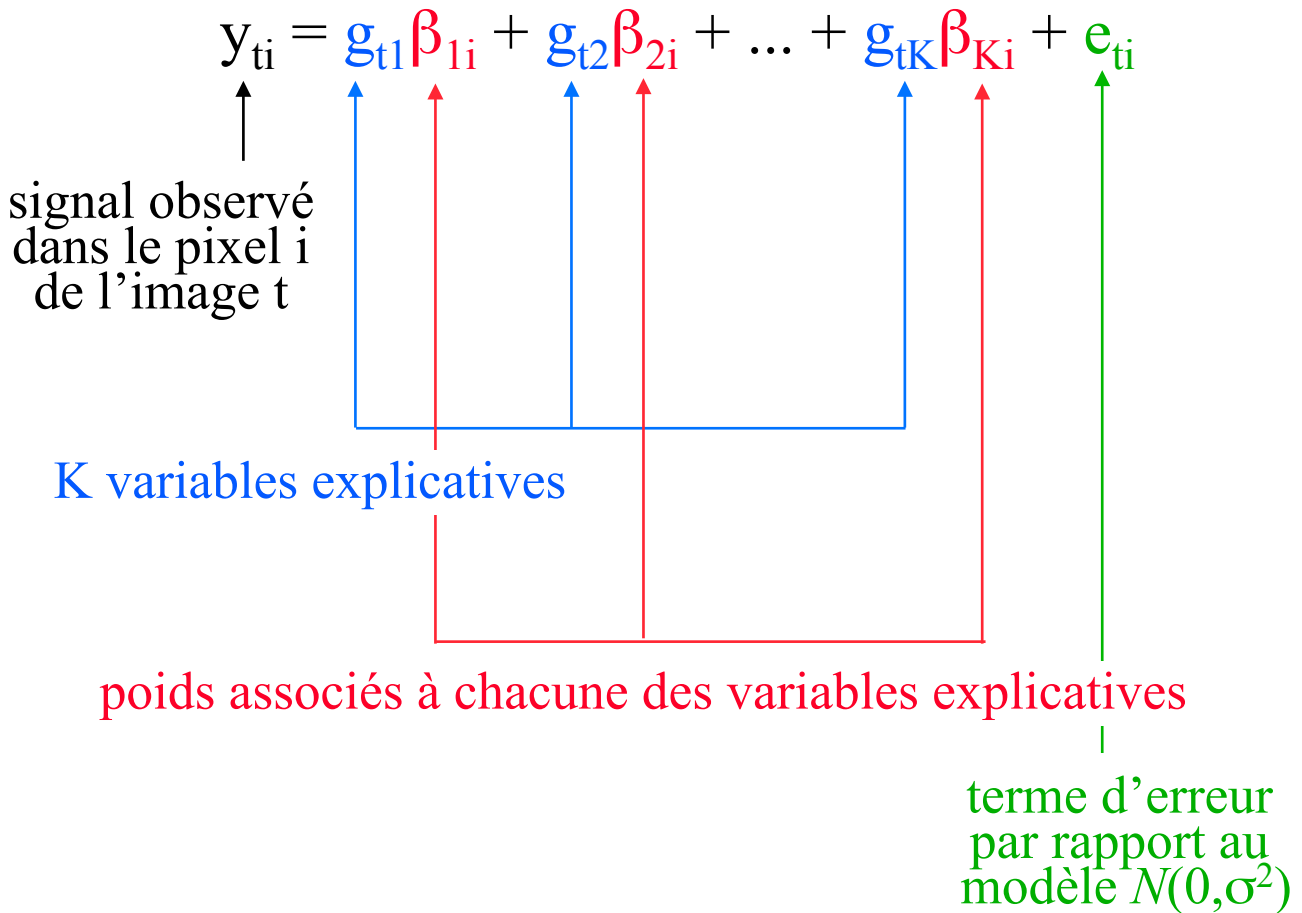
- La méthode suppose un modèle paramétrique des cinétiques suivies par les différents pixels, c'est-à-dire qu'elle suppose que ces cinétiques suivent une fonction caractérisée par certains paramètres

- Il faut donc avoir une idée a priori assez forte concernant la cinétique suivie par les régions d'intérêt

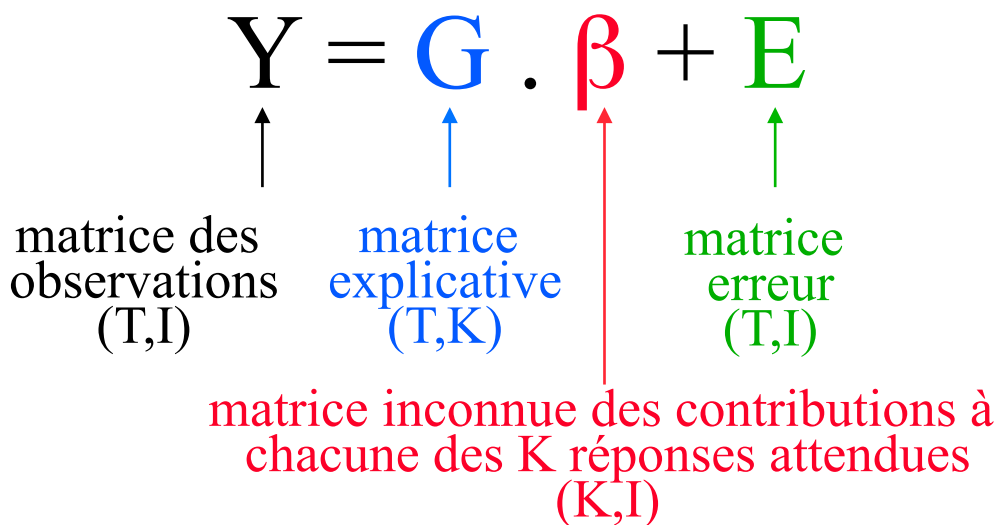
- Mapping

- On obtient des images de paramètres (paramètre = valeur du test statistique), donc une cartographie

SPM : modèle linéaire général



- Notation matricielle



SPM : modèle linéaire général

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

↑ ↑ ↑ ↑

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)

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

On connaît G et on détermine β .

SPM : solution du modèle linéaire général

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

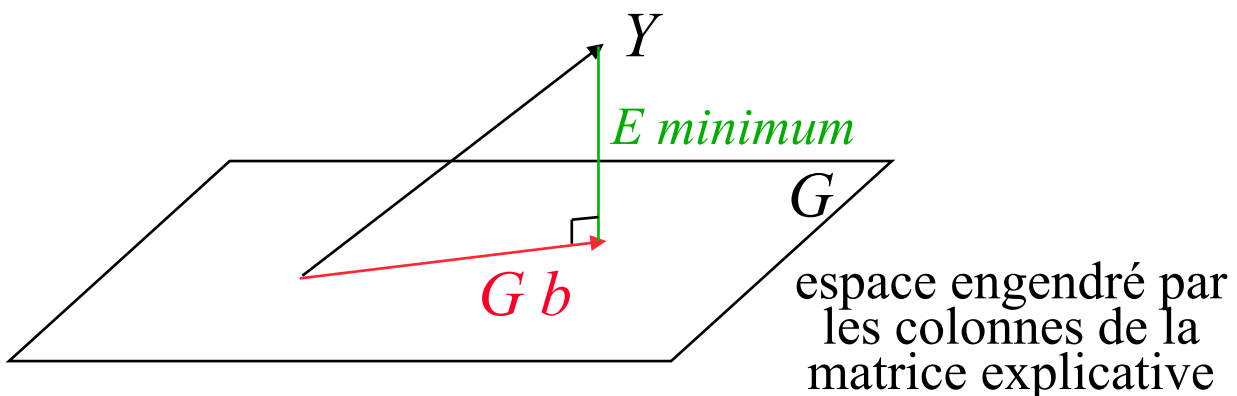
- Solution générale des moindres carrés d'un système d'équations linéaires

Car G n'est pas
une matrice
carrée

$$Y = G \cdot \beta + E$$
$$\rightarrow G^T Y = (G^T G) \beta$$

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

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

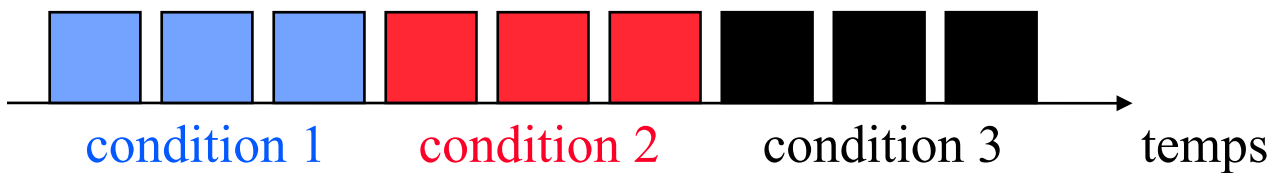


- Spécificité de SPM : choix de la matrice explicative G
 - ⇒ fonction des a priori sur le phénomène étudié
 - ⇒ tous les effets présents (recherchés ou non recherchés) doivent être représentés dans la matrice explicative

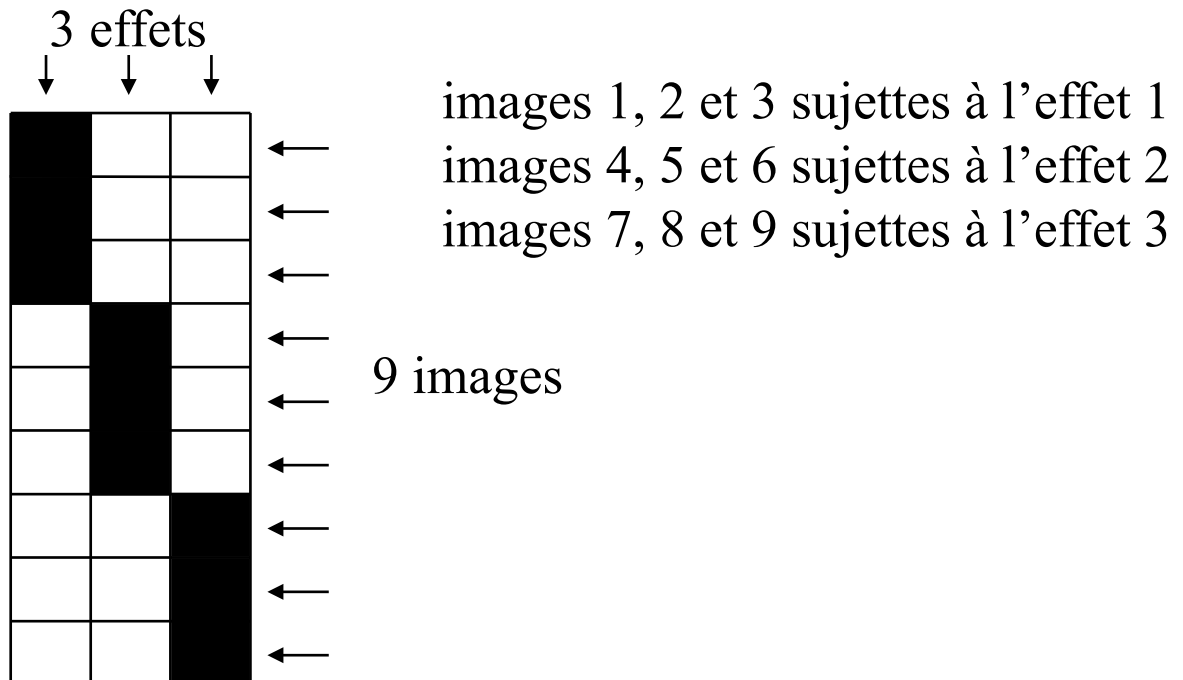
SPM : choix de la matrice réponse G

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

- 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
t=1			
2			
...		g_{kj}	
9			



$$y_{1i} = \beta_{1i} + e_{1i}$$

$$y_{2i} = \beta_{1i} + e_{2i}$$

$$y_{3i} = \beta_{1i} + e_{3i}$$

$$y_{4i} = \beta_{2i} + e_{4i}$$

$$y_{5i} = \beta_{2i} + e_{5i}$$

$$y_{6i} = \beta_{2i} + e_{6i}$$

$$y_{7i} = \beta_{3i} + e_{7i}$$

$$y_{8i} = \beta_{3i} + e_{8i}$$

$$y_{9i} = \beta_{3i} + e_{9i}$$

- Solution des moindres carrés : $b = ((G^T G)^{-1} G^T) Y$
 \Rightarrow ensemble des $\beta_{ki} \Rightarrow 3$ images paramétriques β_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 α : 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

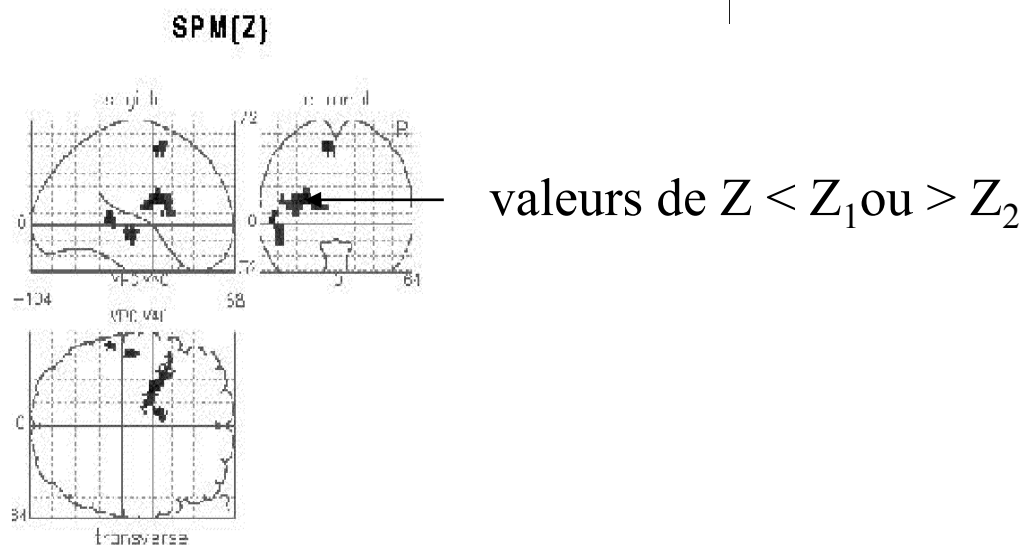
- vecteur contraste c_k : vecteur tel que $\sum_k c_k = 0$

- 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

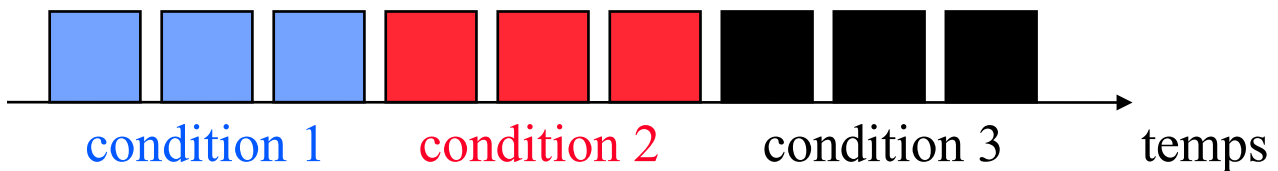
- Création d'une image test
 - image test = image d'une statistique dont la distribution est connue sous l'hypothèse nulle H_0
 - image test = image fonction des images paramétriques β_k solutions de SPM, définie au moyen d'un vecteur contraste c_k , avec $\sum_k c_k = 0$

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
 - $\Leftrightarrow t_1 \leq t_i \leq t_2$ 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 $t_i \sim (\beta_{1i} - \beta_{2i}) \Leftrightarrow c = (1, -1)$

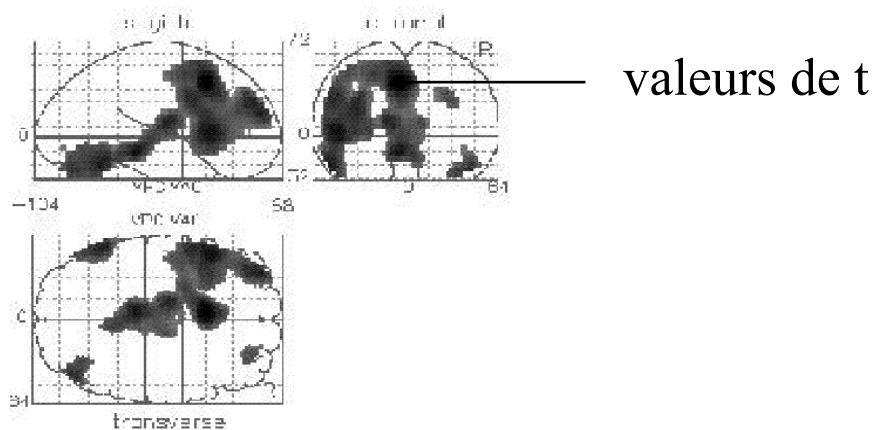
⇒ sous H_0 , pixels de l'image test \sim distribution t de Student

- 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

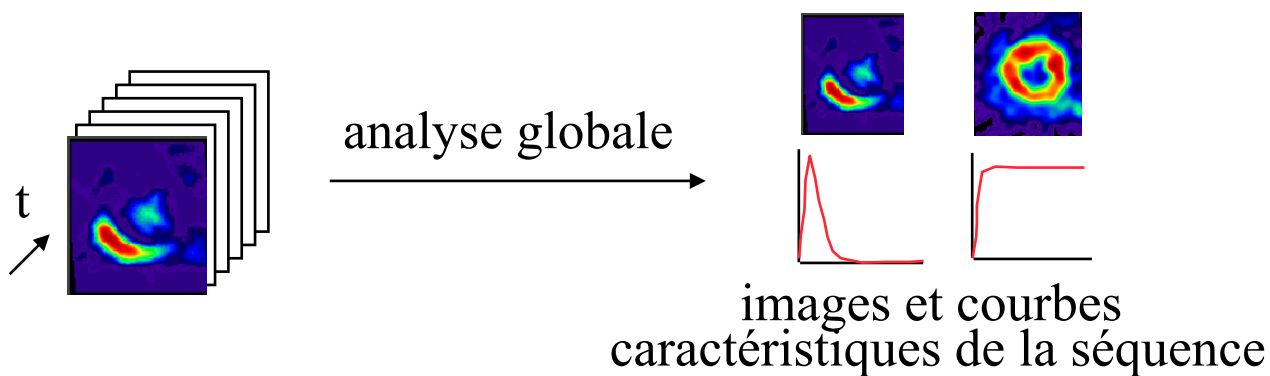
⇒ image des régions pour lesquelles H_0 est rejetée



Exploitation des courbes temporelles

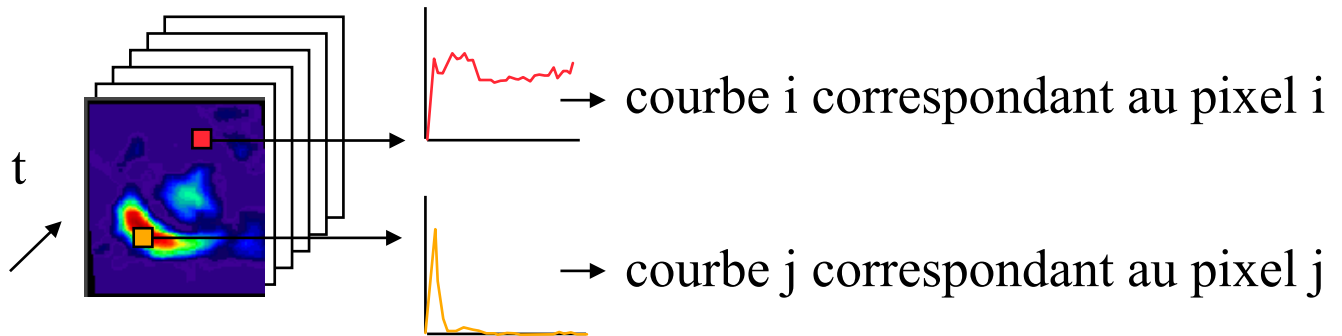
- Analyse multivariée

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

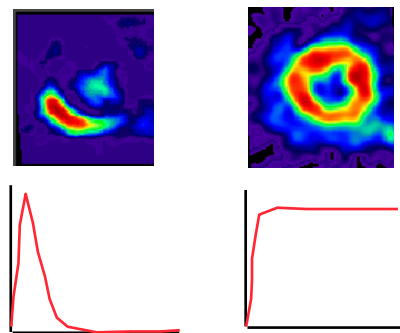


Analyse multivariée : principe

- Analyse simultanée des courbes temporelles associées à chaque pixel



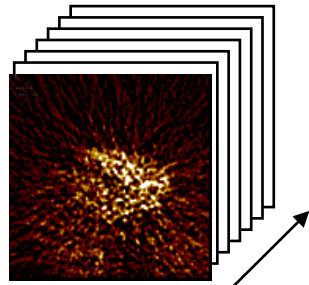
- Pas de modèle cinétique a priori
 - ⇒ estimation d'images et de cinétiques représentatives du contenu de la séquence d'images à partir des données (data driven approach)



- 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

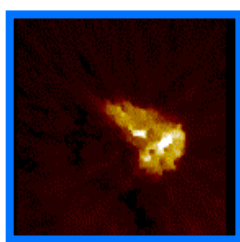
- Séquence temporelle de P images



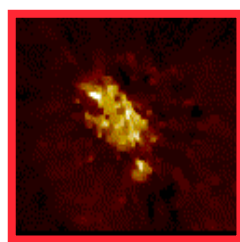
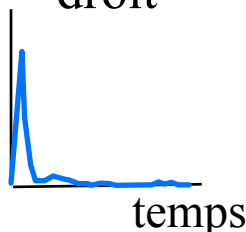
étude cardiaque PET
à l'eau marquée

- 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, ...)

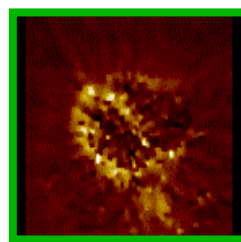
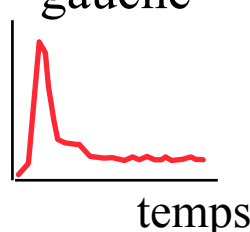
⇒ résumé des informations sous-jacentes à la séquence par un petit nombre d'images et de cinétiques associées



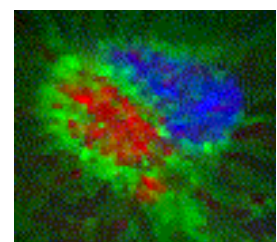
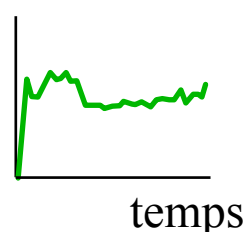
ventricule
droit



ventricule
gauche

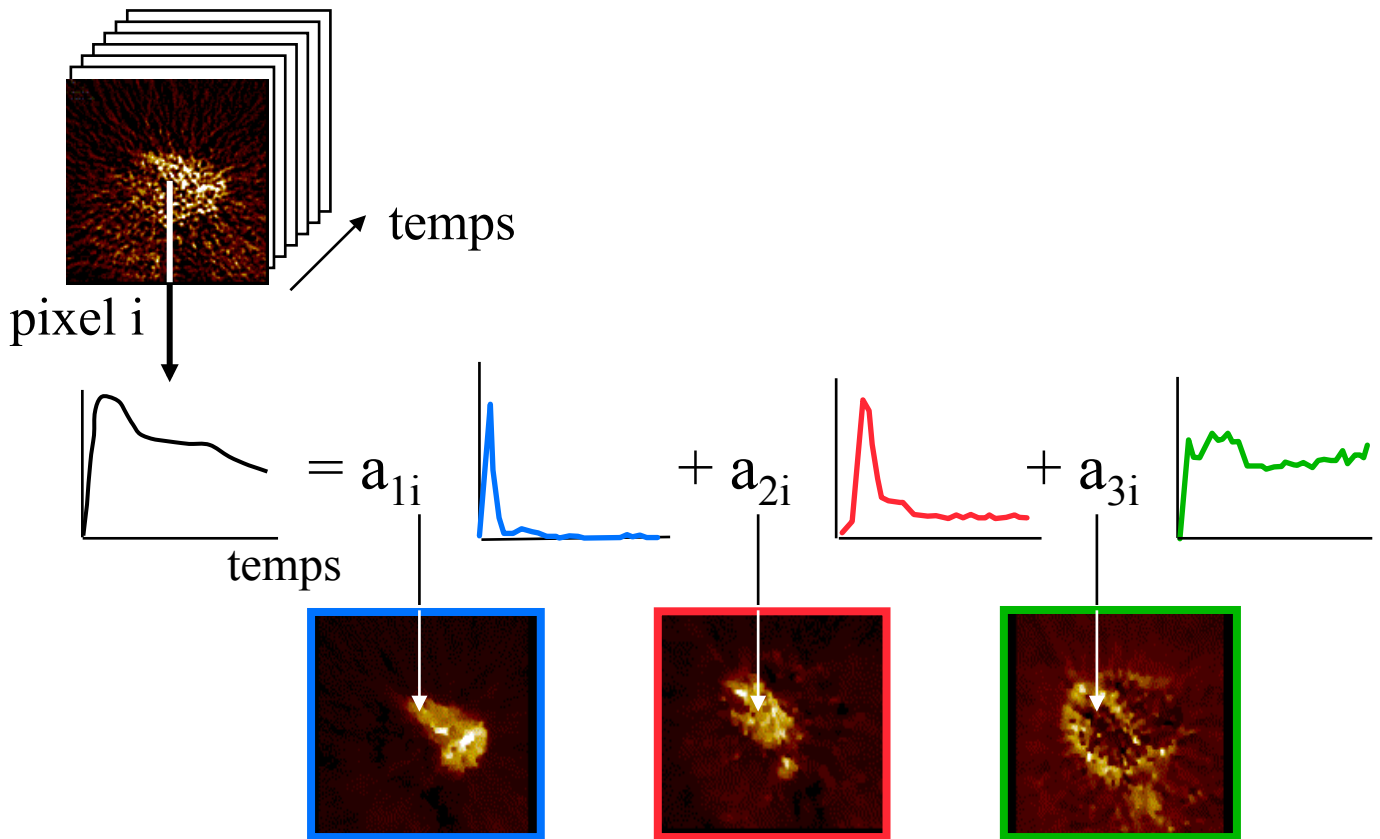


myocarde



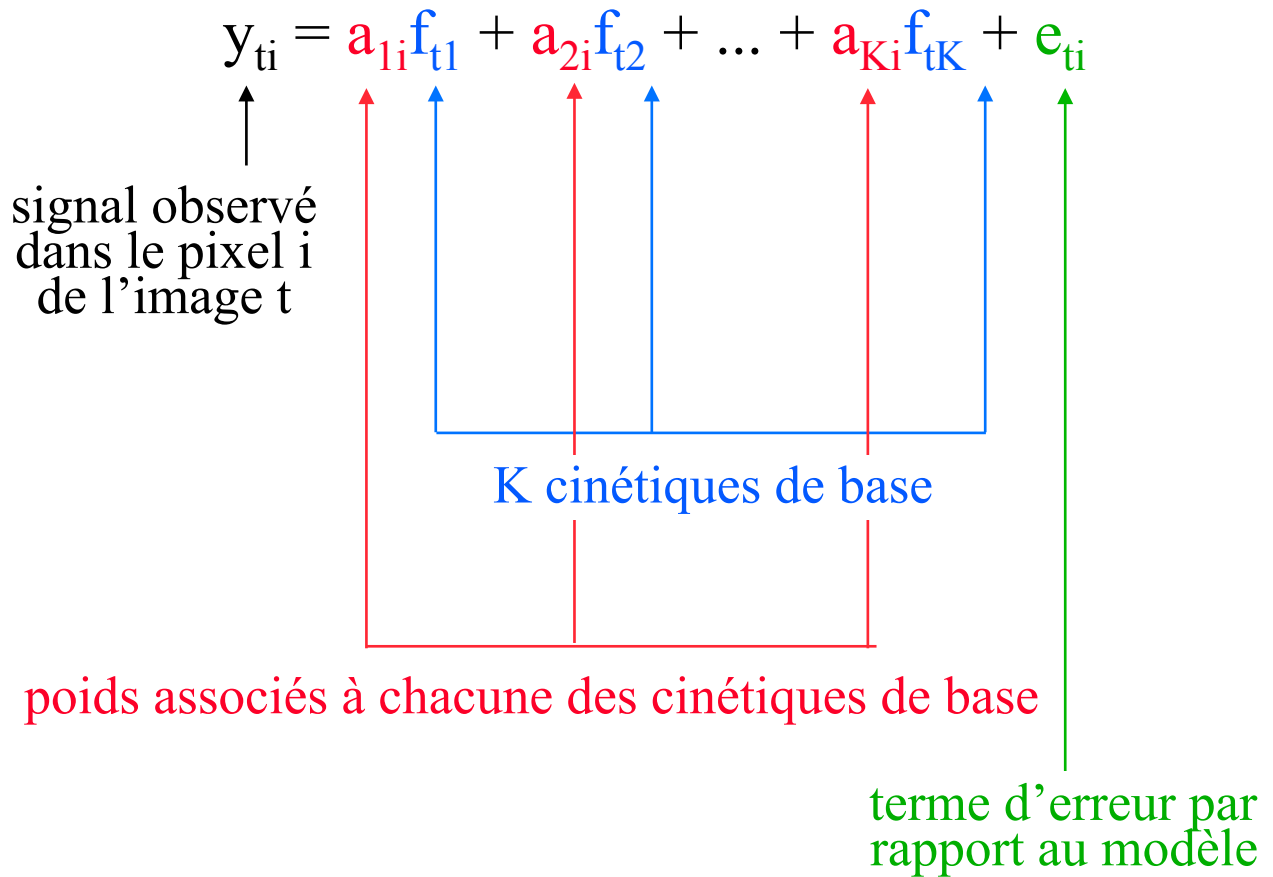
AFSIM : modèle

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

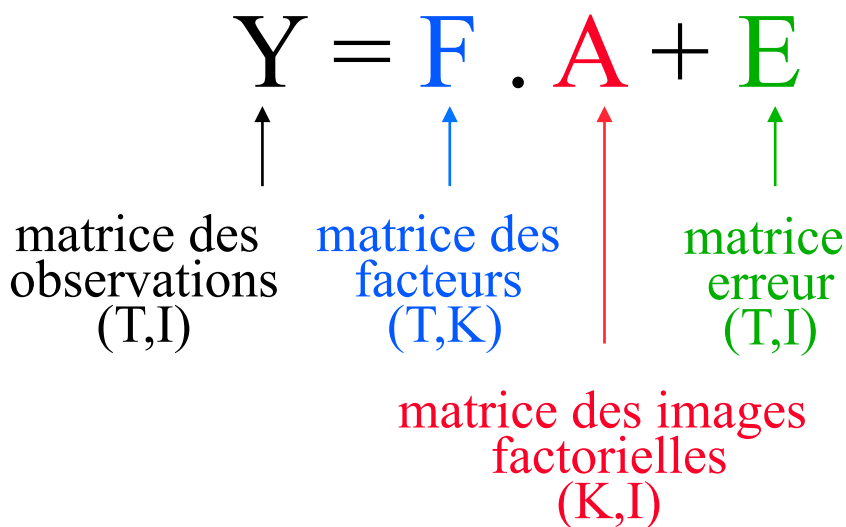


- Courbe temporelle associée à chaque pixel = combinaison linéaire d'un petit nombre K de cinétiques de base f_k (facteurs)
- Cinétiques de base (facteurs) communes à tous les pixels
- Dans chaque pixel, contributions spécifiques des cinétiques de base données par les coefficients a_{ki}
- Image des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

AFSIM : modèle et notations



- Notation matricielle



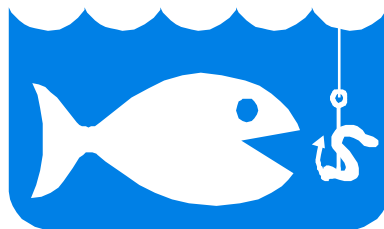
AFSIM : exemple de résolution du modèle

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

↑
matrice des observations connue

↑ ↑ ↑
matrices inconnues à estimer

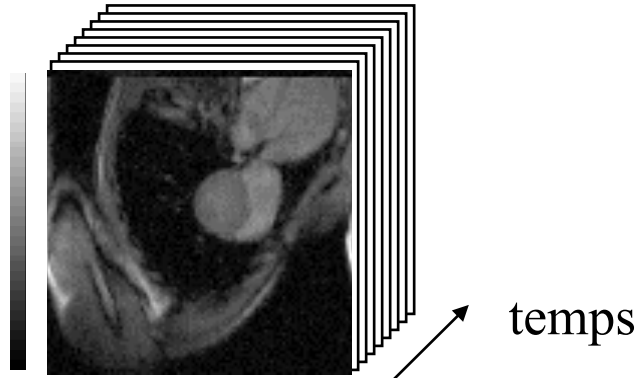
- Deux étapes :
 - estimation de E
 - ⇒ analyse orthogonale exploitant les connaissances relatives aux propriétés statistiques de Y (Poisson, Gauss)



- 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.

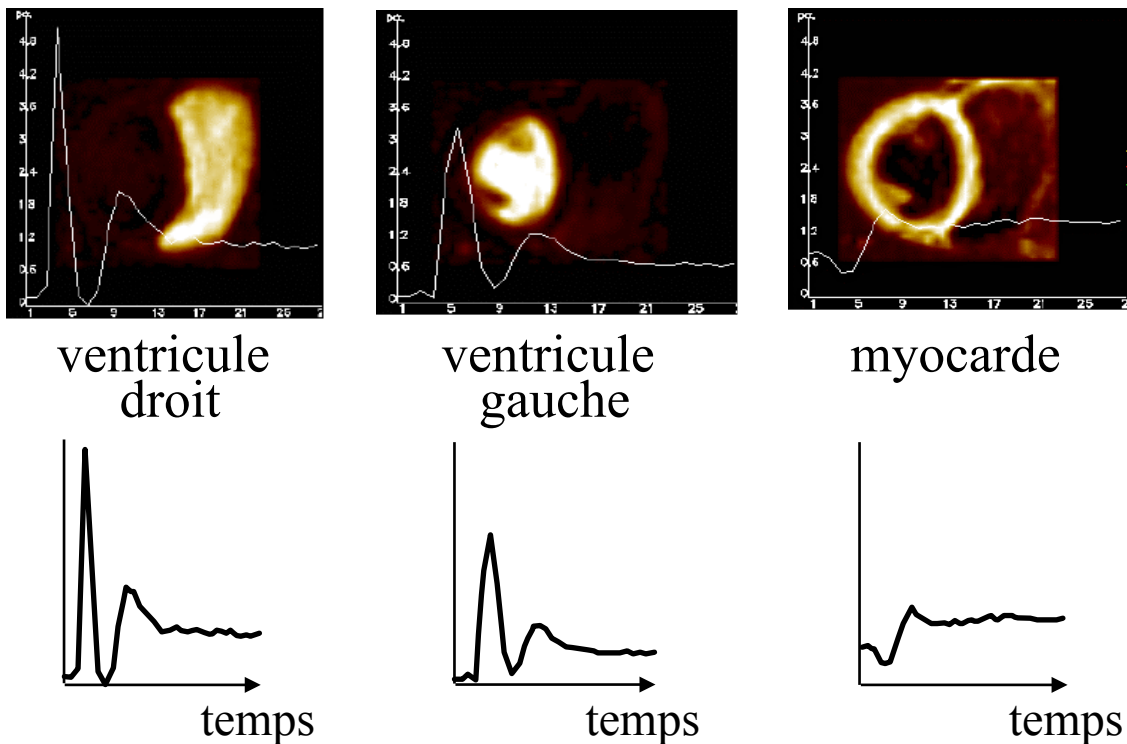
AFSIM : exemple en IRM

- 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

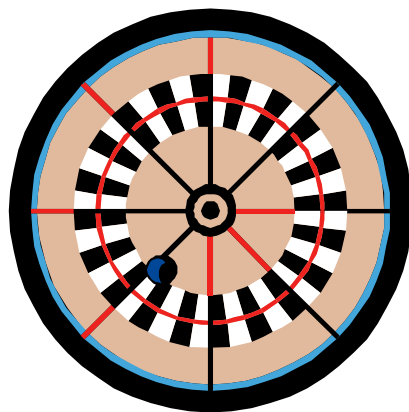
- modélisation cinétique compartimentale
 - ⇒ nécessité de formuler précisément un modèle physiologique sous forme compartimentale
- SPM
 - ⇒ nécessité de formuler précisément et de façon exhaustive un modèle explicatif des données mesurées

⇒ 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



- **Simple**
 - 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 répandues 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., tomодensitométrie 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>*

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 différentes 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 radiotracteur 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.

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]

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]

min]

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

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.

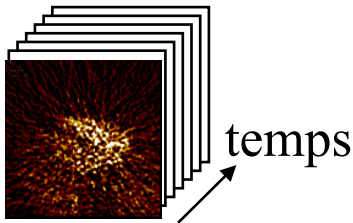
8. Une des deux images factorielles est la suivante :
est-ce l'image factorielle associée au facteur 1 ou au facteur 2 ?

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.

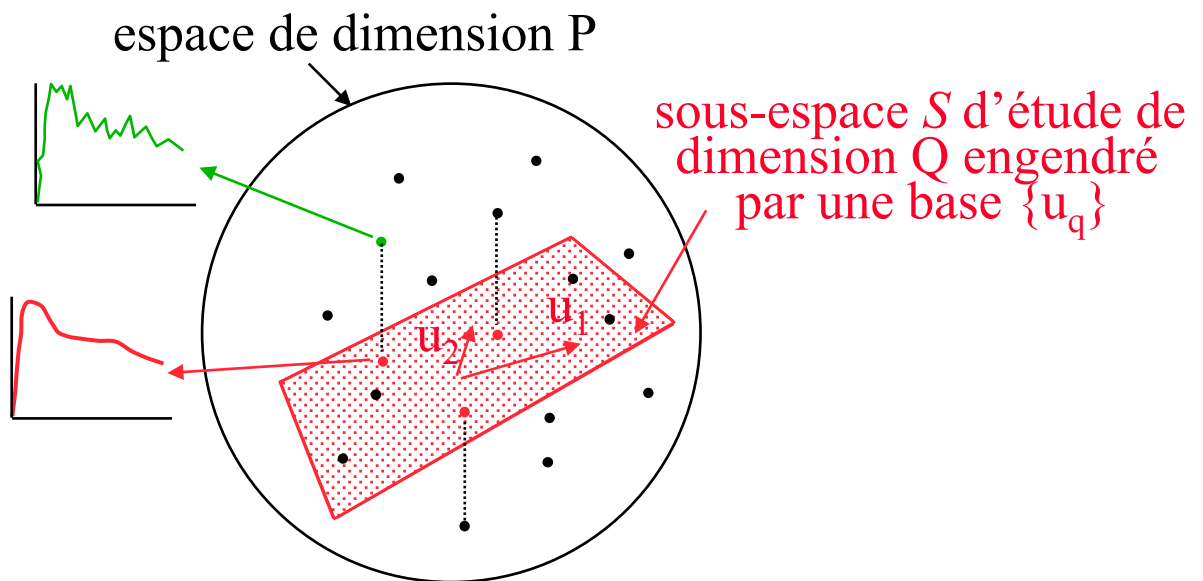
AFSIM : analyse orthogonale

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



- 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 $Q < P$

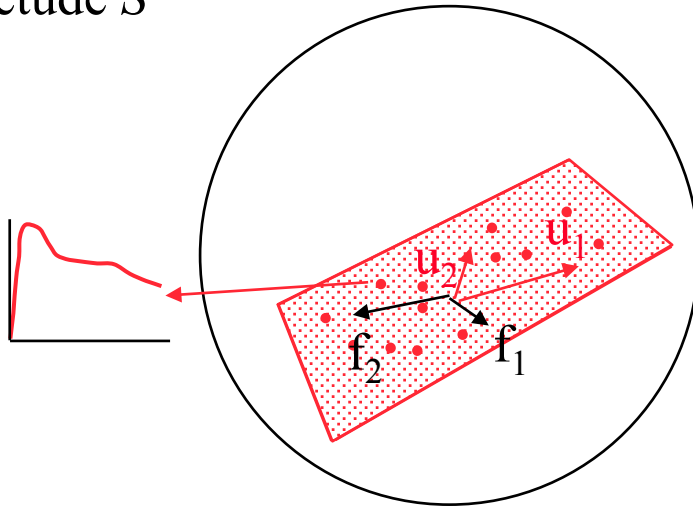


- Estimation de S :
 - décomposition en valeurs singulières de Y en utilisant une métrique adaptée aux propriétés statistiques des données
 - \Rightarrow estimation des vecteurs orthogonaux $\{u_q\}_{q=1,Q}$
 - $\Rightarrow y_{ti} - e_{ti} = \hat{y}_{ti} = v_{1i}u_{t1} + \dots + v_{Qi}u_{tQ}$

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

