



**HAL**  
open science

# Exploitation de corrélations spatiales et temporelles en tomographie par émission de positrons

Florent Sureau

► **To cite this version:**

Florent Sureau. Exploitation de corrélations spatiales et temporelles en tomographie par émission de positrons. Ingénierie biomédicale. Université Paris Sud - Paris XI, 2008. Français. NNT : . tel-00348272v1

**HAL Id: tel-00348272**

**<https://theses.hal.science/tel-00348272v1>**

Submitted on 18 Dec 2008 (v1), last revised 14 Jan 2009 (v2)

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° D'ORDRE :9061



## THESE DE DOCTORAT

SPECIALITE : PHYSIQUE

*Ecole Doctorale “Sciences et Technologies de l’Information des  
Télécommunications et des Systèmes”*

**Présentée par** : Florent SUREAU

**Sujet** :

EXPLOITATION DE CORRELATIONS SPATIALES ET TEMPORELLES  
EN TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS

Soutenue le **26 juin 2008** devant les membres du jury :

Pr. Jacques BITTOUN  
Pr. Michel DEFRISE  
Dr. Jérôme IDIER  
Pr. Yves BIZAIS  
Pr. Yves CHARON  
Dr. Bertrand TAVITIAN

Président  
Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur de thèse



*En mémoire de mon père*

*Pour ma mère*

*Pour Francesco*

*Pour Albertine*



# Remerciements

Je veux tout d'abord exprimer mes sincères remerciements au jury qui a accepté d'évaluer ces travaux. Je remercie en premier lieu Jacques Bittoun, qui m'a fait l'honneur d'être président de ce jury. Je remercie Michel Defrise et Jérôme Idier pour avoir accepté la lourde charge de rapporteur auprès du jury. Je leur suis reconnaissant de leur lecture attentive de mon manuscrit ainsi que de la pertinence de leurs questions et de leurs remarques sur mon travail. Merci également à Yves Bizais pour la justesse de ses appréciations sur ces travaux et merci à Yves Charon pour son intérêt critique à leur égard ainsi que pour ses conseils bienveillants. J'associe à ces remerciements Olivier de Dreuille qui a eu la gentillesse d'accepter mon invitation dans ce jury et pour son rôle important dans le soutien financier de Siemens à cette thèse. Je tiens également à leur témoigner toute ma reconnaissance d'être venu, parfois dans des conditions difficiles, pour la défense de ma thèse à Neurospin.

J'adresse des remerciements plus particuliers à Bertrand Tavitian pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour sa grande disponibilité, pour son enthousiasme scientifique, pour ses conseils sur la rédaction des articles (le matin) et pour sa vision du champ scientifique, partagée lors de quelques retours tardifs en RER B. Je remercie enfin et surtout Régine Trébossen pour m'avoir rapidement accordée sa confiance et m'avoir donné ma chance après une simple rencontre en décembre 2003 ; pour son expérience et son soutien dont j'ai pleinement bénéficié, pour sa gentillesse, ainsi que pour la liberté qu'elle m'a laissé tout en créant pour moi de précieuses opportunités de rencontres, de collaborations sur lesquelles repose cette thèse.

En suivant une approche plus chronologique, je veux remercier ici Brent A. French et Frédéric H. Epstein de l'université de Virginie pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans d'excellentes conditions sur un projet biomédical passionnant de plus d'un an, avec leur soutien constant et bienveillant, ce qui m'a beaucoup aidé pour cette thèse.

Mais celle-ci doit surtout beaucoup à Claude Comtat et à Andrew Reader rencontrés ensuite au SHFJ, pour qui j'éprouve une grande reconnaissance et un grand respect. Je veux tout

d'abord remercier Claude de m'avoir fait bénéficier de sa précieuse érudition et de sa rigueur scientifiques tout au long de ma thèse (sans oublier sa maîtrise des scripts en C-Shell !). Je le remercie également pour les discussions théoriques sur le tableau "noir" en fin de thèse. Merci également pour les discussions sur Ozu (au Champo ?), pour les intellectuels genevois évoqués dans le RER et aussi pour quelques références culturelles plus communes ! Je remercie ensuite Andrew Reader pour son aide et sa grande disponibilité en début de thèse, pour les nombreuses discussions pratiques et théoriques qui ont suivies, pour son remarquable dynamisme scientifique qui m'ont donné l'envie de progresser rapidement afin de le suivre dans ses développements. Je tiens également à sincèrement remercier ses étudiants (Pawel, Tamal et Leticia) pour leur accueil et leurs conseils lorsque je suis venu à l'université de Manchester.

Je veux également remercier Irène Buvat pour ses précieux conseils sur l'orientation de mes travaux, ainsi que pour son soutien indéfectible et sa rigueur dans l'analyse, la présentation et la défense des résultats dont j'ai pu bénéficier à de nombreuses reprises.

Je remercie Maria Ribeiro pour avoir permis la première application de mes résultats à un protocole clinique sur HRRT, et je remercie Michel Bottlaender pour la seconde application. Je les remercie également d'avoir montré une grande disponibilité à mon égard, d'avoir pris le temps de me présenter leurs résultats, et d'être ainsi les principaux contributeurs des images cliniques obtenues au SHFJ et présentées dans le chapitre I.

Les applications cliniques de ma thèse doivent également beaucoup à Claire Leroy. Je la remercie pour son remarquable travail dans la réalisation du protocole clinique, dans l'analyse des données obtenues, pour ma formation au logiciel d'analyse paramétrique PMOD, qui m'ont permis d'obtenir rapidement des résultats exploitables. Je la remercie également pour sa joie de vivre communicative dont j'ai grandement bénéficié, dans les moments heureux ou difficiles que nous avons pu traverser tous deux au SHFJ.

Je remercie Jacques Delforge qui m'a permis de me plonger un peu plus dans la littérature sur l'analyse paramétrique en fin de thèse. Je le remercie également pour son jugement critique de mes résultats, pour nos discussions sur les propriétés comparées des méthodes analytiques et itératives qui m'ont beaucoup fait réfléchir, et pour avoir mis à ma disposition son code d'analyse paramétrique. Ceci m'a permis d'obtenir les images paramétriques du protocole utilisant le flumazenil présentées dans le chapitre III. Merci également à Sandrine Bourgeois et à Christine Baron pour leur travail sur le second protocole. Le travail de ces personnes m'a ainsi permis de travailler en parallèle sur ce protocole et la méthode présentée dans le chapitre IV.

Le travail sur le débruitage par ondelettes effectué pendant ma dernière année de thèse repose sur une collaboration avec l'équipe de Jean-Christophe Pesquet de l'université de Paris-Est. Je voulais tout d'abord le remercier de sa grande disponibilité, de sa rigueur et de son aide maintes fois précieuses lorsque j'ai débuté dans ce domaine, qui m'ont permis de me former et d'avancer sur ce projet rapidement. Je remercie également Caroline Chaux et Nelly Pustelnik qui y ont également contribué pendant nos réunions et discussions sur le débruitage par ondelettes.

Je tenais à remercier Mai Nguyen-Verger de l'université de Cergy-Pontoise pour avoir accepté de m'encadrer dans l'enseignement, ce qui m'a permis de mieux réaliser la charge, les exigences, les déceptions et satisfactions que l'on peut éprouver lors de la création d'un cours (surtout lorsque c'est le premier je suppose). Merci de sa confiance, et merci pour les mille et un conseils qu'elle m'a donnés lors de nos conversations après les cours.

Je remercie Francisco Caramelo et Nuno Ferreira pour leur accueil chaleureux à l'université de Coimbra pour présenter nos travaux respectifs ; je pense que Régine, Claude et Sylvie nous souviendrons longtemps de ce voyage.

Il me semble logique d'accorder la place charnière de ces remerciements à Sébastien "Iron Man" Jan. J'ai beaucoup apprécié son mordant pendant ces années passées au SHFJ (dont j'ai parfois été la victime... plutôt consentante), et je sais que je lui dois beaucoup ! Merci de m'avoir "coaché", merci pour les opportunités qui se sont créées grâce à toi même si je ne les ai pas toutes saisies (je te laisse malheureusement la normalisation de l'HRRT à simuler...). Bien que je ne sois pas (trop) un jeune délinquant, je te considère un peu comme mon "grand frère" du SHFJ.

Je tiens également à remercier Frédéric Bataille, LE thésard qui m'a précédé dans l'équipe et dont j'ai largement bénéficié de l'expérience, en particulier sur le MAP. Merci également pour tous nos échanges théoriques sur la tomographie par émission de positrons. J'ai beaucoup apprécié ta pondération et ta discrétion de prime abord, ton humour par la suite, et je n'oublie pas que c'est à l'issue de ta soutenance que j'ai été particulièrement séduit par une héroïne de Proust sous un cerisier en fleur !

Je remercie Vincent Brulon et Yoann Fontyn pour leur aide précieuse dans la mise en place et la réalisation des expériences sur fantôme.



Merci Vincent de ta remarquable disponibilité, de ton souci du travail bien fait, merci de m'avoir pris sous ton aile pour me montrer l'utilisation de l'HRRT et de l'HR+. Merci également pour les discussions sur la culture religieuse ou profane que j'ai beaucoup appréciées !

Merci Yoann pour tous les échanges que nous avons eu ensemble, dans le bureau, dans le couloir PET, à la cafétéria, sur le playground, et chez toi ! Merci pour m'avoir initié aux merveilles du MicroPET, merci des grandes compétences professionnelles dont tu as fait preuve lorsque tu es intervenu dans mon projet. Merci également des démos (trop rares) de tes talents de prestidigitateurs avec des pièces à la cafétéria (et je sais que tu n'apprécies pas vraiment ça), et de quelques secrets livrés en la matière ! De mon côté, je pense malheureusement que je ne dépasserait jamais le stade "patte d'oie"...

Je remercie Pascal Merceron pour m'avoir initié aux secrets du compteur gamma, ainsi que pour avoir fait souffler un petit air de "Vendée" dans l'équipe !

Vincent, Yoann, Pascal, non je n'oublie pas que c'est dans votre bureau que j'ai commencé, et je veux vous remercier de m'y avoir accueilli avec tant de chaleur !

Je remercie Rozenn Rougetet et Frédérique Napoléone pour leur aide efficace et constante afin de résoudre les nombreux problèmes informatiques que je leur ai soumis, depuis l'installation infernale de Mandriva des tous premiers mois jusqu'à l'impression de ma thèse. Si je n'ai jamais hésité à franchir la porte de votre bureau c'est également en raison de votre prévenance et de votre grande gentillesse, et je vous en suis grandement reconnaissant.

Je voulais remercier les membres de l'équipe de Bertrand Tavitian avec qui j'ai pu interagir, à l'occasions de réunions ou à la cafétéria. Merci notamment à Raphaël Boisgard pour son ouverture et ses compétences scientifiques, mais également pour sa prévenance et pour le congrès mémorable à Athènes (merci également à Marie-Anne Schöllhorn et Jean-Robert Deverre avec qui j'y ai passé d'agréables soirées). Merci à Karine Siquier, Karine Gombert, Carine Pestourie, Nadja Van Camp, Benoît Jégo, Thomas Viel, Fabien Chauveau pour leur sympathie, pour les cafés offerts dans l'aile des biologistes, pour les échanges autour du MicroPET ou autour d'une bière. Merci en particulier à Nadja pour nos échanges sur la Belgique (Dank je !).

Merci à Thierry Delzescaux, Nicolas Souedet, Philippe Ciuciu et Anne-So Hérard pour les échanges à la cafet' autour d'un café avec d'autres déjà mentionnés, pour leur personnalité, pour leur sympathie et pour leur vision des sciences que je partage grandement ! Je remercie chaleu-

reusement Elsa Diguët pour m'avoir très généreusement emmené au SHFJ lors des grèves de Novembre 2007, alors que les angoisses de fin de thèse commençaient à se faire sentir !

Je voulais remercier la "Nouvelle Vague" du bureau des stagiaires dont j'ai fait parti, et dont j'ai partagé le quotidien en fin de thèse : Jessica Lebenberg, Luc Saint-Christophe, Paolo Zanotti-Fregonara, Romain Laboureau et Emilia Becheva, ainsi que notre voisin immédiat Renaud Maroy, qui ont du en particulier supporter mon mutisme prolongé et peut être quelques énervements de fin de thèse, dont je m'excuse ici ! Je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans la suite de votre parcours (en particulier, une très bonne et heureuse thèse Jessica !).

Un grand et chaleureux merci à mes potes et partenaires de basket qui ont égayé ma deuxième année de thèse : "Magic Finger" Yoann, "Motorcycle" BenJ, "Single Tower" Thomas et "Swish" Fabien, ainsi qu'à ceux qui ont temporairement rejoint cette battle arena et n'ont plus jamais osé y remettre les pieds. Toutes vos fautes, mes égratignures, et ma fracture (très incapacitante) du majeur droit vous sont pardonnés (!), et si nous n'étions pas tous dispersés je suis sûr que la "Méthodo Team" et la "Biolo Team" n'auraient pas peur d'encore s'affronter !!!

J'envoie également une petite dédicace à mes Jolly Jumper : Dinadon, Lanval, Lambor, Platine, qui m'ont supporté fidèlement, sans aucun problème (durable) !

Je continue ces longs remerciements, peut-être incomplets et je m'en excuse auprès de ceux que j'ai oubliés, avec ceux qui s'adressent aux personnes avec qui j'ai vécu bien plus que cette thèse. Celles-ci m'ont véritablement donné le courage de rédiger cette thèse comme je l'entendais, et je voudrais déjà leur témoigner ma profonde reconnaissance.

Je voulais remercier mes "vieux compagnons" et les plus "jeunes", qui m'ont toujours soutenu et m'ont fait l'honneur de venir assister au dénouement de ces travaux : merci Guillaume, merci Isa, merci Mathieu, merci Béatrice, merci les deux Marie (la vraie et la vraie), merci Baptiste, merci Myriam, merci Lorraine. Je suis désolé d'avoir dû quelque peu vous délaisser pendant ma fin de thèse, et je sollicite votre indulgence ici.

Je tiens à remercier cette thèse pour m'avoir permis de rencontrer Albertine Dubois, précédemment évoquée. Quant à Al', ma petite puce, je tiens à te remercier pour avoir supporté

mes week-end d'absences physiques ou mentales ainsi que les nuits où je suis resté pétrifié sur ma chaise de cuisine avec ses lattes en bois pas très confortables. Je te remercie pour avoir pris une partie ingrate de ma charge, pour m'avoir préparé tes merveilleuses endives au jambon et ta tarte aux poires, et surtout pour ton amour, support quotidien si réconfortant.

Enfin, je veux exprimer ici toute la reconnaissance et le respect que j'éprouve pour mes parents. Cette thèse s'ajoute à tout ce dont je suis fier et que je leur dois, et qui inclue déjà la motivation première : être un homme de sciences ; "faire la science sans les oeillères" dit Francesco, qui m'a également tant conforté dans cette grande ambition. Merci maman de toujours m'aider à éclairer la route qui y mène, merci également d'avoir repris pour cela le flambeau de papa.

# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>vii</b>
<b>Introduction Générale</b>	<b>1</b>
<b>I Contexte et problématique</b>	<b>5</b>
I.A Introduction . . . . .	5
I.B Contexte médical et enjeux pour la société . . . . .	5
I.C Imagerie cérébrale . . . . .	6
1 Éléments d'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau . . . . .	7
1.1 Éléments d'anatomie cérébrale . . . . .	7
1.1.a Référencement d'une coupe . . . . .	7
1.1.b Organisation cérébrale . . . . .	8
1.2 Notions fonctionnelles . . . . .	9
1.2.a Neurones, synapses et neurotransmetteurs . . . . .	10
1.2.b Localisation des activités fonctionnelles . . . . .	11
2 Imagerie morphologique <i>in vivo</i> . . . . .	12
2.1 Tomodensitométrie . . . . .	12
2.1.a Principe de fonctionnement . . . . .	13
2.1.b Mise en oeuvre . . . . .	14
2.1.c Application en imagerie cérébrale . . . . .	15
2.2 Imagerie par résonance magnétique . . . . .	17
2.2.a Principes . . . . .	18
2.2.b Images $T1$ , $T2$ et de densité de protons . . . . .	20
2.2.c Applications cliniques . . . . .	21
2.3 Conclusion sur l'imagerie morphologique cérébrale . . . . .	22
3 Imagerie fonctionnelle . . . . .	23

3.1	IRM fonctionnelle . . . . .	23
3.1.a	Signal "BOLD" . . . . .	23
3.1.b	Mise en oeuvre . . . . .	24
3.1.c	Applications . . . . .	24
3.2	Tomographie par émission de positrons . . . . .	25
3.2.a	Historique . . . . .	25
3.2.b	Étapes de la chaîne de traitement en TEP . . . . .	30
3.2.c	Radioéléments et traceurs en TEP . . . . .	30
3.2.d	Acquisition TEP . . . . .	31
3.2.e	Phénomènes physiques venant perturber la mesure . . . . .	36
3.2.f	Résolution spatiale et bruit d'un système TEP . . . . .	40
3.2.g	Analyse compartimentale . . . . .	45
3.2.h	Applications cliniques . . . . .	47
4	Conclusion sur l'imagerie fonctionnelle . . . . .	51
I.D	Résumé du chapitre . . . . .	53
<b>II</b>	<b>Méthodes de reconstruction tomographique</b>	<b>55</b>
II.A	Introduction : problèmes inverses . . . . .	55
II.B	Méthodes de reconstruction analytiques . . . . .	56
1	Reconstruction analytique en 2D . . . . .	57
1.1	Transformée de Radon 2D . . . . .	57
1.2	Simple rétroprojection . . . . .	58
1.3	Transformée inverse de Radon 2D . . . . .	59
1.4	Théorème de la coupe centrale . . . . .	60
1.5	Reconstruction par transformée inverse de Fourier . . . . .	61
1.6	Rétroprojection filtrée . . . . .	61
1.7	Discrétisation et apodisation . . . . .	63
2	Reconstruction analytique 3D . . . . .	64
2.1	Reconstruction 3D en présence de données complètes . . . . .	65
2.1.a	Transformée de Radon 3D . . . . .	67
2.1.b	Théorème de la coupe centrale pour la transformée en rayons X 3D . . . . .	67
2.1.c	Rétroprojection filtrée 3D . . . . .	68
2.2	Reconstruction 3D et données tronquées . . . . .	70

3	Discrétisation de la méthode FBP . . . . .	71
4	Conclusion sur les méthodes analytiques présentées . . . . .	72
II.C	Méthodes de reconstruction algébriques . . . . .	72
1	Paramétrisation de l'objet $f$ . . . . .	73
2	Modélisation de l'acquisition . . . . .	74
2.1	Matrice système . . . . .	74
2.2	Projeteurs . . . . .	75
3	Méthodes algébriques déterministes . . . . .	76
3.1	Choix de la fonction de coût . . . . .	77
3.2	Solution inverse généralisée . . . . .	77
3.3	Algorithmique . . . . .	78
3.4	Régularisation . . . . .	80
3.5	Conclusion sur les méthodes algébriques . . . . .	80
4	Méthodes statistiques . . . . .	81
4.1	Maximum de vraisemblance . . . . .	82
4.1.a	Vraisemblance dans le cas de lois normales . . . . .	82
4.1.b	Vraisemblance dans le cas de lois de Poisson . . . . .	83
4.1.c	Algorithme EM . . . . .	84
4.2	Régularisation : maximum a posteriori et sieves . . . . .	88
II.D	Conclusion du chapitre . . . . .	89
<b>III</b>	<b>Exploitation de corrélations spatiales en TEP</b> . . . . .	<b>93</b>
III.A	Introduction : amélioration de la résolution spatiale . . . . .	93
III.B	Reconstruction usuelle sur l'HRRT . . . . .	94
1	Intérêt d'un scanner dédié cerveau . . . . .	94
2	Caractéristiques de l'HRRT . . . . .	94
2.1	Résolution spatiale . . . . .	95
2.2	Bruit . . . . .	96
2.3	Dimension et ré-échantillonnage des données . . . . .	97
2.4	Sinogrammes de corrections . . . . .	98
2.4.a	Correction d'atténuation . . . . .	99
2.4.b	Normalisation . . . . .	100
2.4.c	Estimation des événements fortuits . . . . .	101

2.4.d	Estimation des événements diffusés . . . . .	102
2.4.e	Autres corrections . . . . .	102
2.5	Algorithme et paramètres de reconstruction utilisés en routine . . . . .	103
3	Conclusion sur les performances de l'HRRT . . . . .	104
III.C	Modélisation de la résolution du scanner . . . . .	104
1	Précédentes modélisations des effets de résolution . . . . .	104
1.1	Modélisation de la résolution dans l'espace des projections et dans l'espace image . . . . .	105
1.2	Mesure des paramètres du noyau de convolution . . . . .	106
1.3	Implémentation des méthodes de modélisation de la résolution dans l'algorithme EM . . . . .	106
1.4	Liens avec la méthode des sieves . . . . .	107
1.4.a	Modélisation dans l'espace des projections et déconvolution régularisée . . . . .	107
1.4.b	Modélisation dans l'espace image et reconstruction régularisée . . . . .	107
1.5	Modélisation de la résolution et artefacts de Gibbs . . . . .	108
2	Approche proposée pour les études dynamiques sur HRRT . . . . .	108
2.1	Reconstruction en mode liste . . . . .	108
2.2	Choix du projecteur Siddon . . . . .	109
2.3	Choix d'une modélisation de la résolution dans l'espace image . . . . .	109
2.4	Implémentation des corrections usuelles . . . . .	110
2.5	Accélération de la reconstruction par utilisation de sous-ensemble temporels . . . . .	111
2.6	Parallélisation du code . . . . .	111
III.D	Evaluation de l'approche proposée . . . . .	112
1	Méthodes . . . . .	112
1.1	Simulation Monte-Carlo . . . . .	112
1.1.a	Comparaison du sous-échantillonnage axial et de la modélisation de la résolution . . . . .	112
1.2	Mesures Physiques . . . . .	114
1.2.a	Mesure expérimentale de la résolution et intégration dans l'algorithme RM-OP-OSEM . . . . .	114

1.2.b	Détermination de la taille de la fenêtre de convolution et évaluation de l'hypothèse de stationnarité . . . . .	115
1.2.c	Evaluation de potentiels artefacts avec un fantôme de résolution . . .	116
1.2.d	Mesure de récupération de contraste, d'inhomogénéité et de bruit . .	116
1.3	Etudes cliniques . . . . .	118
1.3.a	Reconstructions d'examen PE2I . . . . .	118
1.3.b	Reconstructions d'examen FMZ . . . . .	122
2	Résultats . . . . .	122
2.1	Simulations Monte-Carlo . . . . .	122
2.1.a	Comparaison du sous-échantillonnage axial et de la modélisation de la résolution . . . . .	122
2.2	Mesures physiques . . . . .	123
2.2.a	Mesure expérimentale de la résolution et intégration dans l'algorithme RM-OP-OSEM . . . . .	123
2.2.b	Détermination de la taille de la fenêtre de convolution et évaluation de l'hypothèse de stationnarité . . . . .	123
2.2.c	Résultats de l'accélération de l'algorithme . . . . .	127
2.2.d	Evaluation de potentiels artefacts avec un fantôme de résolution . . .	128
2.2.e	Mesure de récupération de contraste, d'inhomogénéité et de bruit . .	130
2.3	Etudes cliniques . . . . .	133
2.3.a	Reconstructions d'examen PE2I . . . . .	133
2.3.b	Reconstructions d'examen FMZ . . . . .	138
III.E	Discussion . . . . .	143
1	Modélisation de la résolution de l'HRRT . . . . .	143
2	Evaluation de la récupération de contraste . . . . .	146
3	Evaluation du niveau de bruit dans les images . . . . .	147
4	Implémentation de l'algorithme . . . . .	148
III.F	Résumé du travail . . . . .	149
<b>IV</b>	<b>Exploitation de corrélations temporelles en TEP</b>	<b>151</b>
IV.A	Introduction . . . . .	151
IV.B	Précédentes approches visant à réduire le niveau de bruit en TEP . . . . .	152
1	Approches spatiales . . . . .	152



1.1	Débruitage spatial des images reconstruites . . . . .	152
1.1.a	Quelques éléments sur les ondelettes . . . . .	152
1.1.b	Débruitage spatial par ondelettes . . . . .	158
1.2	Régularisation spatiale de la reconstruction . . . . .	159
1.3	Reconstructions multirésolution . . . . .	160
2	Approches spatio-temporelles . . . . .	161
2.1	Débruitage des paramètres de l'analyse compartimentale . . . . .	162
2.2	Reconstructions 4D . . . . .	162
2.3	Débruitage temporel de sinogrammes et d'images . . . . .	163
IV.C	Présentation de la méthode proposée . . . . .	164
1	Formulation bayésienne du débruitage . . . . .	164
2	Méthode proposée . . . . .	165
IV.D	Évaluation de la méthode proposée . . . . .	166
1	Simulation Monte-Carlo utilisée . . . . .	166
1.1	Description spatiale du fantôme géométrique . . . . .	166
1.2	Description des CAT simulées . . . . .	166
1.3	Géométrie d'acquisition . . . . .	168
1.4	Mise en oeuvre de la simulation . . . . .	168
2	Méthodes de débruitage . . . . .	169
2.1	Choix de la famille d'ondelettes . . . . .	169
2.2	Méthode de référence . . . . .	169
2.2.a	Débruitage des sinogrammes . . . . .	169
2.2.b	Débruitage des images bruitées reconstruites . . . . .	171
2.3	Implémentation de la méthode proposée . . . . .	171
2.3.a	Débruitage des sinogrammes . . . . .	171
2.3.b	Débruitage dans l'espace image . . . . .	172
2.4	Algorithmes de reconstruction . . . . .	173
2.5	Analyse des performances de débruitage . . . . .	173
2.5.a	Evaluation du débruitage des sinogrammes . . . . .	173
2.5.b	Evaluation du débruitage dans les image reconstruites . . . . .	175
IV.E	Résultats . . . . .	176
1	Simulation Monte-Carlo . . . . .	176
2	Validation du choix de la famille d'ondelettes . . . . .	177

3	Débruitage des sinogrammes . . . . .	179
3.1	Validation de la transformée de Haar-Fisz . . . . .	179
3.2	Détermination des paramètres de la méthode proposée . . . . .	180
3.2.a	Détermination de l' <i>a priori</i> . . . . .	180
3.2.b	Détermination des paramètres de l'algorithme . . . . .	182
3.3	Evaluation du débruitage des sinogrammes . . . . .	182
3.4	Reconstruction des données . . . . .	186
3.5	Analyse du débruitage des sinogrammes dans les images reconstruites . . . . .	187
3.5.a	Images reconstruites . . . . .	187
3.5.b	Biais et variance moyens dans l'image . . . . .	187
3.5.c	Résultats au niveau des ROI tumorale et artérielles . . . . .	189
3.5.d	Résultats au niveau de pixels des régions tumorales et artérielles . . . . .	191
4	Débruitage des images reconstruites . . . . .	193
4.1	Détermination de l' <i>a priori</i> . . . . .	196
4.1.a	Détermination des paramètres de l'algorithme . . . . .	197
4.2	Evaluation du débruitage des images . . . . .	198
IV.F	Discussion . . . . .	205
1	Simulation Monte-Carlo . . . . .	205
2	Choix de la base d'ondelettes . . . . .	205
3	Débruitage des sinogrammes . . . . .	205
3.1	Méthode "SureShrink" . . . . .	206
3.2	Méthode proposée . . . . .	206
3.3	Résultats comparatifs des méthodes de débruitage des sinogrammes au niveau des bins . . . . .	207
3.4	Résultats comparatifs dans les images reconstruites . . . . .	207
4	Débruitage dans les images . . . . .	208
5	Autres perspectives . . . . .	209
IV.G	Résumé du travail . . . . .	210
	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>213</b>
	<b>A Modélisation compartimentale des traceurs utilisés</b>	<b>217</b>
	<b>B Dérivations de l'algorithme EM-ML en TEP</b>	<b>223</b>

<b>C</b>	<b>Dérivation de l'algorithme WLS utilisé</b>	<b>229</b>
<b>D</b>	<b>Algorithme de Douglas-Rachford utilisé pour le débruitage MAP proposé</b>	<b>233</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>239</b>
	<b>Liste des acronymes et symboles</b>	<b>262</b>
	<b>Index et définitions</b>	<b>267</b>

# Introduction Générale

La Tomographie par Émission de Positrons (TEP) est une technique d'imagerie médicale fonctionnelle permettant de quantifier *in vivo* des paramètres physiologiques et biochimiques liés au fonctionnement normal ou pathologique des organes.

Cette modalité repose sur le marquage de molécules d'intérêt par un radionucléide émetteur de positrons. Ces molécules sont ensuite injectées au patient positionné dans un système de détection appelé tomographe (ou caméra TEP) qui permet d'enregistrer des événements liés aux émissions de positrons. Le suivi temporel de la distribution spatiale de ces molécules est alors estimé à partir des données enregistrées dans une étape dite de reconstruction d'image. A partir de ces informations, des paramètres physiologiques ou biochimiques peuvent enfin être estimés (par une analyse compartimentale par exemple). C'est sur l'étape de reconstruction des images TEP qu'est centré ce travail.

Depuis le premier tomographe construit dans les années 1950, le champ de la TEP s'est considérablement élargi sous l'impulsion conjointe de multiples domaines de recherche : radiochimie, instrumentation, reconstruction d'images, analyse compartimentale. La TEP apporte ainsi maintenant des informations quantitatives essentielles pour mieux comprendre les pathologies en oncologie et en neurologie, dont l'enjeu pour la société devient de plus en plus important.

Le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) du Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) utilise cette modalité depuis presque 30 ans pour étudier le fonctionnement du cerveau, pour étudier l'évolution de maladies neuro-dégénératives (en particulier les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et d'Huntington) et pour suivre l'effet de thérapeutiques le cas échéant. La faible taille des structures cérébrales mises en jeu dans ces études (typiquement de l'ordre du centimètre pour les noyaux gris centraux) limite cependant les informations apportées par la TEP. Ainsi, une réduction locale de contraste et un biais dans les quantifications sont observés en TEP, effet connu comme Effets de Volume Partiel (EVP). L'EVP est d'autant plus important que la taille de la structure est faible, et sa principale composante est liée à la résolution relativement faible des systèmes d'acquisition TEP (typiquement 4 à 5 mm au centre du champ de vue pour une caméra clinique). Cet EVP a également des conséquences importantes en oncologie, conduisant par exemple à la difficulté de détecter ou évaluer des tumeurs de petites tailles.

Une autre limitation des systèmes TEP réside dans le niveau de bruit présent dans les données

enregistrées, lié à la nature statistique des phénomènes physiques qui ont lieu lors de l'acquisition. L'examen est subdivisé en intervalles de temps reconstruits de façon indépendante, si bien que le niveau de bruit va jouer un rôle important pendant la reconstruction, empêchant d'obtenir une information fine à la fois temporellement (intervalles de temps courts) et spatialement (petites structures). Les intervalles de temps reconstruits sont donc généralement choisis suffisamment longs (de l'ordre de quelques minutes) pour que les images ne soient pas trop bruitées. De plus un lissage est souvent effectué après la reconstruction, réduisant le bruit mais dégradant la résolution (et accentuant donc les EVP). En outre, l'analyse compartimentale reste encore effectuée dans des volumes anatomiques de taille suffisamment importante pour être peu affectée par le bruit. *A contrario*, des méthodes plus exploratoires comme l'analyse paramétrique où les estimations sont faites au niveau de chaque élément de l'image sont difficiles à réaliser à cause du niveau de bruit.

Afin de pleinement tirer parti des informations fonctionnelles proposées en TEP, il est crucial de proposer des méthodes robustes permettant d'obtenir des mesures moins biaisées dans des petites structures (cérébrales, tumorales) avec une bonne résolution temporelle. Ces deux approches ont été menées en parallèle.

L'EVP a été progressivement limité par le développement instrumental de tomographes à plus haute résolution. Le scanner dédié à l'étude du cerveau High Resolution Research Tomograph (HRRT, Siemens Molecular Imaging) dont dispose le SHFJ en est l'un des derniers représentants. Cependant l'amélioration de la résolution des scanners n'a pas été accompagnée d'une augmentation de la sensibilité du tomographe, ce qui conduit à des niveaux de bruits moyens par élément de détection plus élevés, et rend nécessaire l'utilisation de méthodes de reconstruction robustes. En outre ces systèmes conduisent à de grands volumes de données à traiter, et requièrent donc des méthodes de reconstruction spécifiques pour être utilisables en recherche clinique.

Outre ces développements instrumentaux, des méthodes de reconstruction ont été développées pour tenir compte de la résolution spatiale des systèmes d'acquisition TEP. Ces méthodes consistent à intégrer un modèle de la résolution spatiale spécifique au tomographe dans l'algorithme de reconstruction. Elles ont permis d'obtenir des images à plus haute résolution, conduisant donc à des EVP réduits. Cependant, ces méthodes utilisant un modèle plus fin de l'acquisition dans des algorithmes itératifs sont également plus exigeantes en temps de calcul. Jusqu'à très récemment (2007), seuls certains systèmes commerciaux précliniques (dédiés à l'étude du petit animal) qui requièrent une haute résolution spatiale proposaient d'utiliser des modèles de la résolution spatiale lors de la reconstruction. Des systèmes commerciaux pour la clinique permettant de mesurer la résolution et de l'intégrer dans les algorithmes de reconstruction sont maintenant disponibles, illustrant rétrospectivement les bénéfices de cette approche.

Parallèlement à ces méthodes de diminution de l'EVP, de nombreuses méthodes ont été proposées pour réduire le niveau de bruit dans les images TEP. Ces méthodes visent à récupérer les corrélations temporelles des données masquées par le bruit (les cinétiques dans les organes sont continues), et permettent d'obtenir des images de haute qualité, comparables à des acqui-

tions à des hautes statistiques. En particulier des techniques de filtrage spatial dans le domaine des ondelettes ont été appliquées, et des *a priori* sur la forme de la solution ont été également introduits dans les reconstructions statistiques (sous forme de reparamétrisation du modèle d'acquisition, de pénalisation des images reconstruites trop irrégulières, ou en introduisant dans un cadre bayésien des connaissances sur la forme de la solution).

L'objectif de cette thèse réalisée au SHFJ consiste à proposer et évaluer une méthode dans chacune de ces deux approches, afin d'obtenir une bonne restitution de la distribution spatio-temporelle du traceur dans les images reconstruites. Ces méthodes seront développées en tenant compte des spécificités de la caméra à haute résolution spatiale HRRT et appliquées au domaine de l'imagerie cérébrale, de par l'importance de ces études au SHFJ. Cependant, la méthodologie utilisée peut être appliquée à d'autres systèmes d'acquisitions et à d'autres applications, sous certaines conditions qui seront abordées. Les deux méthodes proposées seront comparées à des méthodes de référence, permettant ainsi d'évaluer leur apport en terme de biais et de bruit. Enfin, dans le souci d'évaluer ces algorithmes dans des études statistiques ainsi que de les rendre utilisables pour les études cliniques, des choix devront être effectués pour accélérer le temps de reconstruction.

Ce manuscrit est organisé de la façon suivante :

- le premier chapitre traitera de notions générales sur les modalités d'imagerie cérébrale en insistant sur leur apport dans la recherche clinique ; quelques notions d'anatomie et de physiologie cérébrales seront également introduites. La TEP sera principalement présentée, depuis l'importance des développements passés jusqu'au grand nombre d'information que permet cette modalité dans la recherche clinique, en particulier au SHFJ. Les phénomènes physiques intervenant lors d'une acquisition en TEP seront traités, et l'accent sera mis sur l'EVP et le bruit qui empêchent d'en tirer pleinement profit. Les principes de l'analyse compartimentale utilisée dans les applications cliniques seront également abordés.
- Le second chapitre présentera les différentes techniques de reconstruction utilisées en TEP : les reconstructions analytiques, les reconstructions itératives déterministes et statistiques. Le caractère mal posé de la reconstruction sera introduit et des solutions pour y remédier seront présentées pour chacune de ces méthodes. Les méthodes seront présentées de façon à mettre en avant leurs spécificités et leur implémentation, en cherchant à établir un lien entre elles. Lorsque possible, nous présenterons en particulier les implémentations des méthodes bayésiennes reposant sur une factorisation de la matrice système qui seront employées dans les chapitres suivants.
- Le troisième chapitre portera sur le travail effectué pour tenir compte de la corrélation spatiale des données TEP sur HRRT. Nous présenterons tout d'abord les caractéristiques instrumentales de cette caméra, puis l'algorithme de reconstruction utilisée en routine qui ser-

vira de méthode de reconstruction de référence. Les précédentes approches tenant compte de la résolution du tomographe seront présentées et discutées ; l'algorithme proposé, qui repose sur une modélisation de la résolution spatiale isotrope et stationnaire dans l'espace image, et les choix sous-jacents à son implémentation seront décrits. Cet algorithme sera ensuite évalué sur des simulations Monte-Carlo, sur des fantômes physiques et sur des protocoles cliniques.

- Le quatrième chapitre est consacré au travail effectué pour tenir compte des corrélations temporelles des données TEP. Différentes approches précédemment menées seront présentées, en particulier l'approche de débruitage dans le domaine des ondelettes qui servira de référence. La méthode proposée, consistant en un débruitage des données ou des images par approche *maximum a posteriori* avec l'*a priori* dans le domaine des ondelettes sera décrit. Elle sera ensuite évaluée sur une simulation Monte Carlo "réaliste" qui a été développée dans le cadre de ce travail.

Nous concluons ensuite ce manuscrit en proposant quelques perspectives à ce travail.

# Chapitre I

## Contexte et problématique

### I.A Introduction

Nous verrons dans ce chapitre qu'une meilleure connaissance des mécanismes physiologiques et pathophysiologiques affectant le cerveau humain constitue actuellement l'un des enjeux majeurs de la recherche biomédicale. Nous nous intéresserons ensuite à l'imagerie cérébrale, en soulignant les caractéristiques respectives des modalités d'imagerie ainsi que leurs applications cliniques. Nous insisterons sur les apports de la tomographie par émission de positrons dans la connaissance du cerveau humain.

### I.B Contexte médical et enjeux pour la société

Les désordres neurologiques ou neuropsychiatriques ont des conséquences graves et invalidantes pour le patient. Accompagnées de la perte de la maîtrise de fonctions motrices et/ou cognitives (mémoire, langage), parfois de troubles psychiatriques, ces affections mettent également à mal les relations familiales et plus généralement sociales des patients.

Ces maladies représentent également pour la société une charge longtemps méconnue. Leur diagnostic est en effet difficile (des études systématiques illustrent ainsi que seule une démence sur deux est diagnostiquée, tous stades confondus [INSERM, 2007a]) et le pronostic est également difficile à évaluer.

Le vieillissement de la population dans les sociétés occidentales, dû à l'augmentation de l'espérance de vie et à la baisse du taux de natalité, laisse pourtant présager un accroissement des maladies neurodégénératives liées à l'âge. Ainsi le poids social des démences (au premier rang desquelles la maladie d'Alzheimer) va croître dans les 50 prochaines années : selon de récentes projections, cette maladie affectera alors une personne sur 19 actifs, contre une personne pour 60 actifs actuellement [Berr et al., 2005].

Afin d'évaluer les conséquences sociales de ces maladies, l'Organisation Mondiale de la



Santé a développé un nouvel indice : Le DALY, pour Disabled-Adjusted Life Years ou années de vie ajustées sur l'incapacité en français. Il tient compte des années perdues par le patient pour cause de mort prématurée et des années vécues avec des déficiences, pondérées par la gravité de ces déficiences [World Health Organization, 2006]. Cet indice a permis souligner l'influence des désordres neurologiques affectant le système nerveux central dans la dégradation de la santé publique [World Health Organization, 2006]. De manière plus inattendue, il a également mis en évidence l'importance de lutter contre les désordres neuropsychiatriques, de caractère souvent chroniques, contribuant au tiers des DALY des maladies non transmissibles, soit plus que le cancer ou que les maladies cardiovasculaires [Prince et al., 2007]. Citons en particulier dans cette catégorie la dépression, la schizophrénie ainsi que les désordres liés à la prise de substances addictives qui affectent le système dopaminergique auquel nous nous intéresserons au chapitre III.

Il n'est donc pas surprenant que l'étude du cerveau, au delà de l'intérêt intellectuel, scientifique qu'elle peut représenter, soit devenue socialement cruciale. L'imagerie cérébrale y joue un rôle de premier plan, ainsi qu'illustré par ces deux recommandations du rapport INSERM concernant la maladie d'Alzheimer [INSERM, 2007b] :

- développer l'usage de tests neuropsychologiques et l'imagerie pour affirmer le diagnostic ;
- poursuivre les recherches sur les biomarqueurs et en imagerie cérébrale.

## I.C Imagerie cérébrale

L'intérêt scientifique pour l'étude du cerveau se perpétue depuis le début du XIX<sup>ème</sup> siècle, les théories et la pratique scientifique et médicale s'étant enrichies depuis de l'apparition de nouvelles méthodes d'investigations. L'histoire des découvertes sur le cerveau illustre les chemins croisés entre interprétations anatomiques et fonctionnelles. Pinel cherchait déjà au début du XIX<sup>ème</sup> à classer dans sa nosographie les pathologies et psycho-pathologies en observant des symptômes fonctionnels chez les patients. Puis Bichat, développant l'anatomo-pathologie, cherchait à lire les troubles fonctionnels dans les tissus lésés en s'appuyant sur l'autopsie. Il faut attendre Claude Bernard et le déplacement de la clinique vers le laboratoire pour que progressivement émerge une distinction reconnue entre information anatomique et information fonctionnelle, problème alors complexe à explorer pour des raisons méthodologiques (comment explorer le vivant sinon par la sémiologie ou par le "procès verbal" de l'autopsie ?) et pour des raisons spécifiques au cerveau : les structures fonctionnelles semblent rapidement être anatomiquement localisés. De fait, les progrès continueront de s'appuyer pendant longtemps sur la mise en correspondance d'observations comportementales avec des observations à l'autopsie de lésions anatomiques, comme l'illustre la découverte de Broca. De nombreuses zones fonctionnelles sont alors rapidement isolées : Brodmann cartographie ainsi 52 aires corticales en 1906. Dès 1890 pourtant, les physiologistes Roy et Sherrington, suivant la pression artérielle et sanguine, émettaient l'hypothèse que la variation locale de circulation sanguine dans le cerveau était associée à une activité de la zone cérébrale [Roy et Sherrington, 1890], signant ainsi une des premières mesures cherchant à relier physiologie et activité fonctionnelle, et à localiser celle-ci. Depuis lors, l'autopsie n'est plus qu'une forme exploratoire parmi d'autres et l'émer-

gence des techniques d'imagerie médicale *in vivo* a permis de connaître le fonctionnement du cerveau sain, d'établir des diagnostics plus précocement et de suivre l'évolution des pathologies cérébrales en l'absence et en présence de traitements.

Nous allons tout d'abord rapidement décrire l'organisation structurelle du cerveau. Nous nous intéresserons ensuite aux modalités d'imagerie cérébrale, qui seront classées en deux grandes catégories : modalités anatomiques ou modalités fonctionnelles. Dans le premier cas, elles apportent des informations sur la nature et la morphologie des structures cérébrales. Ces techniques nécessitent donc une haute résolution spatiale (c'est-à-dire qu'elles doivent être capables de différencier des petites structures adjacentes). Dans le second cas elles apportent une information physiologique sur ces structures (électrique, biochimique...) et nécessitent une bonne sensibilité (c'est-à-dire qu'elles doivent permettre de mesurer un signal physiologique faible).

## 1 Éléments d'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau

Nous présentons brièvement dans ce chapitre les éléments d'anatomie et de physiologie cérébrales nécessaires pour comprendre le fonctionnement et les applications cliniques des modalités d'imagerie cérébrales (en particulier celles qui seront abordées dans le chapitre III).

### 1.1 Éléments d'anatomie cérébrale

#### 1.1.a Référencement d'une coupe

La position de référence pour l'être humain ou position anatomique est la position debout, pieds joints, paumes tournées vers l'avant. L'anatomie est étudiée sur des coupes effectuées le long de plan horizontaux ou verticaux. Une coupe sagittale du corps humain correspond à un plan vertical permettant de séparer la droite de la gauche dans la position anatomique, une coupe frontale ou coronale à un plan vertical permettant de séparer la partie antérieure de la partie postérieure, et enfin une coupe transversale correspond à un plan horizontal. On parle également de plan médian pour parler du plan sagittal située sur la ligne médiane du corps humain. Les différents plans appliqués sur un cerveau humain sont représentés en trois dimensions (3D) sur la **Figure I.1**.

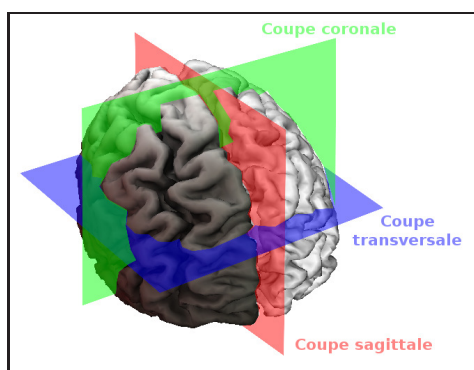


FIG. I.1 – Représentation des différents plans de coupe sur un cerveau, le plan de coupe sagittal étant ici le plan médian.

### 1.1.b Organisation cérébrale

Le cerveau est la partie supérieure du système nerveux central. Il est protégé des traumatismes extérieurs par une boîte osseuse (le crâne), des membranes (les méninges) et par un coussin aqueux (le liquide cérébro-spinal, ou céphalo-rachidien (LCR)). Sa structure interne peut être divisé en 5 grandes régions selon son développement embryonnaire (cf **Figure I.2**) : en partant de la colonne vertébrale, le myélocéphale (ou medulla oblongata), le métencéphale (incluant le pont et le cervelet), le mésencéphale (constitué en particulier de la substantia nigra et de l'aire tegmentale ventrale), le diencéphale (comprenant le thalamus et l'hypothalamus), et enfin le télencéphale composé de deux hémisphères (comprenant en particulier le cortex et le striatum).

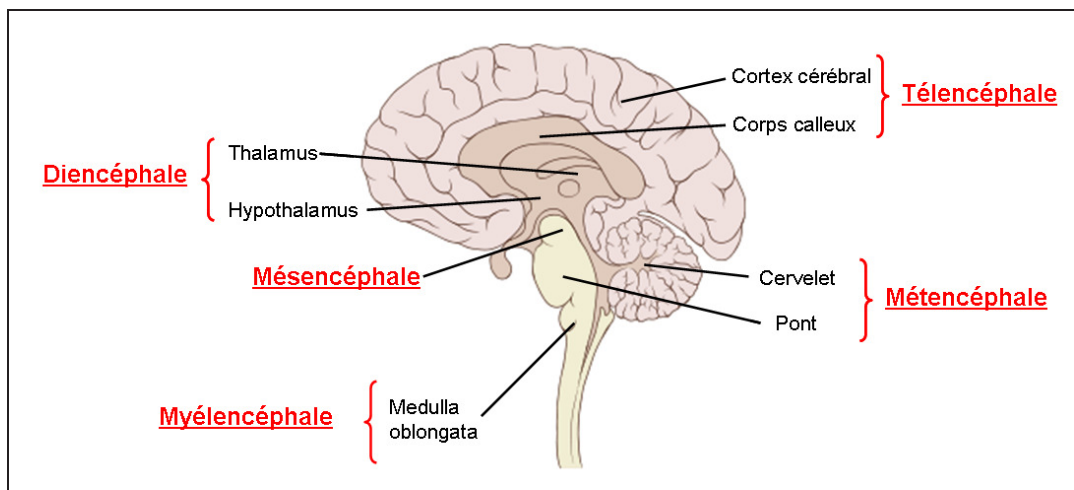


FIG. I.2 – Décomposition du cerveau en cinq grandes régions sur une représentation sagittale du cerveau.

Du point de vue cellulaire, le cerveau est principalement composé de cellules neuronales et de cellules gliales. Ces cellules sont irriguées par des capillaires dont la paroi est imperméable à de nombreuses substances (formant ainsi une protection appelée barrière hémato-encéphalique).

Les neurones sont composés d'un corps cellulaire, d'où part un axone terminé par des télodendrons, et où arrivent des dendrites (voir **Figure I.3**). Les noyaux et leurs dendrites sont concentrés dans des régions du cerveau et constituent la substance grise. Les axones de taille suffisamment grande qui en émergent, appelées neurofibres, se regroupent en faisceaux et constituent la substance blanche. Ils sont généralement entourés d'une gaine de myéline, constituée de cellules gliales (les oligodendrocytes).

La substance blanche et la substance grise s'organisent schématiquement de façon concentrique autour d'une cavité centrale (les ventricules, remplis de liquide cérébro-spinal) : une substance grise interne (en particulier le putamen et le noyau caudé qui forment le striatum, le thalamus, l'hypothalamus) est entourée de substance blanche, puis enfin d'une substance grise externe, à la surface du cerveau (le cortex). Ce sont les différences entre ces tissus, délimitant des structures anatomiques comme illustré sur la **Figure I.4**, qui vont être détectés par les mé-

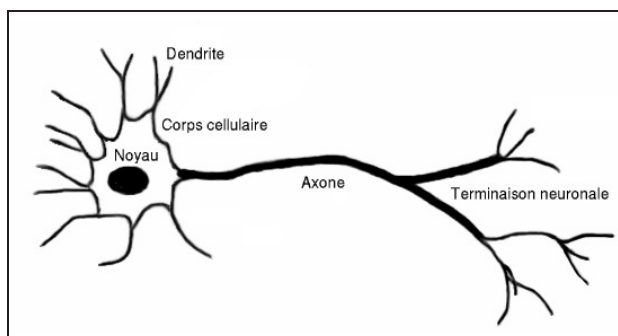


FIG. I.3 – Schéma d'un neurone.

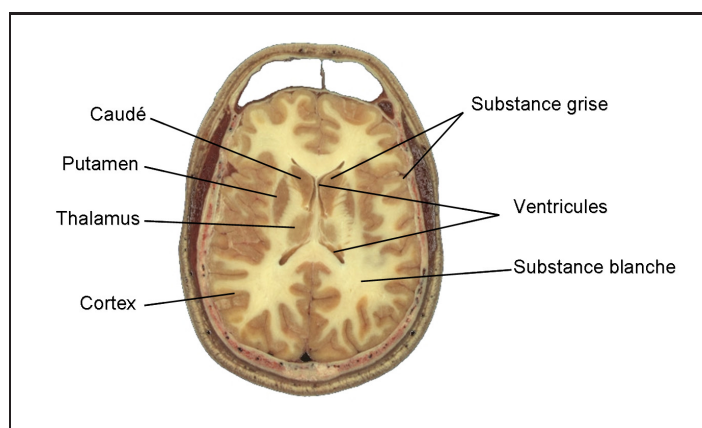


FIG. I.4 – Coupe anatomique transversale au niveau du thalamus et des noyaux gris centraux.

thodes d'imagerie anatomique. La taille de ces structures est faible : typiquement 5 à 10 cm<sup>3</sup> pour le thalamus, le putamen et le caudé d'un hémisphère, l'épaisseur du cortex est de l'ordre de quelques millimètres. La faible dimension de ces structures, la finesse de leurs interfaces illustrent donc la nécessité de modalités avec une haute résolution spatiale. Celle-ci est également requise pour étudier des changements morphologiques intervenant dans certaines pathologies (maladie de Huntington par exemple).

## 1.2 Notions fonctionnelles

Le cerveau accomplit deux grands types de fonctions :

- il rassemble et traite les informations en provenance du système nerveux périphérique, il organise les réflexes, les comportements de réponse et exécute des mouvements volontaires ;
- il est le siège des fonctions cognitives "supérieures" (mémoire, apprentissage, réflexion...).

Ces fonctions reposent sur une organisation d'éléments fonctionnels élémentaires : les neurones que nous avons décrits dans le §1.1.b. Nous allons maintenant nous intéresser à leur fonctionnement général.

### 1.2.a Neurones, synapses et neurotransmetteurs

Nous avons vu précédemment qu'un neurone était constitué d'un corps, de dendrites et d'un axone (voir Figure I.3). Le neurone reçoit des informations au niveau des dendrites, et la propage à partir d'impulsions électriques appelées potentiels d'action le long de son axone. Cette information est transmise à un autre neurone au niveau d'une synapse et peut inhiber (éloigner du seuil de déclenchement d'un nouveau potentiel d'action) ou exciter (rapprocher du seuil) l'activité de la cellule post-synaptique. Le neurone transporte également les molécules nécessaires à l'activité synaptique le long de son axone. La gaine de myéline qui entoure parfois l'axone permet de modifier ses propriétés électriques, accentuant la vitesse de conduction du potentiel d'action.

On distingue synapses chimiques et synapses électriques, moins abondantes. Ces dernières, rapides, sont particulièrement utiles dans les réseaux responsables de mouvements stéréotypés. Dans une synapse chimique (voir Figure I.5), l'information électrique va être convertie en information chimique portée par des molécules, les neurotransmetteurs. Une synapse chimique est constituée de la terminaison du neurone présynaptique contenant des vésicules renfermant des molécules d'un neurotransmetteur, d'une région réceptrice sur le neurone post-synaptique comprenant des récepteurs du neurotransmetteur, ces deux régions étant séparées par un espace appelée fente synaptique. Un potentiel d'action dans le neurone présynaptique provoque la migration des vésicules et leur libération dans la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs peuvent ensuite se fixer aux récepteurs du neurone post-synaptique, modifiant le potentiel de la membrane post-synaptique (et résultant en une excitation ou une inhibition). Le neurotransmetteur peut ensuite être dégradé par des enzymes associées à la membrane post-synaptique, peut diffuser à l'extérieur de la synapse, ou être recapturé par la cellule pré-synaptique.

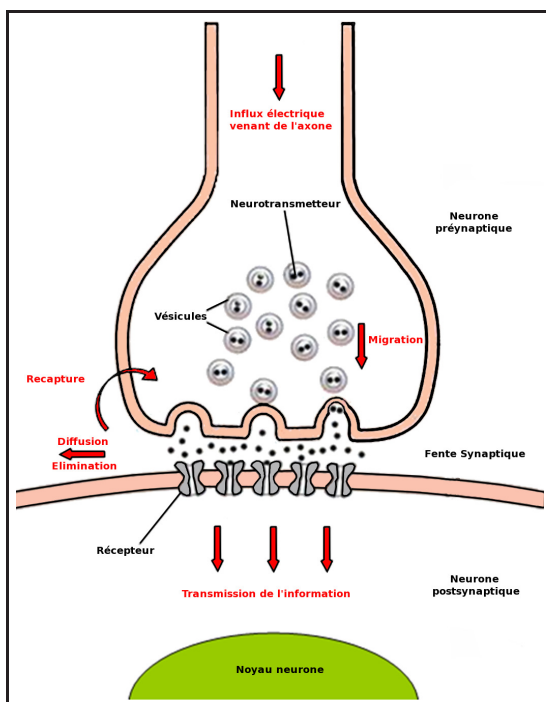


FIG. I.5 – *Étapes de la transmission synaptique au niveau d'une synapse chimique.*

Les neurotransmetteurs sont des substances polyvalentes qui ont donc un rôle crucial dans la communication entre neurones. Ils peuvent être classés selon leur structure chimique et selon leur fonction : inhibiteur ou excitateur (certains neurotransmetteurs peuvent être à la fois inhibiteur et excitateur, suivant les récepteurs auxquels ils sont associés), à action directe ou indirecte (selon que le récepteur agisse directement ou indirectement sur la polarisation de sa membrane). Ils caractérisent de vastes réseaux de neurones, le cerveau étant ainsi organisé en réseaux complexes. Les regroupements de prolongements neuronaux sont appelés faisceaux comme nous l'avons vu précédemment.

### 1.2.b Localisation des activités fonctionnelles

Nous avons vu dans le §1.1 que les centres des neurones et leurs dendrites sont localisés dans le cerveau. Nous allons maintenant décrire schématiquement l'organisation fonctionnelle du cerveau.

Le cortex regroupe des facultés relevant du conscient, et peut être découpé en lobes (voir **Figure I.6**) et en aires motrices, sensibles, associatives ainsi qu'illustré sur la **Figure I.7**, représentant une partie des aires de Brodmann. Le cortex de chaque hémisphère est essentiellement le siège de la perception sensorielle et de la motricité du côté opposé du corps. Les aires corticales sont reliées entre elles par des neurofibres associatives formant des faisceaux à l'intérieur d'un hémisphère, par des neurofibres commissurales formant les commissures entre les hémisphères. Il communique également avec les noyaux et structures sous-corticaux par l'intermédiaire de faisceaux de projection.

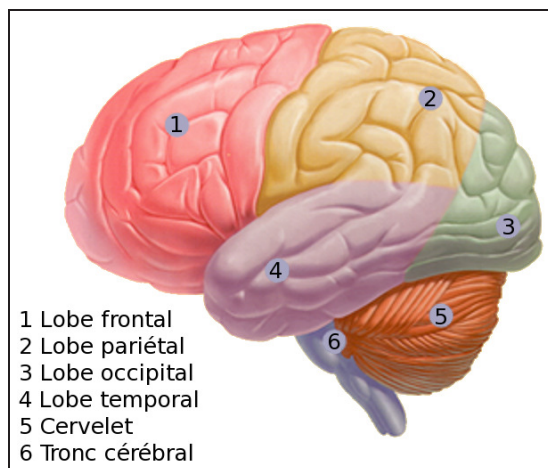


FIG. I.6 – Schéma repérant les différents lobes cérébraux, ainsi que le tronc cérébral et le cervelet.

Les noyaux gris centraux reçoivent des informations du cortex et communiquent également entre eux, avec le thalamus et avec d'autres noyaux du mésencéphale (en particulier la substance noire). Ils sont responsables du déclenchement, de la régulation et de la cessation de mouvements dirigés par le cortex, mais interviennent également dans le circuit de la récompense [Schultz, 2000].

Le thalamus comprend de nombreux noyaux, formant un relais sur le parcours des influx sensitifs dirigés vers leurs aires corticales respectives, et des influx vers l'aire motrice du cortex

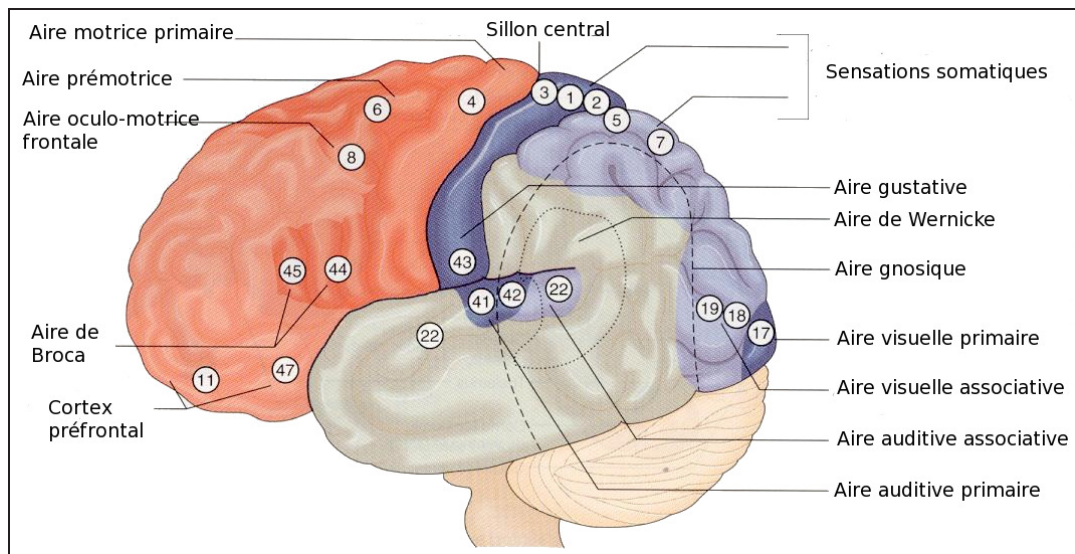


FIG. I.7 – Aires cérébrales : les aires motrices sont représentées en rouge foncée, les aires sensibles en bleu foncé, les couleurs plus claires correspondant aux aires associatives.

cérébral, vers les noyaux gris centraux et le cervelet et reçoit des signaux qui en proviennent. Il intervient également dans la mémorisation. L'hypothalamus est le principal centre d'intégration du système nerveux autonome (involontaire), et régularise les sécrétions hormonales. Il fait également partie du système limbique, partie du cerveau liée aux émotions et qui intervient également dans les processus de mémorisation.

Le mésencéphale, le pont et la medulla oblongata sont liés en particulier aux comportements vitaux automatiques et immuables (respiration, contrôle cardio-vasculaire, contrôle respiratoire, contrôle du mouvement des yeux, audition...). Le cervelet reçoit des informations du cortex et de plusieurs récepteurs sensoriels et son action permet le maintien de l'équilibre, de la posture, et la mise en place de mouvements coordonnés.

Les structures fonctionnelles recoupent donc en grande partie les structures anatomiques. Si certaines fonctions motrices et sensibles peuvent être reliées à des régions corticales spécifiques, les fonctions cognitives supérieures semblent résulter d'échanges plus complexes entre des ensembles de structures.

## 2 Imagerie morphologique *in vivo*

L'imagerie morphologique *in vivo* est principalement constituée de deux modalités : la tomodensitométrie (§ 2.1) et l'imagerie par résonance magnétique (§ 2.2).

### 2.1 Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) (parfois également appelée "scanner", "scanner X", "tomographie de transmission par rayons X") est une technique d'imagerie morphologique qui est appa-

rue dans les années 1970, suite principalement aux travaux d'Hounsfield [Hounsfield, 1973] et de Cormack [Cormack, 1963] (tous deux recevront le prix Nobel en 1979 pour le développement de cette modalité).

### 2.1.a Principe de fonctionnement

Cette technique repose sur des mesures réalisées à différents angles de l'atténuation d'un faisceau de rayons X tournant autour du patient, et permet la mesure dans une série de plans de coupe axiaux de l'objet (tomographie) des coefficients d'absorption des tissus.

L'utilisation des rayons X en imagerie médicale coïncide avec leur découverte et la découverte de leur interaction avec la matière par Roëntgen en 1895. Lorsqu'un faisceau de rayons X monochromatique d'intensité  $I_{inc}$  traverse un objet de coefficient d'atténuation linéique  $\mu(x, y, z)$  (en 3D) le long d'un trajet  $L$ , il est atténué (suite à l'effet Compton, à l'effet photoélectrique et à la diffusion Rayleigh) et l'intensité résultante  $I$  peut s'exprimer par la loi de Beer-Lambert :

$$I = I_{inc} \times e^{-\int_L \mu(x, y, z) dL} \quad (I.1)$$

Le coefficient d'atténuation linéique  $\mu$  dépend en particulier de la nature de l'objet traversé par les rayons comme illustré dans le **Tableau I.1**.

TAB. I.1 – *Densité et coefficients d'atténuation linéique de différents tissus calculés pour un photon de 40 keV (estimation à partir de la composition atomique des tissus, source [ICRU, 1989]). Pour le calcul de l'échelle Hounsfield, voir le texte.*

Matériau	Densité ( $g.cm^3$ )	Coeff. d'atténuation linéique ( $cm^{-1}$ )	Hounsfield (HU)
Air	0.0012	0.0003	-1000
Tissu adipeux	0.95	0.2276	-151
Eau	1	0.2683	0
Tissus mous	1	0.2688	2
Tissu cérébral	1.04	0.2810	47
Sang	1.06	0.2878	73
Os compact	1.92	1.2778	1000

En radiographie, un détecteur est placé derrière l'objet pour détecter l'intensité résultante et ainsi pouvoir mesurer le coefficient d'atténuation linéique le long du parcours du photon :

$$\int_L \mu(x, y, z) dL = -\ln\left(\frac{I}{I_{inc}}\right) \quad (I.2)$$

Si cette intégration linéique du coefficient d'atténuation est effectuée pour tous lignes parallèles à  $L$  dans l'objet, on parle de projection du coefficient d'atténuation. Une projection est



généralement suffisante pour pouvoir distinguer qualitativement les différences importantes de densité entre tissus adjacents (par exemple os et tissus mous). Cependant cette technique ne permet pas d'isoler une zone de l'objet à mesurer, c'est-à-dire de retrouver  $\mu(x, y, z)$  à partir de sa projection. C'est ce que va permettre la tomodensitométrie.

Dès les années 1920 une solution pratique partielle est proposée à ce problème, s'inspirant de la photographie. Cette technique est appelée tomographie focale ou planigraphie. Un mouvement dans des directions opposées du détecteur et de la source permet de focaliser la source sur un plan, les autres plans apparaissant flous (cité dans [Brooks et Di Chiro, 1976]). Dans les années 1960, Oldendorf a proposé une méthode et développé un prototype pour investiguer l'intérieur des objets, utilisant une source de rayons gamma ou X, le déplacement relatif de l'objet et de la source (rotation rapide autour d'un point lentement translaté), et un filtrage passe-bas [Oldendorf, 1961]. Bien qu'associant les idées de rotation de la source, de positionnement relatif des objets et de fréquence, il fallut attendre les travaux de Cormack [Cormack, 1963] pour formaliser mathématiquement une relation entre ces différents termes et permettre ainsi une résolution du problème posé par la radiographie en 2D. Cette transformation avait été proposée sous une autre forme par Radon en 1917 [Radon, 1917], et porte en son honneur le nom de transformée inverse de Radon (cette transformation sera abordée dans le chapitre II qui traitera des différentes méthodes de reconstruction). Cette transformation avait également été utilisée dans d'autres domaines, en particulier en radioastronomie par Bracewell où elle prend sa forme de rétroprojection filtrée [Bracewell et Riddle, 1967] (aussi appelée FBP, pour Filtered Back Projection).

### 2.1.b Mise en oeuvre

Depuis le prototype développé par Hounsfield, les méthodes d'acquisition en tomodensitométrie ont rapidement évolué. Ainsi la **Figure I.8** illustre les progrès réalisés dans les années 1970 pour diminuer le temps d'acquisition en travaillant sur la géométrie du faisceau et des détecteurs. La géométrie retenue jusqu'aux années 1990 fut celle de la 3<sup>ème</sup> génération : un faisceau en éventail de rayons X vient illuminer dans un plan de coupe un arc de détecteurs solidaire avec la source. L'acquisition a lieu pour un nombre élevé d'angles dans le plan (de l'ordre du millier), permettant une bonne résolution spatiale dans le plan transversal, puis le plan de coupe est déplacé axialement afin d'obtenir un volume tridimensionnel.

Cette approche tomographique en 2D comporte des inconvénients : en particulier les coupes obtenues étaient souvent non contiguës à cause des mouvements du patient ce qui pouvait poser des problèmes de détection (par exemple des nodules pulmonaires non détectés à cause du mouvement respiratoire). L'avènement de l'acquisition spiralee (où le patient est déplacé en même temps que le couple source-détecteur tourne) et des détecteurs multi-barrettes (ces détecteurs sont composés axialement de plusieurs anneaux et sont illuminés par des faisceaux coniques) a permis de résoudre ce problème, tout en diminuant le temps d'acquisition et en réduisant l'échantillonnage axial. Un schéma de cette méthode d'acquisition est présenté dans la **Figure I.9**. Ces méthodes d'acquisition ont nécessité le développement d'algorithmes de reconstruction spécifiques (par exemple [Feldkamp et al., 1984] et [Grangeat, 1991], [Noo et al., 1999],

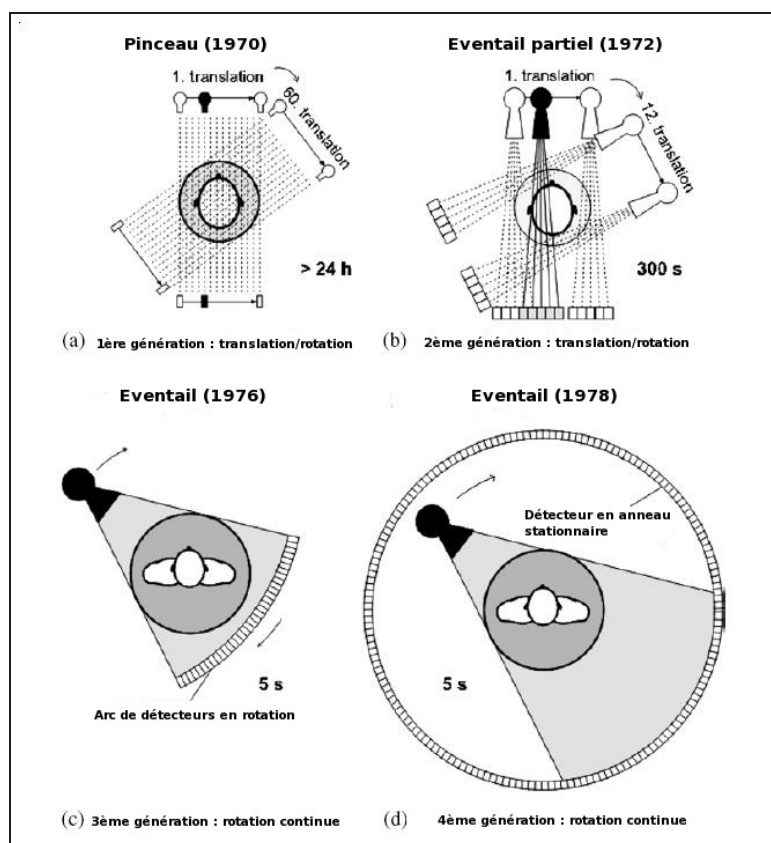


FIG. I.8 – Solutions proposées dans les années 1970 pour réduire le temps d'acquisition d'un examen TDM. Les temps d'acquisition d'une coupe sont représentés à côté des différentes géométries (adapté de [Kalender, 2006]).

[Katsevich, 2001] pour l'acquisition conique, notamment avec trajectoire hélicoïdale).

Ces techniques d'acquisition ainsi que l'amélioration des tubes à rayons X ont permis également une diminution importante de la résolution spatiale, comme illustré sur la **Figure I.10**. La TDM permet ainsi maintenant une résolution spatiale isotrope sub-millimétrique.

### 2.1.c Application en imagerie cérébrale

Comme illustré dans le **Tableau I.1**, la substance grise, la substance blanche et le sang ont des coefficients d'atténuation linéique proches. L'échelle Hounsfield a été développée afin de représenter l'atténuation linéique mesurée ( $\mu$ ) relative à celle de l'eau ( $\mu_{eau}$ ) ce qui permet de s'affranchir en partie des variations de contraste avec l'énergie du faisceau incident. La valeur en Hounsfield  $H(x, y, z)$  est calculée grâce à la formule :  $H = 1000 \times \left( \frac{\mu(x, y, z) - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \right)$ . Mais la TDM reste une modalité qui repose sur de faibles contrastes et un choix judicieux de la dynamique de l'image pour la représentation aide le diagnostic [Srinivasan et al., 2006].

La TDM, répandue (de par son faible coût), rapide et simple à mettre en oeuvre (y compris lorsque le patient bouge), est cependant la modalité recommandée pour le diagnostic précoce

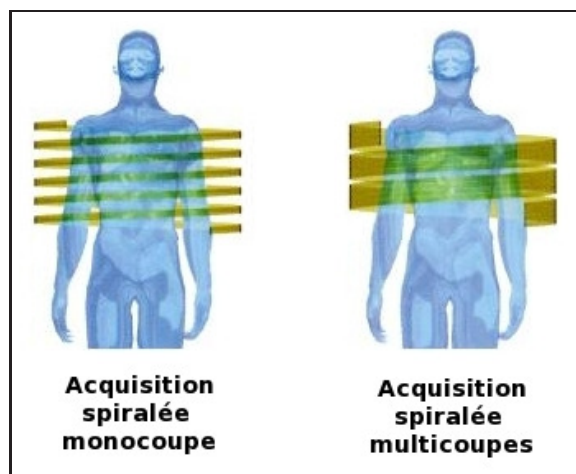


FIG. I.9 – Principe de l'acquisition spiralée et de l'acquisition multicoupe.

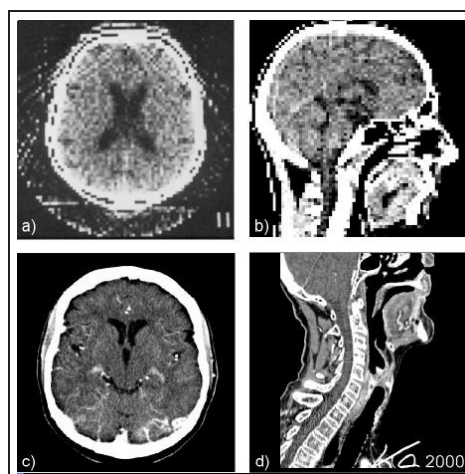


FIG. I.10 – Comparaison de coupes axiales (a et c) et sagittales (b et d) obtenues en 1971 (a et b) et en 2000 (c et d) (source [Kalender, 2000])

des traumatismes cérébraux : en particuliers accidents hémorragiques et ischémiques [Metting et al., 2007]. L'injection au patient de produits contenant de l'iode permet d'opacifier les vaisseaux sanguins (et potentielles hémorragies), d'améliorer le contraste et ainsi le diagnostic : cette technique est appelée angiographie par tomодensitométrie.

Dans le cas d'une hémorragie cérébrale, la TDM montre dans les premiers jours une hyperatténuation qui va progressivement décroître (ceci est dû à la molécule de globine, dense, qui va progressivement se détériorer). L'utilisation de l'angiographie par TDM peut illustrer la progression de l'hémorragie dans le cas d'hémorragies intracérébrales, comme montré dans la Figure I.11.

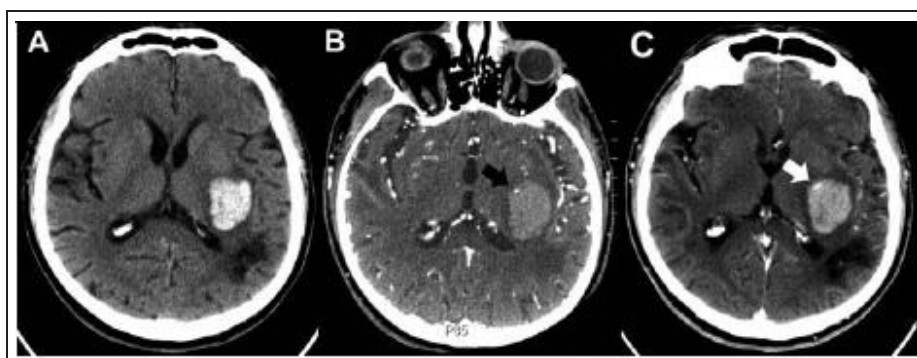


FIG. I.11 – Examen par TDM d'une hémorragie cérébrale. A : imagerie TDM sans agent de contraste. B : Angiographie par TDM immédiatement après injection du produit de contraste. Une région hyperatténuée est indiquée par la flèche noire. C : TDM réalisée après l'injection du produit de contraste. La région hyperatténuée s'est élargit, indiquant un écoulement du sang hors des vaisseaux. (source : [Wada et al., 2007])

Dans le cas d'ischémies cérébrales, il est crucial de rapidement reperfuser les régions infarctées qui restent viables. La TDM permet de visualiser certains signes précurseurs d'ischémie, mais permet surtout de visualiser clairement les régions infarctées quelques jours après infarction (zones hypodenses). L'angiographie par TDM permet de visualiser rapidement des défauts dans la vasculature (thrombus) ainsi qu'illustrée dans la **Figure I.12**.

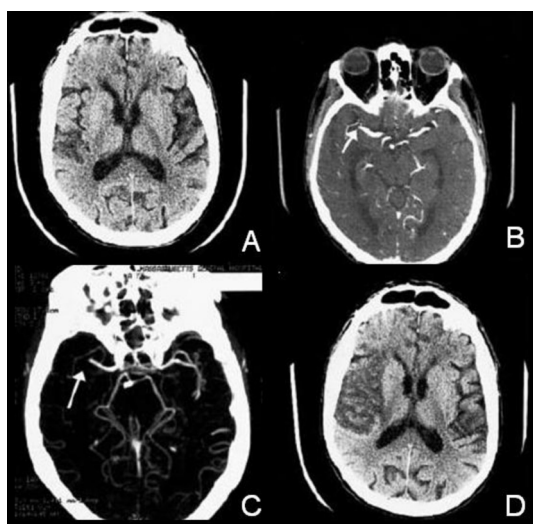


FIG. I.12 – Images par TDM d'une ischémie cérébrale. A : sans agent de contraste. B : Angiographie immédiatement après injection du produit de contraste. La flèche indique un défaut dans la vasculature, plus visible dans la figure C : projection du maximum d'intensité de l'image angiographique. D : sans agent de contraste, 4 jours après la première, montrant la zone infarctée. (adapté de [Ezzeddine et al., 2002])

La TDM est alors surtout appliquée à des études dans lesquelles le patient est susceptible de bouger (par exemple l'étude des épilepsies) ou lorsque l'examen IRM est contre-indiqué (le patient dispose d'un stimulateur cardiaque par exemple).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM, § 2.2) lui est souvent préférée dans des examens neurologiques car elle permet un meilleur contraste dans de nombreuses applications et elle ne nécessite pas d'irradiation du patient par rayons X.

## 2.2 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie nucléaire morphologique. Elle procède de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) découverte indépendamment par Bloch [Bloch et al., 1946] et Purcell [Purcell et al., 1946] qui recevront pour ces travaux le prix Nobel en 1952. La RMN, appliquée principalement en physique et en chimie, permet d'étudier les structures moléculaires, ainsi que la diffusion.

En 1971, Damadian découvre que les cellules cancéreuses implantées dans des rats ont des propriétés de relaxation magnétique différentes de cellules normales [Damadian, 1971]. En 1973, Lauterbur propose d'utiliser des gradients magnétiques pour encoder la position spatiale du signal [Lauterbur, 1973], reprenant ainsi les observations de Gabillard sur l'effet des inhomogénéités de champ [Gabillard, 1951], ainsi que la découverte d'Hahn, Carr et Purcell sur l'effet de la diffusion dans la mesure des temps de relaxation en RMN ([Hahn, 1950], [Carr et Purcell, 1954]). Par la suite, le groupe de Mansfield développa une technique de sélection de coupes tomographiques [Garraway et al., 1974], et le groupe d'Ernst, suite à ses travaux sur

la spectroscopie par transformée de Fourier qui lui vaudra un prix Nobel de chimie en 1991, proposa en 1975 une méthode d'acquisition dans l'espace de Fourier [Kumar et al., 1975]. Lauterbur et Mansfield recevront le prix Nobel de médecine en 2003 pour leurs travaux sur l'IRM.

### 2.2.a Principes

Le principe de l'IRM consiste à mesurer l'aimantation des atomes d'hydrogène présents dans les tissus sous l'action de champs magnétiques externes. Nous aborderons dans ce chapitre une description classique des mouvements des particules sous l'effet des différents champs. Cette description est suffisante pour expliquer l'aimantation à l'échelle macroscopique, bien qu'une description quantique puisse aussi être adoptée.

#### *Moment magnétique et champ statique*

Les atomes avec un nombre impair de protons ou de neutrons possèdent un moment magnétique de spin. Parmi ces atomes l'hydrogène est l'élément le plus abondant dans le corps humain.

Placés dans un champ magnétique  $\vec{B}_0$  intense (typiquement de l'ordre du Tesla, plus de 10000 fois le champ magnétique terrestre), statique et homogène, les spins des protons vont avoir un mouvement de précession autour de  $\vec{B}_0$  (selon l'axe  $\vec{z}$  par exemple), de façon parallèle (même sens que  $B_0$ ) ou anti-parallèle (sens opposé), comme illustré dans la **Figure I.13**. Ces deux positions correspondent à des niveaux d'énergie du proton différents. À l'équilibre thermique à 1.5T, quelques protons en plus sur 1 million vont s'aligner dans le sens de  $B_0$ , niveau le plus stable. Multipliée par la grande quantité d'hydrogène dans le corps humain, cette faible différence à l'échelle du proton va se traduire macroscopiquement par une aimantation qui va être mesurée en IRM. Par ailleurs, la vitesse angulaire  $\vec{\omega}$  de précession est reliée par sa caractéristique gyromagnétique  $\gamma$  à l'intensité du champ  $\vec{B}$  appliqué par la formule :

$$\vec{\omega} = \gamma \vec{B} \quad (\text{I.3})$$

Cette précession correspond à la résolution de l'équation fondamentale de la dynamique qui s'écrit de la façon suivante pour un proton :

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}_0 = \vec{\mu} \times \vec{\omega}_0 \quad (\text{I.4})$$

avec  $\vec{\mu}$  moment magnétique et  $\vec{\omega}_0 = \gamma \vec{B}_0 = 2\pi\nu_0$  avec  $\nu_0$  appelée fréquence de Larmor.

Afin de s'affranchir de cette rotation, on considère généralement les moments magnétiques et l'aimantation dans un référentiel tournant à la fréquence de Larmor.

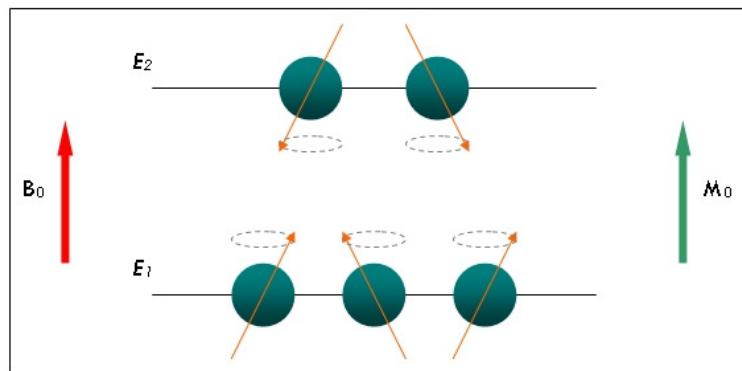


FIG. I.13 – *Précession du spin du proton selon ses deux niveaux d'énergie. Le niveau d'énergie le plus faible  $E_1$  correspond à la précession le long d'un axe parallèle à  $\vec{B}_0$ .*

### *Impulsion radio-fréquence et équation de Bloch*

Lorsqu'une impulsion magnétique  $\vec{B}_1$  à la fréquence de Larmor est appliquée dans le plan transverse, l'équation (I.4) dans un référentiel tournant  $R$  à la fréquence de Larmor devient :

$$\left(\frac{d\vec{\mu}}{dt}\right)_R = \vec{\mu} \times \vec{\omega}_1 \quad (\text{I.5})$$

avec  $\vec{\omega}_1 = \gamma \vec{B}_1$ . Dans ce référentiel tournant, la solution va donc être une précession le long de  $\vec{\omega}_1$ , c'est-à-dire que l'aimantation va progressivement avoir une composante transverse le long de  $\vec{B}_1$ .

Les équations (I.4) et (I.5) restent valables pour l'aimantation, somme de tous les moments magnétiques d'un élément de volume de l'objet. Appelons  $M_0$  la valeur d'équilibre de l'aimantation dans un champ donné et à une température donnée, et pour une densité de protons  $\rho$  dans cet élément de volume.

Lorsque  $\vec{B}_1$  est arrêté (cet instant va servir de référence du temps), l'aimantation résultante  $\vec{M}(t=0)$  va retourner à l'équilibre le long de  $\vec{z}$  (le champ  $\vec{B}_0$  est choisi le long de  $\vec{z}$ ) en suivant l'équation de Bloch :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z)\vec{z} - \frac{1}{T_2}\vec{M}_\perp \quad (\text{I.6})$$

avec  $M_z$  composante de l'aimantation selon l'axe  $\vec{z}$  et  $\vec{M}_\perp$  composante transversale de l'aimantation. Cette équation contient deux paramètres de relaxation :  $T_1$ , temps de relaxation spin-réseau qui correspond à l'interaction des protons avec leur environnement afin que leur spin se réaligne avec le champ  $\vec{B}_0$  ; et  $T_2$ , temps de relaxation spin-spin qui correspond à un déphasage des spins entre eux ainsi qu'au retour à la position d'équilibre le long de  $\vec{z}$  (d'où  $T_2 < T_1$ )<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Nous n'introduisons pas la notion de  $T_2'$  et  $T_2^*$ , lié aux inhomogénéités du champ  $B_0$ .

Les temps de relaxation  $T1$  et  $T2$  ainsi que  $\rho$  (dont dépend  $M_0$ ) sont caractéristiques des tissus, et ce sont ces paramètres qui vont servir de contraste aux images par IRM. Ces différents paramètres sont présentés dans le **Tableau I.2** pour les structures cérébrales.

TAB. I.2 – *Densité de protons et paramètres de relaxation à 1.5 T pour différentes structures du cerveau (source : <sup>†</sup>[Just et Thelen, 1988], <sup>‡</sup>[Lu et al., 2005], <sup>#</sup>[Oh et al., 2005], <sup>\*</sup>[Haacke et al., 1999]).*

Tissu	$\rho$ (par rapport à l'eau)	$T1$ (ms)	$T2$ (ms)
Substance grise (frontal)	0.88 <sup>†</sup>	1048 <sup>‡</sup>	99 <sup>‡</sup>
Substance blanche (frontal)	0.74 <sup>†</sup>	556 <sup>‡</sup>	79 <sup>‡</sup>
Liquide cérébrospinal	1.00 <sup>†</sup>	3836 <sup>‡</sup>	2200 <sup>*</sup>
Tumeur (gliomes)	0.96 <sup>†</sup>	710 <sup>#</sup>	160 <sup>#</sup>

### Gradients magnétiques

En IRM, la localisation spatiale est obtenue en appliquant des gradients magnétiques constants le long des trois axes. Un élément de volume situé en  $\{x, y, z\}$  subira donc un champ magnétique  $(G_x x + G_y y + G_z z + B_0)\vec{z}$ .

La solution de l'équation (I.6) en présence de gradients magnétiques constants s'écrit :

$$\vec{M}_\perp(x, y, z, t) = M_\perp(x, y, z, 0) e^{-\frac{t}{T2(x,y,z)}} e^{-i\omega_0 t} e^{-i\gamma(G_x x + G_y y + G_z z)t} \quad (\text{I.7})$$

Le signal est mesuré grâce à la force électromotrice mesurée aux bornes d'une antenne, reliée à la variation du flux magnétique par la loi de Faraday. Lorsque les gradients ont été appliqués pendant  $\Delta t$ , ce signal peut s'exprimer de la façon suivante :

$$s(t) \propto \omega_0 \int M_\perp(x, y, z, 0) e^{-\frac{t}{T2(x,y)}} e^{-i\omega_0 t} e^{-i\gamma(G_x x + G_y y + G_z z)\Delta t} dx dy dz \quad (\text{I.8})$$

Ceci correspond dans le référentiel tournant, à la décroissance exponentielle en  $\frac{1}{T2}$  près, à la transformée de Fourier 3D de l'aimantation transversale après l'impulsion de radiofréquences mesurée en  $k_x = \frac{\gamma}{2\pi} G_x \Delta t$ ,  $k_y = \frac{\gamma}{2\pi} G_y \Delta t$ ,  $k_z = \frac{\gamma}{2\pi} G_z \Delta t$ . Les gradients vont donc servir à échantillonner l'aimantation dans l'espace de Fourier. Une transformée de Fourier inverse peut ensuite être utilisée pour retrouver la mesure de l'aimantation (voir §II.1.5).

On peut également montrer que l'équation (I.6) en présence d'une impulsion radiofréquence de type *sinc* et d'un gradient le long de  $\vec{z}$  permet de sélectionner une coupe dont on peut faire varier l'épaisseur en jouant sur la valeur du gradient ou sur la fréquence de l'impulsion (un gradient est également nécessaire après impulsion pour éviter tout déphasage).

### 2.2.b Images T1, T2 et de densité de protons

Nous allons ici reprendre les différents éléments présentés dans le paragraphe précédent pour décrire une séquence 2D simple : séquence par écho de gradients avec un angle de bascule de

90° (aux gradients de refocalisation et rephaseurs près). Une coupe tomographique est sélectionnée grâce à une impulsion de radiofréquences de type *sinc* en présence d'un gradient le long de  $\vec{z}$ . Un gradient  $G_P$  dit de phase est ensuite appliqué pendant  $\Delta t$  pour échantillonner l'aimantation le long de  $k_y = \frac{\gamma}{2\pi} G_P \Delta t$ . Un gradient de fréquence  $G_F$ , perpendiculaire à  $G_P$ , est ensuite appliqué pendant la lecture du signal à différents instants  $k\delta t$  correspondant à différents  $k_x$  dans l'espace de Fourier, ainsi parcouru ligne à ligne. Cette opération dont la durée est appelée temps de répétition ( $TR$ ) doit être répétée pour différents  $k_y$ . Le temps correspondant à l'échantillonnage  $k_x = 0$  est appelé temps d'écho ( $TE$ ) et est caractéristique d'une séquence d'impulsion. De façon générale, la norme de l'aimantation transversale mesurée de cette façon après chaque impulsion en  $TE$  s'écrit :

$$\|M_{\perp}(x, y, TE)\| = M_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}\right) e^{-\frac{TE}{T2}} \quad (\text{I.9})$$

Les deux équations (I.8) et (I.9) vont être utiles pour illustrer le choix d'un type de contraste en IRM parmi  $\rho$ ,  $T1$  et  $T2$  comme discuté dans le paragraphe précédent. Si  $TR \gg T1$  est choisi, alors dans l'équation (I.9)  $M_{\perp}$  dépend peu de  $T1$ . Si  $TE \ll T2$  est choisi, alors dans l'équation (I.9)  $M_{\perp}$  dépend peu de  $T2$ . Ainsi,

- si  $TR \approx T1$  et  $TE \ll T2$ , alors le signal dépend principalement de  $T1$  et de  $M_0$ . On parle d'images  $T1$ .
- $TR \gg T1$  et  $TE \approx T2$ , alors le signal dépend principalement de  $T2$  et de  $M_0$ . On parle d'images  $T2$ .
- enfin, si  $TR \gg T1$  et  $TE \ll T2$  alors le signal dépend principalement de  $M_0$ . On parle d'images de densité de protons.

Par ailleurs, si l'on se réfère aux paramètres présentés dans le Tableau I.2, l'équation (I.9) montre qu'en image  $T1$ , la substance grise apparaît moins intense que la substance blanche, alors qu'en image par densité de protons et en image  $T2$ , la substance grise apparaît plus intense que la substance blanche.

La **Figure I.14** est un exemple d'image transversale  $T1$ , pris à un niveau proche de la coupe anatomique de la Figure I.4. Cette image illustre la bonne résolution spatiale de l'IRM (de l'ordre de la centaine de microns), qui permet de différencier substance blanche et substance grise, et ainsi les différentes structures cérébrales.

### 2.2.c Applications cliniques

L'IRM est une modalité très flexible : au delà des trois grands types d'images décrits précédemment, de nombreuses séquences d'impulsions ont été proposées pour optimiser les contrastes selon la tâche désirée. Un agent de contraste à base de gadolinium qui a pour effet de réduire le  $T1$  (c'est un élément paramagnétique) est parfois injecté au patient. Le gadolinium accentue les zones de lésion de la barrière hémato-encéphalique, qui accompagne de nombreuses pathologies cérébrales (inflammations, tumeurs, infections). L'IRM anatomique est ainsi utilisé [Mikulis et Roberts, 2007] :

- pour le diagnostic en l'absence de symptômes spécifiques (utilisation des 3 types de contraste notamment) ;



- dans l'étude de la sclérose en plaques (notamment densité de protons) ;
- pour la détection de tumeurs (notamment  $T1$  avec gadolinium, voir **Figure I.15**) ;
- pour l'angiographie (notamment  $T1$  avec gadolinium) ;
- dans la confirmation du diagnostic de maladies neuro-dégénératives accompagnées de lésions anatomiques (par exemple maladie d'Alzheimer).

Enfin, il existe également une technique d'IRM dont nous n'avons pas parlé : l'IRM de diffusion, qui permet de localiser les faisceaux dans la matière blanche en visualisant leur orientation, leur anisotropie [Basser et al., 1994]. Cette technique peut également être utilisée en clinique pour le diagnostic précoce d'ischémies et d'œdèmes cérébraux [Metting et al., 2007].

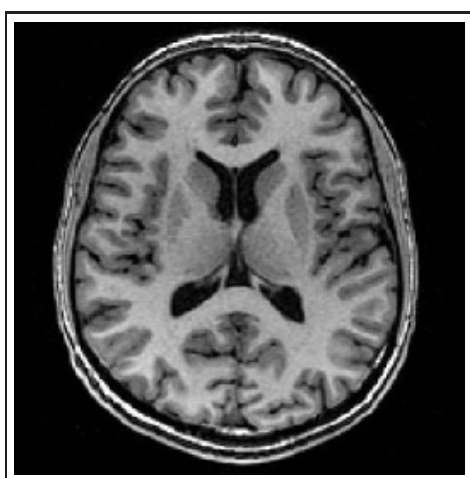


FIG. I.14 – Image  $T1$  transversale au niveau du thalamus et des noyaux gris centraux (CEA-SHFJ).

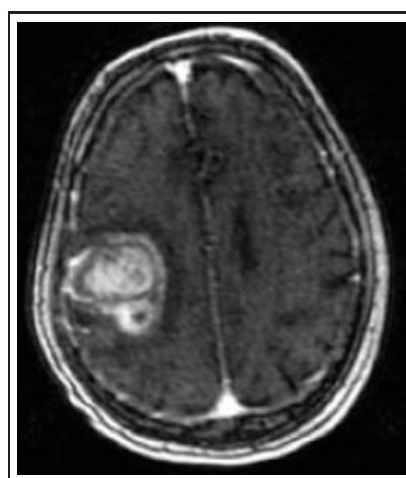


FIG. I.15 – Tumeur avec IRM  $T1$  et agent de contraste gadolinium [Mikulis et Roberts, 2007].

### 2.3 Conclusion sur l'imagerie morphologique cérébrale

Nous avons vu que les modalités anatomiques permettaient la distinction entre des grandes classes de structures : la substance blanche, la substance grise, les ventricules, et le compartiment sanguin ainsi que les ruptures de la barrière hémato-encéphalique lorsque un agent de contraste est utilisé. La faible taille des structures anatomiques d'intérêt (§1.1) requiert l'emploi de modalités à haute résolution spatiale, ce que permettent maintenant la TDM (§2.1) et l'IRM (§2.2) avec une résolution spatiale isotrope sub-millimétrique. La TDM a une résolution temporelle plus élevée que l'IRM, mais l'IRM permet de meilleurs contrastes entre les tissus cérébraux. À part contre-indications, cette dernière est donc la modalité anatomique de référence. C'est cette modalité qui sera utilisée pour obtenir des références anatomiques dans ce travail.

Cependant, les méthodes anatomiques ont une portée limitée dans l'étude des pathologies : elles ne peuvent renseigner que sur des changements d'orientations, de dimensions, de volumes, sur des lésions anatomiques. Ceci est insuffisant, aussi bien pour le diagnostic précoce, pour l'évaluation rapide de l'effet de thérapies, que pour la compréhension des pathologies. Ce sont les modalités fonctionnelles qui vont pouvoir apporter de plus amples réponses à ces probléma-

tiques, comme nous allons le voir maintenant.

### 3 Imagerie fonctionnelle

Nous présenterons dans ce chapitre deux modalités fonctionnelles répandues dans le domaine de la recherche clinique : l'IRM fonctionnelle et la tomographie par émission de positrons.

#### 3.1 IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle (IRMf) est une technique d'imagerie fonctionnelle, sans effet secondaire pour le patient, apparue au début des années 1990 ([Belliveau et al., 1991], [Ogawa et al., 1990]), et qui a connu un rapide succès depuis. Cette technique repose sur le signal BOLD pour Blood Oxygen Level Dependent, ou signal dépendant du niveau d'oxygénation sanguin en français. Dès 1890, les physiologistes Roy et Sherrington émettaient l'hypothèse que la variation locale de circulation sanguine dans le cerveau était associée à une variation fonctionnelle de la zone cérébrale [Roy et Sherrington, 1890].

##### 3.1.a Signal "BOLD"

Pour effectuer les opérations biochimiques nécessaires à son fonctionnement, le cerveau a besoin du dioxygène apporté par une molécule du sang : l'hémoglobine. L'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de fer, et possède donc des propriétés magnétiques : avec une molécule de dioxygène (oxyhémoglobine), elle est diamagnétique et influence donc peu son environnement magnétique ; sans molécule de dioxygène (désoxyhémoglobine), elle est paramagnétique, c'est-à-dire qu'elle va localement modifier le champ magnétique. Une modification locale de champ magnétique, ou gradient local, conduit à un déphasage des spins comme illustré par l'équation (I.7). Ce déphasage des spins conduit donc à une baisse locale du  $T_2$ , ou baisse de l'intensité du signal dans une séquence  $T_2$  (se rapporter à l'équation (I.9))<sup>2</sup>. Les changements du contraste BOLD proviennent donc de changement concernant la quantité de désoxyhémoglobine dans le sang veineux.

Cette quantité dépend de trois paramètres qui augmentent avec l'activité neuronale [Norris, 2006] :

- le taux de consommation métabolique d'oxygène régional ( $rCMRO_2$ ) : plus le dioxygène est consommé, plus la quantité de désoxyhémoglobine augmente ;
- le volume sanguin cérébral régional (rCBV en anglais) : la quantité de désoxyhémoglobine augmente avec la quantité de sang ;
- le débit sanguin cérébral régional (rCBF en anglais) : plus le débit est important, plus la désoxyhémoglobine est éliminé de la zone de consommation d'oxygène ;

Ces trois paramètres ne sont pas indépendants : une augmentation du rCBV est liée à une augmentation du rCBF. Tous ne conduisent pas non plus au même effet : les deux premiers suggèrent une diminution du signal dans une séquence  $T_2$ , le dernier une augmentation du signal.

---

<sup>2</sup>Les mécanismes sous-tendant le signal BOLD sont plus complexes que présentés ici : voir [Norris, 2006] pour discussion

Pour les sujets humains sains, c'est l'augmentation du débit sanguin qui domine les autres effets, et le signal BOLD mesuré dans ces séquences sera hyperintense.

L'interprétation physiologique d'une augmentation du contraste BOLD reste cependant délicate : il n'y a pas de relation directe entre activité électrique du neurone et augmentation du rCBF, bien qu'il y ait des indications fortes d'une relation entre activité synaptique et augmentation du rCBF ([Norris, 2006], [Iannetti et Wise, 2007]).

### 3.1.b Mise en oeuvre

Une examen en IRMf comporte typiquement une série (de l'ordre de la centaine) d'acquisitions courtes (de l'ordre de quelques secondes), alternant périodes d'activité (cognitive, sensorielle, motrice..) et périodes de repos pour le patient. La faible intensité du signal à détecter est ainsi compensé par le nombre de répétition des cycles activités et repos. Ce protocole permet d'obtenir après post-traitement (correction de mouvement en particulier) une image fonctionnelle par comparaison statistique des images obtenues pendant les deux phases, ainsi qu'illustré dans la **Figure I.16**.

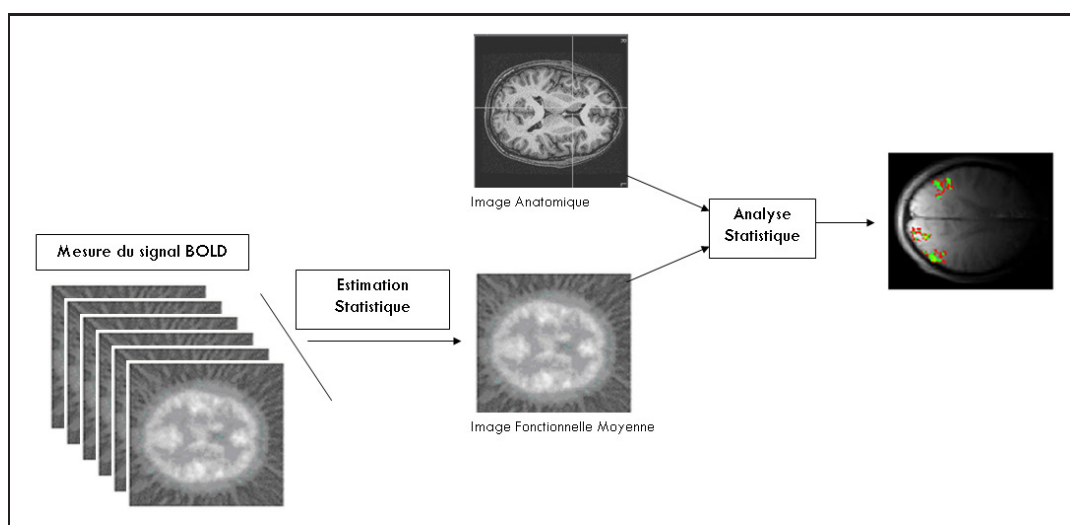


FIG. I.16 – *Protocole de l'IRMf : une succession d'images acquises pendant des phases d'activité et de repos consécutives va servir pour délimiter des régions d'activation par comparaison statistique des deux phases.*

### 3.1.c Applications

L'IRMf a pour avantage de disposer d'une bonne résolution spatiale et temporelle, ainsi que d'être une modalité non-invasive ce qui lui permet d'être utilisée dans les études longitudinales. L'IRMf est pour l'instant surtout utilisé comme outil de recherche, mais des domaines d'applications ont déjà été investigués [Matthews et al., 2006], en particulier :

- dans la recherche des zones cérébrales fonctionnelles près de régions susceptibles de subir une neurochirurgie [Sunaert, 2006] ;

- dans la caractérisation et la recherche de prédicteurs de pathologies (par exemple pour la schizophrénie : [Manoach et al., 2000], [Whalley et al., 2006]) ainsi que de la recherche de traitements optimaux ;
- dans l'évaluation de l'action de thérapies [Wise et al., 2002] (voir **Figure I.17**) .

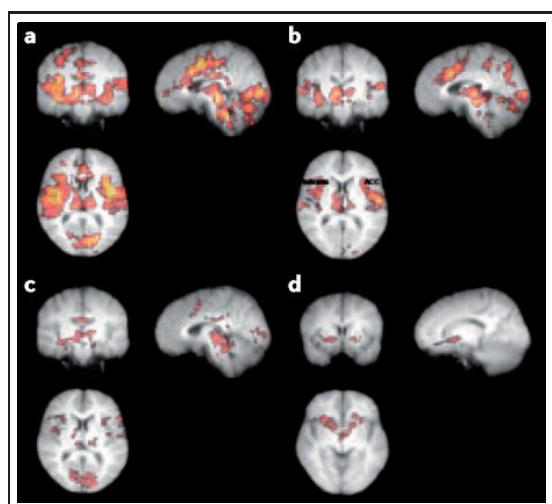


FIG. I.17 – Exemple de suivi d'action thérapeutique en IRMf : l'action d'un analgésique donné en dose croissante (a : 0 ng/ml, b : 0.5 ng/ml, c : 1 ng/ml, d : 2 ng/ml) est ici illustrée par la diminution du nombre et de l'étendue des aires associées à la douleur, visualisées grâce à un stimulus thermique douloureux (extrait de [Matthews et al., 2006]).

### 3.2 Tomographie par émission de positrons

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie nucléaire, fonctionnelle et quantitative. L'historique qui suit s'appuie principalement sur l'article [Jones et Bailey, 2003], son objectif étant d'illustrer que ce sont les développements conjugués en instrumentation, en radiochimie, en reconstruction d'images et en analyse compartimentale qui ont permis le développement des applications cliniques en TEP.

#### 3.2.a Historique

Le principe physique de la TEP procède des découvertes des années 1930 et 1940 dans le domaine de la physique des particules : découverte expérimentale du positron [Anderson, 1933], de l'annihilation du positron avec l'électron résultant en l'émission de deux photons à 511 keV ([Thibaud, 1933],[Joliot, 1933]), mesure de l'émission de ces photons à 180° [Beringer et Montgomery, 1942]. Toutes ces découvertes expérimentales furent précédées par leur annonce dans la théorie de Dirac [Dirac, 1931].

Par ailleurs, Hevesy avait montré l'intérêt des indicateurs radioactifs pour suivre des processus physiques, chimiques et biologiques (en particulier en biologie : [de Hevesy, 1923]), travaux pour lesquels il recevra le prix Nobel de chimie en 1943. Ces travaux avaient été suivis d'application dans l'étude du métabolisme animal en utilisant comme indicateurs des radio-isotopes d'éléments présents en chimie organique, afin de préserver les caractéristiques de la molécule non-marquée (par exemple l'utilisation du deutérium dans l'étude du stockage des acides gras chez la souris [Schoenheimer et Rittenberg, 1935]).

L'importance des émetteurs de positrons pour l'imagerie se manifesta rapidement [Wrenn et al., 1951]. Le premier système d'acquisition, composé de deux détecteurs à base d'iodure de sodium (NaI) et utilisant une détection en coïncidence apparut au début des années 1950, et permit d'acquérir les premières images cérébrales en TEP (Figure I.18). Le premier cyclotron à usage médical est installé au Hammersmith Hospital (Londres) en 1955. Il fut observé peu après que la détection en coïncidence permettait une meilleure résolution spatiale et qu'une correction des coïncidences fortuites était possible [Dyson, 1960] (voir paragraphe 3.2.d ci-dessous).

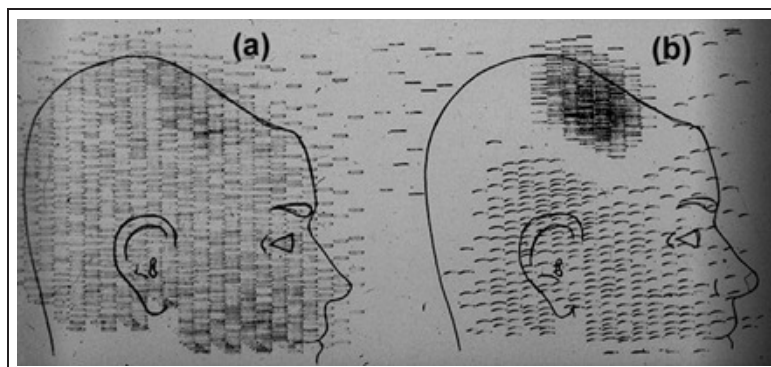


FIG. I.18 – Premières images cérébrales en TEP, utilisant l'élément  $^{74}\text{As}$ . a) Carte des données en coïncidences. b) Différences entre les données acquises dans le détecteur gauche et dans le détecteur droit (trait droit : taux de comptage supérieur à gauche, trait incliné vers le bas : taux de comptage supérieur à droite), permettant la localisation d'une tumeur dans l'hémisphère gauche (source : [Brownell et Sweet, 1953]).

Ter-Pogossian démontra à la fin des années 50 que le métabolisme des tumeurs chez le rat pouvait être étudiée avec un émetteur de positron, l' $^{15}\text{O}$ - $\text{O}_2$  [Ter-Pogossian et Powers, 1957], en utilisant une technique de mesure de rayonnement sur des coupes de tissus ex vivo, l'autoradiographie. Les premières études in-vivo respiratoires et de mesure du métabolisme utilisant cette molécule suivirent [Dollery et West, 1960]. L'injection dans la carotide d'un bolus de  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  suivie d' $^{15}\text{O}$  permit peu de temps après de démontrer l'intérêt de la TEP dans l'étude quantitative de la perfusion et du métabolisme du cerveau chez l'homme [Ter-Pogossian et al., 1970].

Le développement instrumental s'intensifia dans les années 70 avec l'apparition de multiples détecteurs combinant guide de lumières et logique Anger, permettant d'utiliser des cristaux de taille plus petite que les photomultiplicateurs. Le wobbling (mouvement des détecteurs pour augmenter la fréquence d'échantillonnage) est également introduit, ainsi que l'utilisation d'un collimateur en plomb pour diminuer les coïncidences fortuites et diffusés tout en améliorant la résolution (et ainsi obtenir environ une fonction de réponse de 1cm de largeur à mi-hauteur) ([Burnham et Brownell, 1972], [Ter-Pogossian et al., 1975]). Les premiers systèmes commerciaux apparurent peu après.

Les techniques de reconstruction utilisées jusqu'alors consistait en l'épandage des projections (voir chapitre II) ou en des techniques similaires à la tomographie focale en TDM. Chessler proposa en 1972 d'utiliser les méthodes de Bracewell pour reconstruire les images [Chesler,

1972], marquant ainsi les débuts de la rétroprojection filtrée en TEP. Dans ce même article, il propose d'utiliser une source externe de positrons pour obtenir une image de transmission et ainsi établir une correction d'atténuation (voir §3.2.e). Dans le cas des scanners développées pendant cette période par l'équipe de Ter-Pogossian, l'importance des coïncidences fortuites et diffusées fut évaluée et des critères d'efficacité furent posés pour définir la géométrie du scanner [Phelps et al., 1975]. Une image cérébrale issue d'un de ces scanners est représentée dans la Figure I.19.

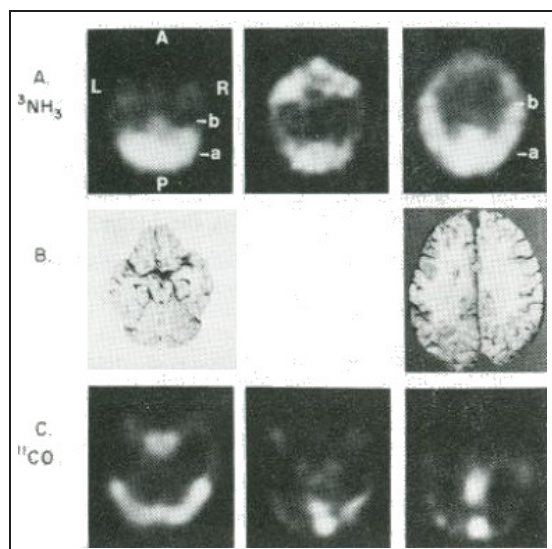


FIG. I.19 – Images de perfusion et extraction du  $\text{NH}_3$  chez l'homme réalisées en 1976. A : plans de coupes transversaux, après injection de  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ , qui diffuse dans les tissus et est métabolisé. B : coupes anatomiques transversales correspondantes. C : images de perfusion réalisées avec le  $^{11}\text{C}$ - $\text{CO}$ , qui ne diffuse pas dans le cerveau (extrait de [Phelps et al., 1976]).

Derenzo proposa par la suite de nouveaux critères géométriques pour les tomographes, inclut une correction de l'efficacité de détection des cristaux avant reconstruction (voir §3.2.e), et proposa une figure de mérite pour optimiser le compromis taux de comptage et résolution en jouant sur la longueur des septa (parois du collimateur) ([Derenzo et al., 1975], [Derenzo et al., 1977], [Derenzo, 1980]). Cela lui permit en particulier de démontrer l'avantage d'utiliser des détecteurs en germanate de bismuth (BGO) à la place du iodure de sodium. Ces critères instrumentaux permirent progressivement d'obtenir des mesures quantitatives plus exactes des phénomènes physiologiques observés, intégrant normalisation, correction d'atténuation, de diffusés et de fortuits [Bergstrom et al., 1982].

Parallèlement à ces développements instrumentaux, l'application de modèles compartimentaux développés depuis les années 1940 permirent de dériver des paramètres physiologiques des données. Ces méthodes reposent sur la connaissance de la cinétique artérielle et sur sa déconvolution des données. Les premières mesures du métabolisme régional du glucose (rCMRglu) utilisant un modèle à 3 compartiments pour le  $^{11}\text{C}$ -D-glucose furent ainsi effectuées [Raichle et al., 1975]. Des travaux réalisés en autoradiographie permirent également de dériver des images marquées au  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose le rCMRglu [Sokoloff et al., 1977]. Une méthode fut également développée pour quantifier plus simplement le rCBF et le rCMRO<sub>2</sub>, reposant sur des mesures à l'équilibre après inhalation continue d' $^{15}\text{O}$ -O<sub>2</sub> et de  $^{15}\text{O}$ -CO<sub>2</sub> [Jones et al., 1976].

Peu de temps après, un nouveau traceur permettant de mesurer le métabolisme du glucose fit

son apparition : le [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG (pour 2-désoxy-2-fluoro-D-glucose), synthétisé par Ido [Ido et al., 1978]. Les premières images cérébrales chez l'homme apparaissent peu après (Figure I.20), reprenant dans l'analyse le modèle de Sokoloff [Reivich et al., 1979]. Le succès du [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG, encore actuellement principale molécule utilisée en clinique, réside en la longue demi-vie du  $^{18}\text{F}$  et en la faible énergie du positron qu'il émet comparée aux radioéléments précédemment utilisés, conjuguée aux avantages du désoxyglucose qui pénètre la barrière hémato-encéphalique, est phosphorylé mais pas métabolisé au delà et est donc bien corrélé à la consommation locale de glucose. Par ailleurs ce traceur est ubiquitaire.

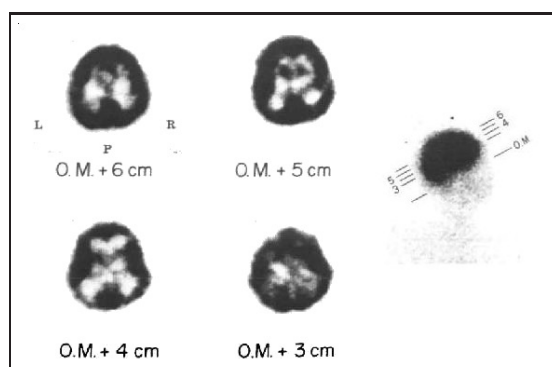


FIG. I.20 – Premières images cérébrales réalisées au [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG chez l'homme. Sur la gauche, quatre coupes transversales réalisées à différents niveaux, représentées à droite sur une coupe saggitale (extrait de [Reivich et al., 1979]).

Les recherches d'applications cliniques cérébrales se multiplièrent dans ce contexte favorable : pour les maladies neurodégénératives, les ischémies cérébrales, en oncologie, en neuropsychologie et en neuropsychiatrie. Pour l'illustrer, nous prendrons l'exemple de ces recherches au Service Hospitalier Frédéric Joliot du CEA à Orsay à cette époque. Un cyclotron y fut installé en 1975, suivi par l'acquisition du deuxième tomographe commercial en Europe en 1978. Les premières études sur les pharmaco-cinétiques d'un neuroleptique furent effectuées peu après chez les schizophréniques [Comar et al., 1979]. Des études sur les récepteurs aux benzodiazépines furent également réalisées ([Comar et al., 1981], [Samson et al., 1985]), ainsi que sur ceux de la sérotonine [Baron et al., 1985b] et de la dopamine [Baron et al., 1985a]. La méthode de Jones fut également utilisée par Baron pour étudier les ischémies cérébrales [Baron et al., 1981b], ce qui lui permis d'observer que les ischémies étaient associées à une diminution du CBF et du  $\text{rCMRO}_2$ , mais aussi à une augmentation de l'extraction de l'oxygène [Baron et al., 1981a]. Citons également la recherche de foyers épileptiques en utilisant le [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG [Cepeda et al., 1982], et la recherche (infructueuse) de différence de  $\text{CMRglu}$  pour des sujets atteints de la maladie de Parkinson en utilisant ce même traceur [Rougemont et al., 1984]. La [ $^{11}\text{C}$ ]-méthionine fut par la suite utilisée pour marquer des tumeurs cérébrales [Derlon et al., 1989]. Ces études se multiplieront dans les années 1990.

Dans le domaine de l'instrumentation, les années 1980 et 1990 virent l'introduction des premiers tomographes à temps-de-vol : ainsi le premier prototype du CEA-LETI (Grenoble) constitué de 3 anneaux de détecteurs en fluorure de césium ( $\text{CsF}$ ) et d'un anneau de fluorure de baryum ( $\text{BaF}_2$ ), matériaux dont le temps de décroissance en scintillation est faible ce qui permet de mieux détecter des différences entre temps d'arrivée des photons provenant d'une annihilation [Soussaline et al., 1984]). Les blocs de détecteurs apparurent en 1984 et permirent une

réduction importante de la taille des cristaux, conduisant à une amélioration importante de la résolution (permettant ainsi d'atteindre des résolutions quasi-isotropes de l'ordre de 5 mm) [Casey et Nutt, 1986]. L'apparition d'un nouveau cristal à base d'orthosilicate de lutetium (LSO), possédant à la fois un haut rendement de scintillation et un faible temps de décroissance en scintillation (et donc une bonne sensibilité et une coïncidence rapide), permet de diminuer encore la taille des cristaux [Melcher et Schweitzer, 1992]. Cette série d'avancées technologiques a produit des résultats remarquables sur la résolution des images, permettant de distinguer les structures corticales et sous-corticales, comme illustrée sur la **Figure I.21**.

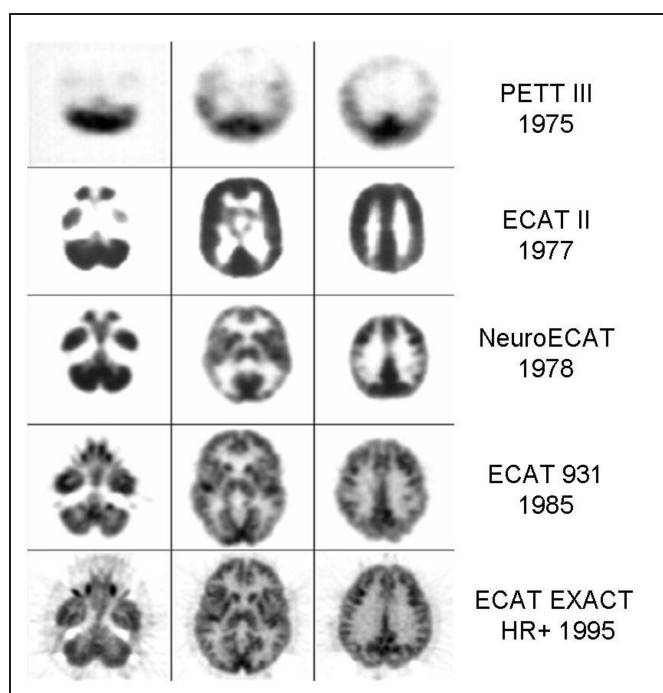


FIG. I.21 – *Comparaison d'images obtenues sur les différents scanners PET CTI. Les avancées technologiques ont permis d'améliorer considérablement la résolution dans les images PET (extrait du site internet de CTI, <http://www.cti-pet.com/>, aujourd'hui Siemens Molecular Imaging).*

La TEP bénéficia également de l'apparition de nouveaux algorithmes de reconstruction au début des années 1980. Afin de tenir compte de la nature du bruit dans les données, des méthodes de reconstruction statistiques ([Lange et Carson, 1984], [Vardi et al., 1985]) furent dérivées des travaux de Dempster sur la maximisation de l'espérance (EM, [Dempster et al., 1977]), précédé par les travaux de Lucy en astronomie [Lucy, 1974]. Ces méthodes de reconstruction, beaucoup plus lentes que les techniques analytiques, seront ensuite accélérées [Byrne, 1996] pour que leur usage se répande. Par la suite des techniques de reconstruction bayésiennes visant à diminuer le bruit dans les images furent développées, pénalisant les différences entre voxels voisins par exemple [Hebert et Leahy, 1989].

Par ailleurs, des algorithmes de reconstruction furent développés pour permettre la reconstruction d'examens acquis en 3D (septas enlevés). En effet, une acquisition 3D permet d'améliorer la sensibilité des tomographes et ainsi mieux détecter des variations faibles de paramètres physiologiques (nécessaire pour les études d'activation par exemple) sans augmenter la dose injectée au patient. En 1977, Colsher testait l'utilisation d'algorithmes itératifs dans la reconstruction 3D [Colsher, 1977], puis peu après dérivait mathématiquement un filtre permettant la reconstruction 3D par rétroprojection filtrée pour des données non tronquées [Colsher,



1980]. De nombreux travaux suivirent pour appliquer la rétroprojection filtrée aux données TEP tronquées : algorithme de reprojection 3D (3DRP, [Kinahan et Rogers, 1989]) ou algorithmes utilisant un ré-arrangement (algorithme de ré-arrangement en simple coupe (SSRB) [Daube-Witherspoon et Muehllehner, 1987], algorithme de ré-arrangement dans l'espace de Fourier (FORE) [Defrise et al., 1997]). Les techniques de ré-arrangement permettent également de réduire la taille des données, la reconstruction 3D représentant un coût informatique important dû à la multiplication des projections mesurées (les algorithmes itératifs devront aussi tenir compte de ce coût, voir par exemple l'algorithme de reconstruction dans l'espace image (ISRA, [Daube-Witherspoon et Muehllehner, 1986])). Cependant, la reconstruction 3D ne sera appliquée que progressivement car elle requiert des corrections robustes des événements diffusés (par exemple [Watson et al., 1996]), leur contribution aux données devenant importante lorsque les septas sont retirés.

Par ailleurs, de nouvelles approches furent développées pour simplifier la mesure des paramètres physiologiques. Patlak proposa ainsi une analyse graphique pour identifier un modèle de transfert à travers la barrière hémato-encéphalique et en estimer les paramètres physiologiques [Patlak et al., 1983]. Dans le cas des études de récepteurs, de nouveaux modèles avec régions de référence furent développés afin d'éviter la mesure invasive de la fonction d'entrée artérielle par cathéterisation ([Lammertsma et Hume, 1996], [Delforge et al., 1996], voir § 3.2.g ci-dessous). Des algorithmes permettant d'estimer les paramètres directement à partir des données (par exemple [Matthews et al., 1997]), et d'utiliser des contraintes sur les cinétiques (analyse spectrale) pour débruiter les données furent également implémentés [Meikle et al., 1998].

Toutes ces étapes ont contribué à faire de la TEP une modalité fonctionnelle quantitative, apportant des informations physiologiques et biochimiques importantes pour la compréhension du cerveau en fonctionnement et des pathologies qui l'affectent.

### 3.2.b *Étapes de la chaîne de traitement en TEP*

La TEP repose sur une série d'étapes, illustrées sur la **Figure I.22**, permettant de suivre le devenir d'une molécule dans l'organisme du patient. Nous allons maintenant nous intéresser à ces différentes étapes en suivant leur chronologie.

### 3.2.c *Radioéléments et traceurs en TEP*

Un traceur en TEP est constitué d'une molécule marquant un phénomène physiologique (par exemple le rCBF) ou biochimique (par exemple une constante de dissociation d'un complexe ligand-récepteur) et d'un radionucléide émetteur de positrons, c'est-à-dire un isotope instable car en excès de protons. Cet isotope va retourner à un état stable par capture électronique ou en transformant un proton  $p$  en neutron  $n$  par la réaction nucléaire suivante :  $p \rightarrow n + \nu + e^+$  provoquant ainsi l'émission d'un neutrino  $\nu$  et d'un anti-électron, ou positron  $e^+$ . Le **Tableau I.3** illustre les caractéristiques des principaux radio-éléments utilisés en PET.

Leur faible demi-vie implique qu'ils soient produits à proximité de leur endroit d'utilisation. Une fois produits, ces radio-éléments vont être fixés par des méthodes biochimiques à la

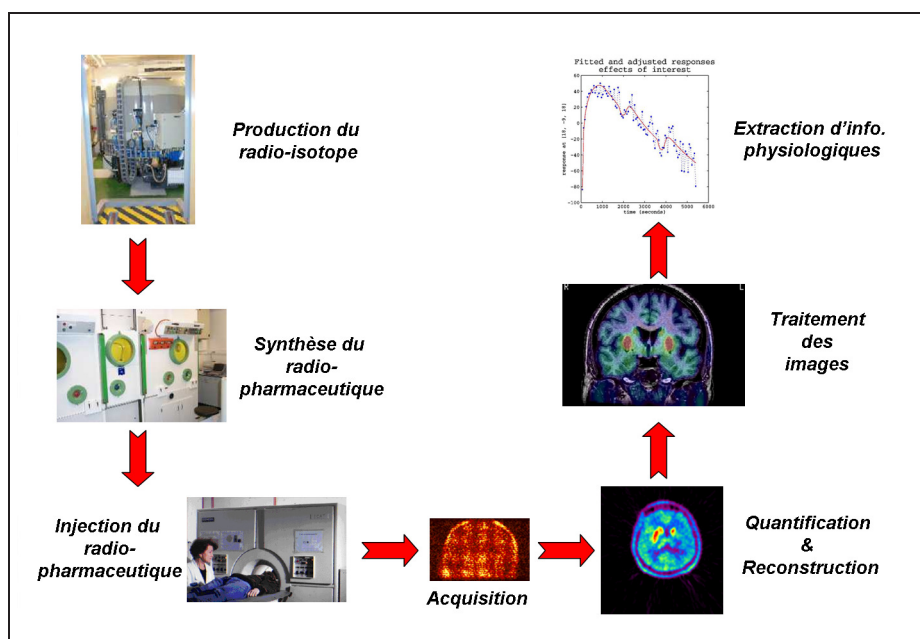


FIG. I.22 – Etapes d'un examen TEP, depuis la radiochimie jusqu'à l'analyse paramétrique.

TAB. I.3 – Caractéristiques des principaux radioéléments utilisés en TEP [Bailey et al., 2003].

Isotope	Demi-vie (min)	Parcours moyen du positron dans l'eau (mm)
$^{11}\text{C}$	20,4	1,1
$^{13}\text{N}$	9,96	1,5
$^{15}\text{O}$	2,03	2,5
$^{18}\text{F}$	109,8	0,6

molécule d'intérêt. Il est à noter que ce sont des radioisotopes d'éléments déjà présents dans les molécules organiques ou pharmaceutiques, ce qui veut dire que les traceurs peuvent ainsi mieux conserver les propriétés (structure, devenir dans l'organisme) de la molécule non marquée. En particulier, les radiotraceurs doivent passer la barrière hémato-encéphalique, et ne pas être complètement dégradés par l'organisme avant d'atteindre leur cible. Le **Tableau I.4** contient quelques traceurs utilisés en TEP, ainsi que le processus physiologique marqué.

### 3.2.d Acquisition TEP

Nous allons dans ce chapitre exposer le principe sur lequel repose la TEP, sur lequel vont s'articuler des notions simples sur l'instrumentation en TEP.

#### Annihilation et émission de photons

Les étapes de l'acquisition sont représentées sur la **Figure I.23**. Le traceur est tout d'abord injecté au patient. Les positrons émis par les radioéléments vont perdre leur énergie cinétique

TAB. I.4 – *Quelques traceurs utilisés en TEP : traceurs mesurant un paramètre physiologique régional et traceurs-ligand pour l'étude de récepteurs.*

Traceur TEP	Application
$[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$	débit sanguin (rCBF)
$[^{15}\text{O}]\text{-O}_2$	métabolisme du dioxygène (rCMRO <sub>2</sub> )
$[^{15}\text{O}]\text{-CO}$	volume sanguin (rCBV)
$[^{18}\text{F}]\text{-Fluorodeoxyglucose } ([^{18}\text{F}]\text{-FDG})$	métabolisme du glucose (rCMRglu)
$[^{18}\text{F}]\text{-6-Fluoro-L-Dopa } ([^{18}\text{F}]\text{-FDOPA})$	Stockage de la dopamine
$[^{11}\text{C}]\text{-Raclopride}$	Récepteurs post-synaptiques de la dopamine
$[^{11}\text{C}]\text{-PE2I}$	Transporteur de la dopamine
$[^{11}\text{C}]\text{-Flumazenil}$	Récepteurs de la benzodiazepine

principalement par collision avec des électrons, suivant donc un chemin sinueux dans la matière de l'ordre du millimètre en moyenne (voir Tableau I.3). Au repos, chacun d'entre eux va s'annihiler avec un électron produisant l'émission de deux photons de 511 keV émis à 180°, comme indiqué par la loi de conservation de l'énergie et du moment. C'est cette émission à 180° qui est à la base de la TEP, comme nous allons maintenant le voir.

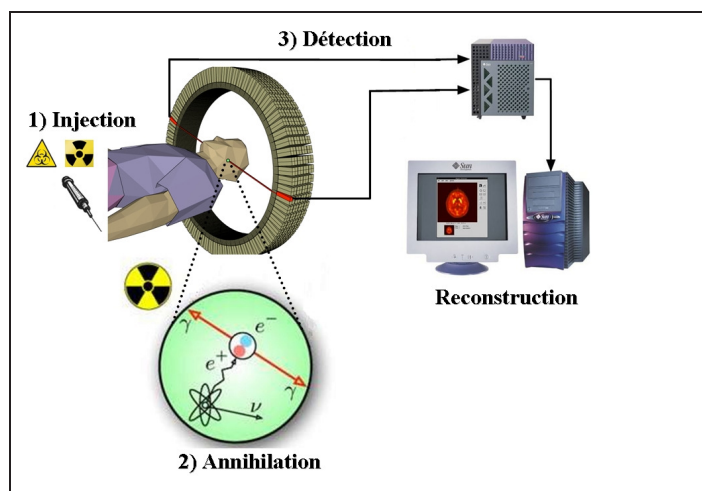


FIG. I.23 – *Acquisition en TEP. Les différentes étapes sont schématisées depuis l'émission du positron jusqu'à la détection dans la couronne de détecteurs. L'étape de reconstruction subséquente est également représentée.*

### *Principe de la détection en coïncidence*

Ces photons émis à 180° vont atteindre, après un parcours dans la matière, la couronne de détecteurs presque simultanément. Celle-ci va permettre de localiser l'impact de ces deux photons. Leur lieu d'origine peut alors être localisé dans le tube reliant ce couple de détecteurs (appelé tube de détection), souvent assimilé à la ligne reliant leur centre qui est appelée ligne de réponse (ou LOR pour Line Of Response), la seule inconnue restant alors la position le long de cette ligne (voir Figure I.24). La mesure des temps d'arrivée des deux photons dans la couronne de détecteurs permettrait de mieux estimer cette position (principe du temps de vol). Ceci nécessite cependant une détection avec une résolution temporelle suffisamment fine (c'est-à-dire inférieure à la nano-seconde).

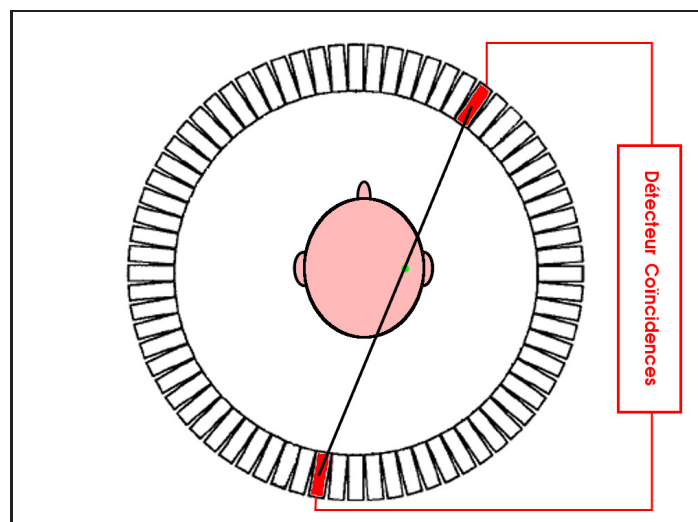


FIG. 1.24 – Principe de la détection d’une coïncidence. La détection des deux photons émis depuis leur site d’annihilation (ici en vert) va définir une LOR (représentée par une ligne) sur laquelle est localisé le site d’annihilation.

En suivant le raisonnement inverse, si deux photons sont détectés pendant un intervalle de temps très court appelé fenêtre de coïncidence (typiquement de l’ordre de quelques nanosecondes, 6 ns pour le scanner haute résolution dédié cerveau que nous avons utilisé), alors on estime qu’ils proviennent de la même annihilation. Ceci s’écrit également : pour  $t_1$  et  $t_2$  les temps de détection dans les deux détecteurs concernés et une fenêtre de coïncidence de taille  $2\tau$ , si  $|t_1 - t_2| \leq \tau$  alors on considère qu’il y a coïncidence.

La position du couple de détecteur est alors sauvegardée (voir paragraphe *Paramétrisation des LOR, format événementiel et sinogrammes* suivant) et on parle de coïncidence. La détection d’un photon dans la couronne est appelé détection simple, ou single. Lors d’un examen, un grand nombre de coïncidences va avoir lieu (typiquement de l’ordre de la dizaine de million), et c’est ce qui permettra de retrouver la distribution tridimensionnelle d’activité grâce à l’étape de reconstruction. Nous allons maintenant nous intéresser à la détection des photons dans la couronne de détection.

### Détecteurs

La couronne placée autour du patient est constituée de détecteurs, composés de cristaux scintillateurs couplés à des photo-multiplieurs (PM). Les photons vont déposer de l’énergie dans le scintillateur par effet Compton ou photo-électrique ce qui va engendrer l’émission de photons dans le spectre visible (phénomène de luminescence). Lorsque le photon de scintillation atteint le PM il va y être transformé en photoélectron, celui-ci générant ensuite de multiples photoélectrons secondaires et conduisant ainsi à une amplification du signal de détection.

Le couple détecteur/PM détermine donc les performances d’un système TEP. Le choix du scintillateur est particulièrement crucial, puisque c’est le premier élément de la chaîne de détec-

tion. En particulier, la performance d'un détecteur est surtout caractérisée par :

- sa capacité à stopper les photons à 511 keV qui doit être grande, celle-ci dépendant de sa densité et de son coefficient d'atténuation linéique ;
- son rendement lumineux, définissant le nombre de photons émis dans le visible par keV absorbé, qui doit être important pour permettre tout à la fois une faible taille de cristaux et une bonne résolution en énergie ;
- sa décroissance de scintillation qui doit être rapide de sorte à pouvoir discriminer chaque événement de façon singulière (en limitant le temps mort) ;
- son coefficient de photofraction, déterminant le pourcentage d'effet photoélectrique par rapport aux interactions du photon de 511 keV ; il doit être élevé de façon à ce que le plus grand nombre possible de photons dépose toute leur énergie en une seule interaction (permettant ainsi une bonne localisation de l'interaction photon-détecteur).

Le **Tableau I.5** récapitule les propriétés des différents scintillateurs utilisés en TEP dont nous avons déjà parlé dans l'historique (§ 3.2.a). En particulier, le LSO possède de très bonnes caractéristiques de détection. La coïncidence est ensuite mise en oeuvre par un système électronique rapide.

TAB. I.5 – *Caractéristiques des principaux scintillateurs utilisés en TEP (abréviation  $ph./keV$  pour photons/keV) [Bendriem et de Dreuille, 1998]. Le  $BaF_2$  et le  $CsF$  sont des matériaux qui furent utilisés sur des systèmes temps-de-vol.*

Matériau	NaI :Tl	BGO	LSO	$BaF_2$	CsF	GSO	YSO
<b>Densité</b> ( $g/cm^3$ )	3.67	7.13	7.4	4.89	4.6	6.7	4.5
<b>Atténuation (511 keV)</b> ( $cm^{-1}$ )	0.34	0.95	0.87	0.45	0.43	0.7	0.39
<b>Constante de temps</b> ( $ns$ )	230	300	40	0.6	2.5	60	70
<b>Photofraction</b> (%)	18	42	33	19	20	26	5
<b>Rendement lumineux</b> ( $ph./keV$ )	38	6	29	2	2	8	27

L'arrangement géométrique des détecteurs varie (par exemple couronnes circulaires, têtes disposées en hexagone, deux arcs de cercles en opposition en rotation) et va jouer sur les performances du tomographe. Par ailleurs, une bonne précision sur la localisation des interactions entre photon incident et scintillateur implique des cristaux de faible taille, ce qui va à l'encontre de la sensibilité globale du système. Un bon compromis est généralement trouvé en utilisant la technologie du bloc de détecteurs : une matrice de cristaux est taillée dans des blocs (typiquement 8x8), ces cristaux étant isolés entre eux par des matériaux réfléchissant tapissant leurs surfaces. En raison du coût des PM et de la difficulté de les miniaturiser jusqu'à la taille des cristaux, un bloc de cristaux est généralement couplé à seulement quatre PM (voir **Figure I.25**). Chaque cristal éclairant différemment les PM, il est possible de retrouver la position du cristal d'interaction en pondérant les signaux issus de tous ces PM (logique Anger).

#### *Paramétrisation des LOR, format événementiel et sinogrammes*

Après détection d'une coïncidence, la position des cristaux où ont eu lieu les deux interactions est enregistrée, ce qui équivaut à repérer la position de la LOR dans l'espace des pro-

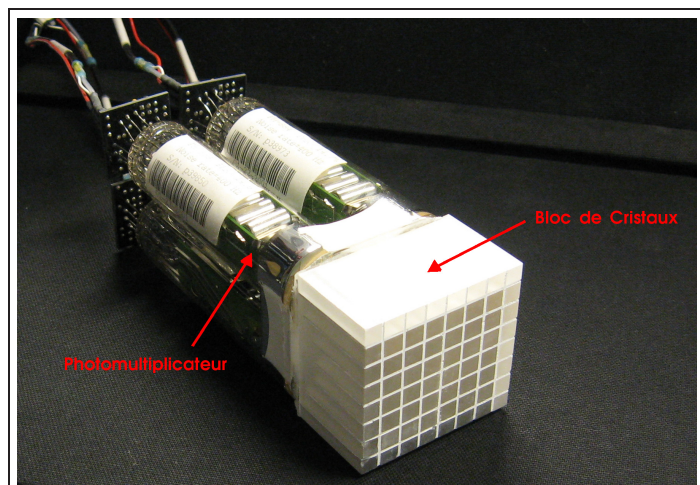


FIG. I.25 – Bloc détecteur de la caméra ECAT 953B (Siemens). Le bloc est constitué d'une matrice 8x8 de cristaux, couplée avec 4 photomultiplicateurs.

jections. La position d'une LOR 3D dans l'espace des projections est décrite par quatre paramètres : sa position radiale  $r$ , son angle azimuthal  $\phi$ , son angle copolaire  $\theta$ , et un paramètre axial  $\xi = \frac{z_1 + z_2}{2}$  comme illustrés sur la **Figure I.26**.

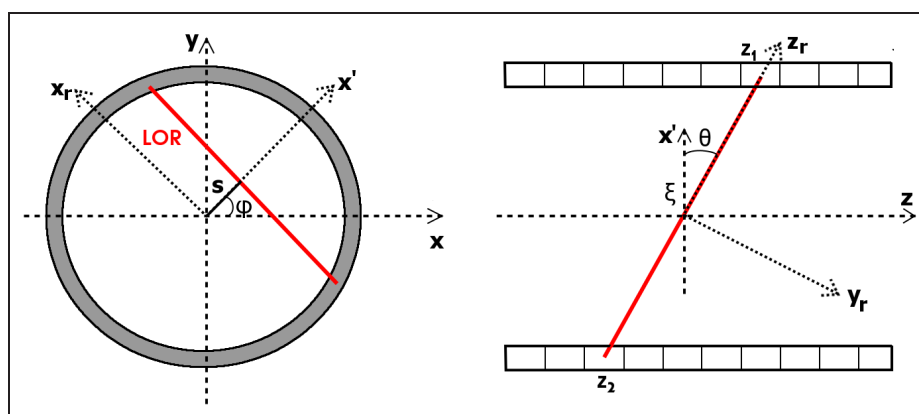


FIG. I.26 – Paramétrisation d'une LOR.

Deux modes de sauvegarde sont généralement proposés. Dans le mode événementiel (aussi appelé mode-liste), les identifiants des détecteurs concernés lors des coïncidences sont sauvegardés séquentiellement dans un fichier. De plus, des étiquettes temporelles sont également insérées régulièrement, de façon à ce que chaque événement soit repéré spatialement et temporellement.

L'approche par sinogramme consiste à choisir un échantillonnage spatial et temporel a priori. En pratique, les paramètres radial et axial, ainsi que l'angle azimuthal sont échantillonnés de manière régulière, et l'angle copolaire est remplacé par la différence des positions des anneaux :  $\Delta z = z_2 - z_1$  (voir Figure I.26). L'échantillonnage temporel est irrégulier pour compenser la décroissance radioactive du radioélément et éventuellement pour compenser l'inégale répartition du traceur au cours d'un examen. Pour chaque intervalle de temps sélectionné, l'espace des projections est donc décrit par une matrice 4D, appelée sinogramme. Chaque élément de

cette matrice, constitué d'un sous-ensemble de projections, est appelé bin. Si une coïncidence est détectée sur une LOR, le bin correspondant dans le sinogramme est alors incrémenté.

Le mode-liste a pour avantage évident de conserver l'échantillonnage spatio-temporel le plus fin possible. D'un autre côté, le sinogramme permet de limiter la taille du fichier de sauvegarde, et correspond souvent à une description plus régulière de l'espace des projections que l'ensemble des LOR décrites par le système d'acquisition, ce qui peut permettre par la suite un gain de temps dans la reconstruction. Par ailleurs, il faut noter qu'en pratique le mode liste est également ré-échantillonné après l'acquisition en sinogramme qui est alors reconstruit (la plupart des logiciels de reconstruction sont basés sur cette représentation), et qu'en général l'information temporelle n'est pas utilisée au delà du choix de l'échantillonnage temporel de l'examen. Le mode liste peut cependant servir à rejouer des reconstructions avec un échantillonnage temporel différent.

L'étape suivante est alors la quantification et la reconstruction. Nous allons maintenant nous intéresser à deux aspects de la quantification : aux phénomènes physiques venant perturber la mesure et à deux paramètres utiles pour estimer les performances d'un système d'acquisition : le bruit et la résolution. Les algorithmes de reconstruction seront décrits dans le chapitre II.

### *3.2.e Phénomènes physiques venant perturber la mesure*

Depuis l'émission du positron jusqu'à la détection et la sauvegarde des coïncidences, de nombreux phénomènes vont venir s'ajouter au modèle physique simple que nous venons de décrire et sur lequel repose la TEP. La capacité de cette modalité fonctionnelle à délivrer une mesure quantitative va alors dépendre de la capacité à tenir compte de ces limites durant la reconstruction. Nous nous attacherons ici à décrire ces phénomènes, et nous verrons dans le chapitre III dans un cas pratique un exemple de solutions.

#### *Parcours du positron avant annihilation*

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que le positron suivait un chemin tortueux dans la matière avant de s'annihiler, et qu'une coïncidence donnait une information sur le lieu de l'annihilation du positron avec l'électron (voir Figure I.24). L'incertitude sur la position de l'émission du positron, et par conséquent de la molécule marquée, est donc une limite intrinsèque à la localisation en TEP. Le positron étant émis de façon isotrope, dans un milieu homogène la distribution des annihilations pour un radioélément donnée va être uniquement une fonction de leur distance radiale au lieu d'émission. Des mesures expérimentales ([Cho et al., 1975], [Derenzo, 1979]) permettent de déterminer la valeur radiale moyenne du déplacement d'un positron dans l'eau comme reportés dans le Tableau I.3. De plus, pour une émission mono-énergétique, la densité de probabilité est modélisable par une gaussienne ([Palmer et Brownell, 1992]). L'effet du parcours du positron sur les projections peut être décrit comme la convolution avec un noyau composé de la somme de deux exponentielles ([Derenzo, 1979]) dont la largeur à mi-hauteur (LMH) et la largeur au dixième de hauteur (LDH) sont caractéristiques d'un élément donné (voir Figure I.27). La LMH et la LDH d'une fonction correspondent respectivement à la

distance séparant les deux points où la fonction vaut la moitié et le dixième de son maximum.

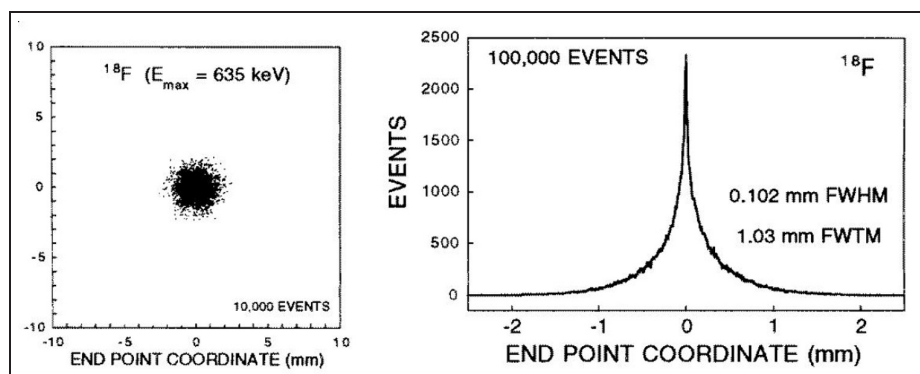


FIG. I.27 – Parcours dans l'eau de positrons émis par [ $^{18}\text{F}$ ]. À gauche les lieux d'annihilations sont projetés dans un plan. À droite l'image est projetée le long de l'axe  $\vec{x}$ , pour illustrer l'effet bi-exponentiel du parcours du positron sur les projections (source : [Levin et Hoffman, 1999]). Il est à noter que la dégradation pour le  $^{18}\text{F}$  est modérée au niveau des projections.

#### Acolinéarité des trajectoires des photons d'annihilation

L'annihilation entre le positron et l'électron produit l'émission de paires de photons à des angles différents de  $180^\circ$  lorsque les deux particules ne sont pas au repos. En pratique, la distribution d'angle autour de  $180^\circ$  est généralement modélisée par une simple gaussienne de LMH  $0.5^\circ$  ([Colombino et al., 1965]). Cette différence induit une incertitude sur la position de l'annihilation, comme illustrée sur la **Figure I.28**. Cette incertitude est d'autant plus grande que le diamètre de la couronne de détection est grand.

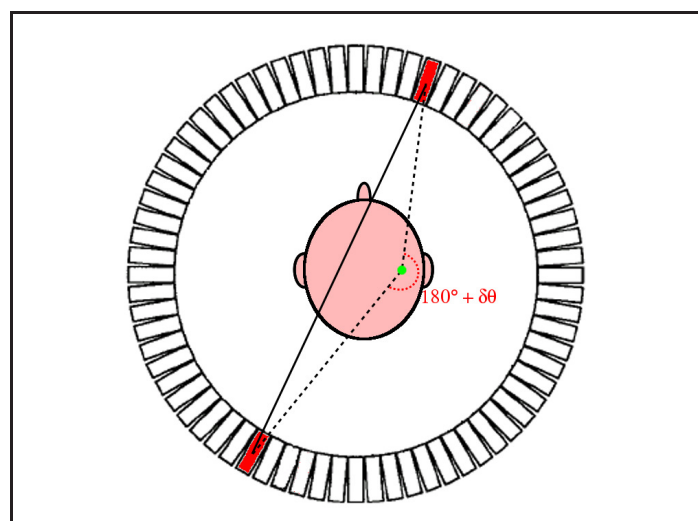


FIG. I.28 – Effet de l'acolinéarité sur le positionnement de l'annihilation. Les deux photons sont émis à  $180^\circ + \delta\theta$  (traits pointillés) si bien que l'annihilation n'est plus positionnée sur la LOR (effet accentué ici).



### *Atténuation et coïncidences diffusées*

Les deux photons émis lors de l'annihilation doivent traverser la matière pour être détectés dans la couronne de détecteurs. Le long de ce parcours, les deux photons peuvent subir des interactions avec la matière qui leur font perdre de l'énergie. Le nombre de photons traversant la matière sans être absorbés peut être décrit par l'équation (I.10) que nous avons vue pour la TDM. Adaptée à la TEP, celle-ci peut s'écrire :

$$C_{\text{coïncidence}} = C_{\text{annihil}} \times e^{-\int_{LOR} \mu(x, y) dLOR} \quad (\text{I.10})$$

où  $C_{\text{coïncidence}}$  est le taux de comptage des coïncidences, et  $C_{\text{annihil}}$  représente le taux d'annihilation. En effet, la détection implique de prendre en compte la probabilité d'atténuation des deux photons sur leur parcours respectif, ce qui est équivalent à prendre la probabilité d'atténuation d'un photon sur l'ensemble de la LOR.

Les photons de 511 keV vont principalement perdre de l'énergie dans leur parcours dans la matière par diffusion Compton. Celle-ci s'accompagne d'une modification de la direction de propagation des photons. Les deux photons n'auront alors plus un parcours respectif rectiligne dans la matière, et le site d'annihilation ne sera plus sur la LOR détectée, comme illustré sur la **Figure I.29**. On parle alors de coïncidence diffusée.

### *Coïncidences multiples et fortuites*

Nous avons vu dans le paragraphe 3.2.d qu'une coïncidence était définie par la détection de deux photons dans une fenêtre de coïncidence, définissant ainsi une LOR sur laquelle on estime qu'une annihilation a eu lieu. Deux phénomènes peuvent cependant venir invalider cette hypothèse :

- plusieurs photons peuvent être détectés dans cette fenêtre temporelle, et il n'est alors plus possible de définir une unique LOR. On parle de coïncidence multiples (voir **Figure I.29**) ;
- deux photons provenant de deux annihilations différentes vont être détectés dans la fenêtre de coïncidence, les deux autres photons n'étant pas détectés (par exemple atténués) ; il s'agit d'une coïncidence fortuite (**Figure I.29**).

Ces deux phénomènes sont directement déterminés par la largeur de la fenêtre en coïncidence  $2\tau$  ainsi que par le taux de comptage de singles des deux détecteurs  $c_i$  et  $c_j$ . Pour les coïncidences fortuites, si ces taux de comptages sont non corrélés, alors on peut estimer le taux de coïncidences fortuites  $C_{ij}$  par :  $C_{ij} = 2\tau c_i c_j$ .

### *Variation d'efficacité des LOR*

Les LOR en TEP ont des sensibilités différentes, c'est-à-dire que pour une même activité dans la LOR le nombre de coïncidences détectées va être variable d'une ligne de réponse à l'autre. La première cause est instrumentale : les détecteurs peuvent avoir des efficacités différentes, dues à des différences de gains de PM, des variations de composition de cristaux ou dans l'interface entre PM et cristaux. Cet effet peut être modélisé par un terme  $\epsilon_i$  d'efficacité intrinsèque pour un détecteur  $i$ . Par ailleurs, la position du détecteur dans le système de détection

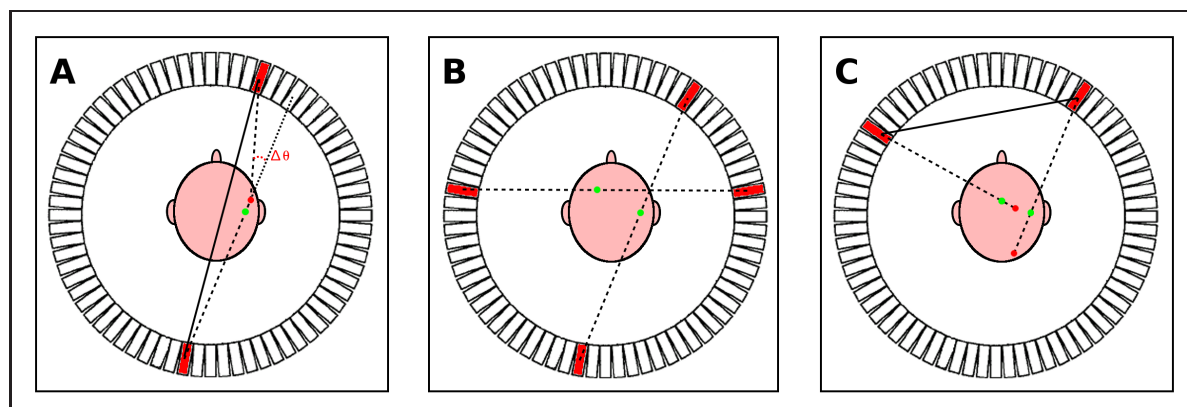


FIG. I.29 – Exemple de coïncidence diffusée (A), multiple (B) et fortuite (C), conduisant toutes à une incertitude sur la position du lieu d’annihilation. A : une diffusion Compton (zone rouge) fait dévier un photon d’un angle  $\Delta\theta$ . B : deux annihilations ont lieu en un temps très inférieur à la fenêtre de coïncidence. C : deux annihilations ont lieu pendant un intervalle de temps inférieur à la largeur de la fenêtre de coïncidence mais deux photons sont absorbés (zone rouge) ; les deux photons résultants décrivent une fausse LOR.

impose des variations géométriques d’efficacité. Par exemple, dans une géométrie circulaire, la largeur des LOR (plus exactement des tubes de détection) va diminuer lorsque la distance radiale au centre du scanner augmente, comme illustrée dans la **Figure I.30**. Ce phénomène est appelé effet d’arc (voir [Buchert et al., 2000] pour des méthodes de correction). D’un point de vue plus général, lors d’une annihilation, la probabilité qu’un photon émis en un point soit détecté par un couple de détecteur est donné en 3D par l’angle solide formé depuis le point d’annihilation par le couple de détecteurs (voir l’exemple 2D dans la Figure I.30). Ainsi, en augmentant la distance radiale, la distance entre les deux détecteurs va diminuer et l’angle solide augmenter, compensant partiellement l’effet d’arc.

Les espaces entre les détecteurs vont également jouer un rôle dans la variation de l’efficacité de détection : pour un lieu d’annihilation au centre du scanner de nombreuses lignes de réponses ne seront pas mesurées parce qu’elles ne traversent aucun cristal. Lorsqu’on s’éloigne progressivement du centre, l’angle que font les LOR avec ces espaces en coïncidence va progressivement augmenter, et la probabilité de détecter l’annihilation va donc augmenter (voir **Figure I.31**).

D’autres effets entraînent des variations brusques d’efficacité de détection d’une LOR à ses voisines, et vont donc générer des artefacts de haute fréquence dans les images reconstruites.

L’angle d’incidence entre la LOR et la surface du cristal va déterminer la longueur du parcours du photon dans le cristal et par conséquent sa probabilité de détection. Dans le cas des détecteurs blocs, la probabilité de détection va alors dépendre de la position du cristal dans le bloc, comme illustrée sur la **Figure I.32**. Ce phénomène est appelé l’interférence des cristaux (pour la modélisation de ces phénomènes, voir par exemple [Badawi et Marsden, 1999], [Badawi et al., 2000], [Bai et al., 2002]).

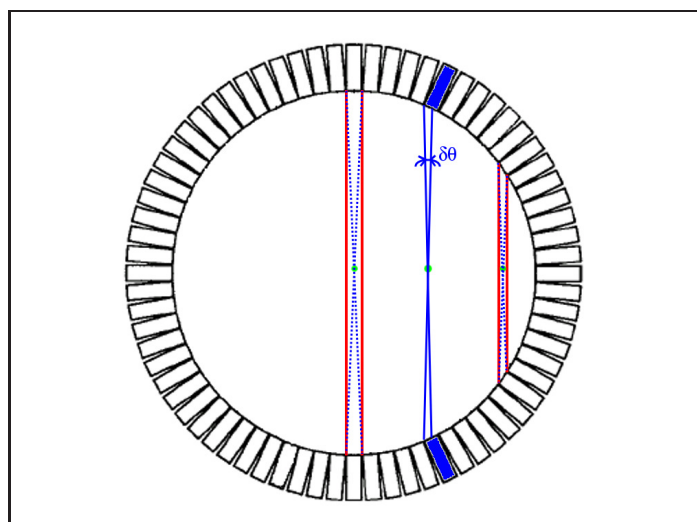


FIG. I.30 – *Effet d'arc et angle solide. Les surfaces des détecteurs en coïncidence va diminuer avec une augmentation de la distance radiale, mais la distance de détecteur à détecteur va également diminuer.*

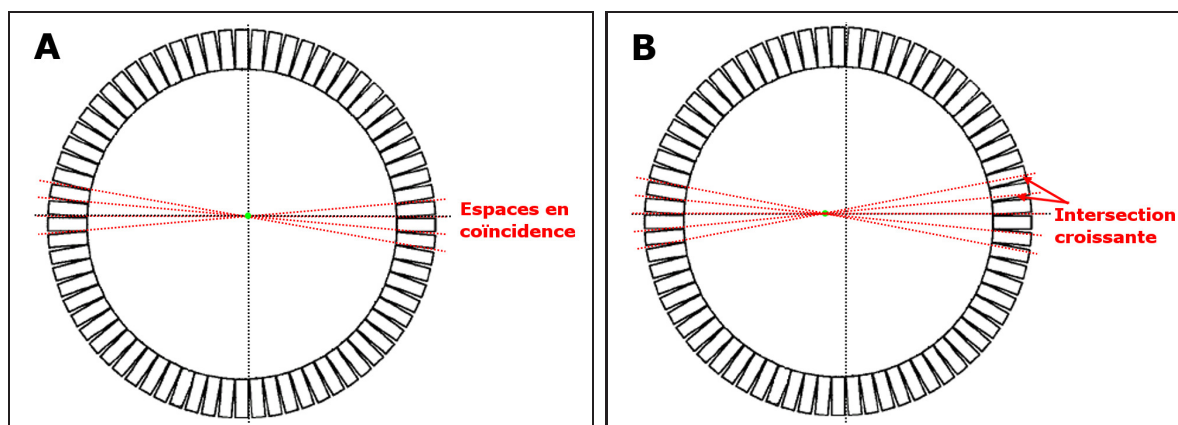


FIG. I.31 – *Effet des espaces entre blocs sur l'efficacité de détection dans une géométrie circulaire. Les espaces entre détecteurs sont en coïncidence (quelques-uns seulement sont représentés en pointillé rouge) pour un lieu d'annihilation au centre (A) et légèrement obliques lorsque ce lieu est déplacé radialement (B).*

### 3.2.f Résolution spatiale et bruit d'un système TEP

Comme pour tout système d'imagerie, la performance d'un imageur TEP est caractérisée par le bruit et la résolution spatiale présents dans les données.

#### *Caractérisation de la résolution spatiale en TEP*

La résolution spatiale d'un instrument de mesure est définie par la distance minimale entre deux objets ponctuels qui est nécessaire pour les discerner avec l'instrument utilisé. En pratique, dans le cas d'un système d'acquisition linéaire comme on peut le supposer pour la TEP dans

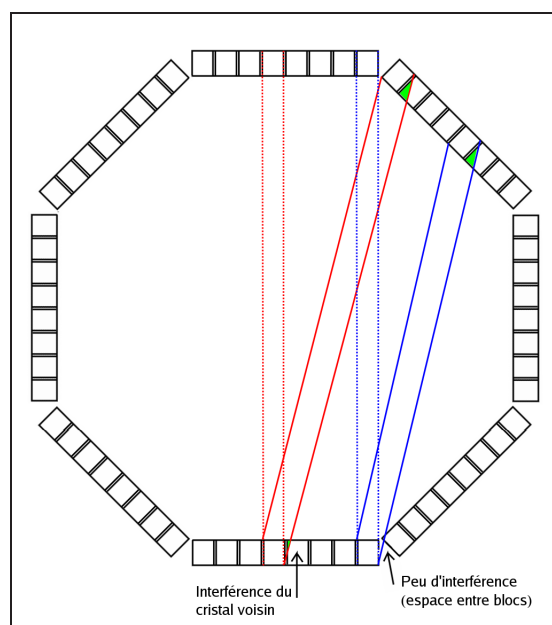


FIG. I.32 – *Effet de l'interférence des cristaux. Les LOR limitant l'angle solide pour deux couples de cristaux sont représentées sur la figure. Pour deux angles différents (trait pleins et traits pointillés), la probabilité de détection va être différente dû au parcours dans le cristal. Pour deux positions différentes (bleu en bord de détecteur, rouge au milieu), l'interférence des cristaux voisins va être différente.*

une gamme raisonnable de taux de comptage, la résolution est caractérisée par les réponses impulsionnelles locales du système ou fonctions de réponse locales : la réponse du système à une impulsion ( $\delta$  de Dirac) localisée en un point. Lorsque le système est invariant par translation, le système est alors entièrement caractérisé par une seule fonction, sa réponse impulsionnelle  $h$  (ou fonction de réponse FR), et l'on peut alors écrire que l'objet observé  $\lambda(x, y)$  est l'objet initial  $\lambda_0(x, y)$  convolué avec  $h(x, y)$  :

$$\lambda(x, y) = [\lambda_0 * h](x, y) \quad (\text{I.11})$$

Dans le cas de la TEP, la mesure de résolution spatiale est effectuée à l'aide d'une source quasi-ponctuelle placée dans l'air et dans le champ de vue. On peut alors caractériser le système d'acquisition TEP par la résolution spatiale intrinsèque du détecteur, ou la résolution spatiale de l'image reconstruite (celle-ci peut comprendre un lissage par exemple). La résolution spatiale intrinsèque du détecteur est mesurée généralement pour un couple de détecteur en coïncidence en déplaçant un point source ou une ligne source dans une direction perpendiculaire à la ligne de réponse. On obtient ainsi un profil de taux de comptage en fonction de la position de la source appelé fonction de dispersion de la ligne de réponse. Cette fonction est généralement caractérisée par deux paramètres : la LMH et la LDH pour tenir compte d'éventuelles queues de distributions pour une fonction de réponse non gaussienne (hypothèse généralement faite sur la forme de la FR). La résolution de l'image reconstruite correspond à la fonction de réponse globale d'un système acquisition-reconstruction. Elle est mesurée dans une image reconstruite du point source, et dépend donc de l'algorithme de reconstruction utilisé.

De nombreux phénomènes décrits précédemment affectent la résolution spatiale :

- le parcours du positron induit une incertitude sur le lieu d'émission comme nous l'avons vu précédemment (§3.2.e, [Levin et Hoffman, 1999], [Sanchez-Crespo et al., 2004]) avec une influence bi-exponentielle sur les projections ;

- l’acolinéarité induit une incertitude sur le lieu d’annihilation, L’incertitude sur l’angle d’émission se traduisant par une incertitude sur la position de l’annihilation qui dépend du diamètre du scanner ;
- la taille, le matériau et la géométrie des détecteurs vont jouer sur la localisation de l’interaction photon-détecteur. La taille du détecteur impose déjà une résolution minimale (critère de Shannon-Nyquist-Kotelnikov). Par ailleurs le matériau (via la fraction de photofraction par exemple) et la géométrie par blocs (§3.2.e) vont jouer sur la probabilité de remonter à la première interaction photon-cristal qui définit la vraie LOR.
- les pré-traitements et reconstruction de données vont également jouer sur la résolution (en particulier les étapes d’interpolation, de filtrage...).

Une formule expérimentale tenant compte de tous ces phénomènes a été proposée pour estimer la résolution spatiale de l’image reconstruite pour un objet proche du centre du champ de vue [[Moses et Derenzo, 1993](#)] :

$$R = a\sqrt{(d/2)^2 + b^2 + s^2 + (0.0022D)^2} \quad (\text{I.12})$$

avec :

$R$  est la LMH de la résolution spatiale mesurée dans l’image (en mm) ;

$a$  est un facteur d’ajustement, généralement entre 1.1 et 1.3, tenant compte des opérations de pré-traitements et reconstruction des données ;

$d$  est la taille du cristal (en mm) ;

$b$  est un facteur de bloc, lié à l’incertitude sur la position de la première interaction photon-détecteur (typiquement 1.5 mm) ;

$s$  est la taille de la source (en mm) ;

$D$  est le diamètre du scanner (en mm).

Pour les scanners corps-entier en TEP, la résolution spatiale mesurée dans l’image est comprise entre 4 mm et 10 mm.

En TEP, la résolution spatiale de l’image varie en fonction de la distance radiale, c’est-à-dire la distance (euclidienne) par rapport au centre du scanner. L’ampleur de cette variation va également dépendre de la géométrie du scanner. En effet, pour une distance radiale importante du lieu d’annihilation, les photons vont traverser plusieurs cristaux où ils peuvent être détectés. La LOR correspondant généralement à la ligne reliant les centres des cristaux, il en résulte une erreur de localisation ([[Huesman et al., 1989](#)], [[Sánchez-Crespo et Larsson, 2006](#)]). Cette erreur, dépendant de l’angle entre la LOR et la surface du détecteur, est appelée erreur de parallaxe, et peut être atténuée en mesurant la profondeur d’interaction du photon dans le cristal (aussi appelée DOI pour Depth of Interaction) (voir par exemple [[Moses et Derenzo, 1990](#)], [[Bartzakos et Thompson, 1991](#)], [[Rogers et al., 1996](#)], [[MacDonald et Dahlbom, 1998](#)]). Ce phénomène est illustré sur la **Figure I.33**, représentant un scanner hexagonal avec deux couches de cristaux.

### *Effets de volume partiel*

La résolution spatiale non nulle a pour conséquence de biaiser la quantification en TEP. La **Figure I.34** illustre en 2D l’effet d’étalement produit sur un objet circulaire et d’activité

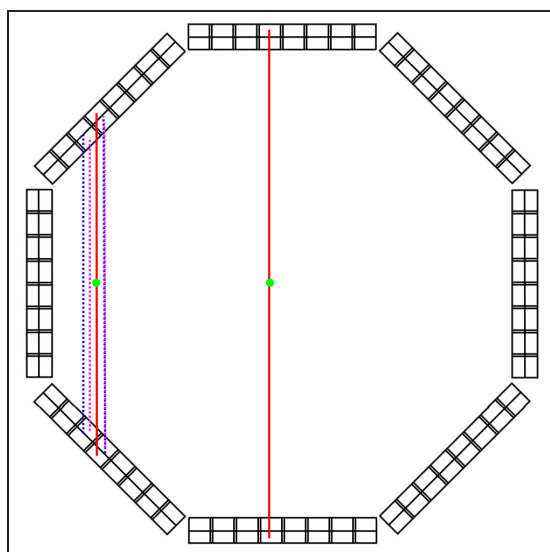


FIG. I.33 – Effet de la mesure de profondeur d'interaction sur l'erreur de parallaxe. La LOR correspondant au trajet des photons est représentée en rouge, les LOR correspondant à une erreur de localisation maximale sont représentées en pointillés respectivement bleu et magenta pour avec et sans mesure de DOI.

uniforme par une FR gaussienne. Pour un objet de taille très supérieure à la LMH, seules les mesures aux frontières de l'objet sont fausses et la quantification totale de la région est peu biaisée. Lorsque les deux quantités sont comparables, l'ensemble des mesures est fortement biaisée ([Hoffman et al., 1979]).

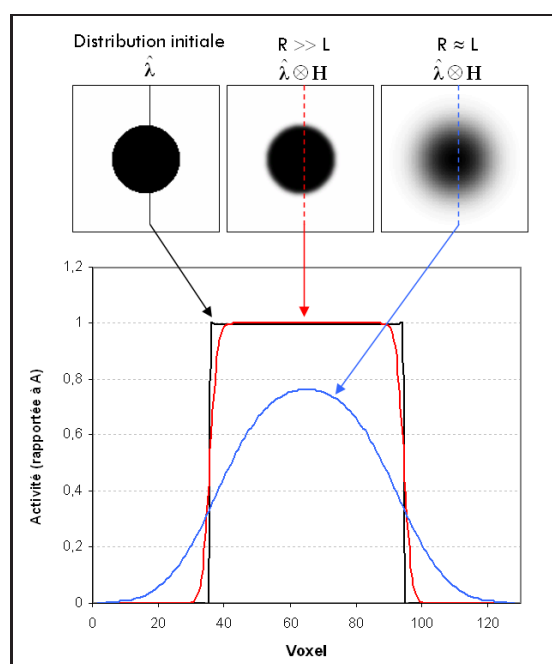


FIG. I.34 – Effet d'étalement d'un objet convolué par un noyau gaussien de LMH variable. On note dans ce cas l'effet d'étalement de l'activité en dehors de l'objet (spill-out), d'autant plus important que la LMH du noyau est supérieure aux dimensions de la source.

Lorsqu'on considère dans une image une région d'intérêt (ROI) avec un niveau d'activité constant, ce phénomène va se traduire par deux effets conjoints :

- l'activité à l'intérieur de la structure va s'"échapper" de la ROI, particulièrement au niveau des frontières comme illustré dans la figure précédente : c'est l'effet dit de spill-out ;
- l'activité à l'extérieur de la structure va "rentrer" dans la ROI, particulièrement au niveau des frontières : c'est l'effet dit de spill-in.

Ces deux effets vont induire une réduction du contraste dans l'image (voir **Figure I.34**).

Une dégradation supplémentaire est également provoquée par l'échantillonnage de l'image. En effet, une image TEP est découpée en volumes élémentaires (voxels, pour volume element ou élément de volume) dans lesquels vont être estimés la concentration moyenne d'activité. En pratique, plusieurs structures fonctionnelles peuvent appartenir à un même voxel, particulièrement aux frontières des régions anatomiques. Cela conduit à mesurer à la frontière une combinaison linéaire des paramètres recherchés pour chaque structure comme illustré sur la **Figure I.35**, et pouvant conduire à un biais dans la quantification d'une ROI considérée homogène.

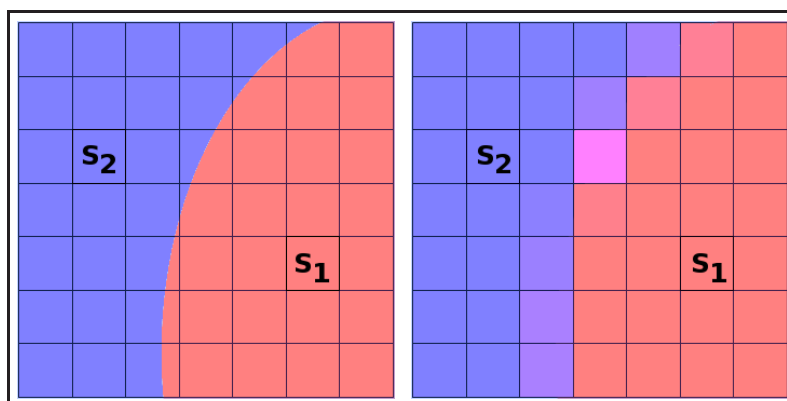


FIG. I.35 – Effet de l'échantillonnage sur la quantification. Deux régions homogènes,  $S_1$  et  $S_2$ , sont représentées non échantillonnées sur la figure de gauche avec la grille d'échantillonnage. Après échantillonnage (figure de droite), les voxels aux frontières contiennent un mélange de régions, induisant une dégradation de la quantification et du contraste.

Ces phénomènes dus à la résolution et à l'échantillonnage constituent l'effet de volume partiel (EVP). Ils affectent particulièrement la quantification des structures de petites tailles, avec de nombreuses frontières [Soret et al., 2007]. En général pour un système TEP (de résolution spatiale élevée par rapport aux modalités précédemment vues), l'EVP est principalement dominé par les effets liés à la résolution. Il est donc crucial de limiter la dégradation de la résolution spatiale pour obtenir des mesures non biaisées des petites structures, comme les structures corticales et sous-corticales qui vont nous intéresser.

#### *Bruit en TEP*

Le bruit correspond à la variabilité des mesures lorsqu'une même expérience est répétée, et est caractérisée par une distribution statistique. Dans le cas de la TEP, on observe dans les données un bruit important, lié à la nature des phénomènes en jeu qui engendrent des fluctuations statistiques : les données acquises (nombre de coïncidences mesurées entre deux instants donnés) peuvent être représentées comme des variables aléatoires indépendantes qui suivent une loi de Poisson. Ce résultat peut être retrouvé théoriquement en faisant un certain nombre d'hypothèses réalistes :

- le nombre total de radionucléides injectés suit une distribution de Poisson si l'étude est répétée ;

- les positions des radiotraceurs dans le corps du patient sont des variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées ;
- les instants auxquels vont être émis les photons sont des variables aléatoires indépendantes (entre elles et également vis à vis de la position du radioélément) et suivent des décroissances exponentielles ;
- la détection d'un couple de photons est attribuée intégralement à une paire de détecteur (pas de fraction de coïncidence) ;
- la détection d'une coïncidence dans un couple de détecteur donné à un instant donné ne dépend que de la position du radiotraceur au moment de l'émission (en particulier pas des coïncidences précédentes, ni des coïncidences dans les détecteurs voisins ; c'est-à-dire pas de temps mort, ni d'interférence entre cristaux).

D'un point de vue statistique, les trois premiers points permettent de dire que le nombre d'émissions dans un volume donné (par exemple un voxel) pendant un intervalle de temps donné est un processus ponctuel de Poisson inhomogène (le taux d'émissions va dépendre du temps, dû à la décroissance du radioélément). Les deux derniers points permettent alors de dire que le nombre de coïncidences observées entre deux instants (données mesurées) l'est également. Nous verrons dans chapitre II comment les algorithmes de reconstruction statistiques utilisent cette information.

La nature poissonnienne des données TEP signifie que si  $N$  est le nombre de coïncidences détectées, l'incertitude relative sur ce nombre sera de  $\frac{1}{\sqrt{N}}$ . Par ailleurs, nous verrons dans le chapitre II que la reconstruction est un problème mal-posé et qu'il est crucial de limiter le bruit dans les données. Par conséquent, le bruit important pour les faibles taux de comptage est généralement compensé en TEP par une acquisition pendant un temps suffisamment long et par un lissage des images reconstruites, ce qui vient cependant dégrader la résolution spatiale et par conséquent la quantification. On parle de compromis bruit-résolution.

### 3.2.g Analyse compartimentale

À l'issue de l'étape de quantification et de reconstruction, nous disposons d'une image correspondant à la distribution d'activité dans le corps du patient. Cependant l'estimation des paramètres physiologiques (tels la concentration de récepteur ou l'affinité d'un récepteur et son ligand, le CMRglu...) requiert la connaissance de l'évolution temporelle de la distribution d'activité dans le corps du patient. Les examens TEP sont donc divisés en plusieurs intervalles de temps, appelés frames en anglais, et en général chaque séquence est reconstruite indépendamment, résultant en une série d'images de la distribution d'activité à différents intervalles de temps. L'évolution temporelle de l'activité dans une ROI ou dans un voxel est alors appelée courbe activité temps (CAT). Un exemple de CAT dans différentes régions du cerveau est donné dans la **Figure I.36**.

Un modèle mathématique caractérisant la pharmaco-cinétique du traceur est ensuite identifié pour modéliser les CAT. Il comprend généralement plusieurs compartiments décrivant la concentration du traceur selon sa localisation et son état (par exemple dans le sang ou dans le tissu, libre ou lié à un récepteur de façon spécifique ou non-spécifique pour un ligand). Le



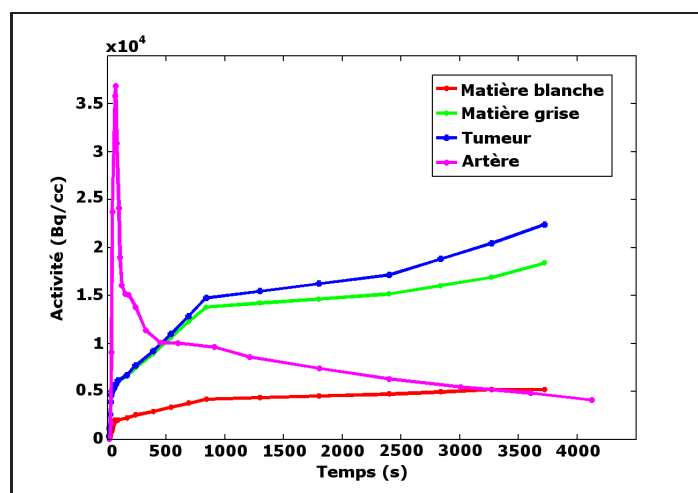


FIG. I.36 – Exemples de CAT dans différentes ROI pour un examen  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  avec prélèvement artériel (acquisition sur caméra HR+ avec reconstruction FBP et filtre de Hann de 5mm ; source : CEA-SHFJ).

passage d'un compartiment à l'autre est régi par des équations différentielles du première ordre faisant intervenir des constantes cinétiques qui représentent *in fine* des paramètres physiologiques (voir par exemple la **Figure I.37**). Un voxel d'une image TEP mesure la concentration d'activité dans l'ensemble des compartiments : libre, lié spécifique et non spécifique, mais aussi dans le compartiment sanguin en tenant compte de la fraction volumique (FV) de sang correspondant au volume relatif occupé dans le voxel par le compartiment sanguin. C'est pourquoi l'évolution temporelle des données est nécessaire pour caractériser ces constantes cinétiques. Cette approche est appelée analyse compartimentale. Cette modélisation compartimentale implique en particulier que les cinétiques tissulaires soient des combinaisons linéaires d'une cinétique, la cinétique plasmatique, convoluée avec des exponentielles décroissantes. Les premières méthodes d'analyse compartimentale supposaient donc la connaissance de la cinétique plasmatique, obtenue à partir de la cinétique artérielle (cathétérisation du patient) par centrifugation afin d'éliminer le ligand métabolisé et lié à des protéines dans le sang et qui est donc indisponible pour le processus visé dans les tissus.

L'estimation des paramètres cinétiques se fait généralement par la méthode des moindres carrés, et nécessite des CAT peu bruitées et un échantillonnage temporel fin pour identifier le modèle approprié et les paramètres correspondant, qui sont des exigences contradictoires en TEP comme nous venons de le voir. Toutes les constantes cinétiques ne peuvent généralement être estimées individuellement de façon robuste, ce qui implique de rechercher des combinaisons de ces paramètres significatives pour chaque type d'examen. Ceci peut être observé dans l'annexe A qui présente la modélisation de deux traceurs qui seront étudiés dans le chapitre III.

L'analyse paramétrique correspond à une analyse compartimentale réalisée au niveau des voxels. Cette méthode permet d'identifier des régions ayant le même comportement fonctionnel, information précieuse pour l'interprétation des résultats. Cependant, cette méthode exploratoire

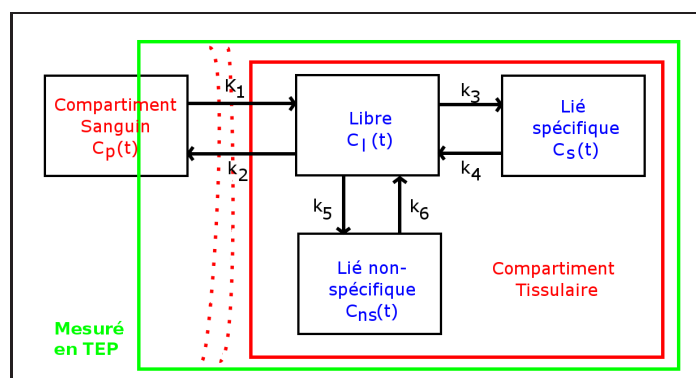


FIG. I.37 – *Modèle classique de liaison ligand-récepteur à 4 compartiments. Ce modèle tient compte du transport entre le compartiment sanguin où a été injecté le radiotracer et le compartiment tissulaire à travers la barrière hémato-encéphalique avec les constantes  $K_1$  ( $ml_{plasma}/min/ml_{tissu}$ ) et  $k_2$  ( $min^{-1}$ ). Trois compartiments tissulaires correspondant au ligand libre, au ligand lié à son récepteur ou au ligand lié à une molécule de façon non-spécifique sont également envisagés, avec leurs constantes cinétiques respectives ( $min^{-1}$ ). La TEP mesure les trois compartiments tissulaires et une fraction  $FV$  du compartiment sanguin.*

est difficile : les CAT à l'échelle des voxels sont généralement trop bruitées pour produire des estimations robustes.

En pratique, afin de diminuer le bruit, l'échantillonnage temporel va être relativement grossier et dépendre du radiotracer utilisé, en tenant compte également de sa décroissance ; la durée d'une frame restera cependant typiquement au delà de la minute pour les examens qui nous intéresseront. En outre, les analyses compartimentales seront généralement effectuées à l'échelle de régions d'intérêt définies *a priori*, tracées manuellement sur des images anatomiques recalées avec les images TEP par exemple. Ceci suppose la localisation anatomique des régions fonctionnelles (dont nous avons parlé dans le §1.2.b), et une homogénéité fonctionnelle des structures anatomiques. Le passage de l'analyse compartimentale de régions d'intérêt à une analyse paramétrique plus exploratoire ne pourra se faire que grâce à des méthodes efficaces pour limiter le bruit dans les images afin de conserver la robustesse des estimations paramétriques par région d'intérêt. Par ailleurs, les EVP conduisent à des analyses compartimentales et paramétriques biaisées.

### 3.2.h Applications cliniques

Comme nous l'avons entre-aperçu dans l'historique, le domaine d'application de la TEP est très large. Actuellement, plus de 500 radiotraceurs ont été développés : enzymes, substrats pour transporteurs, ligands, hormones, anticorps, peptides, médicaments et oligonucléotides ([Phelps, 2000]). Ces traceurs vont être appliqués en oncologie, dans l'étude des maladies neuro-dégénératives, dans l'étude de réponses du cerveau à des stimulations, en neuropsychiatrie, pour évaluer l'action de thérapeutiques. Nous ne verrons donc dans ce chapitre que quelques exemples d'applications en recherche clinique, mettant à profit la haute sensibilité de la TEP (pouvant détecter des doses de radiotraceurs de l'ordre de la 0.01 à 10 nanomoles par

litre).

La principale application clinique de la TEP est l'oncologie en imagerie corps-entier utilisant le [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG. Ce traceur permet notamment une différenciation de certaines tumeurs malignes et bénignes, d'évaluer précocément la réponse à des chimiothérapies, et est un bon indicateur de la survie des patients. Il permet également en surveillance après traitement de différencier les tumeurs viables des nécroses ou fibroses, évitant ainsi parfois des traitements inutiles [Juweid et Cheson, 2006]. L'utilisation conjointe de la TEP et de la TDM permet une bonne caractérisation anatomique et fonctionnelle des tumeurs en corps entier, comme illustré sur la **Figure I.38**. Pour l'imagerie cérébrale, la capture de [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG est un bon indicateur du grade de la tumeur et de survie dans les gliomes. Cependant, la matière grise ayant un haut métabolisme du glucose, le contraste tumeur/tissu sain est à peine supérieur à un dans le cerveau et en particulier la localisation des tumeurs requiert une modalité anatomique. Dans ces conditions, l'IRM avec ou sans agent de contraste est souvent préférée.

Le [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG en TEP est également utilisé pour évaluer les épilepsies partielles et localiser leur foyer lorsque des modalités non-invasives ont précédemment échouées à les caractériser [Hoh, 2007]. Des images acquises sous différentes modalités d'un patient épileptique sont présentées dans la **Figure I.39**.

La TEP métabolique est également un outil de recherche clinique utilisé pour l'évaluation de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaque. Pour la maladie d'Alzheimer, l'utilisation du [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG a montré une réduction importante du métabolisme du glucose dans le cortex temporal et pariétal, dans le gyrus cingulaire et le precuneus, qui peut être différencié de la diminution de CMRglu lié à l'âge ou d'autres formes de démences. Cet examen s'est avéré posséder une sensibilité et une spécificité de 85-90% [Jagust, 2004]. Un exemple est représenté dans la **Figure I.40**. Un marqueur des plaques amyloïdes (le [ $^{11}\text{C}$ ]-PIB), qui accompagnent l'évolution de la maladie est également utilisé, et a montré une corrélation négative avec le [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG [Klunk et al., 2004]. La maladie d'Alzheimer s'accompagne également d'une diminution du volume cérébral et de structures comme l'hippocampe qui peut servir de détection précoce de la maladie [Jagust, 1994]. La sclérose en plaques, pathologie qui affecte la substance blanche (démyélinisation des axones), a été étudiée au [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG et en utilisant également des radiotraceurs se liant aux récepteurs périphériques benzodiazepine [Veneti et al., 2006]. Ceux-ci sont sur-exprimés au niveau des plaques présents dans la sclérose en plaque, suite à l'activation de microglies (cellules gliales chargées d'éliminer les cellules endommagées) et de macrophages.

Les études de récepteurs sont également particulièrement précieuses dans l'étude des maladies neuro-dégénératives (par exemple le système dopaminergique pour les maladies d'Huntington et de Parkinson, voir **Figure I.41**) mais également en neuropsychiatrie. La TEP permet d'évaluer les hypothèses d'altération des mécanismes de neurotransmission dans les pathologies psychiatriques suggérées en particulier par l'action des antidépresseurs et des neuroleptiques atypiques sur ces systèmes. Ainsi les relations entre schizophrénie et récepteurs D2 de la dopamine [Soares et Innis, 1999], entre dépression et système de la sérotonine [Meltzer et al., 1998]

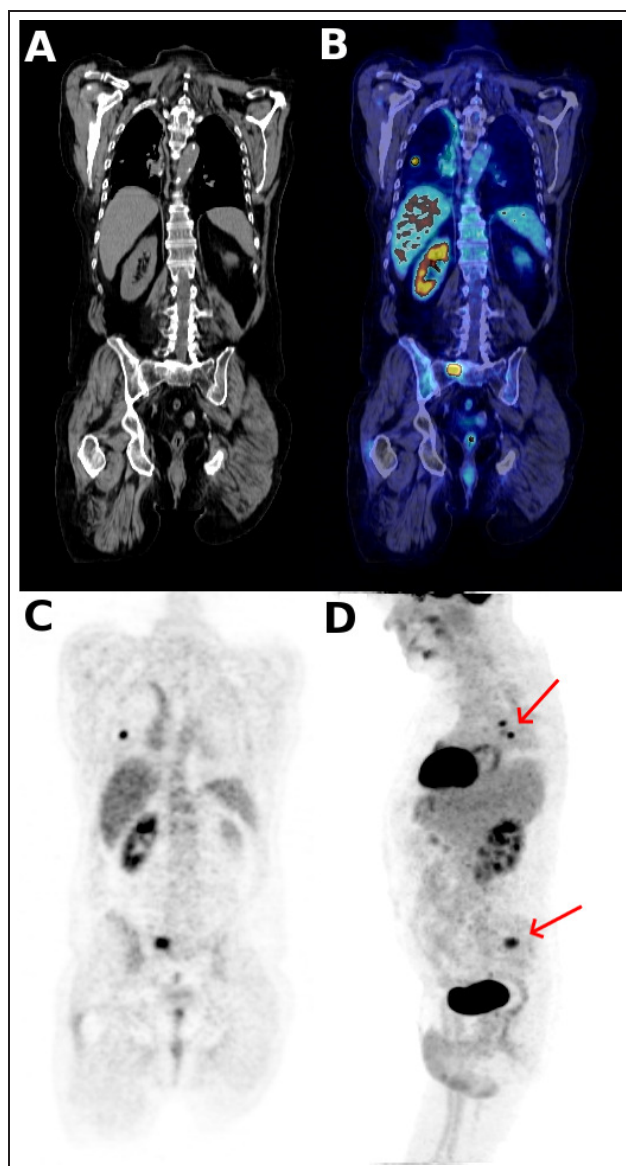


FIG. I.38 – Image coronales oncologique TEP-TDM d'un examen corps entier utilisant le  $[^{18}\text{F}]$ -FDG.

A : image TDM seule, B : fusion TEP-TDM, C : TEP seule, D : Maximum Intensity Projection (MIP) du PET

On observe des nodules au niveau des poumons et une métastase osseuse dans la région sacro-iliaque. La fusion des deux modalités permet de bonnes performances en détection et localisation (acquisition sur BIOGRAPH, reconstruction TEP FORE-AWSEM, source CEA-SHFJ).

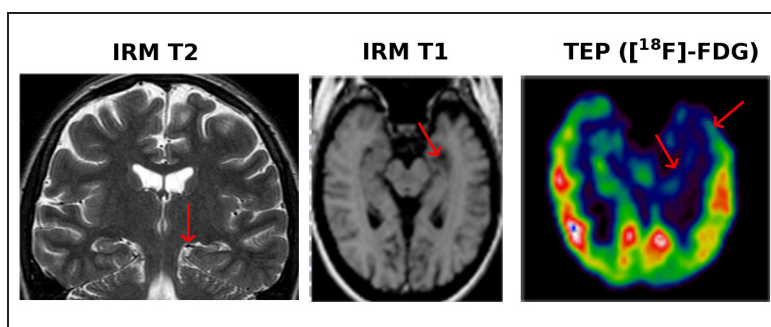


FIG. I.39 – Etude IRM (T1, T2) et TEP  $[^{18}\text{F}]$ -FDG pour un sujet épileptique. La lésion est visible sur l'IRM pondérée en T1 et l'hypométabolisme est très marqué dans le lobe temporal gauche (acquisition ECAT-953B avec reconstruction FBP, source : CEA-SHFJ).

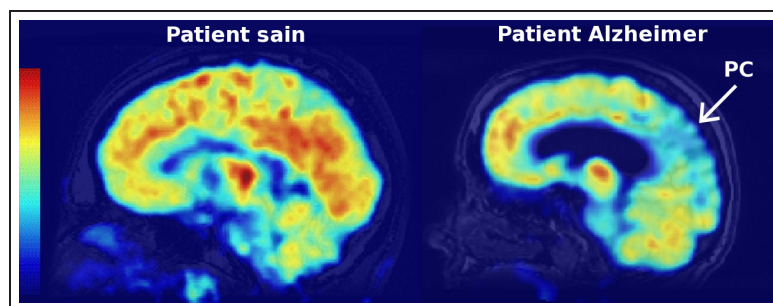


FIG. I.40 – Examen  $^{18}\text{F}$ -FDG d'un patient sain et d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, illustrant l'hypométabolisme au niveau du precuneus (flèche PC). (acquisition HR+, reconstruction 3DRP, source : CEA-SHFJ).

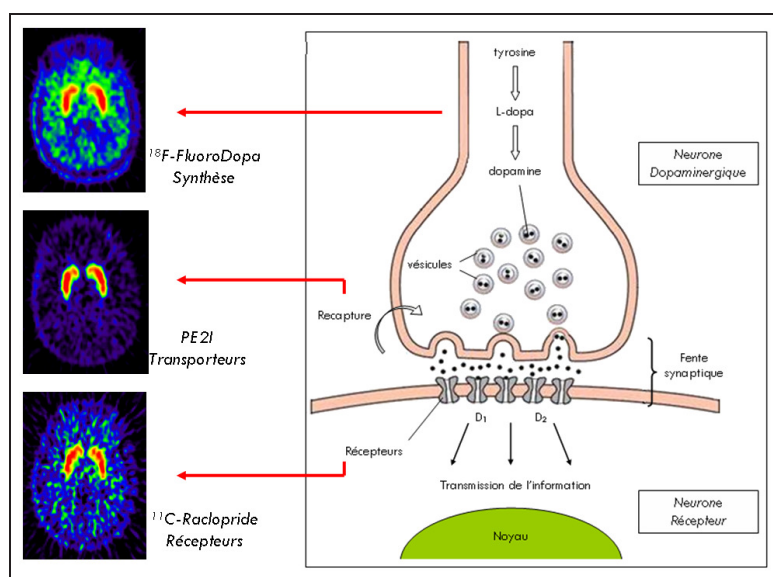


FIG. I.41 – Quelques radiotraceurs utilisés pour cibler différentes molécules intervenant dans le système dopaminergique (acquisition HR+, reconstruction 3DRP, source des images : CEA-SHFJ).

ont été évaluées avec la TEP. L'imagerie métabolique (mesure du rCMRO2 et du rCMRglu) est également utilisée dans l'étude de la dépression [Dunn et al., 2005]. La TEP est également utilisée dans l'étude des comportements addictifs, comme illustré sur la **Figure I.42** ; une partie de ce protocole sera repris au chapitre III pour illustrer les développements de notre travail. Les cartes statistiques de cette figure sont dérivées des cartes paramétriques du potentiel de liaison (obtenues avec le modèle avec région de référence de Gunn [Gunn et al., 1997]). Elles justifient *a posteriori* l'emploi des régions d'intérêt dans le striatum où des différences statistiques importantes sont observées entre le groupe témoins et les autres groupes ; elles montrent également d'autres régions de différences entre ces groupes (para-hippocampe et mésencéphale). Ceci illustre l'intérêt d'une analyse paramétrique couplée à une analyse statistique, permettant de s'affranchir des hypothèses de correspondances anatomo-fonctionnelles (voir § 1.2.b) dans des études exploratoires.

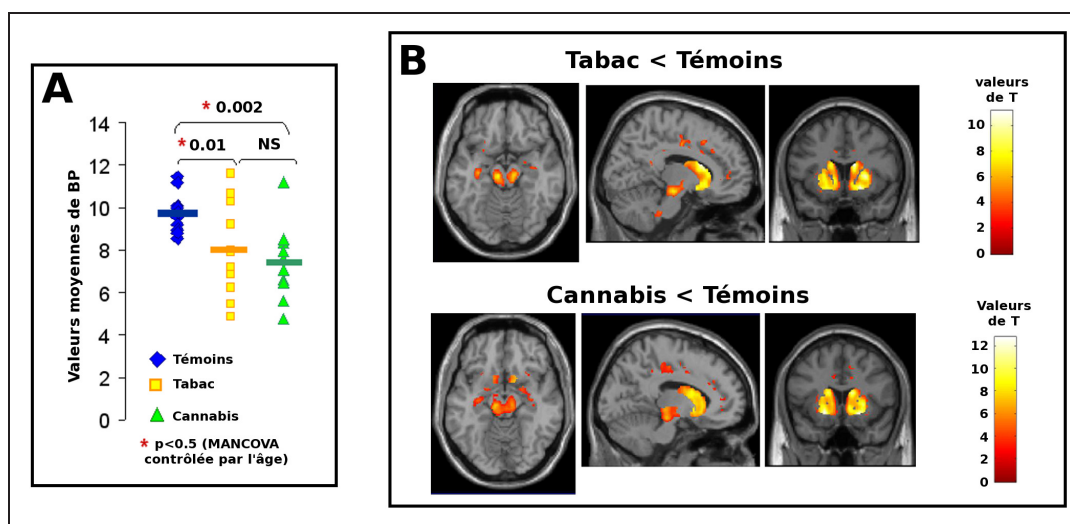


FIG. I.42 – Exemple de résultats obtenus pour un protocole sur les addictions utilisant le  $[^{11}\text{C}]$ -PE2I. A : distribution des moyennes du potentiel de liaison (BP) dans le striatum pour trois groupes de patient, montrant une différence significative entre le groupe témoin et le groupe cannabis, et le groupe témoin et le groupe tabac. B : Cartes statistiques visualisées avec l'IRM en trois coupes montrant les régions de différence significative entre témoins et groupes cannabis et tabac (acquisition HRRT, reconstruction OP-OSEM (6 itérations de 16 sous-ensembles), source des images : CEA-SHFJ).

Enfin, la TEP est particulièrement utile pour suivre les effets d'un médicament sur un système de neurotransmission quand on dispose d'un radioélément ciblant un des éléments de ce système. Un exemple est présenté dans la **Figure I.43**. Dans cette étude, on s'intéresse au taux d'occupation d'un inhibiteur de la MAO-A (molécule dégradant les neurotransmetteurs dans la fente synaptique) au cours du temps grâce à l'utilisation en TEP d'un inhibiteur similaire marqué, le  $[^{11}\text{C}]$ -befloxadone. L'occupation d'un médicament  $B_{med}$  est définie comme la différence entre quantité de récepteurs occupés par la molécule marquée avant  $B_{pre}$  et après injection  $B_{post}$  du médicament, mesurée par l'analyse paramétrique :  $B_{med} = B_{pre} - B_{post}$ . Le taux de déplacement  $T_{depl}$  ou taux d'occupation du médicament est alors défini par  $\frac{B_{med}}{B_{pre}}$ . Le taux d'occupation peut être utilisé en particulier pour définir la posologie du médicament (Figure I.43), mais aussi un indice de toxicité (voir **Figure I.44**).

#### 4 Conclusion sur l'imagerie fonctionnelle

Nous avons vu que l'organisation fonctionnelle du cerveau était grandement localisée dans des aires cérébrales correspondant aux structures anatomiques de petites tailles décrites dans le §1.1 ; Les mécanismes sous-tendant les fonctions cognitives supérieures appartiennent encore au domaine de la recherche, et deux modalités ont été présentées. L'IRMf (§3.1) est une modalité à haute résolution spatiale et temporelle, basée principalement sur l'augmentation locale du flux sanguin lors d'une activité fonctionnelle. Elle permet de visualiser des aires d'activation lors de tâches effectuées par le patient. La TEP (§3.2) est une modalité reposant sur le marquage avec des émetteurs de positron de molécules visant un processus physiologique par-

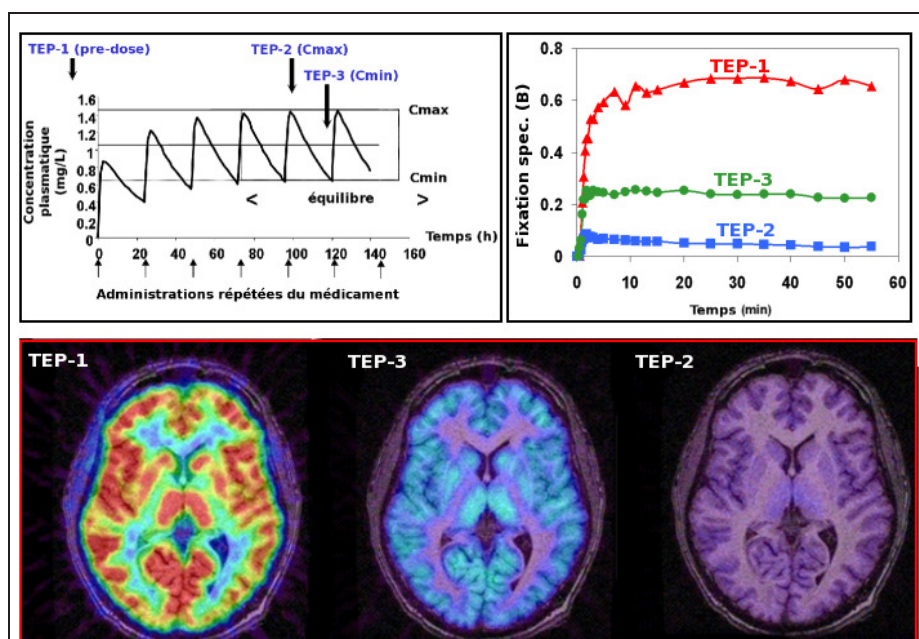


FIG. I.43 – Exemple de détermination du rythme de prise d'un médicament en utilisant la TEP. En haut à gauche : évolution de la concentration plasmatique d'un inhibiteur de la MAO-A chez un patient prenant régulièrement ce médicament. L'examen TEP-1 est effectuée avant la première prise. Après une semaine de traitement, la concentration plasmatique est stable et deux examens sont effectués : juste après la prise (TEP-2) et juste avant la prise le lendemain (TEP-3). Les coupes transversales sont présentées en dessous. Une étude paramétrique permet de retrouver les concentrations de récepteurs occupés par le radiotracer dans chacun des examens (graphique en haut à droite), et permet de calculer le taux d'occupation du médicament en fin de journée. (acquisition HR+, reconstruction 3DRP, source des images : CEA-SHFJ).

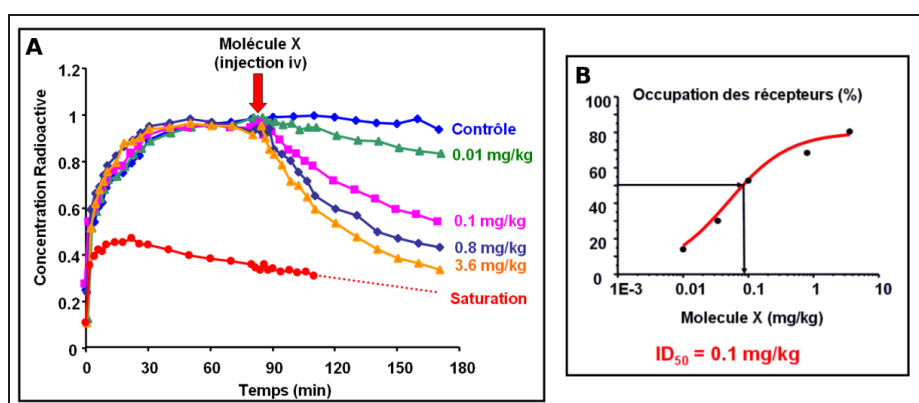


FIG. I.44 – Exemple d'étude de toxicité en TEP. A : graphique illustrant le déplacement en fonction de la dose injectée. B : après analyse paramétrique, il est possible de relier dose injectée et taux d'occupation de récepteurs du médicament, et définir ainsi un indice de toxicité, l' $ID_{50}$  (pour inhibition dose) correspondant à un taux d'occupation de 50% (source des images : CEA-SHFJ).

ticulier (§3.2.d). Elle appartient au domaine de l'imagerie moléculaire, où des mesures quantitatives de paramètres caractéristiques d'un processus biochimique sont recherchées. Ceci est permis par la quantification (§3.2.e), par sa haute sensibilité (permettant de détecter des doses de 0.01 à 10 nanomoles) et par l'analyse compartimentale (§3.2.g). Elle est particulièrement précieuse pour mieux comprendre la physiologie et la physio-pathologie du cerveau, ainsi que l'effet thérapeutique de médicaments (§3.2.h). La TEP repose sur des développements en radiochimie, en instrumentation, en reconstruction d'images, en analyse compartimentale, et a de nombreuses applications en recherche clinique. Elle est principalement limitée par une faible résolution spatiale et par une faible résolution temporelle à cause de son niveau élevé de bruit intrinsèque à faible taux de comptage (§3.2.f), ce qui empêche une analyse compartimentale non-biaisée et une analyse paramétrique robuste.

Nous n'avons pas parlé ici d'autres modalités permettant d'obtenir des informations complémentaires (par exemple l'électro-encéphalographie ou la magnéto-encéphalographie), ou de l'utilisation des modalités morphologiques pour accomplir des mesures fonctionnelles (par injection et suivi d'un bolus d'agent de contraste : perfusion-TDM, perfusion-IRM).

## I.D Résumé du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons vu que l'étude du cerveau constituait un des enjeux cruciaux du domaine biomédical : les maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques qui l'affectent ont de graves conséquences pour le patient et son entourage et représentent une charge sociale croissante.

L'organisation morphologique et fonctionnelle du cerveau a été ensuite rapidement décrite, et quatre grandes modalités ont été présentées. Les avantages et inconvénients comparatifs de la TEP ont donc pu être exposés : c'est une modalité fonctionnelle quantitative de haute sensibilité, pouvant apporter via l'analyse compartimentale de nombreuses informations physiologiques grâce à une grande variété de radiotraceurs. Cependant, elle est sujette à une faible résolution et un niveau de bruit élevé empêchant une analyse compartimentale non-biaisée et une analyse paramétrique robuste. Jusqu'à présent, les analyses compartimentales sont donc effectuées avec un échantillonnage grossier sur des régions d'intérêt définies a priori sur des images anatomiques (IRM pour le cerveau) recalées sur le TEP.

Enfin nous avons vu que ces quatre modalités mesuraient les paramètres d'intérêt de façon indirecte (dans l'espace de Fourier ou dans l'espace des projections). Dans le chapitre suivant, nous parlerons donc des techniques de reconstruction, qui permettent d'estimer les paramètres d'intérêt à partir des données acquises.





# Chapitre II

## Méthodes de reconstruction tomographique

### II.A Introduction : problèmes inverses

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les données issues des modalités d'imagerie que nous avons présentées sont des mesures indirectes des paramètres que l'on désire estimer (aimantation pour l'IRM, atténuation linéique pour la TDM, concentration d'activité pour la TEP). Appelons  $f$  la fonction de  $\mathbb{R}^n$  dans  $\mathbb{R}$  permettant de décrire les propriétés désirées de l'objet, et  $g$  la fonction de  $\mathbb{R}^m$  dans  $\mathbb{R}$  permettant de décrire les données. On suppose que ces fonctions sont carré-intégrables sur leur support respectif  $S_f$  et  $S_g$  (hypothèse vérifiée en pratique, puisque nous traitons d'objets et données bornés et de support limité) que nous appellerons respectivement espace image et espace des données.

L'étape de reconstruction consiste à estimer quelles sont les propriétés de l'objet imagé qui permettent d'expliquer les données observées, c'est-à-dire retrouver  $f$  à partir de  $g$ . Il s'agit d'un problème inverse, par opposition au problème direct qui consisterait à prédire  $g$  connaissant  $f$ .

La première étape pour résoudre un problème inverse consiste à identifier le système. En termes mathématiques, il s'agit d'identifier un opérateur de transformation  $\mathcal{H}$  qui permet de passer de  $f$  à  $g$ . En termes d'imagerie médicale, cela signifie modéliser l'ensemble des événements physiques intervenant lors de l'acquisition qui conduisent aux données mesurées.

L'opérateur  $\mathcal{H}$  doit vérifier certaines conditions pour que l'estimation de  $f$  à partir de  $g$  soit acceptable. Ces conditions sont appelées conditions de Hadamard [Hadamard, 1902]. Un problème inverse est dit problème bien posé s'il vérifie les 3 conditions suivantes :

- la solution existe pour tout  $g$  dans  $\mathbb{R}^m$
- la solution est alors unique
- la solution est alors stable : une faible variation de  $g$  entraîne une faible variation de  $f$  ( $f$  dépend continûment de  $g$ )

S'il ne vérifie pas une de ces conditions, on dit qu'il est mal posé.

D'autres hypothèses sur  $\mathcal{H}$  permettent de simplifier le problème. Si  $\mathcal{H}$  est linéaire, ce qui est une hypothèse raisonnable en TEP pour des taux de comptages entraînant peu de temps mort et de coïncidences fortuites, l'opérateur prend la forme d'une intégration :

$$g(\mathbf{r}_d) = \int_{\mathbf{S}_f} f(\mathbf{r}) h(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}) d^n r \quad (\text{II.1})$$

avec  $h(\mathbf{r}_d, \mathbf{r})$  noyau de l'opérateur, correspondant à la réponse locale du système à un  $\delta$  de Dirac localisé en  $\mathbf{r}$ . Cette équation peut être écrite de façon plus abstraite :  $g = \mathcal{H}f$

Avec l'hypothèse supplémentaire d'invariance par translation et si on définit  $m = n = q$ , l'opérateur de transformation prend la forme de la convolution :

$$g(\mathbf{r}_d) = \int_{\mathbf{S}_f} f(\mathbf{r}) h(\mathbf{r}_d - \mathbf{r}) d^q r \quad (\text{II.2})$$

Le problème direct a alors une solution bien connue : le système est entièrement identifié par sa réponse impulsionnelle  $h$ .  $g$  peut alors être calculé par exemple via la transformée de Fourier de  $f$  et celle de  $h$  (appelée fonction de transfert). Le problème inverse est connu également : il s'agit de la déconvolution. Ce problème est mal posé si la réponse fréquentielle du système comporte des valeurs nulles (une infinité de solutions peut être construite en changeant la valeur de la transformée de Fourier de  $f$  :  $\mathcal{F}\{f\}$  en ces fréquences), ou en présence importante de bruit (tendance à amplifier les hautes fréquences pour un noyau passe-bas, rendant la solution non stable). La condition de stabilité est également cruciale pour l'implémentation numérique, celle-ci induisant des approximations dans les calculs menant à la solution.

Nous allons maintenant nous intéresser aux cas où l'opérateur  $\mathcal{H}$  consiste en la projection de  $f$ . On parle alors de tomographie pour le problème direct, et le problème inverse associé est appelée reconstruction tomographique.

Dans ce cas, nous verrons que deux grands types d'approche peuvent être adoptés :

- les approches analytiques, où  $\mathcal{H}$  est choisi de sorte que l'inversion de l'opérateur  $\mathcal{H}$  soit possible, sans discrétisation *a priori* des mesures (§II.B)
- les approches algébriques, où l'on suppose une discrétisation de  $f$  et de  $g$  (donnant respectivement  $\{f_i\}_{i=1\dots p}$  et  $\{g_i\}_{i=1\dots q}$ ) ; des modèles de  $\mathcal{H}$  plus complexes peuvent alors être utilisés, ainsi que des informations *a priori* sur la solution (comme la positivité de la solution dans le cas de la TEP). Il s'agira alors d'estimer une image  $\{\hat{f}_i\}_{i=1\dots p}$  telle que la distance (que l'on va choisir) entre  $\mathcal{H}\hat{f}_i$  et  $g_i$  soit minimale.(§II.C).

## II.B Méthodes de reconstruction analytiques

Nous avons vu dans le Chapitre I qu'une acquisition en TDM pouvait être considérée comme des mesures de la projection des coefficients d'atténuation. Il est également raisonnable d'estimer qu'en TEP l'acquisition de données le long des LOR peut également être considérée comme

la mesure des projections de l'activité. Nous allons voir que dans ce cas l'opérateur  $\mathcal{H}$  devient alors la transformée de Radon  $\mathcal{R}$  en 2D et la transformée en rayons  $X$  en 3D, qui peuvent être mathématiquement inversées.

Notons dès maintenant que l'identification du système à ces transformées ne peut être effectuée qu'en s'affranchissant de la nature du bruit présent dans les données, et des phénomènes considérés dans le §I.3.2.e. Par ailleurs, elle n'est valable que si l'échantillonnage des projections est suffisamment fin, et que l'ensemble des projections satisfait à certaines conditions (pas d'espaces importants entre les blocs ou les têtes de détection) comme nous allons le voir.

## 1 Reconstruction analytique en 2D

### 1.1 Transformée de Radon 2D

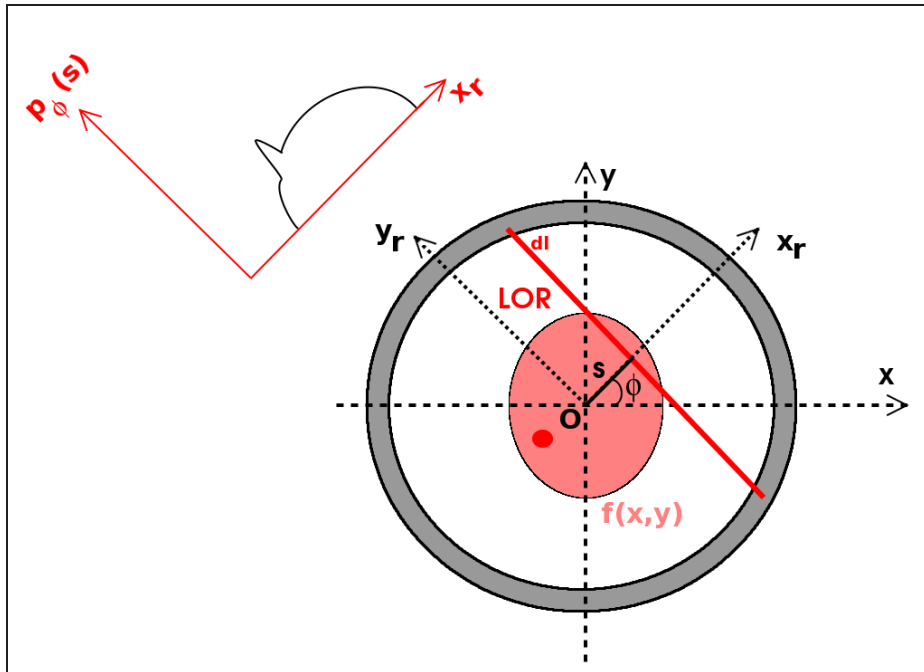


FIG. II.1 – Système d'axe pour les projections 2D. Le repère orthonormal d'origine est repéré par  $(O, x, y)$ , les composantes selon  $x$  et  $y$  étant  $x$  et  $y$ . La LOR est repérée par le système d'axes  $(O, x_r, y_r)$ , et par les variable  $\phi$  et  $s$ . La projection  $p_\phi$  de l'ellipse  $f$  en rouge clair avec une zone d'hyperfixation en rouge foncé est également représentée.

Nous allons prendre ici un système d'axe couramment utilisé, représenté dans la **Figure II.1**. Une LOR est représentée en 2D par l'angle azimuthal  $\phi \in [0, 2\pi[$  et la distance radiale  $s \in [-R, R]$  (on suppose ici que  $S_f$  est inclus dans le champ de vue de rayon  $R$ ) le long de  $x_r$  tel que  $s = x \cos \phi + y \sin \phi$ . La projection le long de la LOR va alors s'écrire :

$$\begin{aligned} p_\phi(s) &= \int_{-\infty}^{+\infty} f(s \cos \phi - l \sin \phi, s \sin \phi + l \cos \phi) dl \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \delta(s - x \cos \phi - y \sin \phi) dx dy \end{aligned} \quad (\text{II.3})$$

où  $\delta$  correspond à la fonction généralisée  $\delta$  de Dirac, définie par les relations suivantes :

$$\begin{cases} \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(x)dx = 1 \\ \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)\delta(x-s)dx = f(s) \end{cases} \quad (\text{II.4})$$

Afin de correspondre à la présentation de l'introduction, cette équation est également réécrite :

$$g = \mathcal{R}_2 f \quad (\text{II.5})$$

où les valeurs de  $g$  correspondent à  $\{p_\phi(s)\}_{s \in [-\infty, +\infty[}$ ,  $\phi \in [0, \pi[$  et  $\mathcal{R}_2$  est la transformée de Radon 2D. Nous allons maintenant nous intéresser à la résolution du problème inverse tomographique 2D, c'est-à-dire à la recherche de l'inversion de  $\mathcal{R}_2$ .

## 1.2 Simple rétroprojection

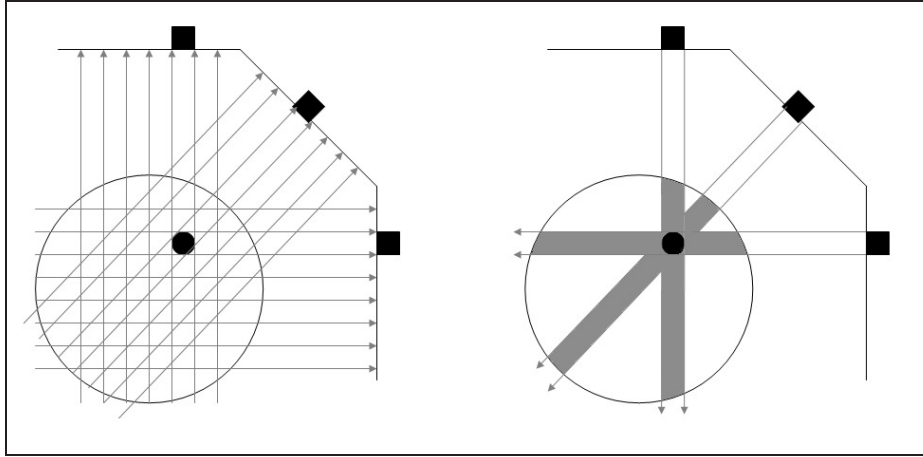


FIG. II.2 – Principe de la reconstruction par épandage. À gauche, une zone d'hyperactivité est représentée en noir, et les LOR passant par cette zone la mesurent. À droite, la propagation et la sommation des valeurs mesurées le long des LOR permettent de retrouver une localisation de l'hyperactivité.

Historiquement dans le domaine de l'imagerie, la première solution a consisté en l'épandage des projections, ou rétroprojection. Son principe est représenté sur la **Figure II.2**. Celui-ci repose sur une idée simple : si une zone d'hyperactivité est localisée en un point de l'espace image, alors toute LOR passant par ce point va la mesurer. Prises individuellement, il est impossible d'attribuer la mesure des LOR à ce point. Cependant, c'est le seul point qu'elles ont en commun (en supposant que les LOR ne sont pas superposées). Ainsi si l'on propage la valeur mesurée sur la LOR à l'ensemble des points sur la LOR et que les contributions de toutes les LOR ainsi propagées sont sommées, il est possible de rétablir une information sur la localisation des zones d'hyperactivité. Cette solution peut s'écrire :

$$\hat{f}_{retro}(x, y) = \int_{\phi=0}^{\pi} p_\phi(s) d\phi = \int_{\phi=0}^{\pi} p_\phi(x \cos \phi + y \sin \phi) d\phi \quad (\text{II.6})$$

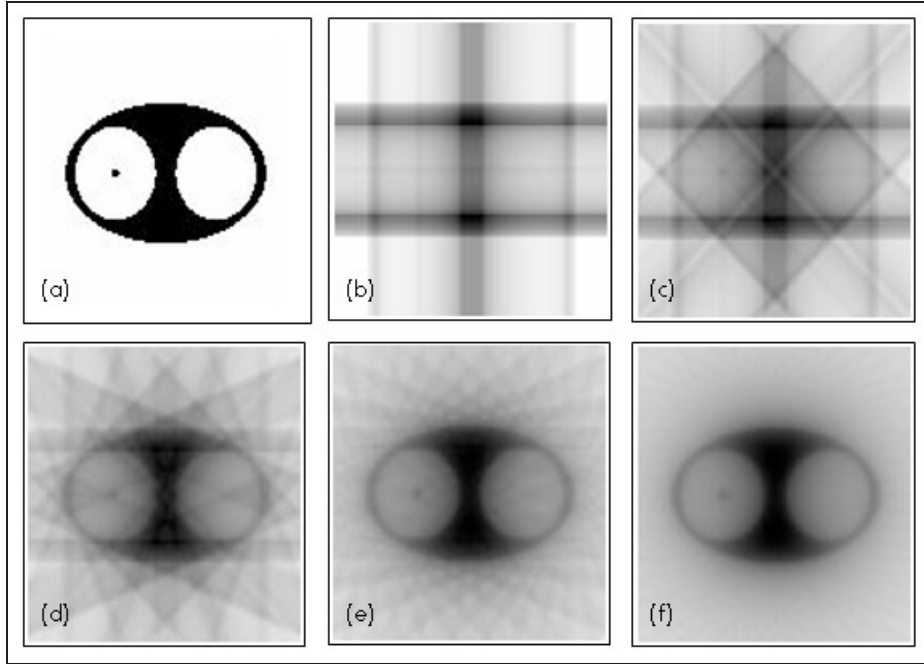


FIG. II.3 – Exemple de reconstruction par rétroprojection : un objet simulé (a) est rétroprojeté en utilisant 2, 4, 8, 16 et 32 angles de rétroprojection (b-f)

Cette approche va nécessiter un nombre important de projections de sorte qu'elles couvrent de façon homogène le champ de vue, comme illustrée sur la **Figure II.3**. Ces projections doivent être régulièrement échantillonnées selon une géométrie circulaire pour éviter des artefacts géométriques (en particulier elle n'est pas applicable directement en cas d'espaces importants entre têtes ou blocs, ou de géométrie polygonale). Enfin cette approche n'est pas quantitative : l'image d'un simple point source si l'on suppose une géométrie circulaire va être de symétrie circulaire avec une activité non-nulle dans le champ de vue en dehors du point (ce qui donne l'aspect lisse des images de la **Figure II.3**).

### 1.3 Transformée inverse de Radon 2D

Il est possible mathématiquement d'inverser l'opérateur  $\mathcal{R}_2$  pour des objets répondant à certains critères de régularité. La transformée inverse de Radon s'écrit alors :

$$\{\mathcal{R}_2^{-1}p\}(x', y') = \frac{1}{2\pi^2} \text{PV} \int_{\phi=0}^{\pi} \int_{s=-\infty}^{+\infty} \frac{\partial p_{\phi}(s)}{\partial s} \frac{1}{s' - s} ds d\phi \quad (\text{II.7})$$

avec  $s' = x' \cos \phi + y' \sin \phi$  et PV indique la partie principale de Cauchy. Notons tout d'abord que l'opérateur inverse obtenu est linéaire (par linéarité de l'intégration et de la dérivation). Il est également continu, cette méthode de résolution de problèmes inverses ne suppose aucune discrétisation *a priori*. Nous pouvons également noter une différence importante avec la méthode de simple rétroprojection. Cette transformation inverse fait apparaître la dérivée des données, et va donc amplifier le bruit présent dans les données. Une solution doit donc être trouvée pour permettre une quantification robuste dans les images reconstruites. Nous allons

maintenant nous intéresser à la dérivation de la transformée inverse de Radon, permettant en particulier de concevoir des solutions à ce problème.

#### 1.4 Théorème de la coupe centrale

En reprenant (II.3) et en appliquant la transformée de Fourier 1D  $\mathcal{F}_1$  à  $p_\phi$  (selon  $s$ ), on obtient :

$$\{\mathcal{F}_1 p_\phi\}(\nu) = \iiint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \delta(s - x \cos \phi - y \sin \phi) e^{-2i\pi s \nu} dx dy ds \quad (\text{II.8a})$$

En utilisant les propriétés de la fonction  $\delta$  de Dirac (équation (II.4))

$$\begin{aligned} \{\mathcal{F}_1 p_\phi\}(\nu) &= \iint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) e^{-2i\pi(x \cos \phi + y \sin \phi)\nu} dx dy \\ &= \iint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) e^{-2i\pi x(\nu \cos \phi)} e^{-2i\pi y(\nu \sin \phi)} dx dy \\ &= \{\mathcal{F}_2 f\}(\nu \cos \phi, \nu \sin \phi) \end{aligned} \quad (\text{II.8b})$$

Ainsi la transformée de Fourier 1D des projections à un angle  $\phi$  donné correspond aux valeurs de la transformée de Fourier 2D de  $f$  le long de la droite passant par l'origine et d'angle  $\phi$  avec l'axe des abscisses, ainsi qu'illustré sur la **Figure II.4**. Nous allons ici introduire tempo-

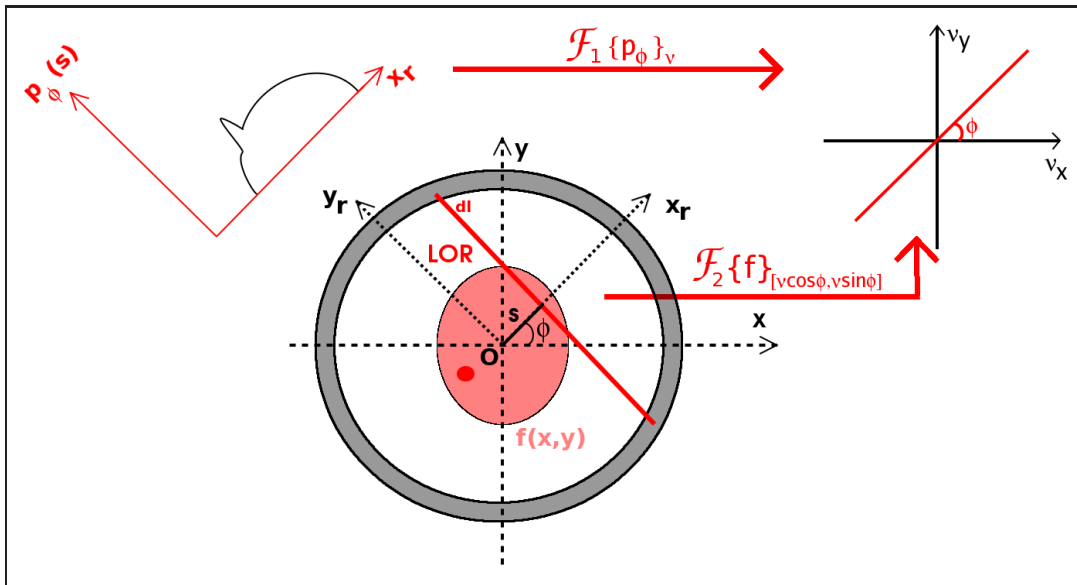


FIG. II.4 – Principe du théorème de la coupe centrale.

rairement la notion d'échantillonnage des projections. Le théorème de la coupe centrale permet d'effectuer en effet deux observations sur l'échantillonnage des projections :

- le nombre d’angles échantillonnés doit être tout à la fois important et régulier afin de couvrir angulairement l’espace de Fourier de façon homogène
- l’échantillonnage radial est irrégulier dans l’espace de Fourier : les basses fréquences sont plus échantillonnées que les hautes fréquences.

Nous allons maintenant nous intéresser à une technique de reconstruction des données échantillonnées basée sur ce théorème.

### 1.5 Reconstruction par transformée inverse de Fourier

Une idée simple consiste à ré-échantillonner les données de projection dans l’espace de Fourier par interpolation et utiliser la transformée de Fourier inverse 2D pour retrouver les valeurs de  $f$  (voir par exemple [Stark et al., 1981]). Le problème du choix de l’interpolation se pose alors afin de limiter les artefacts dûs au ré-échantillonnage, qui vont en particulier dépendre du support spatial de l’objet et de son échantillonnage spatial. L’approche plus générale de maillage (gridding en anglais) consiste à inclure dans l’étape de ré-échantillonnage une convolution avec un noyau choisi pour tenir compte de la troncature possible de l’objet dans le champ de vue (méthode proposée en TDM par [O’Sullivan, 1985], voir également [Schomberg et Timmer, 1995]), avant interpolation dans une grille cartésienne. Cette convolution permet ainsi de réduire les erreurs d’interpolation. Le choix du noyau de convolution est évidemment crucial, et plusieurs fonctions ont été évaluées (voir [Jackson et al., 1991] par exemple). L’effet du noyau est ensuite corrigé dans l’espace image, après transformée inverse de Fourier (voir la **Figure II.5**). Dans cette approche il faut également précorriger de la densité d’échantillonnage du maillage, opération qui a son pendant en rétroprojection filtrée. Nous allons maintenant nous y intéresser.

### 1.6 Rétroprojection filtrée

Revenons maintenant au cas continu. Le théorème de la coupe centrale peut également être utilisé pour dériver une technique de reconstruction utilisant les projections. Ecrivons la transformée inverse de Fourier :

$$f(x, y) = \iint_{-\infty}^{+\infty} \{\mathcal{F}f\}(\nu_x, \nu_y) e^{2i\pi x\nu_x} e^{2i\pi y\nu_y} d\nu_x d\nu_y \quad (\text{II.9a})$$

En transformant cette équation en polaire  $\nu_x \rightarrow \nu \cos \phi$  et  $\nu_y \rightarrow \nu \sin \phi$ , on obtient :

$$\begin{aligned} f(x, y) &= \int_0^{2\pi} \int_0^{+\infty} \{\mathcal{F}_2 f\}(\nu \cos \phi, \nu \sin \phi) e^{2i\pi(x\nu \cos \phi + y\nu \sin \phi)} \nu d\nu d\phi \\ &= \int_0^{2\pi} \int_0^{+\infty} \{\mathcal{F}_1 p_\phi\}(\nu_r) e^{2i\pi\nu s} \nu d\nu d\phi \\ &= \int_0^\pi \int_{-\infty}^{+\infty} |\nu| \{\mathcal{F}_1 p_\phi\}(\nu) e^{2i\pi\nu s} d\nu d\phi \end{aligned} \quad (\text{II.9b})$$

où  $s = x \cos \phi + y \sin \phi$ , et en introduisant la transformée de Fourier des projections grâce au théorème de la coupe centrale ainsi qu’en se servant de l’équivalence entre parcourir l’espace de



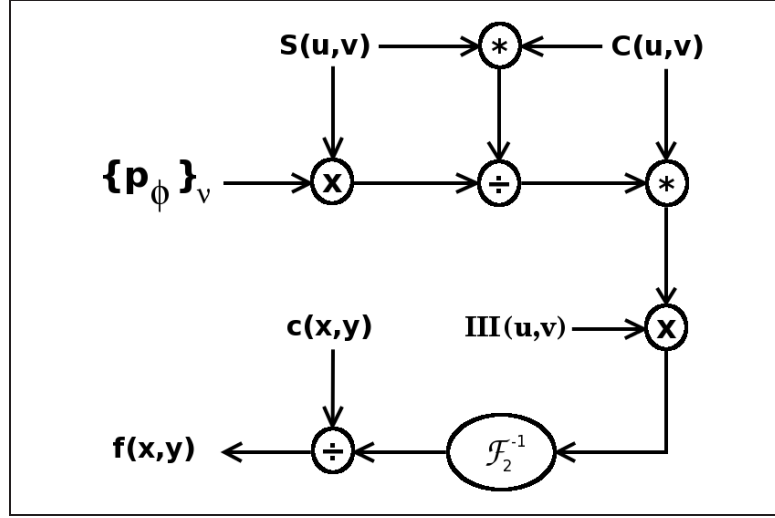


FIG. II.5 – Reconstruction utilisant l’approche par maillage. Les projections sont d’abord échantillonnées par une fonction  $S(u, v)$ , puis convoluées avec une fonction  $C(u, v)$  après pré-correction de la densité d’échantillonnage  $C(u, v) * S(u, v)$ . Le résultat est échantillonné sur une grille cartésienne (par le peigne de Dirac  $III(u, v)$ ). La transformée inverse de Fourier en 2D puis la correction par les poids  $c(x, y) = \{\mathcal{F}_2^{-1}C\}(x, y)$  permet de retrouver l’objet  $f(x, y)$  sur une grille cartésienne (adapté de [Jackson et al., 1991]).

Fourier selon  $(\phi, \nu_r) \in [0, 2\pi] \times [0, +\infty]$  et  $(\phi, \nu_r) \in [0, \pi] \times [-\infty, +\infty]$ . On reconnaît en particulier dans cette équation la transformée de Fourier inverse 1D et la formule de rétroprojection de l’équation (II.6).

Ce résultat peut être interprété ainsi : les projections doivent d’abord être filtrées dans l’espace de Fourier par le filtre  $H(\nu) = |\nu|$ , appelé filtre rampe. Une transformée de Fourier inverse est ensuite appliquée et le résultat est rétroprojeté. Cette succession d’étape est appelée rétroprojection filtrée, ou FBP pour Filtered Back-Projection en anglais. Notons pour une projection que le filtrage avec le filtre  $H(\nu) = |\nu|$  fait perdre la composante continue de la projection : des valeurs négatives et positives vont ainsi être rétroprojetées.

Les propriétés de la transformée de Fourier impliquent que la multiplication dans le domaine de Fourier correspond à une convolution dans l’espace image. Soit en reprenant l’intégration en polaire :

$$f(x, y) = \int_0^\pi \int_{-\infty}^{+\infty} h(s - s') p_\phi(s') ds' d\phi \quad (\text{II.9c})$$

La transformée inverse de Fourier du filtre  $|\nu|$  peut être vue comme la combinaison de l’opération de dérivation (équivalente à multiplier par  $2i\pi\nu$  dans l’espace de Fourier) et de la transformée de Hilbert (équivalente à multiplier par  $-i\pi \text{signe}(\nu)$  dans l’espace de Fourier). On obtient alors :

$$f(x, y) = -\frac{1}{2\pi^2} \int_0^\pi \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial p_\phi(s)}{\partial s} \frac{1}{s - s'} ds' d\phi \quad (\text{II.9d})$$

En faisant le changement de variable  $s \rightarrow s - s'$  et en changeant l'ordre d'intégration, on retrouve l'équation (II.7) définissant  $\mathcal{R}_2^{-1}$ .

En suivant le même raisonnement, ne pas appliquer le filtre rampe (rétroprojection simple) est équivalent à considérer une multiplication dans l'espace de Fourier avec un filtre de fonction de transfert  $\frac{1}{|v|}$ . La transformée inverse de cette fonction circulaire symétrique est donné dans l'espace image par la transformée de Hankel :  $\frac{1}{|s|}$ , de sorte que :

$$\hat{f}_{retro}(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{f(x - x', y - y')}{\sqrt{x'^2 + y'^2}} dx' dy' \quad (\text{II.9e})$$

C'est à dire que l'image va être convoluée avec un filtre radial, produisant les artefacts dits "en étoile" que nous avons vu dans la Figure II.3. Cela signifie également que l'ordre des étapes de filtrage et rétroprojection peut être modifié. Lorsque la rétroprojection a lieu avant le filtrage, on parle de filtrage des rétroprojections, ou BPF pour Back-Projection Filtered. L'approche FBP est souvent préférée à l'approche BPF : en effet, l'équation (II.9e) indique une décroissance en  $\frac{1}{|s|}$  dans l'image. Pour des objets de taille importante, la troncature dû au champ de vue risque d'engendrer des artefacts après déconvolution.

### 1.7 Discrétisation et apodisation

Jusqu'à présent, nous n'avons pas fait d'hypothèse sur la discrétisation des projections et sur le bruit présent dans les données pour dériver la rétroprojection filtrée. En pratique l'échantillonnage radial va être limité, et le théorème de Shannon-Nyquist-Kotelnikov (SNK) va déterminer la fréquence maximale qui peut être recouverte à partir des données :  $\nu_{max} = \frac{1}{2\Delta_s}$  où  $\Delta_s$  correspond à la distance d'échantillonnage radial (distance entre deux LOR parallèles adjacentes). Ceci illustre avec le théorème de la coupe centrale que la rétroprojection filtrée nécessite un échantillonnage angulaire et radial régulier et suffisamment fin pour couvrir l'espace de Fourier de façon homogène.

Ensuite, la présence de bruit va venir perturber la reconstruction. Typiquement le spectre de puissance du bruit décroît plus lentement que celui des données non-bruitées, c'est-à-dire qu'au delà d'une certaine fréquence le spectre des données est dominé par celui du bruit. L'application du filtre rampe va donc résulter en l'amplification des hautes fréquences, et par là-même surtout du bruit. La réduction de ce dernier est effectuée en utilisant en plus du filtre rampe un filtre passe-bas  $W(\nu)$  aussi appelé fenêtre d'apodisation. Le **Tableau II.1** illustre quelques filtres utilisés à cette fin.

La fréquence de coupure  $\nu_c$  de ces filtres peut être librement choisie ; plus elle est faible et plus les hautes fréquences, en particulier le bruit, seront atténués. Mais ces filtres ont également pour conséquence d'atténuer les hautes fréquences de l'image, c'est-à-dire d'empêcher de récupérer les détails de l'image (l'image devenant ainsi floue). Ce paramètre  $\nu_c$  va ainsi définir le compromis bruit/résolution dans les images.

Après échantillonnage, la transformée de Fourier (et respectivement son inverse) va être

Type	Expression de $W(\nu)$	
Hann	$\frac{1}{2} [1 + \cos \frac{\pi\nu}{\nu_c}]$	si $ \nu  < \nu_c$
	0	sinon
Hamming ( $0.5 \leq \alpha \leq 1$ )	$\alpha + (1 - \alpha) \cos \frac{\pi\nu}{\nu_c}$	si $ \nu  < \nu_c$
	0	sinon
Butterworth (ordre n)	$([1 + (\frac{\nu}{\nu_c})^{2n}])^{-1}$	
Shepp-Logan	$\text{sinc}(\frac{\nu}{2\nu_c})$	
Parzen	$1 - 6 \left(\frac{\nu}{\nu_c}\right)^2 \left(1 - \frac{ \nu }{\nu_c}\right)$	si $ \frac{\nu}{\nu_c}  \leq \frac{1}{2}$
	$2(1 -  \frac{\nu}{\nu_c} )^3$	si $\frac{1}{2} <  \frac{\nu}{\nu_c}  \leq \nu_c$
	0	sinon

TAB. II.1 – Filtrés d’apodisation utilisés pour la rétroprojection filtrée.

remplacée par la transformée de Fourier discrète (et respectivement son inverse). Le filtre rampe va être remplacé par un filtre tenant compte de la densité d’échantillonnage ainsi que nous l’avons vu précédemment dans le §1.5.

La reconstruction par rétroprojection filtrée va donc suivre ces différentes étapes après acquisition des projections :

- transformée de Fourier discrète des projections ;
- multiplication avec le filtre rampe et le filtre passe-bas  $W(\nu)$  ;
- transformée de Fourier inverse discrète ;
- rétroprojection du résultat.

Un exemple de reconstruction FBP est présenté dans la **Figure II.6**. Notons que dans ces images des valeurs négatives sont possibles, dûes comme nous l’avons vu précédemment au filtre rampe supprimant la composante continue des projections en présence d’un nombre limité de projections.

## 2 Reconstruction analytique 3D

Nous venons de décrire une technique de reconstruction 2D, qui peut être généralisée en 3D avec des acquisitions coupe à coupe. Cependant le mode d’acquisition 3D des coupes permettent d’améliorer la sensibilité des tomographes ; il est donc souhaitable *a priori* d’utiliser des reconstructions 3D.

Le problème 3D diffère du problème 2D en ce que les données présentent des redondances et que les projections ne sont pas entièrement mesurées dans les géométries d’acquisition utilisées (on parle de données tronquées, voir **Figure II.7**). La sensibilité du scanner variant en fonction

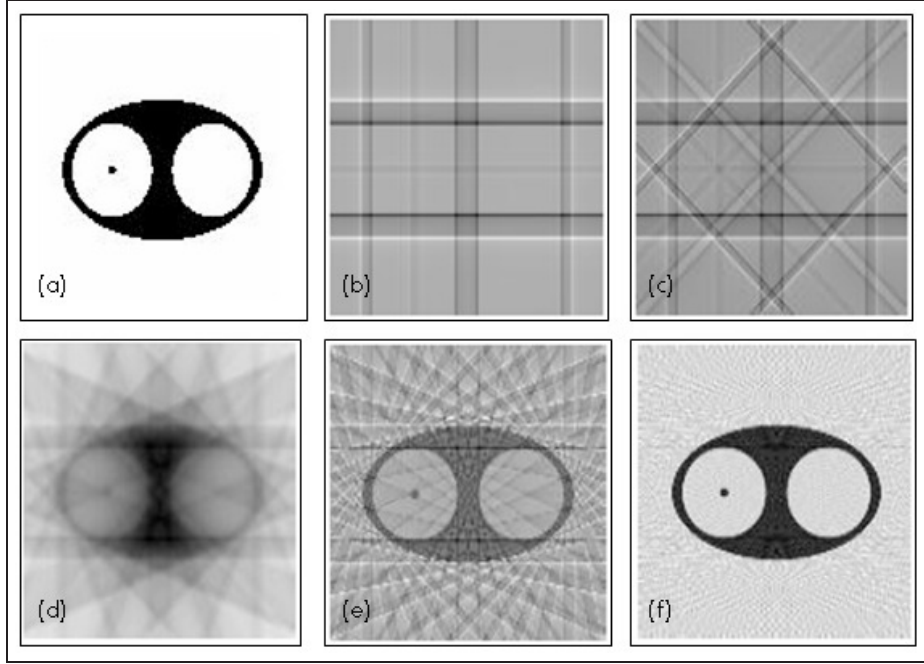


FIG. II.6 – Exemple de reconstruction par rétroprojection filtrée : un objet simulé (a) est rétro-projeté en utilisant 2, 4, 8, 16 et 32 angles de rétroprojection (b-f)

de la position, les techniques de déconvolution utilisant la transformée de Fourier ne peuvent être directement appliquées.

Nous allons supposer dans un premier temps que les données sont complètes et ainsi traiter le problème de la redondance. Puis nous nous intéresserons à des techniques permettant de tenir compte de la troncature des données.

### 2.1 Reconstruction 3D en présence de données complètes

Tout d'abord, nous allons reprendre le système d'axes de la Figure I.26. Appelons  $\mathbf{z}_r$  l'axe de la LOR (voir Figure II.8), le système de coordonnées de la LOR pouvant être ensuite décrit par la matrice de rotation  $\mathbf{R}$  définie par :

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{pmatrix} -\sin \phi & -\cos \phi \sin \theta & \cos \phi \cos \theta \\ \cos \phi & -\sin \phi \sin \theta & \sin \phi \cos \theta \\ 0 & \cos \theta & \sin \theta \end{pmatrix} \begin{bmatrix} x_r \\ y_r \\ z_r \end{bmatrix} \quad (\text{II.10a})$$

Notons que ce cas ne correspond pas à une généralisation du système d'axes du cas 2D mais ce système est usuellement choisi car il est proche du système de coordonnées sphériques pour  $\mathbf{z}_r$  (l'angle  $\theta$  choisi ici est l'angle co-polaire, lié simplement à l'angle polaire sphérique par  $\theta \rightarrow \pi/2 - \theta$ ). L'axe  $\mathbf{z}_r$  peut donc s'écrire  $\mathbf{z}_r = \mathbf{z}_r(\theta, \phi) = [\cos \phi \cos \theta, \sin \phi \cos \theta, \sin \theta]$ . En 3D, une projection peut donc être repérée par  $p(x_r = s, \phi, \theta, y_r = \xi)$  ou  $p(x_r, y_r, \phi, \theta)$ . Elle

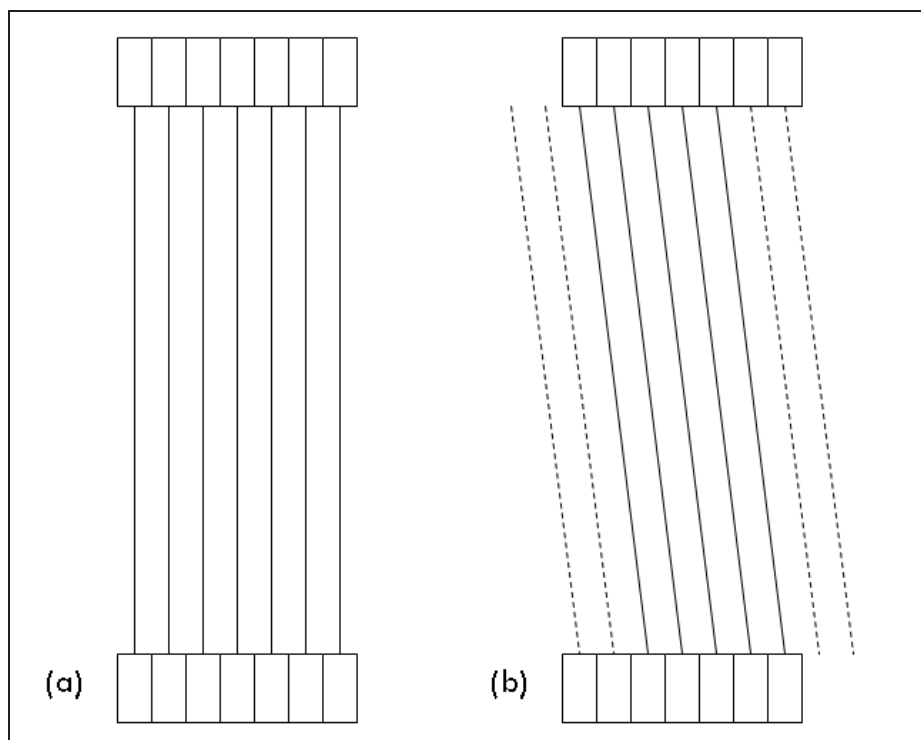


FIG. II.7 – Illustration de la troncature en mode d'acquisition 3D. a) en mode 2D, le champ de vue est couvert de façon homogène pour toutes les coupes. b) en mode 3D, les coupes du champ de vue formant un angle avec l'axe du scanner ne sont pas toutes mesurées

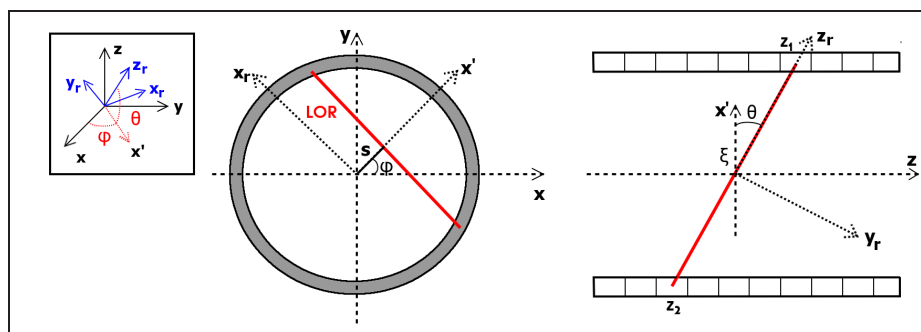


FIG. II.8 – Système d'axes pour la reconstruction 3D.

s'écrira alors :

$$p(x_r, y_r, \phi, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y, z) dz_r \quad (\text{II.10b})$$

avec les variables  $x, y, z$  liés à  $x_r, y_r, z_r$  par  $\mathbf{R}$ . L'opérateur décrit par cette équation est appelée transformée en rayons X 3D.

### 2.1.a Transformée de Radon 3D

La transformée de Radon est définie par l'intégration sur des hyperplans. Dans le cas  $f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ , ceci correspond aux valeurs des intégrales-lignes de projection de la tomographie, mais si  $f : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$  alors cela correspond aux valeurs des intégrales sur des plans, et non sur des lignes en 3D comme mesurées en tomographie. On parle alors pour cette dernière de transformée rayons X en 3D. Il est possible cependant de relier ces deux opérateurs, et une formule d'inversion de la transformée de Radon 3D peut donc être utilisée pour la reconstruction des données tomographiques [Stazyk et al., 1992].

La transformée de Radon 3D s'écrit de la façon suivante :

$$\{\mathcal{R}_3 f\}(\rho, \mathbf{z}_r) = \iiint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y, z) \delta(\rho - x \cos \phi \cos \theta - y \sin \phi \cos \theta - z \sin \theta) dx dy dz \quad (\text{II.11a})$$

L'équivalent du théorème coupe-projection pour la transformée de Radon 3D va s'écrire :

$$\begin{aligned} \{\mathcal{F}_1 \mathcal{R}_3 f\}(\nu, \mathbf{z}_r) &= \iiint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y, z) e^{-2i\pi\nu(x \cos \phi \cos \theta + y \sin \phi \cos \theta + z \sin \theta)} dx dy dz \\ &= \{\mathcal{F}_3 f\}(\nu \mathbf{z}_r) \end{aligned} \quad (\text{II.11b})$$

et la transformée inverse de Radon 3D sera définie par :

$$\{\mathcal{R}_3^{-1} \mathcal{R}_3 f\}(x, y, z) = -\frac{1}{4\pi^2} \int_0^\pi \int_0^\pi \frac{\partial^2 \{\mathcal{R}_3 f\}}{\partial \rho^2}(\rho, \mathbf{z}_r) \cos \theta d\theta d\rho \quad (\text{II.11c})$$

avec  $\rho = x \cos \phi \cos \theta + y \sin \phi \cos \theta + z \sin \theta$ . Notons là encore que la transformée de Radon est linéaire et continue, et que l'apparition de la dérivée seconde dans la formule indique que le problème va rester mal conditionné en 3D. Intéressons-nous maintenant plus précisément à la transformée en rayons X 3D.

### 2.1.b Théorème de la coupe centrale pour la transformée en rayons X 3D

Considérons tout d'abord la transformée de Fourier 3D de l'image :

$$\{\mathcal{F}_3 f\}(\nu_x, \nu_y, \nu_z) = \iiint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y, z) e^{-2i\pi(x\nu_x + y\nu_y + z\nu_z)} dx dy dz \quad (\text{II.12a})$$

La transformée de Fourier 2D des projections le long de  $z_r$  va devenir :

$$\begin{aligned}
\{\mathcal{F}_2 p\}(\nu_{xr}, \nu_{yr}, \mathbf{z}_r) &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} p(x_r, y_r, \phi, \theta) e^{-2i\pi(x_r \nu_{xr} + y_r \nu_{yr})} dx_r dy_r \\
&= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y, z) e^{-2i\pi(x_r \nu_{xr} + y_r \nu_{yr})} dx_r dy_r dz_r \\
&= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y, z) e^{-2i\pi(x(-\nu_{xr} \sin \phi - \nu_{yr} \cos \phi \sin \theta) + y(\nu_{xr} \cos \phi - \sin \phi \sin \theta \nu_{yr}))} dx dy dz \\
&= \{\mathcal{F}_3 f\}(\mathbf{R}[\nu_{xr} \nu_{yr} 0]')
\end{aligned} \tag{II.12b}$$

Si  $\theta = 0$  les données vont être acquises dans le plan contenant  $\nu_{yr} = \nu_z$  et le vecteur tournant autour de  $\nu_z$  d'un angle  $\phi$ . Dans ce cas 2D, toute fréquence  $[\nu_x, \nu_y, \nu_z]$  pourra être déterminée uniquement en utilisant l'angle  $\phi = \arctan(-\frac{\nu_x}{\nu_y})$ .

Plus généralement,  $\boldsymbol{\nu} = [\nu_x, \nu_y, \nu_z]$  pourra être déterminée à partir de toute projection  $\mathbf{z}_r(\theta, \phi)$  telle que :

$$\mathbf{z}_r \cdot \boldsymbol{\nu} = \nu_x \cos \phi \cos \theta + \nu_y \sin \phi \cos \theta + \nu_z \sin \theta = 0 \tag{II.12c}$$

en notant que cette équation a de multiples solutions, ce qui illustre la redondance des données. Cela signifie également que la reconstruction est possible si pour toute fréquence  $\boldsymbol{\nu}$  il existe au moins un plan d'acquisition défini par  $\mathbf{z}_r$  tel que  $\mathbf{z}_r \cdot \boldsymbol{\nu} = 0$  ; on parle de conditions d'Orlov [Orlov, 1975]. Nous appellerons dans la suite  $\Omega$  l'ensemble des directions  $\mathbf{z}_r$  mesurées (correspondant à l'ensemble des combinaisons  $(\theta, \phi)$  mesurées).  $\Omega$  et  $\boldsymbol{\nu}$  peuvent être représentés sur la sphère unité  $S^2$ , ce qui permet d'observer si les conditions d'Orlov sont vérifiées. Pour une géométrie d'acquisition cylindrique, la **Figure II.9** montre que pour toute fréquence  $\boldsymbol{\nu}$  il existe au moins un plan d'acquisition qui permet de la retrouver.

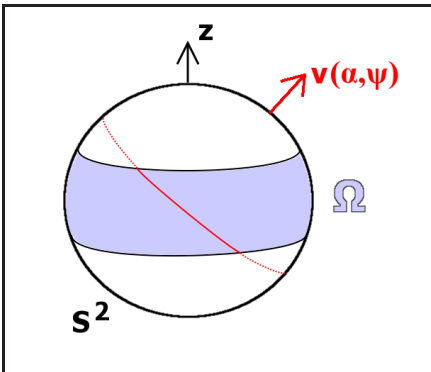


FIG. II.9 – Représentation des données mesurées sur la sphère unité pour une géométrie d'acquisition cylindrique.

### 2.1.c Rétroprojection filtrée 3D

Notons que comme dans le cas 2D, une reconstruction par maillage de l'espace de Fourier est possible [Stearns et al., 1994]. Ensuite, les équations (II.11b) et (II.12b) permettent de trouver

une relation entre la transformée en rayons X 3D et la transformée de Radon 3D, bien que le problème de la redondance des données reste encore à traiter.

Pour cela, une autre approche par rétroprojection filtrée est choisie, comme nous allons maintenant le voir. Ecrivons l'opération de rétroprojection filtrée sous la forme :

$$f_R(x, y, z) = \int_{\Omega} \mathcal{F}_2^{-1} \{ [\mathcal{F}_2 p] H(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r) \} (x_r, y_r, \mathbf{z}_r) d\mathbf{z}_r, \quad (\text{II.12d})$$

où  $f_R$  est l'image reconstruite,  $H$  est le filtre à déterminer permettant l'inversion de la transformée en rayons X 3D,  $\boldsymbol{\nu} = [\nu_{xr}, \nu_{yr}, 0]$  et  $[x, y, z]' = \mathbf{R}[x_r, y_r, 0]'$ . Dû à la redondance des données, le filtre n'est pas unique ([Defrise et al., 1989]). Il a été montré ([Defrise et al., 1993]) que le filtre  $H$  peut s'écrire sous la forme :

$$H(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r) = \frac{G(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r)}{\int_{\Omega} G(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}'_r) \delta(\mathbf{z}'_r \cdot \boldsymbol{\nu}) d\mathbf{z}'_r} \quad (\text{II.12e})$$

de sorte que :

$$\int_{\Omega} H(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r) \delta(\mathbf{z}_r \cdot \boldsymbol{\nu}) d\mathbf{z}_r = 1 \quad (\text{II.12f})$$

Si  $G$  est indépendant de la fréquence  $\boldsymbol{\nu}$  :  $G(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r) = G(\mathbf{z}_r)$ , alors l'opération de rétroprojection (avec la pondération  $G(\mathbf{z}_r)$ ) et de filtrage (avec le filtre  $H'(\boldsymbol{\nu}) = [\int_{\Omega} G(\mathbf{z}'_r) \delta(\mathbf{z}'_r \cdot \boldsymbol{\nu}) d\mathbf{z}'_r]^{-1}$ ) sont séparées. Autrement dit, BPF et FBP donnent théoriquement des résultats identiques. De plus, comme  $H'(\boldsymbol{\nu}) = |\boldsymbol{\nu}| H'(\frac{\boldsymbol{\nu}}{|\boldsymbol{\nu}|})$ , ces filtres vont avoir tendance à amplifier les hautes fréquences et l'emploi de fenêtres d'apodisation telles que définies dans le cas 2D (§1.7) va être nécessaire.

Par ailleurs, en présence de bruit, un meilleur rapport signal à bruit (SNR, pour Signal to Noise Ratio) va pouvoir être obtenu en utilisant des combinaisons linéaires des données redondantes.  $H$  peut en particulier être sélectionné pour minimiser

$$\int_{\Omega} d\mathbf{z}_r \int_{\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r=0} |[\mathcal{F}_3 f_R](\boldsymbol{\nu}) - [\mathcal{F}_2 p](\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r)|^2 d\boldsymbol{\nu} \quad (\text{II.12g})$$

où l'image reconstruite dépend de  $H$  via l'équation (II.12d). Notons que le théorème de Parseval permet de transposer cette minimisation dans l'espace des fréquences en une minimisation dans l'espace des projections de :

$$\int_{\Omega} d\mathbf{z}_r \int_{\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r=0} |[\mathcal{H} f_R](\boldsymbol{\nu}) - p(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r)|^2 d\boldsymbol{\nu} \quad (\text{II.12h})$$

avec  $\mathcal{H}$  opérateur de la transformée en rayons X ici. Ceci s'écrit de façon plus abstraite : minimiser  $\|p - \mathcal{H} f_r\|_2$  avec  $\|\cdot\|_2$  norme  $\mathbb{L}_2$ .

Si la variance du bruit est similaire dans chaque LOR, alors le filtre  $H(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r)$  indépendant de  $\mathbf{z}_r$  avec  $G(\boldsymbol{\nu}) = 1$  (filtre séparable) correspond au minimum : c'est le filtre de Colsher :

$$H_{Colsher}(\boldsymbol{\nu}) = \frac{\|\boldsymbol{\nu}\|}{\int_{\Omega} \delta(\mathbf{z}_r \cdot \frac{\boldsymbol{\nu}}{\|\boldsymbol{\nu}\|}) d\mathbf{z}_r} \quad (\text{II.12i})$$



Il reste à en trouver l'expression pour différentes géométries d'acquisition (satisfaisant aux conditions d'Orlov).

La géométrie cylindrique est la plus répandue. Elle va imposer un angle co-polaire  $\theta_{max}$  maximal d'acquisition (voir Figure II.9). En coordonnées sphériques,

$$\boldsymbol{\nu}(r, \alpha, \psi) = [r \cos \alpha \sin \psi, r \sin \alpha \sin \psi, r \cos \psi]$$

et l'équation (II.12c) devient dans le cas  $r \neq 0$  :

$$\sin(\alpha - \phi) = -\tan(\theta) \tan(\psi) \quad (\text{II.12j})$$

Cette équation ne peut avoir de solution que si  $|\tan \theta \tan \psi| \leq 1$ , qui est équivalente à  $|\sin \psi| \leq |\cos \theta|$ . Ainsi,  $\mathcal{F}f(\boldsymbol{\nu})$  peut être calculée en utilisant une des projections définie par  $\mathbf{z}_r(\theta, \phi)$  avec  $|\theta|$  limité par :

$$\begin{cases} \theta_{max} & \sin \psi > \cos \theta_{max} \\ \frac{\pi}{2} - \psi & \sin \psi \leq \cos \theta_{max} \end{cases} \quad (\text{II.12k})$$

Dans ce cas, le filtre de Colsher correspond à la longueur de la corde rouge sur la Figure II.9, et s'écrit :

$$\begin{aligned} H_C(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{z}_r) &= \frac{|\boldsymbol{\nu}|}{2\pi} & \sin \psi \leq \cos \theta_{max} \\ &= \frac{|\boldsymbol{\nu}|}{4} [\arcsin(\cos \theta_{max} / \sin \psi)]^{-1} & \sin \psi > \cos \theta_{max} \end{aligned} \quad (\text{II.12l})$$

Tous les éléments de la reconstruction FBP 3D ont été ainsi présentés. Notons que la rétro-projection filtrée 3D est linéaire. Par ailleurs, il a été montré que le bruit au centre du scanner avait une variance comparable dans les méthodes de reconstruction 2D et 3D ([Defrise et al., 1990]), démontrant ainsi l'intérêt des acquisitions et reconstructions 3D (sensibilité accrue pour un conditionnement comparable).

## 2.2 Reconstruction 3D et données tronquées

Dans les paragraphes précédents, nous avons supposé l'acquisition de projections complètes dans l'ensemble des directions  $\Omega$ . Nous avons vu que les projections étaient cependant tronquées, ce qui conduit à une variation de sensibilité axiale et angulaire importante dans les données mesurées. Ceci conduit à de sévères artefacts lors de la reconstruction utilisant la rétro-projection filtrée en 3D. Différentes méthodes ont été proposées pour répondre à ce problème.

Tout d'abord, l'algorithme de reprojection 3DRP [Kinahan et Rogers, 1989] permet d'estimer les données manquantes en utilisant les données complètes disponibles. Nous avons vu que pour une reconstruction 2D les données sont complètes : une reconstruction 2D par FBP peut être obtenue sans artefact en ne considérant dans les données 3D que les projections droites ( $\theta = 0$ ). Les données manquantes peuvent ensuite être estimées en projetant l'image dans l'espace des projections. Une reconstruction FBP 3D peut ensuite être effectuée.

Une autre approche consiste à utiliser des méthodes de ré-arrangement de données. Celles-ci permettent d'estimer à partir de l'ensemble des données 3D un jeu de données 2D (pour chaque

coupe transversale), qui sera ensuite utilisé dans une reconstruction FBP 2D. Ces méthodes conduisent à une compression des données, et une accélération de l'étape de reconstruction.

Une de ces méthodes est appelée SSRB pour Single Slice ReBinning, soit algorithme de ré-arrangement en simple coupe. Elle consiste à considérer que les projections dans des plans obliques avec un faible angle  $\theta$  sont assimilables à des projections dans un plan axial droit médian. Nous allons tout d'abord changer les notations. La couronne de détection d'un tomographe étant constituée d'une répétition axiale d'anneaux de détection, les projections  $p(s = x_r, y_r, \phi, \theta)$  sont souvent ré-écrites :  $p(s, \phi, \xi, \Delta r)$ , où  $\Delta r$  correspond à la différence d'anneaux entre les deux détecteurs considérés et  $\xi = \frac{z_1+z_2}{2}$  (voir Figure II.8) est la distance au plan axial droit médian selon  $z$ . Par ailleurs, l'angle maximal  $\theta$  d'ouverture peut être défini par  $\arctan(Z/D)$  où  $Z$  est la dimension axiale du scanner et  $D$  son diamètre. Avec ces nouvelles variables, la méthode SSRB va s'écrire :

$$p_{2D}(s, \phi, \xi) = \frac{1}{2\Delta r_{max}(z)} \sum_{k=-\Delta r_{max}(z)}^{\Delta r_{max}(z)} p(s, \phi, \xi, k) \quad (\text{II.13})$$

où  $\Delta r_{max}(z)$  définit l'angle  $\theta$  maximal de sommation disponible en  $z$ . Cette approximation est d'autant plus raisonnable que l'objet va être proche de l'axe du scanner, et que l'angle maximal d'ouverture du scanner est faible.

La méthode FORE est une méthode de ré-arrangement des données dans l'espace de Fourier. Elle repose sur une relation entre la transformée de Fourier 2D selon  $s$  et  $\phi$  des projections droites et celle des projections obliques :

$$\{\mathcal{F}_{s\phi}p\}(\nu, k, z, \theta) = \int_0^{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} p(s, \phi, z, \theta) e^{-i(k\phi+2\pi s\nu)} d\phi ds \quad (\text{II.14})$$

où  $k$  correspond à l'index azimuthal dans l'espace de Fourier. Cette relation s'écrit :

$$\{\mathcal{F}_{s\phi}p\}(\nu, k, \xi, 0) \approx \{\mathcal{F}_{s\phi}p\}(\nu, k, \xi + k \tan \theta, \theta) \quad (\text{II.15})$$

Cette formule exploite le principe distance-fréquence ([Edholm et al., 1986]) permettant de relier approximativement la transformée  $\{\mathcal{F}_{s\phi}p\}$  à la valeur des points situés sur l'ensemble des LOR à la distance  $t = -k/(2\pi\nu)$  pour les hautes fréquences  $\nu$ ,  $t$  étant la distance mesurée dans la coupe transaxiale le long de la LOR. Pour les basses fréquences où ce principe ne tient plus, l'algorithme SSRB est utilisé. Il existe également des méthodes de ré-échantillonnage exacte, dont nous ne parlerons pas ici.

### 3 Discrétisation de la méthode FBP

L'implémentation numérique de la méthode FBP implique une discrétisation de toutes les opérations présentées dans les paragraphes précédents. Il est à noter que cette discrétisation finale du problème peut conduire à des artefacts, en particulier dans l'étape de filtrage si le filtre

de Colsher est directement échantillonné. Les méthodes de maillage dans l'espace de Fourier illustrent de meilleures techniques de pondération des données, ainsi que nous l'avons vu dans le cas 2D ; le sur-échantillonnage du filtre de reconstruction dans l'espace de Fourier a également été proposé [Stearns et al., 1994]. Enfin, la rétroprojection discrète est implémentée en utilisant des matrices appelés projeteurs que nous allons décrire dans le §2.2 suivant.

#### 4 Conclusion sur les méthodes analytiques présentées

Nous nous sommes intéressés dans cette partie aux deux méthodes de reconstruction analytiques les plus utilisées : la transformée de Radon 2D (§1) et la transformée en rayons X 3D (§2). Ces méthodes nécessitent une précorrection des données (notons cependant qu'il existe également des méthodes analytiques tenant compte de la diffusion Compton [Nguyen et Truong, 2002] dans le modèle) et modélisent l'acquisition des données par la mesure des projections.

Nous avons vu l'expression des transformées inverses de Radon 2D et 3D (§1.3, §2.1.a). Ce sont des opérateurs linéaires. Ces transformées inverses font notamment apparaître des dérivées premières ou secondes des données, montrant le caractère mal posé du problème inverse. Le théorème de la coupe centrale (respectivement §1.4, §2.1.b) a été présenté et a permis de considérer les transformées inverses de Radon 2D et en rayons X 3D comme des opérations successives de filtrage des projections et de reprojektion (§1.6, §2.1.c), qui peuvent être interchangeables (sous condition de séparabilité du filtre en 3D). Il a également permis de dériver des méthodes de reconstruction par maillage de l'espace de Fourier (§1.5).

Ce théorème illustre également la nécessité d'avoir un échantillonnage angulaire et radial régulier. Il a permis d'introduire la notion de fenêtre d'apodisation afin de limiter l'amplification du bruit lié au filtre passe-haut présent dans les transformées de Radon inverses (§1.7).

Nous avons vu que la rétroprojection filtrée 3D 2.1.c permet une meilleure sensibilité, avec un niveau de bruit similaire au cas 2D, et doit donc être préférée. Ses spécificités ont été abordées. Tout d'abord les données doivent satisfaire aux conditions d'Orlov, ce qui proscrit certaines géométries d'acquisition. Ensuite la redondance des données permet le choix du filtre de reconstruction. La minimisation de la norme  $\mathbb{L}_2$  entre les données et la projection de l'image reconstruite conduit au filtre de Colsher, dont nous avons vu l'expression pour une géométrie cylindrique. Enfin la troncature des données implique l'utilisation d'algorithmes de réarrangement des données ou de reprojektion afin d'éviter des reconstructions artefactées.

Nous allons maintenant nous intéresser à une autre classe d'algorithmes de reconstruction : les méthodes de reconstruction algébriques, qui sont moins sensibles à la géométrie du système de détection et autorisent une plus grande flexibilité dans le choix du modèle de l'acquisition.

## II.C Méthodes de reconstruction algébriques

Les méthodes de reconstruction algébriques utilisent le caractère discret des données et reposent sur la discrétisation *a priori* de l'image à reconstruire. Pour utiliser ces méthodes, il faut

d'abord définir une représentation de l'image, modéliser le processus d'acquisition, choisir une fonction de coût et un algorithme permettant sa minimisation. Nous allons maintenant passer en revue chacun de ces éléments.

## 1 Paramétrisation de l'objet $f$

La première étape consiste à discrétiser la fonction continue  $f(\mathbf{r})$ ,  $r \in \mathbb{R}^n$  ( $n = 2$  ou  $n = 3$ ), c'est-à-dire l'approximer par un nombre fini  $p$  de paramètres  $\{f_i\}_{i=1\dots p}$  (que nous appellerons maintenant espace image par extension). Ceci peut être réalisé en utilisant une combinaison linéaire de fonctions de représentation  $b_i(\mathbf{r})$ , représentant une décomposition du champ de vue :

$$f(\mathbf{r}) \approx \sum_{i=1}^p f_i b_i(\mathbf{r}) \quad (\text{II.16})$$

Ces fonctions sont orthornormales si elles vérifient :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} b_i(\mathbf{r}) b_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \delta_{ij} \quad (\text{II.17})$$

où  $\delta_{ij}$  est le  $\delta$  de Kronecker, défini par  $\delta_{nm} = 1$  si  $n=m$ , et  $\delta_{nm} = 0$  sinon. La pondération  $f_i$  est alors souvent obtenue par la formule :

$$f_i = \int_{-\infty}^{+\infty} f(\mathbf{r}) b_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (\text{II.18})$$

permettant ainsi de minimiser la norme de l'erreur de représentation :  $\left\| f(\mathbf{r}) - \sum_{i=1}^p f_i b_i(\mathbf{r}) \right\|$  [Barrett et Myers, 2004].

En pratique, la représentation la plus utilisée en tomographie est le pixel en 2D (pour PICTURE Element, élément d'une image) ou voxel en 3D (pour VOLUMETRIC PIXEL, élément de volume). Un pixel est ainsi défini par :

$$\begin{cases} b_i(x, y) = 1/(\Delta x \Delta y) & \text{si } |x - x_i| < \Delta x/2 \text{ et } |y - y_i| < \Delta y/2 \\ b_i(x, y) = 0 & \text{si } |x - x_i| \geq \Delta x/2 \text{ ou } |y - y_i| \geq \Delta y/2 \end{cases} \quad (\text{II.19})$$

avec  $i = (i_x, i_y)$  le numéro du pixel et  $(x_i = i_x \Delta x, y_i = i_y \Delta y)$  son centre,  $(\Delta x, \Delta y)$  étant la dimension du pixel. Si  $\Delta x = \Delta y$ , on parle de pixel carré. Cette définition peut être généralisée à la dimension supérieure, le voxel étant alors défini comme un parallépipède, ou un cube élémentaire lorsqu'isotrope. Ces représentations ont pour particularité d'être orthogonales, et pour avantage d'être géométriquement simples (elles vont donc pouvoir être efficacement combinées à des modèles géométriques d'acquisition).

Le principal défaut de cette représentation est qu'elle n'est pas limitée en fréquences étant bornée spatialement. Ceci est contradictoire avec le théorème SNK précédemment proposé : il est impossible de recouvrer des fréquences supérieures à la moitié de l'échantillonnage radial (voir 1.7). D'autres fonctions de représentation ont été proposées pour pallier ce problème, notamment :

- les blobs, fonctions à symétrie radiale qui se chevauchent, représentant un compromis entre limitation du support dans le domaine spatial et fréquentiel [Lewitt, 1992] ; ces fonctions présentent un avantage sur les pixels dans l'estimation des valeur à l'intérieur de régions ainsi que dans la détection de régions froides ou chaudes [Matej et al., 1994].
- les pixels naturels, définis à partir des fonctions de réponse dans l'image des différents couples de détecteurs [Buonocore et al., 1981] ; dans ce cas une matrice système (voir paragraphe suivant) définie comme l'aire (ou volume) d'intersection de ces fonctions de réponses permet alors de représenter l'objet en fonction de ce que les mesures permettent de restituer (voir également [Barrett et Myers, 2004]) ; les fonctions de représentation ne sont ainsi plus choisies arbitrairement.

Le choix de la représentation est également lié au choix de la matrice système comme nous pouvons le voir avec les pixels naturels. Au delà des erreurs de représentation, le temps nécessaire pour effectuer une projection va être un critère pratique important, et la représentation par pixels ou voxels est donc généralement adoptée. Intéressons-nous maintenant à la modélisation de la matrice du processus d'acquisition.

## 2 Modélisation de l'acquisition

Il s'agit ici de modéliser l'opérateur permettant le passage des paramètres  $\{f_i\}_{i=1\dots p}$  dans l'espace image à des mesures discrètes dans l'espace des projections, notées  $\{g_i\}_{i=1\dots q}$  : celui-ci prend donc une forme matricielle et est appelé matrice système.

### 2.1 Matrice système

En utilisant les notations précédentes, la matrice système  $\mathbf{H} = \{h_{ij}\}$  peut être obtenue par :

$$g_i = \sum_{j=1}^p f_j \int_{\mathbf{S}_f} h_i(\mathbf{r}) b_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j \quad (\text{II.20})$$

où  $h_i(r)$  est la fonction de réponse de l'élément de mesure  $i$  (LOR ou bin) à une impulsion localisée en  $r$ .  $h_{ij}$  représente ainsi la contribution de la fonction de représentation  $b_j$  (par exemple du voxel  $j$ ) à la mesure  $i$ . La matrice  $\mathbf{H}$  est ainsi de taille importante, produit du nombre d'élément de mesures (LOR ou bin) par le nombre de paramètres de représentation, et elle comporte de nombreuses valeurs faibles (la probabilité de détection dans une LOR de photons provenant d'un voxel éloigné de la LOR est faible).

La connaissance de la matrice  $\mathbf{H}$  correspond au problème d'identification du système mentionné dans le §II.A. Tous les phénomènes intervenant lors de l'acquisition (décrits dans le §I.3.2.e), depuis l'émission du positron jusqu'à la détection en coïncidence des photons, peuvent être intégrés à  $\mathbf{H}$ . Notons cependant qu' $\mathbf{H}$  dépendrait alors de l'objet imagé (en particulier à cause des propriétés différentes de diffusion dans les tissus), ce qui vient compliquer son estimation.

Plusieurs approches pour estimer  $\mathbf{H}$  peuvent être envisagées :

- une approche analytique si les fonctions de réponse  $h_i$  peuvent être modélisées ;

- une mesure expérimentale directe des fonctions de réponse : une source quasi-ponctuelle peut ainsi être placée à une position précise du champ de vue, correspondant à  $b_i(\mathbf{r})$  ;
- une simulation Monte-Carlo de la matrice système (par exemple [Veklerov et al., 1988], [Rafecas et al., 2001], ou [Lazaro et al., 2005] en SPECT).

La première approche est rendue difficile par la multiplicité des phénomènes intervenant lors de l'acquisition. La seconde approche nécessite un positionnement précis, une source de géométrie bien connue, et requiert une mesure longue pour ne pas être bruitée. Enfin la dernière approche impose a priori une validation complète du logiciel Monte-Carlo pour le scanner utilisé, et nécessite en pratique une nouvelle simulation pour chaque patient puisque la matrice dépend de la carte d'atténuation.

Plutôt que d'estimer chaque élément de  $\mathbf{H}$ , cette matrice est factorisée afin de limiter le nombre de paramètres à estimer, ce qui permet également une amélioration la robustesse des estimations. Ainsi, la factorisation suivante a été proposée [Mumcuoglu et al., 1996a] :

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_{sens} \cdot \mathbf{H}_{atten} \cdot \mathbf{H}_{rés} \cdot \mathbf{H}_{geom} \quad (\text{II.21})$$

avec

$\mathbf{H}_{sens}$  est une matrice diagonale correspondant à l'estimation de la sensibilité des couples de détecteurs (§I.3.2.e),

$\mathbf{H}_{atten}$  une matrice diagonale tenant compte de l'atténuation des photons le long de la LOR (§I.3.2.e), aussi appelée matrice d'atténuation

$\mathbf{H}_{rés}$  décrivant l'ensemble des phénomènes jouant sur la résolution du détecteur (§I.3.2.f) que nous détaillerons plus tard dans le chapitre III

$\mathbf{H}_{geom}$  une matrice tenant compte des facteurs géométriques liés à la détection (liés à l'angle solide).

Nous verrons dans le chapitre suivant que les matrices  $\mathbf{H}_{sens}$ ,  $\mathbf{H}_{atten}$  et  $\mathbf{H}_{rés}$  seront généralement estimées à partir de données expérimentales. En revanche, la matrice  $\mathbf{H}_{geom}$  est une matrice qui peut être calculée analytiquement, ou qui est choisie de façon à effectuer une projection rapide. L'étape de projection est en effet souvent le facteur dominant le temps de reconstruction dans les approches itératives, particulièrement lorsque la reconstruction est effectuée événement par événement, en mode-liste. Cette matrice est appelée projeteur (elle permet de passer de l'espace image à l'espace des projections en l'absence de phénomènes venant perturber la mesure). Nous allons maintenant nous intéresser à quelques projeteurs que nous utiliserons dans le chapitre suivant.

## 2.2 Projeteurs

Le projeteur va être choisi en fonction de sa fidélité au processus physique sous-jacent et de l'efficacité de son implémentation numérique. Ce dernier critère va dépendre également du choix des fonctions de représentation : nous supposons ici que les voxels ont été adoptés. Notons tout d'abord que le transposé du projeteur, appelé rétroprojeteur implémente la rétro-projection.

Seuls quelques projeteurs couramment utilisés vont ici être rapidement décrits.

Le projecteur le plus exact qui a été développé en TEP est le projecteur utilisant l'angle solide que forment les couples de détecteurs vus depuis le voxel ([Vandenberghe et al., 2002], [Qi et al., 1998b]). Cependant il nécessite des opérations coûteuses en temps et reste donc peu utilisé.

On considère plutôt deux types de projecteurs : les projecteurs dits "ray driven" où la position spatiale de la LOR dans la grille voxelisée permet d'obtenir une valeur pour la projection ou la rétroprojection après interpolation dans cette grille ; et les méthodes dites "pixel driven" où le centre du voxel considéré est projeté dans l'espace des projections, puis une valeur pour la projection ou rétroprojection est obtenue par interpolation dans cet espace.

Parmi les techniques "ray-driven", l'un des projecteurs les plus simples géométriquement est le projecteur utilisant la longueur d'intersection de la LOR  $i$  avec le pixel  $j$  pour modéliser la valeur de  $\{\mathbf{H}_{\text{géom}}\}_{ij}$ . C'est le modèle qui correspond à la transformée de Radon en 2D ou à la transformée en rayons X en 3D dans un espace discrétisé où la valeur dans un pixel est constante. Siddon [Siddon, 1985] a développé un algorithme permettant de calculer rapidement les valeurs de la colonne  $\mathbf{H}_i$ , en utilisant ce modèle. Cet algorithme sera utilisé dans nos développements des chapitres III et IV.

Le projecteur de Joseph est également un projecteur "ray-driven" [Joseph, 1982]. Le calcul commence par la détermination de la direction cartésienne de plus grande variation entre les détecteurs (utilisant le maximum de la norme  $\mathbb{L}_1$  selon chaque direction). Pour chaque intersection de la LOR avec les plans de la grille orthogonaux à cette direction, on lui attribue une valeur obtenue par interpolation bilinéaire avec les valeurs des 4 voxels de ce plan les plus proches.

Pour les techniques "pixel-driven", citons simplement le projecteur par interpolation bilinéaire sur les coordonnées radiales et axiales selon les axes  $x_r$  et  $y_r$  définis dans la Figure II.8 qui est couramment utilisé.

### 3 Méthodes algébriques déterministes

Ces deux premières modélisations indiquent qu'en absence de bruit, le problème de la reconstruction tomographique revient à estimer  $\{f_j\}_{j=1\dots p}$  connaissant  $\{g_i = \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j\}_{i=1\dots q}$ . Ce problème semble donc pouvoir être résolu par une "inversion" matricielle, c'est-à-dire en essayant de résoudre  $q$  équations avec  $p$  inconnues. Si on considère les paramètres et les mesures comme des vecteurs, ce problème s'écrit également en notation matricielle :

$$\mathbf{g} = \mathbf{H}\mathbf{f} \quad (\text{II.22a})$$

Le problème direct est en réalité plutôt modélisé par  $g_i = h_{ij} f_j + \epsilon_i$  avec  $\epsilon_i$  correspondant à la variation induite par le bruit autour de la valeur moyenne  $h_{ij} f_j$  dans la mesure  $i$  ; en notation vectorielle :

$$\mathbf{g} = \mathbf{H}\mathbf{f} + \boldsymbol{\epsilon} \quad (\text{II.22b})$$

### 3.1 Choix de la fonction de coût

En acquisition TEP 3D, le vecteur des mesures  $\mathbf{g}$  est de taille plus importante que le vecteur des inconnues  $\mathbf{f}$  ( $q > p$ ) (en TEP 2D,  $q \approx p$ ). Le problème est alors surdéterminé et en présence de bruit, il n'y a *a priori* plus de solution possible. Une estimation de la solution va alors être obtenue en minimisant une distance  $\Delta$  choisie entre  $\mathbf{g}$  et  $\mathbf{H}\mathbf{f}$ . L'approche classique consiste à choisir de minimiser la fonction de coût  $Q(\mathbf{f})$  correspondant à la distance euclidienne :

$$Q(\mathbf{f}) = \Delta(\mathbf{g}, \mathbf{H}\mathbf{f}) = \|\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}\|^2 \quad (\text{II.23a})$$

et est donc pour cela appelée approche "moindres carrés". La solution des moindres carrés est alors :

$$\hat{\mathbf{f}}_{\text{MC}} = \arg \min_{\mathbf{f}} \{\|\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}\|^2\} \quad (\text{II.23b})$$

Notons que la stabilité de la solution  $\hat{\mathbf{f}}_{\text{MC}}$  (3<sup>ème</sup> condition de Hadamard) va dépendre des propriétés de  $\mathbf{H}$  (en particulier plus le rapport entre la valeur propre maximale et minimale de  $\mathbf{H}^t\mathbf{H}$  est faible, plus la solution est stable ; on parle alors de matrice bien conditionnée). Il reste maintenant à trouver la solution moindre carrés.

### 3.2 Solution inverse généralisée

La solution de l'équation (II.23b) semble pouvoir être obtenue en dérivant l'équation (II.23a) :

$$\nabla_{\mathbf{f}} \Delta_1(\mathbf{g}, \mathbf{H}\mathbf{f}) = -2\mathbf{H}^t(\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}) = 0 \quad (\text{II.24a})$$

Supposons tout d'abord que  $\text{rang}\{\mathbf{H}\} = p$ , c'est-à-dire que  $\mathbf{H}$  est injectif. Alors en particulier la matrice  $\mathbf{H}^t\mathbf{H}$  est inversible, et il existe une unique solution de (II.24a) :

$$\hat{\mathbf{f}}_{\text{MC}} = (\mathbf{H}^t\mathbf{H})^{-1} \mathbf{H}^t\mathbf{g} \quad (\text{II.24b})$$

Si  $R = \text{rang}\{\mathbf{H}\} < p$ , alors la solution  $\hat{\mathbf{f}}_{\text{MC}}$  n'est plus unique. Le gradient dans l'équation (II.24a) fait apparaître le problème associé au problème (II.23b) :

$$\mathbf{H}^t\mathbf{H}\mathbf{f} = \mathbf{H}^t\mathbf{g} \quad (\text{II.24c})$$

L'approche usuellement adoptée consiste à trouver la solution de cette équation de norme minimale, appelée inverse généralisée et notée  $\mathbf{f}^+$ .  $\mathbf{f}^+$  est reliée à  $\mathbf{g}$  par la matrice inverse généralisée  $\mathbf{H}^+$  :

$$\mathbf{f}^+ = \mathbf{H}^+\mathbf{g} \quad (\text{II.24d})$$

Dans le cas où  $R = p$ , la matrice inverse généralisée est :  $\mathbf{H}^+ = (\mathbf{H}^t\mathbf{H})^{-1} \mathbf{H}^t$  et l'inverse généralisée est la solution  $\hat{\mathbf{f}}_{\text{MC}}$ .

Dans le cas contraire, la solution  $\mathbf{f}^+$  peut être obtenue par décomposition de  $\mathbf{H}$  en valeurs singulières.



Si on appelle  $\{\lambda_i^2\}_{i=1\dots R}$  les valeurs propres de  $\mathbf{H}^t\mathbf{H}$  (positives) et  $\{v_i\}_{i=1\dots R}$  ses vecteurs propres de dimension  $p$ , ainsi que  $\{u_i\}_{i=1\dots R}$  les vecteurs propres de dimension  $q$  de  $\mathbf{H}\mathbf{H}^t$ , alors :

$$\mathbf{H} = \mathbf{U}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^t \quad (\text{II.24e})$$

où  $\mathbf{U}$  est une matrice de taille  $q \times R$  telle que  $\mathbf{U}_{.i} = \mathbf{u}_i$ ,  $\mathbf{V}$  une matrice  $p \times R$  telle que  $\mathbf{V}_{.i} = \mathbf{v}_i$  et  $\mathbf{\Lambda}$  la matrice diagonale des  $R$  valeurs propres, chaque matrice étant ordonnée de telle sorte que  $\lambda_i \geq \lambda_{i+1}$ . L'inverse généralisée est alors donnée par :

$$\mathbf{H}^+ = \mathbf{V}\mathbf{\Lambda}^+\mathbf{U}^t \quad (\text{II.24f})$$

avec :

$$\mathbf{\Lambda}^+ = \text{diag} \{ \lambda_i^+ \}, \quad \begin{cases} \lambda_i^+ = 1/\lambda_i & \text{si } \lambda_i \neq 0 \\ \lambda_i^+ = 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{II.24g})$$

Notons cependant que si  $H$  est mal conditionnée, des solutions approchées plus stables peuvent être définies en tronquant la décomposition en valeurs singulières, c'est-à-dire en mettant à zéro les  $\lambda_i$  trop faibles, responsables de ces instabilités.

### 3.3 Algorithmique

Notons qu'en pratique la solution de l'équation (II.23b) est plutôt obtenue par des méthodes itératives : à partir d'une initialisation  $\mathbf{f}_0$ , la solution est approchée par une fonction  $\mathbf{f}^{(k)}$  à l'itération  $k$  de sorte que  $\lim_{k \rightarrow +\infty} \mathbf{f}^{(k)} = \mathbf{f}^+$ . Ceci peut-être obtenu en utilisant par exemple un algorithme par descente de gradient à partir d'une initialisation  $\mathbf{f}^{(0)}$  :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \mathbf{f}^{(k)} + \gamma [\mathbf{H}^t(\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}^{(k)})] \quad (\text{II.25a})$$

avec  $\gamma$ , paramètre de relaxation choisi de sorte que l'algorithme converge ; celui-ci peut être vu comme un facteur pondérant le pas dans la direction du gradient, et peut être calculé à chaque itération pour minimiser la fonction de coût (II.23a) (c'est la méthode de recherche linéaire). L'algorithme ainsi décrit est l'algorithme de Landweber [Landweber, 1951]. Notons que le choix d'une fonction convexe pour  $\Delta$  (par exemple quadratique comme dans (II.23a)) permet de garantir l'existence d'un unique minimum, et que l'algorithme par descente de gradient convergera vers cette seule solution (en cas de convergence).

Une des méthodes les plus utilisées en tomographie est la méthode ART (pour Algebraic Reconstruction Technique, technique de reconstruction algébrique) [Gordon et al., 1970]. Dans cette méthode, on considère la solution  $f$  comme appartenant à un espace à  $p$  dimensions. Dans cet espace chacune des  $q$  équations dans (II.22a) définit un hyperplan. À chaque itération, l'estimé va donc être projetée orthogonalement sur un nouvel hyperplan par la formule :

$$\begin{cases} \mathbf{f}^{(0)} = 0 \\ \mathbf{f}^{(n+1)} = \mathbf{f}^{(n)} + \gamma \frac{g_i - \langle \mathbf{H}_{i.}, \mathbf{f}^{(n)} \rangle}{\langle \mathbf{H}_{i.}, \mathbf{H}_{i.} \rangle} \mathbf{H}_{i.} \end{cases} \quad (\text{II.25b})$$

ou élément par élément :

$$\begin{cases} \forall j, f_j^{(0)} = 0 \\ \forall j, f_j^{(n+1)} = f_j^{(n)} + \gamma \frac{g_i - \sum_{j'=1}^p h_{ij'} f_{j'}^{(n)}}{\sum_{j'=1}^p h_{ij'} h_{ij'}} h_{ij} \end{cases} \quad (\text{II.25c})$$

À chaque itération une seule ligne de  $\mathbf{H}$  (un hyperplan) est utilisée. Cette opération va être effectuée jusqu'à ce que les  $q$  lignes aient été utilisées, définissant ainsi un cycle. Cette méthode permet d'atteindre rapidement une "solution" oscillant au cours d'un cycle, sa convergence étant garantie si le paramètre  $\gamma$  est compris entre 0 et 2 [Grangeat, 2002]. Notons que changer l'ordre d'utilisation des lignes de  $\mathbf{H}$  peut permettre d'accélérer la convergence si les projections successives sont bien séparées : ceci évite les corrélations entre l'information apportée par deux mesures proches spatialement [Ramakrishnan et al., 1979]. Par ailleurs, cet algorithme est instable en présence de bruit, celui-ci augmentant dans les images reconstruites au fur et à mesure des itérations. Dans ce cas le bruit peut être limité par exemple en stoppant l'algorithme avant complète convergence, au prix d'une solution "basses-fréquences".

L'algorithme SIRT (pour Simultaneous Iterative Reconstruction Technique, technique de reconstruction itérative simultanée) est une variante de l'algorithme ART permettant en particulier de limiter les cycles à l'intérieur des itérations au prix d'une convergence plus lente : chaque voxel est mis à jour lorsque toutes les mesures auxquelles il contribue ont été utilisées, à la fin du cycle.

$$\begin{cases} \mathbf{f}^{(0)} = 0 \\ \mathbf{f}^{(n+1)} = \mathbf{f}^{(n)} + \gamma \mathbf{H}^t \frac{\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}^{(n)}}{\mathbf{H}^t \mathbf{H} \mathbf{1}_p} \end{cases} \quad (\text{II.25d})$$

avec  $\mathbf{1}_p$  vecteur de dimensions  $p$  contenant des 1 et la division étant effectuée terme à terme avec cette notation ; élément par élément ceci revient à :

$$\begin{cases} \forall j, f_j^{(0)} = 0 \\ \forall j, f_j^{(n+1)} = f_j^{(n)} + \gamma \sum_{i=1}^q \frac{g_i - \sum_{j'=1}^p h_{ij'} f_{j'}^{(n)}}{\sum_{j'=1}^p h_{ij'} h_{ij'}} h_{ij} \end{cases} \quad (\text{II.25e})$$

Cet algorithme converge si  $\max |1 - \gamma \lambda_i| < 1$  avec  $\lambda_i$  valeurs propres de la matrice  $\text{diag}(\frac{1}{\mathbf{H}^t \mathbf{H} \mathbf{1}_p}) \mathbf{H}^t \mathbf{H}$  [Grangeat, 2002]. Ces deux algorithmes peuvent être vus comme des algorithmes à descente de gradients comme décrit par II.25a. Ils peuvent intégrer une contrainte de positivité en mettant à zéro les voxels négatifs après chaque itération.

### 3.4 Régularisation

La régularisation consiste à transformer un problème mal posé en problème bien posé, c'est-à-dire d'assurer l'existence d'une unique solution et d'assurer sa stabilité vis à vis des erreurs sur les mesures (cf. §II.A). L'opération de troncature des valeurs propres peut ainsi être considérée comme une régularisation. Une autre forme de régularisation consiste à définir un *a priori* sur les données, de sorte qu'à l'équation (II.23a) soit ajouté un terme de pénalisation :

$$Q_\lambda(\mathbf{f}) = \Delta_1(\mathbf{g}, \mathbf{H}\mathbf{f}) + \lambda\Omega(\mathbf{f}) = \|\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}\|^2 + \lambda\Omega(\mathbf{f}) \quad (\text{II.26a})$$

puis

$$\hat{\mathbf{f}}_\lambda = \arg \min_{\mathbf{f}} Q_\lambda(\mathbf{f}) \quad (\text{II.26b})$$

avec  $\lambda$  paramètre libre permettant de pondérer le poids accordé au terme d'attache aux données  $\Delta_1$  par rapport à l'*a priori*. En particulier si  $\lambda = 0$  alors la solution est  $\hat{\mathbf{f}}_{\text{MC}}$ , et si  $\lambda \rightarrow \infty$  alors elle tend vers une solution  $\hat{\mathbf{f}}_\infty$  qui correspond à l'*a priori*. Notons que l'équation (II.26a) peut alors s'écrire :

$$Q_\lambda(\mathbf{f}) = \Delta_1(\mathbf{g}, \mathbf{H}\mathbf{f}) + \lambda\Delta_2(\mathbf{f}, \mathbf{f}_\infty) \quad (\text{II.26c})$$

et qu'en particulier si  $\Delta_1$  et  $\Delta_2$  sont quadratiques, alors la solution peut être déterminée analytiquement (on parle de régularisation de Tikhonov).

La norme euclidienne  $\|\mathbf{f}\|^2$  et les contraintes de douceur définis par la matrice  $\mathbf{D}$  de dérivation :  $\|\mathbf{D}\mathbf{f}\|^2$  sont souvent utilisés pour  $\Omega(\mathbf{f})$ . Ces deux *a priori* quadratiques aboutissent aux solutions suivantes :

$$\hat{\mathbf{f}}_\lambda = (\mathbf{H}^t\mathbf{H} + \lambda\mathbf{I})^{-1} \mathbf{H}^t\mathbf{g} \quad (\text{II.26d})$$

et

$$\hat{\mathbf{f}}_\lambda = (\mathbf{H}^t\mathbf{H} + \lambda\mathbf{D}^t\mathbf{D})^{-1} \mathbf{H}^t\mathbf{g} \quad (\text{II.26e})$$

Des algorithmes de descente de gradients peuvent également être utilisés pour l'inversion du système. La première solution peut être vue comme une augmentation des valeurs propres de  $\mathbf{H}^t\mathbf{H}$ , réduisant ainsi le rapport de ses valeurs propres maximales et minimales.

Enfin un critère de positivité peut être également introduit dans ces approches en utilisant pour *a priori* :  $\Omega(\mathbf{f}) = -\sum_{j=1}^p f_j \log f_j$  (cas particulier de la méthode de maximum d'entropie avec un prior constant, [Byrne, 1993]).

### 3.5 Conclusion sur les méthodes algébriques

Nous avons vu dans cette partie que le problème direct en tomographie pouvait s'écrire sous forme matricielle. Le problème inverse de reconstruction peut alors être considéré comme "l'inversion" de ce système ou plutôt comme une minimisation d'une fonction de coût (§3.1). L'approche couramment utilisée consiste à prendre la solution des moindres carrés de norme minimale, appelée inverse généralisée (§3.2). Nous avons vu que dans le cas où  $\mathbf{H}^t\mathbf{H}$  était non singulière, cette solution était explicite. Dans le cas contraire, l'inverse généralisée peut être construite à travers une décomposition en valeurs singulières. Bien que cette approche ait déjà

été adoptée en TEP (par exemple [Selivanov et Lecomte, 2000]), des algorithmes itératifs (§3.3) tels les algorithmes de descente de gradient sont préférés à cause des dimensions de la matrice système. Ces algorithmes, dans le cas d'une fonction de coût convexe, peuvent converger vers une unique solution. Ces méthodes souffrent cependant du caractère mal posé du problème, conduisant à des solutions instables en présence de bruit. La régularisation (§3.4), utilisant des *a priori* telle que la norme euclidienne ou en tronquant la décomposition en valeurs singulières, peut permettre de transformer le problème inverse en problème bien posé, améliorant ainsi la stabilité de la solution.

Les distances dans la fonction de coût avec ou sans pénalisation ont été choisies jusqu'à présent sans s'intéresser aux propriétés des données et de l'objet recherché, de façon à permettre la résolution du problème inverse. Nous allons maintenant voir que ce choix peut être interprété en se plaçant dans un cadre statistique.

#### 4 Méthodes statistiques

Nous avons vu précédemment que le problème pouvait être modélisé par l'équation (II.22b) :

$$\mathbf{g} = \mathbf{H}\mathbf{f} + \epsilon$$

sans toutefois préciser la structure du bruit  $\epsilon$ , et sans en tenir compte dans le choix de la fonction de coût à minimiser.

Les méthodes statistiques consistent à garder cette description discrète, et à prendre en compte la nature aléatoire des données. Nous avons ainsi vu dans le chapitre précédent (§I.3.2.f) que les données mesurées en TEP pouvaient être modélisées comme des variables aléatoires indépendantes suivant des lois de Poisson. L'approche bayésienne va permettre d'utiliser cette information.

Supposons que  $\mathcal{H}$  soit connu, et que  $\mathbf{f}$  et  $\mathbf{g}$  soient des variables aléatoires. Il est possible de tenir compte de connaissances *a priori* sur  $\mathbf{f}$  :  $\Pr(\mathbf{f})$ . Par ailleurs, la loi de probabilité  $\Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f})$  peut être dérivée de  $\mathcal{H}$  et d'un modèle de bruit, reliant les variables aléatoires mesurées et recherchées. La règle de Bayes permet alors de définir la loi *a posteriori*  $\Pr(\mathbf{f}|\mathbf{g})$  :

$$\Pr(\mathbf{f}|\mathbf{g}) = \frac{\Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f}) \Pr(\mathbf{f})}{\Pr(\mathbf{g})} \quad (\text{II.27a})$$

avec

$$\Pr(\mathbf{g}) = \int \Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f}) \Pr(\mathbf{f}) d\mathbf{f}$$

À partir de cette loi *a posteriori*, il est possible d'obtenir de nombreuses informations sur  $\mathbf{f}$ , par exemple sa moyenne *a posteriori* :

$$\mathbb{E}\{\mathbf{f}\} = \int \mathbf{f} \Pr(\mathbf{f}|\mathbf{g}) d\mathbf{f} \quad (\text{II.27b})$$

En pratique, la loi *a posteriori* est traitée de façon plus simple, évitant la manipulation de densité de probabilités, en utilisant le mode de la loi *a posteriori* pour trouver une solution  $\mathbf{f}$  au problème de la reconstruction tomographique.

#### 4.1 Maximum de vraisemblance

En absence d'*a priori* sur  $\mathbf{f}$  (toutes les solutions sont *a priori* équiprobables), l'équation (II.27a) devient

$$\Pr(\mathbf{f}|\mathbf{g}) \propto \Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f}) \quad (\text{II.28a})$$

faisant apparaître la fonction de vraisemblance de  $\mathbf{f}$ , notée  $\mathbf{V}$  :

$$\mathbf{V}(\mathbf{f}) = \Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f}) \quad (\text{II.28b})$$

que nous pouvons exprimer, connaissant  $\mathcal{H}$  et le modèle de bruit.

La méthode du maximum de vraisemblance (MV ou ML pour Maximum Likelihood) consiste à estimer les paramètres  $\hat{\mathbf{f}}_{MV}$  permettant de maximiser  $\mathbf{V}$ . Pour des lois de type exponentiel comme en TEP, il est plus pratique de chercher à maximiser la log-vraisemblance  $\mathbf{LV}$ . Nous allons maintenant dériver l'expression de la log-vraisemblance lorsque les données suivent des lois gaussiennes ou de Poisson, cas que nous rencontrerons dans les chapitres suivants. Nous parlerons ensuite d'un algorithme susceptible de maximiser la vraisemblance, l'algorithme de maximisation de l'espérance (EM, pour Expectation Maximization).

##### 4.1.a Vraisemblance dans le cas de lois normales

L'hypothèse de normalité est le choix effectué souvent par défaut, lorsqu'on ne peut exclure que la loi statistique reliant mesures et paramètres soit une loi normale. Notons également que lorsque des précorrections sont appliquées (à part s'il s'agit uniquement d'une correction des fortuits, voir dans le paragraphe suivant) aux données acquises en TEP, un algorithme de ce type est alors souvent utilisé car on perd le caractère poissonien des données.

Considérons le bruit additif  $\{\epsilon_i\}$  comme des variables aléatoires, indépendantes et identiquement distribuées, suivant des distributions gaussiennes centrée de variances  $\{\sigma_\epsilon^2\}$ . Les mesures sont elles-mêmes indépendantes et on obtient :

$$\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\epsilon^2) \quad (\text{II.29a})$$

ou vectoriellement :

$$\boldsymbol{\epsilon} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_\epsilon^2 \mathbf{I}) \quad (\text{II.29b})$$

$\mathbf{V}(\mathbf{f})$  devient alors :

$$\begin{aligned} \Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f}) &= \prod_{i=1}^q \Pr(g_i|\mathbf{f}) \\ &\propto \prod_{i=1}^q e^{-\frac{1}{2\sigma_\epsilon^2} \left(g_i - \sum_j h_{ij} f_j\right)^2} = e^{-\frac{1}{2\sigma_\epsilon^2} \sum_{i=1}^q \left(g_i - \sum_j h_{ij} f_j\right)^2} \end{aligned} \quad (\text{II.29c})$$

ou écrit sous forme matricielle :

$$\Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f}) \propto e^{-\frac{1}{2\sigma_\epsilon^2}(\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f})^t(\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f})} \quad (\text{II.29d})$$

Notons que plus généralement :

$$\mathbf{g}|\mathbf{f} \sim \mathcal{N}(\mathbf{H}\mathbf{f}, \sigma_\epsilon \mathbf{I}) \quad (\text{II.29e})$$

L'expression de la log-vraisemblance est alors :

$$\mathbf{LV}(\mathbf{f}) \propto -\frac{1}{2\sigma_\epsilon^2} \|\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}\|^2 \quad (\text{II.29f})$$

et le maximum de vraisemblance est donné par :

$$\mathbf{f}_{MV} = \arg \min_{\mathbf{f}} \|\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}\|^2 = \mathbf{f}_{MC} \quad (\text{II.29g})$$

Dans ce cas nous obtenons la solution des moindres carrés vue précédemment. En suivant cette dérivation, il est possible d'obtenir un résultat plus général si on suppose le bruit non identiquement distribué : en utilisant l'équation (II.29c), on s'aperçoit que la somme des carrés va alors être pondérée par l'inverse de la variance. La solution de maximum de vraisemblance correspondra alors à la solution des moindres carrés pondérés (MCP, ou WLS pour Weighted Least Squares) par l'inverse des variances  $\mathbf{w}$  :

$$\mathbf{f}_{MV} = \arg \min_{\mathbf{f}} \|\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}\|_{\mathbf{w}}^2 = \mathbf{f}_{MCP} \quad (\text{II.29h})$$

avec  $\|\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}\|_{\mathbf{w}}^2 = \sum_{i=1}^q w_i (g_i - \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j)^2$ .

#### 4.1.b Vraisemblance dans le cas de lois de Poisson

Ce cas peut s'appliquer à la TEP comme nous l'avons vu précédemment. Au modèle précédemment défini de  $\Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f})$  la valeur moyenne des fortuits  $\bar{r}$  et des diffusés  $\bar{s}$  pour chaque mesure est ajoutée. L'espérance de  $g_i$  peut alors s'écrire :

$$\bar{g}_i = \sum_j h_{ij} f_j + \bar{r}_i + \bar{s}_i \quad (\text{II.30a})$$

Cette méthode est appelée "ordinary Poisson" (OP) parce qu'elle conserve la nature poissonnienne des données en n'utilisant pas de précorrections mais plutôt en intégrant leur contribution moyenne dans le modèle d'acquisition des données. Lorsqu'uniquement une précorrection des fortuits a été effectuée, un modèle appelé "Shifted-Poisson" peut aussi être appliqué [Yavuz et Fessler, 2000] : ce modèle suppose que la fonction  $\mathbf{g} + 2\bar{r}$  suit une loi de Poisson si  $\mathbf{g}$  correspond aux données soustraites des fortuits estimés (par exemple événements retardés).

Dans le cas OP la vraisemblance s'écrit :

$$\mathbf{V}(\mathbf{f}) = \prod_{i=1}^q \Pr(g_i | \mathbf{f}) = \prod_{i=1}^q \frac{\bar{g}_i^{g_i}}{g_i!} e^{-\bar{g}_i} \quad (\text{II.30b})$$

La log-vraisemblance devient alors :

$$\mathbf{LV}(\mathbf{f}) = \sum_{i=1}^q g_i \log \bar{g}_i - \log g_i! - \bar{g}_i \quad (\text{II.30c})$$

et le maximum de vraisemblance va alors être obtenu pour

$$\mathbf{f}_{MV} = \arg \max_{\mathbf{f}} \sum_{i=1}^q g_i \log \bar{g}_i - \bar{g}_i \quad (\text{II.30d})$$

#### 4.1.c Algorithme EM

Nous avons déjà vu quelques algorithmes par descente de gradient permettant de résoudre les moindres carrés qui pourraient être utilisées pour résoudre l'équation (II.30c). Nous allons cependant nous intéresser ici à l'algorithme EM, utilisé pour calculer le maximum de vraisemblance en présence de données incomplètes : on parle d'algorithme EM-ML (pour Expectation Maximization of Maximum Likelihood, maximisation de l'espérance pour obtenir le maximum de vraisemblance).

##### Expression de l'algorithme EM

L'algorithme EM est un algorithme itératif qui peut être utilisé pour estimer le maximum de vraisemblance. Il est dérivé dans le cadre de données suivant des lois de Poisson dans l'**annexe B**. L'évolution de l'estimé de  $\mathbf{f}$  au cours des itérations est donné par :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{H}^t \mathbf{1}_q} \mathbf{H}^t \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{H} \mathbf{f}^{(k)} + \bar{\mathbf{r}} + \bar{\mathbf{s}}} \quad (\text{II.31})$$

Notons que l'algorithme EM peut se ré-écrire dans ce cas sous forme de descente de gradient (voir **B**). Un exemple de reconstruction utilisation cet algorithme est donné dans la **Figure II.10**.

L'algorithme EM correspondant aux lois gaussiennes est l'algorithme ISRA (Image Space Reconstruction Algorithm, algorithme de reconstruction dans l'espace image). Son expression est dérivée dans la première partie de l'annexe **C**. Nous avons dans notre travail utilisé un autre algorithme décrit dans la seconde partie de cette annexe, proposé par [Stearns et Fessler, 2002]. Son expression est la suivante :

$$f_j^{(k+1)} = \left[ f_j^{(k)} + \frac{1}{k+1} \frac{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i (g_i - \sum_{j'=1}^p h_{ij'} f_{j'}^{(k)})}{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i \sum_{j'=1}^p h_{ij'}} \right]_+ \quad (\text{II.32})$$

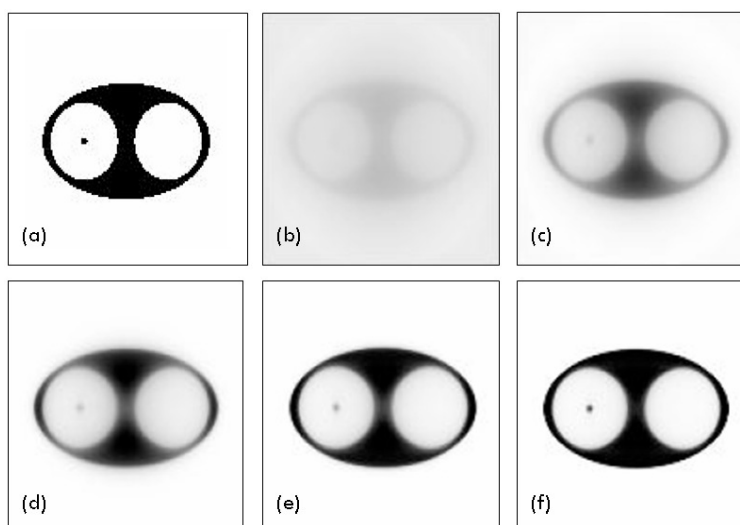


FIG. II.10 – Exemple de reconstruction par l’algorithme MLEM. La distribution d’activité simulée (a) est reconstruite avec 1, 4, 8, 16 et 32 itérations (b-f).

avec un paramètre de relaxation  $\frac{1}{k+1}$  qui permet de diminuer la taille des cycles au cours des itérations (voir §4.1.c).

#### Propriétés de l’algorithme EM

Les propriétés de l’algorithme EM lorsque les données suivent des lois de Poisson en font l’un des algorithmes les plus utilisés en TEP pour la maximisation de la vraisemblance. En voici les principales, incluant certains désavantages :

- il peut respecter la contrainte de positivité : comme nous pouvons le voir dans les annexes **B** et **C**, l’algorithme EM est un algorithme multiplicatif avec un facteur multiplicatif positif si bien que si l’estimée de départ est positive, les estimées à toutes les itérations suivantes seront positives ;

- il conserve la valeur totale mesurée dans le sinogramme :  $\sum_{\substack{i=1 \dots p \\ j=1 \dots q}} h_{ij} f_j^{(k)} = \sum_{i=1}^q g_i$  ; si la

matrice **H** est normalisée ( $\sum_{i=1}^q h_{ij} = 1$ ), alors  $\sum_{j=1}^p f_j^{(k)} = \sum_{i=1}^q g_i$

- cet algorithme converge vers le MV sous certaines conditions données dans l’annexe **B**
- cet algorithme est lent, en particulier dans les structures froides (voxels proches de zéro), comme traité dans l’annexe **C**
- c’est un algorithme non-linéaire.

Nous allons maintenant nous intéresser aux techniques permettant d’accélérer cet algorithme.

#### Accélération de l’algorithme EM par l’utilisation de sous-ensembles ordonnés

Chaque itération de l’algorithme EM est composée d’une étape de projection puis de rétroprojection, et est donc comparable en temps de calcul à une reconstruction de type FBP.



Par ailleurs, des dizaines d'itérations sont nécessaires pour atteindre une solution satisfaisante à partir d'une image lisse. Une reconstruction avec l'algorithme EM représente donc un coût en temps de calcul important, particulièrement pour un examen dynamique lorsqu'une dizaine d'intervalles de temps sont reconstruits de manière indépendante. Il est donc nécessaire de trouver une solution pour accélérer cet algorithme.

La méthode la plus utilisée est la méthode des sous-ensembles ordonnés ou OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization), proposée par Hudson et Larkin [Hudson et Larkin, 1994], s'inspirant des techniques algébriques. Elle consiste à décomposer chaque itération  $k$  de l'algorithme MLEM en sous-itérations séquentielles  $s$  avec  $s = 1 \cdots S$  pendant lesquelles uniquement un sous-ensemble des données mesurées  $I_s$  est utilisé pour obtenir une image  $f_j^{(k,s)}$ . Lorsque les  $S$  sous-ensembles ont été utilisés, une nouvelle itération est entamée en ré-utilisant le premier sous-ensemble :  $f_j^{(k,S)} = f_j^{(k+1,1)}$ . Originellement, cette division des données en sous-ensemble était effectuée selon les projections : pour chaque sous-itération, on traite un ensemble restreint d'angles de projections. Elle reposait sur l'idée intuitive qu'en utilisant un sous-ensemble de projections, on modifierait peu l'image reconstruite.

Cette méthode a été implémentée de multiples façons : choix de sous-ensembles de projections contigus ( $\theta_s = \{(s-1)\frac{n_\theta}{S} + 1, \dots, \frac{n_\theta}{S}\}$ , pour  $\theta$  angle azimuthal et  $n_\theta$  le nombre d'angles azimuthaux), cumulatifs ( $\theta_s = \{1, \dots, s\frac{n_\theta}{S}\}$ ) ou imbriqués ( $\theta_s = \{s, s+S, \dots, n_\theta - S + s\}$ ). La méthode la plus utilisée consiste à prendre des sous-ensembles imbriqués, en choisissant leur ordre de sorte que l'information la plus complémentaire possible soit apportée par deux sous-ensembles consécutifs : on les prend approximativement orthogonaux, suivant l'idée déjà développée pour les méthodes ART (par exemple [Herman et Meyer, 1993]).

La méthode OSEM permet d'accélérer la reconstruction d'un facteur égal au nombre de subsets lorsque ceux-ci contiennent la même matrice d'information de Fisher [Hudson et Larkin, 1994]. Dans le cas de données non-bruitées avec existence d'une solution exacte au système d'équations défini dans l'équation (II.22a), ces auteurs démontrent également que cette technique converge vers la solution sous la condition appelée "subset balance" (équilibre des subsets) qui spécifie que la valeur  $\sum_{i \in I_s} h_{ij}$  doit être la même pour tous les subsets  $s$ . Sinon, l'algorithme converge vers une limite cyclique. En pratique, le bruit induit des différences entre les subsets, et une limite cyclique est donc observée.

Afin de limiter ces cycles, le nombre de subsets peut décroître au cours des itérations, ou il est possible d'effectuer quelques itérations EM après OSEM. On peut également réduire la taille des cycles en utilisant un facteur multiplicatif décroissant approprié pour chaque modification à chaque itération (équivalent à choisir un facteur multiplicatif décroissant pour le pas du gradient dans un algorithme par descente de gradients, ce que nous avons utilisé pour l'algorithme WLS) [Ahn et Fessler, 2003]. Notons également que l'algorithme EM correspond à un nombre de subset égal à 1, et que lorsque le nombre de subsets est égal au nombre de projections, on est en présence d'algorithmes de type "Row Action" (agissant sur une ligne de la matrice, comme ART).

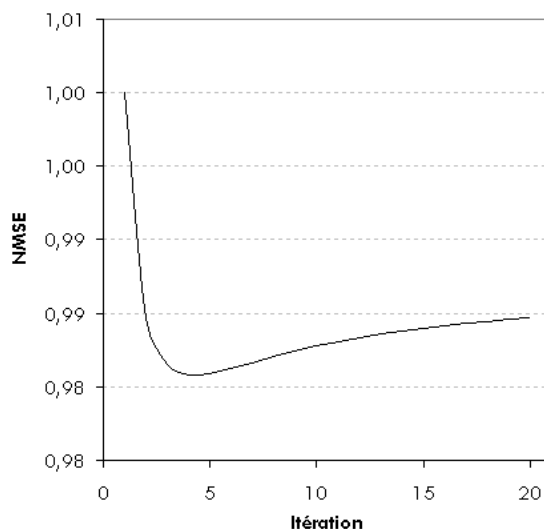
*Régularisation de la reconstruction EM*

FIG. II.11 – *Erreur quadratique moyenne entre objet reconstruit et objet simulé en fonction du nombre d'itérations de l'algorithme MLEM.*

Lorsque l'image est initialisée avec la même valeur pour tous les voxels, on observe que le processus itératif conduit à reconstruire progressivement des fréquences croissantes de l'image. Ainsi les images aux premières itérations ont un aspect très lisse, avec une délimitation uniquement des structures de basses fréquences. Des fréquences supérieures apparaissent au fil des itérations, faisant tendre l'image solution vers une version plus détaillée. En pratique, on observe qu'au bout d'un certain nombre d'itérations, ce processus entraîne l'apparition d'un bruit important de hautes fréquences. En effet au delà d'une certaine fréquence le spectre des données est dominé par celui du bruit, comme nous l'avons vu précédemment dans le paragraphe 1.7, ce qui justifiait l'utilisation d'un filtre de basse fréquences pour les reconstructions FBP. Ce comportement est illustré sur la Figure II.11 où nous avons représenté l'écart quadratique moyen normalisé entre l'image reconstruite à partir de données simulées et la distribution d'activité simulée, en fonction du nombre d'itérations utilisées. Cette convergence de l'algorithme vers une image bruitée induit une dégradation importante de la qualité visuelle des images et une variabilité de la quantification.

Une approche intuitive pour limiter le bruit consiste à stopper le nombre d'itérations avant convergence de l'algorithme vers la solution bruitée. Le choix de l'itération peut être effectuée en utilisant des critères statistiques (par exemple [Veklerov et Llacer, 1987], [Coakley et Llacer, 1991]), ou en fonction de la tâche recherchée (par exemple expérimentalement à partir de l'observation de la convergence de la valeur dans les régions d'intérêt que l'on cherche à quantifier). Notons que classiquement une étape de lissage est ajoutée en fin de reconstruction afin de limiter le bruit dans les images, mais au prix d'une dégradation de la résolution.

## 4.2 Régularisation : maximum a posteriori et sieves

Une autre forme de régularisation consiste à inclure une information a priori (voir §3.4). En effet, la loi de Bayes (équation (II.27a)) conduit, après passage au log, à maximiser la fonction de coût :

$$L(\mathbf{f}) = \log(\Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f})) + \log(\Pr(\mathbf{f})) \quad (\text{II.33})$$

Cette équation est similaire à l'équation II.26c utilisée dans les méthodes algébriques déterministes, mais elle s'interprète de façon statistique : le terme d'attache aux données est la vraisemblance, et le terme de pénalisation est la probabilité *a priori* sur la forme de la solution.

La maximisation de cette fonction conduit à la solution du maximum *a posteriori* (MAP) suivante :

$$\hat{\mathbf{f}}_{MAP} = \arg \max_{\mathbf{f} \geq 0} L(\mathbf{f}) \quad (\text{II.34})$$

Nous ne détaillerons pas ici le choix des fonctions de coût utilisés dans les approches MAP, ainsi que les algorithmes utilisés pour résoudre la minimisation. Notons simplement que le choix du terme de pénalité peut faire perdre la séparabilité de la fonction de coût, son caractère quadratique, ou convexe. Pour pallier ces problèmes, ces fonctions sont donc également choisies de sorte que l'on puisse résoudre la maximisation de l'équation (II.33). Ceci peut conduire à des méthodes utilisant des lois conjuguées (de sorte que la loi a priori sur  $\mathbf{f}$  et la loi a posteriori  $\Pr(\mathbf{f}|\mathbf{g})$  soient de la même famille) pour résoudre analytiquement le problème, ou à des méthodes utilisant des *a priori* basés sur des champs de Markov avec des pénalités quadratiques pour pénaliser les différences entre voxels voisins.

Une autre méthode de régularisation a été développée par Grenander [Grenander, 1981]. Cette méthode, appelée méthode des "sieves" consiste à contraindre la forme des solutions à appartenir à un sous-ensemble de l'espace des fonctions non-négatives, espace de taille trop importante lorsque le nombre de mesures est limité. La taille varie de plus en fonction du nombre de mesures de sorte que lorsque le nombre de mesures tend vers l'infini l'estimé sous contrainte tende sans biais vers la valeur recherchée. Snyder a appliqué cette méthode à la TEP [Snyder et al., 1987], en faisant intervenir deux étapes supplémentaires de filtrage au cours des itérations, avec un noyau  $\mathbf{H}_{sieve}$  caractéristique de la sieve considérée. Ceci s'écrit : on recherche  $\hat{\mathbf{f}}_{sieve}$  solution de l'équation (II.31) parmi les fonctions qui s'écrivent  $\mathbf{f}_{sieve} = \mathbf{H}_{sieve} \mathbf{f}$ , avec  $\mathbf{f}$  vecteur quelconque. Le coefficient  $\hat{\mathbf{f}}$  de la sieve est alors obtenu par la relation suivante :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{H}_{sieve}^t \mathbf{H}_{sieve} \mathbf{1}_q} \mathbf{H}_{sieve}^t \mathbf{H}^t \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{H} \mathbf{H}_{sieve} \mathbf{f}^{(k)} + \bar{\mathbf{r}} + \bar{\mathbf{s}}} \quad (\text{II.35})$$

itérée jusqu'à convergence. Alors la solution s'écrit  $\hat{\mathbf{f}}_{sieve} = \mathbf{H}_{sieve} \hat{\mathbf{f}}$ . Nous en reparlerons dans le chapitre suivant.

## II.D Conclusion du chapitre

Nous avons vu dans ce chapitre que le problème de la reconstruction tomographique était un problème inverse mal posé (§II.A). Deux approches ont été abordées pour essayer de le résoudre.

Les méthodes analytiques sont basées sur une description mathématique de l'acquisition en tomographie par l'opérateur de Radon en 2D (§1), et transformées en rayons X en 3D (2), qui sont des opérateurs linéaires d'un espace continu à un espace continu. Il est possible de les inverser analytiquement par la méthode de rétroprojection filtrée (§1.6 et §2.1.c) ou par maillage de l'espace de Fourier (§1.5). Ces opérateurs inverses sont linéaires. Le théorème coupe-projection montre que ces reconstructions amplifient le bruit dans les hautes fréquences et des filtres passe-bas doivent être utilisés pour pallier ce phénomène. La rétroprojection filtrée correspond en 2D et en 3D à des géométries particulières d'acquisition (satisfaisant aux conditions d'Orlov), et la troncature des données 3D conduit à des méthodes de ré-arrangement des données en 2D (§2.2).

Les méthodes algébriques sont basées sur une représentation discrète des données et des paramètres à estimer (§1). L'opérateur de passage de l'espace des données à celui des projections devient une matrice, la matrice système, qui permet de modéliser de façon plus fine le processus d'acquisition des données. Cette matrice est généralement factorisée en produit de matrices (§2.1), dont une matrice de projection et quelques exemples de projecteurs ont été présentés (§2.2). La résolution du système d'équations s'accompagne de la définition d'une fonction de coût. Dans le cas des méthodes déterministes, on recherche une solution au sens des moindres carrés (MC) et pour cela on définit une solution de norme minimale : l'inverse généralisée (§3.2). Une décomposition en valeurs propres ou des algorithmes itératifs permettent de réaliser la minimisation de la fonction de coût sous certaines conditions (§3.3), mais le caractère mal posé du problème induit des solutions instables. Des méthodes de régularisation permettent de rendre le problème mieux posé, soit par troncature de la décomposition en valeurs singulières ou par pénalisation de la fonction de coût (§3.4). Lorsqu'on se place dans un cadre bayésien, le choix des fonctions de coût devient justifié selon les lois conditionnelles reliant données et objet recherché, ainsi que les lois *a priori* sur l'objet (§4). Lorsqu'on ne dispose d'aucun *a priori* sur les données, les méthodes statistiques visent à maximiser la vraisemblance des données (§4.1). Dans le cas de lois normales, la solution MV est équivalente à la recherche de la solution MC ou MCP ; dans le cas de lois de Poisson une autre expression a été dérivée. La solution peut alors être obtenue par descente de gradient comme pour les méthodes déterministes, ou en utilisant l'algorithme EM (§4.1.c). Des méthodes de régularisation (arrêt de l'algorithme EM, MAP, technique des "sieves") doivent là encore être utilisées pour rendre le problème mieux posé.

Le lien entre les méthodes analytiques et les méthodes algébriques reste à faire. Il a été établi par Natterer pour le cas 2D [Natterer, 1986] : si la discrétisation est suffisamment fine, et la matrice  $\mathbf{H}$  correspond à une matrice de type Radon, alors la matrice  $\mathbf{H}^t \mathbf{H}$  a une décomposition en valeur propres qui peut s'exprimer en terme de transformée de Fourier discrète 2D (cette matrice est approximativement de Toeplitz). Par ailleurs, le spectre de cette matrice est en grande partie linéaire (voir O'Sullivan, 1995). Autrement dit, le terme  $\mathbf{H}^t$  dans l'équation correspond à

la rétroprojection, et le terme  $[\mathbf{H}^t\mathbf{H}]^{-1}$  correspond à l'étape de filtrage avec le filtre rampe dans l'espace de Fourier des méthodes analytiques. Par extension, la méthode FBP est une méthode du type MC. Ceci est également visible dans le cas 3D lorsque le filtre est celui de Colsher (voir équation (II.12h)).

Nous avons maintenant des éléments pour comparer ces différentes méthodes. Dans toutes ces méthodes, le caractère mal posé du problème de la reconstruction tomographique induit un compromis entre bruit et résolution. Ce sont en fonction de leur comportement vis à vis de ces deux critères, ainsi que de leur rapidité, que nous allons maintenant les comparer.

Pour les méthodes analytiques, la forme de la matrice système est imposée (Radon en 2D ou transformée en rayons X en 3D). Le choix de la fréquence de coupure du filtre va déterminer le compromis entre bruit et résolution. Ces méthodes ont pour principal avantage d'être linéaires, la résolution va être en particulier indépendante de l'objet. Il est alors possible en utilisant des points sources de trouver le compromis entre bruit et résolution valable pour tout type d'examen en utilisant différentes valeurs de fréquence de coupure (décrit dans [Fessler et Rogers, 1996]). La linéarité de ces méthodes conduit également à une estimation non biaisée des régions d'intérêt (sinon par l'effet de volume partiel lié à la résolution). Nous venons de voir que FBP conduisait à la solution des moindres carrés. Le problème direct étant linéaire, le théorème de Gauss-Markov indique que l'estimateur moindres carrés (en particulier pondérés ici) est le meilleur estimateur linéaire non biaisé (c'est-à-dire de plus faible variance). Ceci peut expliquer l'utilisation des moindres carrés (en particulier pondérés ici) comme fonction de coût. FBP conduit à la rétroprojection de valeurs négatives, ce qui résulte en particulier en des artefacts qui peuvent être indésirables dans le fond de l'image. Un post-filtrage a été proposé pour le réduire [O'Sullivan et al., 1993]. Du point de vue du bruit, nous venons de voir que cet algorithme conduit à la solution des moindres carrés, justifiée statistiquement lorsque les données suivent des lois normales. Les lois de Poisson tendant vers des lois normales lorsque leur moyenne est élevée, ceci risque de poser un problème de modélisation uniquement pour les études où il y a peu de coïncidences mesurées dans les bins du sinogrammes. Enfin la méthode FBP est beaucoup plus rapide que les méthodes itératives : elle nécessite autant de temps qu'une itération de l'algorithme EM, ou un cycle de l'algorithme ART. Pour toutes ces raisons et particulièrement en raison de leur linéarité, de leur caractère non biaisé et de leur rapidité, les méthodes analytiques sont souvent considérées comme des méthodes de référence, en particulier pour ensuite effectuer des analyses compartimentales et paramétriques.

Pour les méthodes algébriques, le compromis entre bruit et résolution est obtenu par régularisation de la solution. Celle ci peut prendre la forme de la troncature de la décomposition en valeurs propres, de l'ajout d'une fonction de pénalité, de l'arrêt des itérations dans un algorithme itératif avec initialisation avec une fonction lisse, ou encore un post-filtrage de l'image reconstruite. Un modèle plus fin de l'acquisition peut être effectué (en particulier incluant les corrections pour la quantification au cours de la reconstruction) et les caractéristiques statistiques des données peuvent être incluses dans le modèle. Les modèles sont flexibles vis à vis de la géométrie d'acquisition. Ceci permet d'envisager de meilleures performances dans le compromis bruit/résolution que les méthodes analytiques [Qi et Leahy, 2006]. Ce grand nombre de

paramètres modifiables, ainsi que l'aspect non-linéaire de ces reconstructions vient cependant compliquer l'analyse en terme de bruit et résolution. Sous certaines conditions de régularité de  $\Pr(\mathbf{g}|\mathbf{f})$  (existence de la première et seconde dérivée de la log-vraisemblance, matrice de Fisher non singulière), les estimateurs ML sont asymptotiquement non biaisés. C'est-à-dire que lorsque le nombre de coïncidences tend vers l'infini, on obtient une estimation non-biaisée des paramètres recherchés. De plus, ce sont les estimateurs de variance minimale, d'où leur grand intérêt [Bernardo et Smith, 2000].

Les premières expériences ont montrées que la structure du bruit dans les reconstructions EM-ML et FBP était différente : l'image de variance dans les images reconstruites avec FBP illustre une propagation de la variance des zones chaudes (forte activité) de l'image aux régions froides (faibles activité), et pour EM-ML les images de variance semblaient ressembler aux images moyennes [Wilson et Tsui, 1993]. Des approximations analytiques ont été proposées pour estimer la propagation des erreurs d'une itération à la suivante dans l'algorithme EM-ML ou MAP ([Barrett et al., 1994], [Qi, 2003]) en présence d'un bruit faible par rapport à la valeur moyenne des bins. Barrett a notamment montré (théoriquement et par simulation MonteCarlo [Wilson et al., 1994]) que dans ce cas la moyenne des images reconstruites était une bonne approximation de la solution non bruitée et que les valeurs dans les voxels suivaient des lois log-normales. Des formules approchées ont également été proposées pour estimer les propriétés en terme de bruit et de résolution des solutions EM-ML ou MAP à convergence ([Fessler et Rogers, 1996], [Qi et Leahy, 1998], avec post-lissage [Nuyts, 2002]). Le compromis entre bruit et résolution dans les reconstructions statistiques peut également être étudié par simulations Monte-Carlo. En plus du choix des paramètres libres pour FBP ou EM-ML/MAP, le choix de l'un ou l'autre type de reconstruction doit également être envisagé en fonction de la tâche effectuée, par exemple via l'utilisation d'observateurs numériques (par exemple [Moore et al., 2000], [Lartizien et al., 2004], [El Fakhri et al., 2007]).

Nous allons voir dans le chapitre suivant comment exploiter la plus grande flexibilité des algorithmes statistiques pour améliorer le modèle de l'acquisition, et ainsi obtenir des images avec un meilleur compromis entre bruit et résolution pour les structures cérébrales qui nous intéressent.



# Chapitre III

## Exploitation de corrélations spatiales en TEP

### III.A Introduction : amélioration de la résolution spatiale

Nous avons vu dans le chapitre I que la TEP était une modalité d'imagerie quantitative qui pouvait apporter de nombreuses informations physiologiques et pathophysiologiques mais était limitée par un niveau de bruit important et une résolution relativement faible par rapport aux autres modalités d'imagerie.

Il est nécessaire d'obtenir une meilleure résolution spatiale en imagerie cérébrale ou en oncologie où les structures d'intérêts sont de faible taille et par conséquent les EVPs importants. Pour la caméra HR+ (de résolution 4.7 mm au centre du scanner), il a été ainsi estimé à partir de régions anatomiques tracées sur IRM que la quantification en TEP ne permettait de récupérer que seulement 61% des valeurs réelles dans le caudé et le putamen et 46% dans le striatum ventral à cause de la résolution spatiale dans les images [Mawlawi et al., 2001]. Ces effets conduisent à une analyse compartimentale biaisée, et empêchent une analyse paramétrique visant à explorer les régions fonctionnelles du cerveau et le cas échéant à valider le choix des régions d'intérêt. Par ailleurs les EVPs ont une grande importance dans la quantification de la captation du glucose par des tumeurs selon différentes méthodologies (avec des effets supérieurs pouvant être supérieurs à 50%) [Soret et al., 2007], empêchant ainsi des comparaisons robustes inter-centres, inter-patients et intra-patients lorsque la forme de la tumeur évolue.

Nous présenterons donc dans ce chapitre les techniques qui permettent d'améliorer la résolution dans les images reconstruites, et permettent ainsi une meilleure quantification dans des études statiques et dynamiques.

En premier, l'émergence de scanners à haute résolution spatiale a permis une diminution importante des EVP. Nous caractériserons tout d'abord le scanner à haute résolution que nous avons utilisé pour nos études, l'HRRT, développée par Siemens Molecular Imaging (appelée



HRRT par la suite, pour High Resolution Research Tomograph, tomographe de recherche à haute résolution).

La résolution peut également être améliorée en utilisant des modèles plus fins de l'acquisition dans le cadre des reconstructions statistiques décrites au chapitre II. Nous verrons les principales méthodes proposées jusqu'à présent dans ce cadre (§1).

Nous présenterons ensuite le travail effectué, consistant à proposer (§2) et valider (§III.D) un algorithme de reconstruction pour la caméra à haute résolution spatiale HRRT qui tiendrait compte des corrélations spatiales sur cette caméra. L'objectif était d'améliorer le compromis entre résolution spatiale et bruit dans les images, et de rendre l'algorithme applicable aux études dynamiques telles qu'actuellement réalisées au SHFJ.

## III.B Reconstruction usuelle sur l'HRRT

### 1 Intérêt d'un scanner dédié cerveau

La formule de Derenzo (I.12) présentée dans le chapitre I permet d'évaluer les améliorations instrumentales nécessaires pour diminuer la résolution spatiale des tomographes. Pour un scanner corps-entier ECAT-HR+ typiquement utilisé en clinique (ses caractéristiques sont données dans [Brix et al., 1997] et [Tomic et al., 2005] pour les effets de bloc), la formule de Derenzo donne les contributions suivantes pour une résolution spatiale de 4.7 mm au centre du champ de vue :

- effet de la taille des cristaux : 35%,
- effet de l'acolinéarité : 28%,
- effet du bloc : 25%,
- effet de la taille de la source : 9%,
- effet du parcours du positron ( $^{18}\text{F}$ ) : 3%.

Ainsi, en réduisant la taille des cristaux et en diminuant la taille du diamètre du scanner, les trois premiers points, contribuant pour presque 90% de la résolution spatiale, peuvent être atténués. Par conséquent la résolution spatiale peut être considérablement améliorée. D'autre part, le diamètre du scanner diminuant, l'angle solide de détection à l'intérieur du scanner est augmenté, et à même système de détection la sensibilité est donc augmentée. Des tomographes dédiés cerveaux ont donc été développés, tel l'HRRT à laquelle nous allons maintenant nous intéresser.

### 2 Caractéristiques de l'HRRT

Ce tomographe dédié à l'étude du cerveau se compose de 8 têtes de détection (panneaux), organisées en un octogone (voir Figure III.1). Chaque panneau est constitué de 9 blocs transverses et 13 blocs axiaux (couronnes), chaque bloc de LSO étant découpé de sorte à former une matrice de  $8 \times 8$  cristaux de dimension proche de  $2.4\text{mm} \times 2.4\text{mm} \times 10\text{mm}$ . Une seconde couche de cristaux est également ajoutée derrière la première. Deux générations d'HRRT ont été construites. La première génération (un prototype à Cologne) utilisait des cristaux de lon-

gueur 7.5 mm de LSO, GSO et LYSO (mélange de LSO et YSO) pour la seconde couche. La seconde génération, commerciale, utilisait des cristaux de 10 mm de LYSO dans la seconde couche. Pour les deux générations, un discriminateur de forme d'impulsion est utilisé afin de déterminer dans quelle couche a eu lieu l'interaction photon-détecteur.

Les caractéristiques générales de l'HRRT ont été publiées dans plusieurs articles, nous ne présenterons ici que les principaux éléments concernant la résolution spatiale et le bruit de ce système d'acquisition (première génération : [Wienhard et al., 2000], [Eriksson et al., 2002], [Wienhard et al., 2002], seconde génération : [de Jong et al., 2004]). La distance entre deux têtes opposées est d'environ 47 cm et le champ de vue axial est d'environ 25 cm.

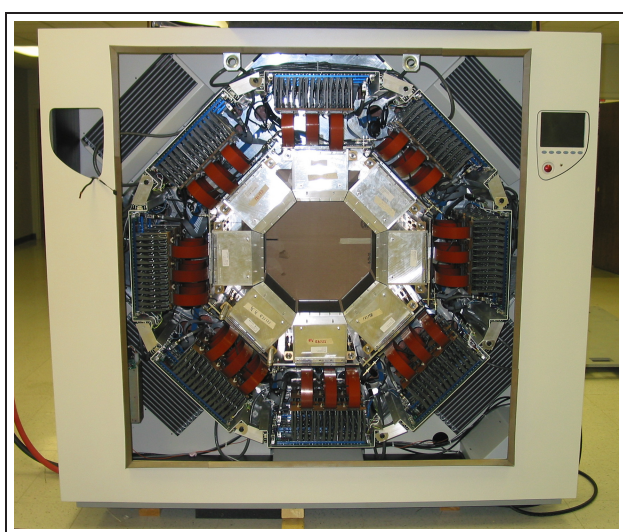


FIG. III.1 – HRRT sans son carter, illustrant la disposition orthogonale des têtes et des cartes d'acquisition.

## 2.1 Résolution spatiale

La diminution importante de la taille des cristaux et des blocs (voir **Figure III.2**) conduit à de très bonnes performances en terme de résolution spatiale. En reprenant les calculs du §1, on obtient une résolution spatiale intrinsèque de 2.5 mm en centre de champ de vue et une contribution respective :

- de l'effet de la taille des cristaux : 29% (terme au carré : contribution de  $\approx 1.5 \text{ mm}^2$ ) ;
- de l'effet de l'acolinéarité : 21% (terme au carré : contribution de  $\approx 1.1 \text{ mm}^2$ ) ;
- de l'effet du bloc : 24% (terme au carré : contribution de  $\approx 1.2 \text{ mm}^2$ , [Tomic et al., 2005]) ;
- de l'effet de la taille de la source : 19% (terme au carré : contribution de  $\approx 1 \text{ mm}^2$ ) ;
- de l'effet du parcours du positron ( $^{18}\text{F}$ ) : 7% (terme au carré : contribution de  $\approx 0.4 \text{ mm}^2$ ) ;

D'autre part, comme discuté dans le §I.3.2.f, la mesure même rudimentaire de DOI va permettre de limiter l'erreur de parallaxe, et donc d'atténuer la dégradation de la résolution avec la distance radiale dans un plan transversal. Ceci est illustré dans la **Figure III.3**.

L'ensemble de ces éléments permet ainsi d'obtenir une résolution isotrope variant d'environ 2.5 mm au centre à 3.5 mm à 10 cm (ou une résolution volumétrique de  $\approx 15$  à  $20 \text{ mm}^3$ ) pour l'HRRT sur un champ de vue de diamètre 20 cm ([de Jong et al., 2004], [Sossi et al., 2005], [de Jong et al., 2007]).

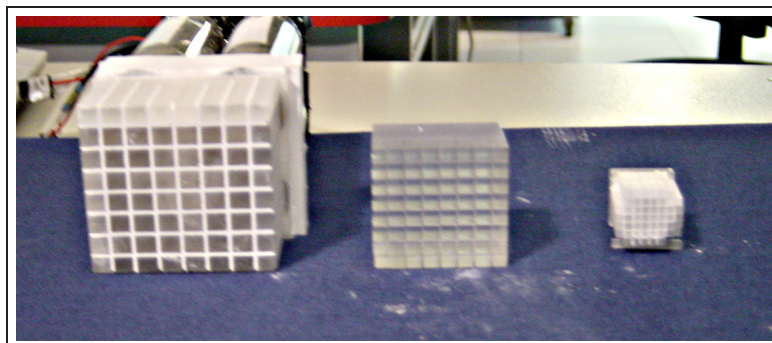


FIG. III.2 – Diminution de la taille des blocs cristaux au cours des années 1990. A gauche, bloc de l'ECAT 953B ( $5.66 \times 6.15 \times 30 \text{ mm}^3$ ), au centre bloc de l'ECAT HR+ ( $4.39 \times 4.05 \times 30 \text{ mm}^3$ ) et à droite bloc de l'HRRT ( $2.4 \times 2.4 \times (10+10) \text{ mm}^3$ ). Tous les blocs comportent une matrice de  $8 \times 8$  cristaux. Références pour les caractéristiques respectives des tomographes : [Mazoyer et al., 1991], [Brix et al., 1997], [Eriksson et al., 2002].

## 2.2 Bruit

La sensibilité globale de l'HRRT mesurée avec une ligne source selon le protocole NEMA 2001 ([Association, 2001]) est d'environ 3% [de Jong et al., 2007], correspondant à une sensibilité entre 5.3 et 6.6% au centre du champ de vue [Sossi et al., 2005]. Les valeurs de sensibilité mesurées selon le protocole NEMA 1994 ([Association, 1994]) pour l'ECAT-HRRT (31.0 cps/(kBq/ml) [de Jong et al., 2007]) et pour l'ECAT-HR+ (27.7 cps/(kBq/ml) [Brix et al., 1997]) sont semblables. Malgré l'augmentation de l'angle solide de détection, la sensibilité de l'HRRT reste proche de celle de l'HR+ à cause des espaces entre les cristaux et l'utilisation de cristaux de LSO (BGO pour l'HR+) moins denses (voir le Tableau I.5) et de taille plus fine (1+1 cm pour l'HRRT et 3 cm pour l'HR+).

Par ailleurs, la taille d'un élément de résolution (produit des LMH dans les trois directions) est diminuée d'un facteur 5 ( $16 \text{ mm}^3$  pour l'HRRT à  $79 \text{ mm}^3$  pour l'HR+), et le volume des voxels typiquement utilisés pour les images HRRT ( $\approx 1.8 \text{ mm}^3$ ) est diminué d'un facteur proche de 8 par rapport à celui de l'HR+ ( $\approx 14.6 \text{ mm}^3$ ). Ces deux effets conduisent donc à une baisse du signal moyen par voxel. Si l'on considère le cas de reconstructions FBP, il faudrait une amélioration d'un facteur 16 en sensibilité pour obtenir une variance au niveau du voxel semblable entre les deux caméras [Defrise et al., 1990]. L'amélioration de la résolution permis par la diminution de la taille des cristaux va ainsi s'accompagner d'une augmentation importante du niveau de bruit moyen par voxel.

D'autre part dans une acquisition sur l'HRRT, le nombre de LOR ( $4.5 \times 10^9$ ) excèdent le nombre de coïncidences détectées pendant l'intervalle de temps choisi pour la reconstruction (typiquement de l'ordre de  $10^7$  coïncidences), et même pendant tout l'examen (typiquement de l'ordre de  $10^8$  coïncidences). Ceci illustre que le niveau de bruit va être élevé également dans les données, ce qui justifie l'utilisation de méthodes de reconstruction statistiques basées sur le caractère poissonien des données.

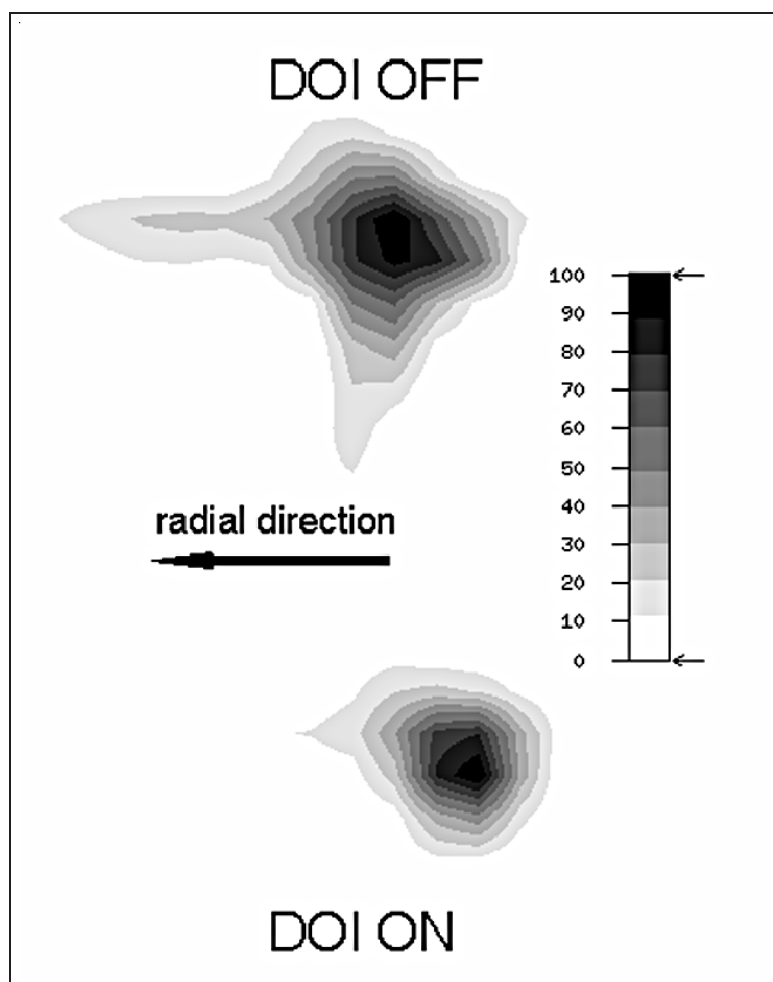


FIG. III.3 – Illustration de l'effet de la mesure de DOI sur la résolution spatiale. Un point source de  $^{22}\text{Na}$  est placé à une distance radiale de 10 cm du centre du scanner. La reconstruction a lieu avec (en dessous) et sans (au dessus) mesure de DOI. L'absence de mesure de DOI conduit non seulement à une FR fortement asymétrique, mais aussi à une erreur de positionnement, égale environ à la moitié de la taille d'un cristal (extrait de [Wienhard et al., 2002], pour un scanner HRRT de première génération avec une bicouche LSO-LSO).

### 2.3 Dimension et ré-échantillonnage des données

Les données mesurées sur HRRT sont enregistrées en mode-liste (voir le §I.3.2.d) : les identifiants des deux détecteurs concernés sont sauvegardés pour chaque coïncidence dans un fichier et des étiquettes temporelles sont enregistrées toutes les ms, permettant ainsi d'avoir pour chaque événement une haute résolution spatiale et temporelle.

Comme nous venons de le voir dans le chapitre précédent, la diminution de la taille des cristaux conduit à un grand nombre d'éléments de détection (environ 120 000, comparé à environ 20 000 pour l'HR+), et par conséquent de lignes de réponses (4.5 milliards). Ces lignes de réponses échantillonnent irrégulièrement l'espace des projections. Aussi l'approche sinogramme

décrite dans le §I.3.2.d est souvent adoptée afin d'échantillonner régulièrement l'espace des projections tout en limitant l'incertitude associée à chaque mesure considérée (nous verrons par la suite que ceci est en particulier important pour l'étape de normalisation, cf §2.4.b). Pour l'HRRT, ce ré-échantillonnage est effectué en attribuant les LOR au bin de sinogramme le plus proche. Notons qu'à l'issue de ce ré-échantillonnage, environ 18% des bins du sinogramme ne sont pas mesurés, à cause des espaces entre les têtes ; cette géométrie conduit donc à l'utilisation d'algorithmes de reconstructions itératifs.

Un sous-échantillonnage des données est également effectué axialement et est décrit par la notion de "span". Le michelogramme (d'après Christian Michel, qui a proposé cette représentation) permet de visualiser cette réduction de l'échantillonnage, comme représenté sur la **Figure III.4**. Les numéros des couronnes (ordre le long de l'axe du scanner) sont représentées en abscisse et en ordonnée d'une grille en deux dimensions. Un point dans la grille indique l'ensemble des projections mesurées pour un couple de couronnes, un trait symbolise que les mesures de projection pour les couronnes ainsi reliées vont être sommées pour former de nouvelles projections. Considérons par exemple le segment droit (segment 0) en span 3. En plus des plans droits, les mesures effectuées avec une différence d'anneau de  $\pm 1$  sont regroupées pour créer des plans droits "fictifs" situés à mi-distance des deux anneaux, comme illustré sur la partie droite de la **Figure III.4**. Pour le span 9, ce seront alternativement cinq et quatre mesures axiales qui seront sommées, induisant ainsi une plus grande dégradation de la résolution spatiale dans la direction axiale (ceci correspond à une erreur angulaire maximale de  $0.6^\circ$ , soit une erreur de  $\pm 0.85$  voxels à 10 cm du centre du champ de vue). La différence d'anneau maximale ("MaxRing") est définie comme la différence d'anneaux maximale admise pour considérer une LOR valide, limiter l'échantillonnage copolaire permettant de rendre la sensibilité axiale plus homogène (mais au détriment de la sensibilité totale du système).

Un sinogramme en span 3 avec un maxring de 67 contient environ 460 millions de bins, représentant ainsi une taille de 0.9 Go en 16 bits (soit 1.9 Go pour les corrections en nombres flottants), et un sinogramme en span 9 avec le même maxring (valeur adoptée pour tout le chapitre) a des dimensions trois fois moindres. En pratique les données sont ainsi histogrammées en span 9 afin de diminuer la taille des données sauvegardées sur les disques durs pour les examens dynamiques (où plusieurs matrices de corrections sont calculées pour chaque frame) et d'accélérer l'étape de reconstruction en chargeant les sinogrammes de correction en mémoire vive. Nous évaluerons dans le §1.1.a suivant la dégradation de la résolution axiale due au choix du sous-échantillonnage axial.

## 2.4 Sinogrammes de corrections

Nous avons vu dans le §I.3.2.e que des phénomènes physiques non-désirés apparaissent lors de l'acquisition des données. Dans les reconstructions effectuées sur HRRT, des paramètres sont estimés pour corriger ces effets par des méthodes que nous allons maintenant rapidement présenter. Ces différentes méthodes doivent en particulier régler le problème de l'estimation de paramètres particulièrement bruités.

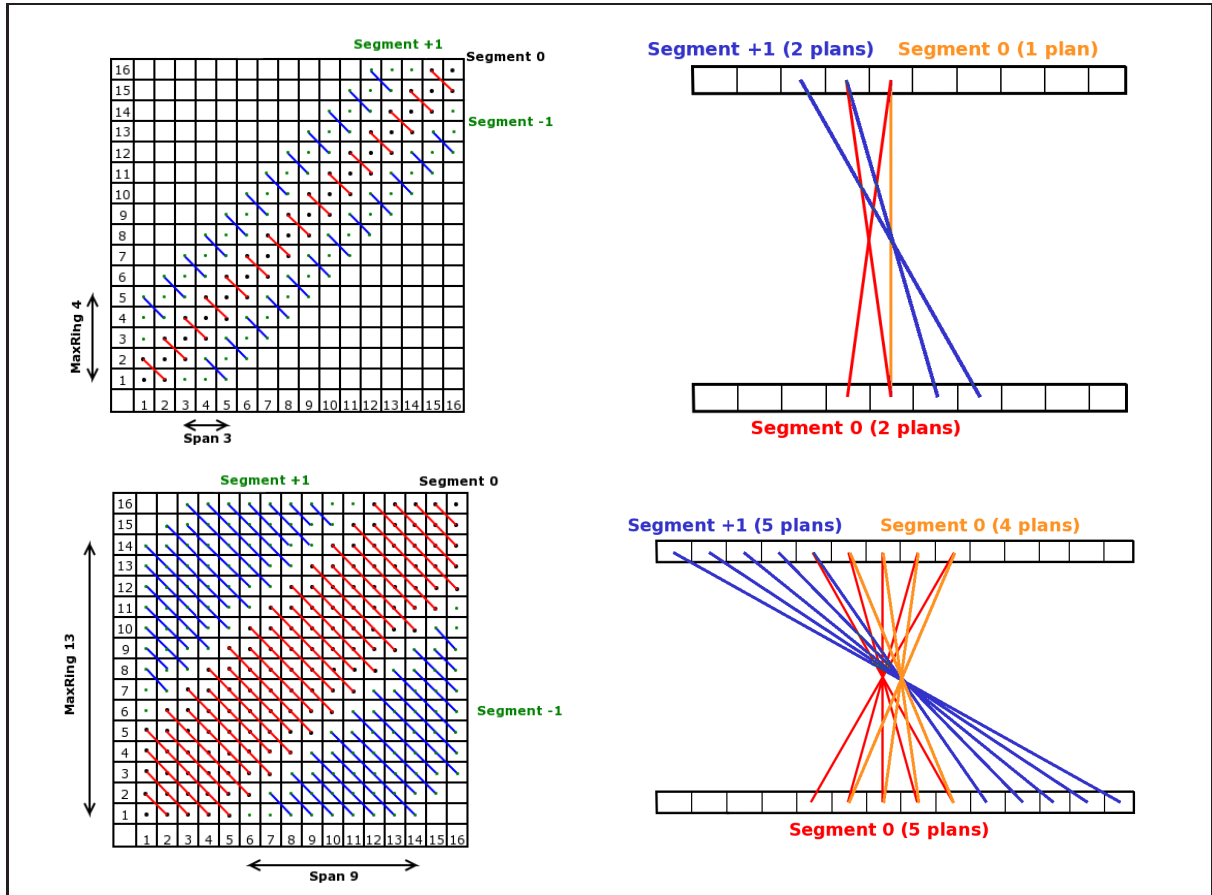


FIG. III.4 – Dans l'image de gauche, micélogramme correspondant au sous-échantillonnage axial Span 3 (A) et Span 9 (B). A droite, les LOR appartenant au même bin après sous-échantillonnage sont représentées dans la même couleur.

#### 2.4.a Correction d'atténuation

La correction d'atténuation consiste à corriger l'effet d'atténuation des photons dans les tissus, c'est-à-dire déterminer le coefficient d'atténuation des photons le long chaque LOR (voir §I.3.2.e). Celui-ci peut donc être mesuré par la TDM (§I.2.1), modalité utilisée à cet effet dans les systèmes TEP-TDM.

Pour l'HRRT, l'estimation des coefficients d'atténuation a souvent lieu avant injection du radio-élément à l'aide d'une mesure de transmission utilisant un point source de  $^{137}\text{Cs}$  émettant des rayons  $\gamma$  de 662 keV [Knoess et al., 2003]. Cette source est collimatée en axial et en trans-axial de façon à obtenir un faisceau en éventail. Elle parcourt le champ de vue de façon continue axialement, tournant de  $280^\circ$  autour de l'axe du scanner incrémentalement [van Velden et al., 2008]. Une première transmission a lieu en l'absence de tout objet ("blank"), puis une seconde a lieu en présence du patient ou de l'objet à imager. Le coefficient d'atténuation est ensuite estimé en passant par une reconstruction régularisée intermédiaire, afin d'éviter de propager le bruit des données d'atténuation dans les reconstructions d'examen TEP et de tenir compte d'un facteur d'échelle pour obtenir l'atténuation à 511 keV.

Une image des coefficients d'atténuation est ainsi reconstruite en 2D avec un algorithme MAP avec *a priori* composé de deux fonctions : une fonction de lissage préservant les frontières entre structures (potentiel de type Huber) et une fonction de pénalisation à quatre modes. Cette dernière est définie par quatre gaussiennes de valeur moyenne et de variance décrivant les distributions attendues des quatre types de tissus : eau, air, os, et un tissu intermédiaire entre ces trois tissus. Ces quatre gaussiennes sont regroupées en une seule fonction en sélectionnant en chaque point de la fonction la gaussienne de valeur maximale, et en modifiant la fonction aux frontières pour obtenir une dérivée continue [Nuyts et al., 1997].

Un facteur d'échelle est ensuite appliqué aux coefficients d'atténuation pour obtenir des valeurs correspondant à des photons  $\gamma$  de 511 keV. Ce facteur est estimé par le rapport entre la valeur du coefficient d'atténuation de l'eau à 511 keV (valeur connue) et le pic de distribution obtenu en histogrammant l'image des coefficients d'atténuation (qui correspond au coefficient de l'eau, le plus abondant dans l'image d'atténuation).

Afin d'obtenir une mesure de l'atténuation pour chaque LOR, l'image des coefficients d'atténuation est enfin projetée.

#### 2.4.b Normalisation

Les effets conduisant à une variation d'efficacité des LOR (§I.3.2.e) doivent également être corrigés : c'est l'étape de normalisation. À cette fin une ligne source de  $^{68}\text{Ge}$  (émetteur de positrons) est placée dans le scanner où elle est entraînée en rotation. Les coïncidences mesurées dépendent alors d'un facteur géométrique (activité de la source vue du couple de détecteur) qui est modélisé dans le projeteur, du parcours de la source et de son activité qui est connue, et de l'efficacité de la LOR. Il est ainsi possible d'estimer l'efficacité des LOR en faisant le rapport dans chaque bin de sinogramme entre les coïncidences mesurées et la projection de l'activité dans le champ de vue effectuée à l'aide du projeteur. Le facteur de normalisation correspond à l'inverse des efficacités.

Cette méthode est appelée normalisation directe. Cette approche est principalement limitée par le nombre important de paramètres à estimer et la nécessité d'acquérir suffisamment de coïncidences pour pouvoir mesurer précisément le facteur de normalisation. Les données suivant des lois de Poisson, il faut ainsi 400 coïncidences pour chaque LOR pour avoir une précision de 5% sur la mesure du coefficient. Sans sous-échantillonnage, le nombre d'événement à acquérir devient donc prohibitif avec cette méthode ( $4.5 \text{ milliards} \times 400 \times \frac{1}{\min(\epsilon_i)}$ ). En span 3, 60h d'acquisition avec la ligne source conduisent à la mesure de 50 à 150 coïncidences (selon la sensibilité du plan) en moyenne dans la partie centrale des plans droits, soit une précision de 8% à 15%. Au SHFJ, le sinogramme de normalisation contient de l'ordre de 100 milliards d'événements, soit un temps d'acquisition variant selon l'activité de la source entre 60 et 150h. Un échantillonnage en span 9 permet alors d'améliorer la robustesse des mesures.

Une factorisation de la normalisation a été récemment proposée pour l'HRRT afin de réduire le nombre de paramètres à estimer. Ceci permettra par conséquent de diminuer le temps d'ac-

quisition, d'améliorer la robustesse des estimations, et un facteur de normalisation pourra être estimé pour chaque LOR [Rodriguez et al., 2007].

### 2.4.c Estimation des événements fortuits

Il faut ensuite estimer les coïncidences provenant de lieux d'annihilation différents (§I.3.2.e). Les coïncidences multiples ne sont pas éliminées sur HRRT, et les coïncidences fortuites pourraient être estimées à partir de la formule décrite dans ce paragraphe du chapitre 1 :

$$C_{ij} = 2\tau c_i c_j \quad (\text{III.1a})$$

Pour l'HRRT le taux de singles est obtenu au niveau de chaque bloc de détecteurs et il manque donc un facteur d'efficacité relative à l'intérieur des blocs permettant d'estimer le taux de singles au niveau de chaque détecteur (cristal et couche). Malheureusement ce facteur dépend en particulier des taux de comptage (effet d'empilement des événements conduisant à une mauvaise identification de la couche dans laquelle a lieu l'interaction) [Barker et al., 2004].

Une autre méthode consiste à utiliser lors de l'acquisition une fenêtre de coïncidence décalée dans le temps en plus de la fenêtre en coïncidence usuelle. Cette fenêtre décalée permet d'estimer au niveau de chaque LOR la probabilité de coïncidences fortuites en comparant deux taux de comptage semblables mais indépendants. On parle alors de coïncidences retardées (delayed en anglais). La variance dans la mesure de ces coïncidences, d'autant plus élevée que l'acquisition est courte ou de faible activité, peut alors être réduite en utilisant un filtrage dans les sinogrammes normalisés. Pour l'HRRT, cette approche reste insuffisante pour les faibles statistiques et résulte en une quantification biaisée [Comtat et al., 2004]. D'autre part, effectuer l'opération de lissage dans les sinogrammes normalisés peut induire des artefacts dûs à des problèmes de normalisation.

L'approche retenue pour l'HRRT repose sur la construction d'un histogramme des coïncidences retardées au niveau de chaque détecteur [Byars et al., 2005]. A chaque événement retardé enregistré, cet histogramme est incrémenté pour les deux détecteurs mis en jeu. Il est alors possible de relier la valeur mesurée  $f_i$  pendant l'intervalle de temps  $\Delta t$  pour le cristal  $i$  au taux de singles recherchés :

$$f_i = \sum_j C_{ij} = 2\tau c_i \sum_j c_j \quad (\text{III.1b})$$

Pour l'HRRT, un détecteur ne peut former une coïncidence qu'avec un détecteur dans les cinq têtes opposées. Pour une tête donnée, le deuxième terme de l'équation (III.1b) est donc identique pour tous les détecteurs à l'intérieur d'une tête et correspond à la somme des taux de singles sur les cinq têtes opposées. Autrement dit, il suffit de connaître la somme du taux de singles pour les huit têtes pour résoudre le problème. Ceci peut être obtenu par une méthode itérative [Byars et al., 2005].

A partir de ce taux de singles par élément de détection, on peut alors retrouver le taux de coïncidence fortuites pour chaque LOR en utilisant l'équation (III.1a).



#### 2.4.d Estimation des événements diffusés

Les mesures effectuées sur l'HRRT selon le protocole NEMA-2001 [Association, 2001] sur l'HRRT conduisent à estimer à environ 45% la fraction de diffusés [de Jong et al., 2007]. Il est donc crucial d'obtenir une estimation robuste des événements diffusés afin d'éviter un biais important dans la quantification.

La méthode utilisée sur l'HRRT consiste à simuler les événements issus d'une seule diffusion [Watson et al., 1996]. La carte d'émission est tout d'abord reconstruite en l'absence de correction de diffusés.

La contribution des diffusés pour un ensemble de LOR est ensuite calculée en un ensemble grossiers de points échantillonnant l'objet atténuant. Le calcul est effectuée pour chaque projection grossièrement échantillonnée en supposant une diffusion simple en chacun de ces points de l'image. Celui-ci fait intervenir plusieurs facteurs :

- la projection de la carte d'émission le long du parcours des photons non-diffusés, afin d'établir la probabilité d'obtenir des émissions atteignant un des détecteurs et pouvant subir une diffusion au point considéré ;
- le calcul de la formule de Klein-Nishina afin d'établir la probabilité d'une diffusion au point considéré en direction du détecteur ;
- la projection de la carte d'atténuation le long du parcours reconstitué des deux photons, pour tenir compte de leur atténuation dans la matière ;
- une modélisation de la probabilité de détection des photons par le système d'acquisition considéré.

La somme des contributions en tous les points considérés dans l'image donne alors une estimation des événements diffusés.

Les grilles (points de diffusion dans l'image et projections) sont grossièrement échantillonnées parce que la contribution de la diffusion dans les projections est de type basse fréquence, ce qui permet de diminuer fortement les temps de calculs. Une estimation de la diffusion pour chaque LOR est effectuée en utilisant une interpolation bicubique des valeurs obtenues sur la grille grossière des projections, et un facteur de normalisation est finalement dérivé de la comparaison de l'activité mesurée en dehors de l'objet dans la carte d'émission et des valeurs simulées pour la simple diffusion.

#### 2.4.e Autres corrections

Les données TEP acquises sur HRRT sont ainsi normalisées, corrigées de l'atténuation et corrigées des événements diffusés et fortuits. Pour l'HRRT, les événements diffusés et fortuits sont estimés pour chaque frame considérée ; chacune de ces corrections est sauvegardée dans un sinogramme.

Après reconstruction, les images sont également corrigées

- 1) du temps mort (calculé à partir du nombre moyen de singles par bloc) ;
- 2) de la décroissance du radioélément au cours de l'examen ;

Une quantification absolue ( $Bq/ml$ ) est obtenue grâce à un facteur d'étalonnage, mesuré avec une source d'activité connue, et en tenant compte du facteur d'embranchement du radionucléide utilisé.

## 2.5 Algorithme et paramètres de reconstruction utilisés en routine

Les espaces entre les têtes de l'HRRT empêchent une application directe des techniques de reconstruction analytiques. D'autre part, le faible nombre de coïncidences moyennes au niveau des détecteurs conduit à utiliser une méthode de reconstruction itérative adaptée aux lois de Poisson pour ce scanner, telle celles présentées dans le §II.4.

L'algorithme de reconstruction constructeur repose sur un modèle de la matrice système ne comportant qu'un simple projecteur. La projection est effectuée avec le projecteur de Joseph et la rétroprojection par un projecteur "pixel-driven" à interpolation bilinéaire (voir §II.2.2). L'algorithme est un algorithme EM permettant la maximisation de la vraisemblance dans le cas de données suivant des lois de Poisson (décrit dans le §II.4.1.c et dans l'annexe B).

Différentes stratégies intégrant les corrections ont été précédemment explorées : précorriger les données en les pondérant et en assurant une contrainte de positivité pour obtenir approximativement des distributions de Poisson [Michel et al., 1999] ou intégrer l'estimation des corrections pendant la reconstruction (méthode OP-EM voir §II.4.1.b). Cette dernière permet de conserver la nature poissonnienne des données, et permet d'éliminer le biais lié à la contrainte de positivité dans la première approche, au prix d'une convergence plus lente [Comtat et al., 2004]. Différentes techniques ont été proposées pour réduire le biais obtenu en précorrigeant les données, par exemple en appliquant le critère de positivité après l'étape de rétroprojection dans l'algorithme EM (citées dans Rahmim et al., 2005a) ; cependant l'approche OP-EM est préférée pour l'HRRT.

La régularisation de la reconstruction est effectuée en arrêtant l'algorithme avant convergence : le nombre d'itérations est sélectionné de façon à garantir la convergence de la valeur moyenne des voxels à l'intérieur des régions d'intérêt considérées. L'algorithme étant implémenté sous forme OS-EM avec sous-ensemble de projections, la reconstruction est arrêtée après 6 à 10 itérations de 16 sous-ensembles de cet algorithme, selon les examens considérés ([Comtat et al., 2004], [Sossi et al., 2005], [de Jong et al., 2004], [van Velden et al., 2006], [Leroy et al., 2007]). Un lissage avec une gaussienne de LMH 2 mm est également typiquement effectué après reconstruction des frames d'études dynamiques afin de réduire le niveau de bruit dans les images, au prix d'une dégradation de la résolution spatiale. Des images de taille  $256 \times 256 \times 207$  sont usuellement reconstruites avec des voxels isotropes d'environ  $1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ mm}^3$  (volume  $\approx 1.8 \text{ mm}^3$ ). Enfin la reconstruction est parallélisée et effectuée sur un cluster de 16 processeurs [Jones et al., 2003], conduisant à des temps de reconstruction d'environ 1h par frame reconstruite.

Les résultats obtenus avec cet algorithme et sur l'HRRT ont déjà été comparés avec des résultats obtenus sur le cerveau avec une HR+ et une reconstruction FBP pour des patients

([Leroy et al., 2007], [de Jong et al., 2007]) et pour des fantômes (objets de dimensions connus, que l'on remplit d'activité) anthropomorphiques [van Velden et al., 2006]. A résolution égale, des résultats comparables sont obtenus avec les deux caméras et méthodes de reconstruction. Un biais est cependant observé pour l'HRRT avec des frames de temps courts [van Velden et al., 2006].

### 3 Conclusion sur les performances de l'HRRT

L'HRRT est donc un scanner dédié cerveau de haute résolution, avec des résolutions isotropes variant entre 2.5 et 3.5 mm sur un champ de vue de diamètre 20 cm. Ces performances sont dues à la faible taille des cristaux et à la mesure de la profondeur d'interaction. La sensibilité totale du scanner étant équivalente aux systèmes précédents, l'augmentation de la résolution s'accompagne d'une augmentation du niveau de bruit moyen dans les données acquises et dans l'image reconstruite. D'autre part, le grand nombre de détecteurs (et par conséquent de LOR) conduit à un ré-échantillonnage des projections avec compression axiale. Des méthodes de normalisation et de corrections de l'atténuation, des événements fortuits et diffusés sont implémentées, permettant des estimations quantitatives de la concentration d'activité dans le champ de vue. Dû aux contraintes du système d'acquisition (espaces entre les têtes et faibles statistiques dans les mesures), les méthodes analytiques ne peuvent être directement appliquées. L'algorithme utilisé est un algorithme itératif OP-OSEM-ML dont les paramètres de reconstruction ont été donnés. Enfin, les images reconstruites avec cet algorithme à partir de données HRRT donnent des résultats comparables à celles obtenues avec méthode FBP sur une caméra HR+ lorsqu'elles sont dégradées à la résolution de ces dernières.

Nous allons maintenant nous intéresser à des méthodes permettant d'améliorer la résolution dans les images HRRT en affinant le modèle d'acquisition.

## III.C Modélisation de la résolution du scanner

Nous venons de voir dans le chapitre précédent que les données issues de l'HRRT étaient corrigées de l'ensemble des facteurs venant perturber les mesures, les effets de résolution mis à part. La résolution obtenue dans les images est ainsi donnée par la formule de Derenzo, c'est-à-dire par les limitations du système d'acquisition et de reconstruction. Les images reconstruites présentent donc des corrélations spatiales qui vont pouvoir être utilisées pour améliorer la résolution spatiale dans les images. Différentes approches ont été proposées récemment pour modéliser les effets de dégradation de la résolution et les intégrer dans la reconstruction. Nous allons nous y intéresser dans un premier temps, puis nous décrirons l'approche que nous avons adoptée pour la reconstruction d'images acquises sur l'HRRT.

### 1 Précédentes modélisations des effets de résolution

Les approches récemment proposées dans la modélisation des effets de résolution reposent sur une paramétrisation de la matrice système (voir §II.2.1) originellement proposée dans [Mumcuoglu et al., 1996a]. La matrice système est ainsi décomposée en produit de deux matrices : une

matrice décrivant les effets géométriques (matrice projecteur), et une matrice décrivant les effets de résolution. Cette matrice correspond à la convolution des données acquises avec des noyaux décrivant les effets liés au parcours du positron, à l'acolinéarité et à la réponse des détecteurs.

### 1.1 Modélisation de la résolution dans l'espace des projections et dans l'espace image

Une modélisation de chacun des différents effets venant affecter la résolution comporte a priori un grand nombre de paramètres. La modélisation du parcours des positrons peut en effet être représentée par une convolution spatialement invariante dans l'espace image (en négligeant les différences de parcours moyen dans différents tissus, ce qui est raisonnable dans le cerveau [Sánchez-Crespo et al., 2004]), et les effets d'acolinéarité et la réponse des détecteurs comme une convolution spatialement variante dans l'espace des projections (avec un noyau de convolution *a priori* 4D). Dans cette configuration, l'approche visant à modéliser indépendamment chaque facteur pose en particulier le problème d'une implémentation efficace (en temps de calcul) au cours de la reconstruction.

Différentes méthodes ont été proposées pour réduire ce nombre de paramètres à estimer, ce qui peut permettre d'avoir des estimations plus robustes de ces paramètres au prix d'un biais potentiel. Notons que l'approche consistant à séparer les effets géométriques de la modélisation de la résolution peut conduire à négliger les effets de dégradation de la résolution avec la profondeur de l'émission le long de la LOR. Cependant ces effets peuvent être modélisés dans le projecteur ([Mumcuoglu et al., 1996a], [Qi et al., 1998a]), au prix d'un temps de calcul élevé pour ce dernier, ou être ré-intégrés à l'intérieur de la matrice système dans le cas où la factorisation est minimale ([Selivanov et al., 2000a], [Panin et al., 2006]).

Il a été ainsi proposé précédemment que cette matrice de résolution soit uniquement décrite dans l'espace des projections ([Johnson et al., 1995], [Mumcuoglu et al., 1996a], [Qi et al., 1998b], [Qi et al., 1998a], [Selivanov et al., 2000a], [Alessio et al., 2006], [Panin et al., 2006]) ou plus récemment uniquement décrite dans l'espace image ([Reader et al., 2003]). Cette dernière approche a d'ailleurs été implémentée sur l'HRRT en tenant compte de variation de la résolution dans le champ de vue [Rahmim et al., 2003]. Ces deux méthodes permettent alors des implémentations plus efficaces de la convolution. Ces modèles ont été utilisés en particulier pour les systèmes d'acquisition petits-animaux où une bonne résolution spatiale est cruciale ([Qi et al., 1998b]).

Les approches dans l'espace des projections s'appuient sur le fait que la taille des cristaux est la principale cause de dégradation de la résolution dans la plupart des scanners. En pratique, le parcours du positron est ainsi négligé de par sa contribution secondaire dans l'espace des projections (3% pour l'HR+ par exemple). L'acolinéarité peut être négligée ([Alessio et al., 2006], ce qui peut être justifié dans le cas de scanners petits animaux de faible diamètre ([Qi et al., 1998a]), ou bien il est supposé qu'elle peut être modélisée de façon similaire aux effets liés à la taille des cristaux ([Mumcuoglu et al., 1996b]). Si de plus les effets de blocs ne sont pas inclus, alors la convolution peut être implémentée comme une convolution dans les sinogrammes avec un noyau 2D (composantes axiales et radiales), ce qui rend possible une implémentation efficace

de cette modélisation ([Mumcuoglu et al., 1996a], [Alessio et al., 2006], [Qi et al., 1998a]).

Les approches dans l'espace image reprennent la caractérisation de la résolution usuellement adoptée pour caractériser les propriétés des scanners : la mesure des FR dans l'image. Dans ces approches, la contribution de l'algorithme de reconstruction à la dégradation de la résolution est donc également incluse, contrairement aux méthodes par projection. La convolution est alors réalisée par défaut en 3D avec un noyau non-isotrope, variant avec la distance radiale dans le scanner.

## 1.2 Mesure des paramètres du noyau de convolution

Comme pour la matrice système, les noyaux de convolution ont été dérivés soit analytiquement ([Selivanov et al., 2000a]), soit expérimentalement ([Johnson et al., 1995], [Reader et al., 2003], [Rahmim et al., 2003], [Panin et al., 2006]) à partir de la mesure de point-sources ou lignes sources positionnés dans le champ de vue, soit par simulation MonteCarlo ([Mumcuoglu et al., 1996a], [Qi et al., 1998b], [Qi et al., 1998a], [Alessio et al., 2006]). La mesure expérimentale est *a priori* la méthode permettant d'obtenir la description la plus précise des caractéristiques du système. Elle est nécessaire lorsqu'on cherche à caractériser la matrice système, mais elle requiert dans cet objectif une connaissance relativement précise de la position de la source qui ne peut être établie qu'à l'aide d'un robot de placement ([Panin et al., 2006]). La méthode d'estimation de la résolution dans l'espace image peut également utiliser des mesures expérimentales, de façon similaire à la caractérisation du scanner comme souligné dans le chapitre précédent. Les méthodes s'appuyant sur la simulation Monte-Carlo (MC) sont également évaluées sur des mesures de point ou ligne sources.

## 1.3 Implémentation des méthodes de modélisation de la résolution dans l'algorithme EM

Les algorithmes EM incluant une modélisation de la résolution (symbolisé par RM par la suite, pour Resolution Modeling ou modélisation de la résolution) dans l'espace image ou dans l'espace des projections peuvent être facilement dérivés de la formule (II.31) puisqu'il ne s'agit que d'une factorisation de la matrice système (les contributions de la normalisation, de l'atténuation, des événements diffusés et fortuits ne sont pas ici repris) :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{H}_{g\acute{e}om}^t \mathbf{H}_{r\acute{e}so}^t \mathbf{1}_q} \mathbf{H}_{g\acute{e}om}^t \mathbf{H}_{r\acute{e}so} \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{H}_{r\acute{e}so} \mathbf{H}_{g\acute{e}om} \mathbf{f}^{(k)}} \quad (\text{III.2a})$$

pour la matrice de convolution  $\mathbf{H}_{r\acute{e}so}$  dans l'espace des projections, et :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{H}_{r\acute{e}so}^t \mathbf{H}_{g\acute{e}om}^t \mathbf{1}_q} \mathbf{H}_{r\acute{e}so}^t \mathbf{H}_{g\acute{e}om} \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{H}_{g\acute{e}om} \mathbf{H}_{r\acute{e}so} \mathbf{f}^{(k)}} \quad (\text{III.2b})$$

Ceci illustre que la modélisation de la résolution dans l'espace des projections ou dans l'espace image entraîne deux opérations de convolution par itération (ou sous-ensemble) de l'algorithme EM, ce qui peut être coûteux en temps de calcul.

## 1.4 Liens avec la méthode des sieves

### 1.4.a Modélisation dans l'espace des projections et déconvolution régularisée

L'équation (III.2a) illustre la proximité entre la reconstruction avec modélisation de la résolution et la méthode de Richardson-Lucy utilisée en particulier en déconvolution d'images ([Lucy, 1974]). Pour la modélisation de la résolution dans l'espace des projections, il est possible d'établir un lien plus direct en se référant à la méthode du sieve.

Supposons qu'on recherche à déconvoluer le sinogramme  $g$  de la FR  $\mathbf{H}_{rés}$  pour obtenir un sinogramme à haute résolution  $\hat{g}$ . On veut également régulariser cette déconvolution en supposant qu'il existe une fonction  $\hat{f}$  telle que  $\hat{g} = \mathbf{H}_{g\acute{e}om}\hat{f}$ .

Alors la déconvolution de  $g$  régularisée par le sieve choisi conduit à chercher les pondérations du sieve  $\hat{f}$  en utilisant l'équation (III.2a), c'est à dire que  $\hat{f} = \mathbf{f}_{MV}$ . Le sinogramme déconvolué de cette manière s'exprime alors comme :  $\hat{g} = \mathbf{H}_{g\acute{e}om}\hat{f} = \mathbf{H}_{g\acute{e}om}\mathbf{f}_{MV}$ . D'où la relation entre la solution du MV lorsque la résolution est modélisée dans l'espace des projections et la méthode de Richardson-Lucy régularisée.

### 1.4.b Modélisation dans l'espace image et reconstruction régularisée

En opérant de même avec la modélisation de la résolution dans l'espace image, on trouve qu'en convoluant la solution  $\mathbf{f}_{MV}$  de l'algorithme avec le noyau utilisé pour la modélisation dans l'espace image, on trouve une solution  $\hat{f}$  au problème de reconstruction initial (reconstruction sans modélisation de résolution, équation (II.31)), régularisée par le sieve  $\hat{f}_{MV} = \mathbf{H}_{rés}\hat{f}$ .

Ceci illustre qu'à convergence, si  $\mathbf{f}$  correspond à un point source, alors on mesure une colonne de  $\mathbf{H}_{rés}$ . Ceci est équivalent à considérer qu'en mesurant les FR en utilisant un algorithme sans modélisation de la résolution (avec le simple projecteur  $\mathbf{H}_{g\acute{e}om}$ ), on réalise l'inversion de  $\mathbf{H}_{g\acute{e}om}$  et par conséquent on obtient une colonne de  $\mathbf{H}_{rés}$  [Reader et al., 2003].

En pratique le problème étant mal posé, le niveau de bruit dans les reconstructions est tel qu'en reconstruisant sans  $\mathbf{H}_{rés}$  on n'obtient pas de solution qui puisse être exactement décrite par la convolution d'un objet avec  $\mathbf{H}_{rés}$  (cette observation est également valable en considérant  $\hat{g}_{MV}$  comme la projection d'un objet  $\mathbf{f}_{MV}$ ). Les deux approches nécessitent donc une étape de modélisation de la résolution.

Il est donc possible de dériver de ces deux méthodes des solutions régularisées des problèmes associés de déconvolution de sinogramme et de reconstruction d'image. Ces méthodes correspondent à la méthode développée par Snyder pour éliminer les effets de bord, lorsque le noyau correspond à la FR du tomographe [Snyder et al., 1987]. Dans cette approche cependant, la taille du sieve ne change pas en fonction des statistiques des examens.

## 1.5 Modélisation de la résolution et artefacts de Gibbs

L'algorithme RM-EM peut donc être vu comme un algorithme qui effectue simultanément une reconstruction et une déconvolution des données. Comme observé avec les méthodes de déconvolution, les algorithmes RM-EM s'accompagnent d'un artefact de Gibbs qui apparaît dans les zones de fort contraste (aussi appelé artefact en anneau parce qu'il se traduit par des oscillations des valeurs dans ces régions, formant des anneaux) [Snyder et al., 1987]. Des erreurs dans le noyau de convolution peuvent générer cet artefact [Selivanov et al., 2000a]. Une simulation MC a également montré que cet artefact est accentué par une surestimation du noyau de convolution (LMH trop grande), mais que cet effet apparaissait même lorsque le noyau correspondait parfaitement au noyau de convolution simulé [Reader et al., 2003]. À l'inverse, lorsque le noyau de convolution est sous-estimé (LMH trop faible) les images reconstruites ont une résolution spatiale plus faible mais l'artefact est atténué. Ceci peut s'interpréter en se servant des arguments développés pour la méthode du sieve [Snyder et al., 1987].

L'artefact de Gibbs est dû :

- aux erreurs dans l'estimation du noyau de convolution (dû par exemple à la troncature de la fenêtre de convolution) ; notons par rapport au cas décrit dans [Reader et al., 2003] que le noyau de convolution dans l'espace image peut être différent de celui introduit dans la simulation, si le projecteur choisi pour la reconstruction ne correspond pas à la modélisation de l'acquisition utilisée par la simulation MC (par exemple si les projecteurs utilisés pour la projection/rétroprojection incluent des étapes d'interpolation)
- aux différences entre convolution continue suivi d'un échantillonnage et convolution discrète ; la FR du tomographe agit comme un filtre passe-bas, si bien qu'un faible repliement est obtenu lorsque l'échantillonnage spatial est inférieur à deux fois la LMH de la FR comme c'est le cas en pratique. *A contrario*, la déconvolution discrète conduit à des effets de repliement plus importants.

Cet effet doit donc être également étudié lors de l'application des méthodes modélisant la résolution spatiale.

## 2 Approche proposée pour les études dynamiques sur HRRT

L'objectif de ce travail était de proposer et de valider un algorithme de reconstruction pour l'HRRT tenant compte des effets de dégradation de la résolution afin d'obtenir un meilleur compromis entre bruit et résolution. Cet algorithme devait par ailleurs être utilisable dans le cadre des études dynamiques effectuées au SHFJ. Nous allons maintenant voir les caractéristiques de l'algorithme proposé permettant de répondre à ces objectifs.

### 2.1 Reconstruction en mode liste

Dans les études dynamiques, un nombre relativement faible d'événements est reconstruit : pour l'HRRT, une frame contient typiquement un à dix millions d'événements. Dans ce cas, il peut être avantageux d'utiliser des algorithmes opérant événement à événement (c'est-à-dire en mode-liste, [Parra et Barrett, 1998], [Reader et al., 1998]), et non à partir de sinogrammes : le

nombre d'événements est ici de 1 à 2 ordres inférieur au nombre de bins dans un sinogramme HRRT de type span 3 ou 9.

La reconstruction en mode liste est possible par la linéarité de la convolution et de la rétro-projection, le seul élément non linéaire étant le rapport entre les mesures  $\mathbf{g}$  et l'estimation des projections  $\mathbf{H}\mathbf{f}^{(k)}$ . Ainsi il est possible d'effectuer la rétroprojection du rapport avant sommation des événements correspondant à une mesure donnée (c'est à dire rétroprojeter  $\frac{1}{\mathbf{H}\mathbf{f}^{(k)}}$ ), en sommant les contributions de chaque événement dans l'image au cours de l'itération. Ceci peut être décrit par l'équation suivante :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{H}^t \mathbf{1}_q} \sum_1^{LM} \mathbf{H}^t \frac{\boldsymbol{\delta}}{\mathbf{H}\mathbf{f}^{(k)}} \quad (\text{III.3a})$$

avec  $\boldsymbol{\delta}$  vecteur de dimension  $q$  avec un seul 1 correspondant à l'événement considéré parmi les  $LM$  événements du fichier en mode-liste. Cette formule peut également être dérivée de considérations statistiques, en considérant en particulier que chaque événement est indépendant [Barrett et al., 1997].

Pour que cette opération soit avantageuse, il faut cependant que la projection et la rétro-projection soient suffisamment rapides puisque celles-ci risquent d'être effectuées plus souvent qu'il n'y a de bins non nuls dans le sinogramme. L'approche en mode-liste évite en contrepartie d'histogrammer les données et de parcourir le sinogramme à la recherche de valeurs de bins non nulles.

## 2.2 Choix du projecteur Siddon

L'une des implémentations d'un projecteur les plus efficaces du point de vue du temps de calcul repose sur la méthode de calcul du projecteur ligne proposée par Siddon ([Siddon, 1985], [Zhao et Reader, 2004]), qui utilise les propriétés géométriques des grilles de voxel. La contribution d'un voxel à une LOR est alors déterminée par la longueur d'intersection de la LOR avec le voxel.

Le principe utilisé est le suivant : l'algorithme calcule tout d'abord le point d'entrée et le point de sortie de la LOR dans la grille, puis la distance entre ces deux points. Au point d'entrée, les distances le long de la LOR avec les prochaines intersections de la LOR avec les 3 plans orthogonaux sont calculées. La distance minimale donne à la fois la contribution du voxel à la LOR et dans quelle direction la position dans la grille doit être incrémentée pour suivre la LOR. Les distances aux intersections des deux autres plans sont désincrémentés de la longueur calculée, et l'opération est ainsi poursuivie. Cette méthode permet donc de suivre le parcours dans la grille de voxels de la LOR tout en mesurant la contribution des voxels, en se basant sur les propriétés géométriques de la grille, ce qui explique son efficacité.

## 2.3 Choix d'une modélisation de la résolution dans l'espace image

Au vu des caractéristiques de la résolution spatiale sur l'HRRT décrites précédemment (§2.1), il semble raisonnable de supposer comme hypothèse de départ qu'un modèle de la ré-



solution spatiale dans l'espace image isotrope et stationnaire dans le champ de vue puisse être adopté. Cette méthode repose sur peu de paramètres à estimer, ce qui peut être fait expérimentalement à l'aide de point-sources. Cette hypothèse peut également être évaluée en s'intéressant à la récupération de résolution pour des points-sources situés à différentes positions dans le champ de vue. Par ailleurs, si cette hypothèse de stationnarité est validée, il est alors possible d'effectuer la convolution dans l'espace de Fourier, ce qui peut permettre d'accélérer cette étape.

En outre, la modélisation de la résolution dans l'espace des projections empêche en pratique toute reconstruction en mode-liste. En effet, si cette dernière est utilisée, il faut tout d'abord calculer l'estimation des projections à chaque itération sous forme de sinogramme convolué avec la FR dans l'espace des projections ( $\mathbf{H}_{rés} \mathbf{H}_{géo} \mathbf{f}^{(k)}$ ). Ensuite pour chaque événement il faut rétroprojeter un voisinage du sinogramme puisque par hypothèse un événement contribue à plusieurs bins de sinogrammes (il faut effectuer l'opération  $\mathbf{H}_{rés}^t$  avant  $\mathbf{H}_{géo}^t$ ). A l'inverse, la modélisation de la résolution dans l'espace image se prête bien à la reconstruction en mode-liste : l'étape de convolution n'a besoin d'être effectuée que deux fois, en début et en fin d'itération après la rétroprojection.

## 2.4 Implémentation des corrections usuelles

La normalisation, les corrections d'atténuation, des événements fortuits et diffusés sont également inclus dans l'algorithme proposé. Le modèle de l'acquisition peut être représenté par l'équation suivante pour l'HRRT :

$$\mathbf{g} = \mathbf{N}(\mathbf{A} \mathbf{H}_{géo} \mathbf{H}_{rés} \mathbf{f} + \bar{\mathbf{s}}) + \bar{\mathbf{r}} \quad (\text{III.3b})$$

où  $\mathbf{A}$  et  $\mathbf{N}$  sont des matrices diagonales de taille  $q \times q$  contenant respectivement les coefficients d'atténuation le long de chacune des 4.5 milliards de LOR, et l'efficacité respective des LOR ; les estimés des événements diffusés tiennent déjà compte des facteurs d'efficacité suite à la procédure décrite précédemment (§2.4.c).

L'opération de ré-échantillonnage des projections peut être représentée par une matrice  $\mathbf{R}$  de taille  $r \times q$  avec  $r$  correspondant au nombre de bins dans le sinogramme. Le modèle direct est ainsi :

$$\mathbf{g}_R = \mathbf{R}(\mathbf{N}(\mathbf{A} \mathbf{H}_{géo} \mathbf{H}_{rés} \mathbf{f} + \bar{\mathbf{s}}) + \bar{\mathbf{r}}) \quad (\text{III.3c})$$

En pratique, des approximations supplémentaires sont nécessaires parce que les matrices de corrections ne sont disponibles sur HRRT que sous forme ré-échantillonnée. Contrairement aux autres facteurs de correction, les facteurs de normalisation sont constituées de hautes fréquences (§2.4.b et §I.3.2.e). Par conséquent, l'approche intuitive consistant à attribuer à une LOR le facteur de normalisation du bin le plus proche conduit à des artefacts produits par les différences entre la résolution spatiale des données projetées LOR par LOR et la résolution de la matrice de normalisation [Reader et al., 2005]. L'approximation suivante doit ainsi être effectuée :

$$\mathbf{R} \mathbf{N} \mathbf{H}_{géo} \approx \mathbf{N}_{\mathbf{R}} \mathbf{H}_{géo, \mathbf{R}} \quad (\text{III.3d})$$

où  $\mathbf{H}_{géo, \mathbf{R}}$  est une matrice  $r \times p$  effectuant la projection passant par le centre du bin de sinogramme considéré et l'indice  $\mathbf{R}$  indique une matrice de taille  $r \times r$  contenant les facteurs

mesurés. Chaque LOR doit ainsi être déplacée au centre du bin de sinogramme auquel elle appartient, dégradant ainsi la haute résolution spatiale des LOR en la faisant correspondre à celle de la normalisation ré-échantillonnée. Le modèle direct est alors donné par :

$$\mathbf{g}_R \approx \mathbf{A}_R \mathbf{N}_R \mathbf{H}_{g\acute{e}om,R} \mathbf{H}_{r\acute{e}so} \mathbf{f} + \mathbf{N}_R \bar{\mathbf{s}}_R + \bar{\mathbf{r}}_R \quad (\text{III.3e})$$

L'algorithme RM-OP-EM résultant est ainsi donné par l'équation suivante, en supprimant les indices  $\mathbf{R}$  pour plus de clarté :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{A} \mathbf{N} \mathbf{H}_{r\acute{e}so}^t \mathbf{H}_{g\acute{e}om}^t \mathbf{1}_q} \mathbf{H}_{r\acute{e}so}^t \sum_1^{LM} \mathbf{H}_{g\acute{e}om}^t \frac{\delta}{\mathbf{H}_{g\acute{e}om} \mathbf{H}_{r\acute{e}so} \mathbf{f}^{(k)} + \mathbf{A}^{-1}(\bar{\mathbf{s}} + \mathbf{N}^{-1} \bar{\mathbf{r}})} \quad (\text{III.3f})$$

en notant qu'on peut diviser au numérateur et au dénominateur à l'intérieur de la sommation (deuxième dénominateur) par la matrice diagonale  $\mathbf{A}_R \mathbf{N}_R$  ce qui simplifie l'implémentation : les facteurs de correction apparaissent uniquement dans le facteur  $\mathbf{C} = \mathbf{A}^{-1}(\bar{\mathbf{s}} + \mathbf{N}^{-1} \bar{\mathbf{r}})$ , et dans l'image de normalisation.

## 2.5 Accélération de la reconstruction par utilisation de sous-ensemble temporels

Afin d'accélérer l'étape de reconstruction, il est possible d'utiliser uniquement un sous-ensemble des projections à chaque itération, ainsi que suggérée dans l'approche OS-EM. En reconstruction en mode-liste, les données ne sont pas histogrammées et l'approche usuelle consistant à utiliser un sous-ensemble d'angles azimuthaux ne peut être effectuée. Une autre possibilité consiste à utiliser des sous-ensembles temporels, ainsi que précédemment proposée ([Reader et al., 1998], [Rahmim et al., 2005a]). La nature poissonnienne des données permet en outre d'assurer une complète indépendance statistique entre les sous-ensembles, et cette approche respecte la condition "subset balance" décrite dans le §II.4.1.c. Nous avons également vu dans le §II.4.1.c qu'une telle approche conduit à la convergence vers un cycle, dû aux différences entre sous-ensembles (liées au bruit par exemple). Dans le cas d'une séquence de sous-ensembles temporels, des variations peuvent également provenir de l'évolution physiologique de la distribution du radiotraceur pendant l'intervalle temporel considéré. Afin de limiter les différences entre les sous-ensembles dûs à ce phénomène, les coïncidences consécutives dans le fichier en mode liste ont été attribuées à différents sous-ensemble, c'est à dire que si les événements sont numérotés selon leur séquence temporelle, chaque événement  $m$  est attribué au sous-ensemble  $m$  modulo le nombre de sous-ensembles  $S$ . D'autre part, un facteur d'échelle correspondant au nombre de sous-ensembles  $S$  doit être ajouté à l'algorithme afin de comparer les projections estimées avec les corrections correspondant à l'ensemble de l'intervalle temporel considéré.

## 2.6 Parallélisation du code

Afin d'obtenir un gain de temps supplémentaire, les codes dans leur version initiale ont été parallélisés en utilisant 4 processus légers de Posix (Posix threads), afin d'utiliser plus efficacement les ressources du biprocesseur Intel Xeon de 3GHz, disposant de 4 Go de mémoire vive.

La convolution a ainsi été parallélisée en n'attribuant à chaque processeur qu'un sous-ensemble de plans à convoluer, et la rétroprojection en distribuant à chaque processeur un sous-ensemble temporel d'événements à rétroprojeter.

Le code de reconstruction dans sa version avancée a été parallélisé pour utiliser les ressources du supercalculateur du centre de calcul recherche et technologie du CEA (CCRT). Le centre de calcul disposait alors de 136 noeuds de quadri-processeurs AMD Opteron 1.8 et 2.4 GHz, chaque noeud disposant de 4 Go de mémoire vive disponible pour les quadri-processeurs.

Le choix s'est portée sur une parallélisation hybride Open-MP et MPI.

Le langage Open-MP (pour Open Multi Processing) permet une parallélisation multi-tâches sur les machines à mémoire partagée. Dans le cas de la reconstruction TEP, la mise en mémoire vive de la matrice  $C$  de correction permet une accélération des étapes de reconstruction. La taille des matrices, même en span 9, rend cependant impossible de la charger en mémoire vive au niveau de chaque processeur, qui ne peut disposer au centre de calcul que d'1 Go de mémoire vive si les 4 processeurs sont utilisés dans un noeud. Cependant, l'architecture du centre de calcul permet de charger la matrice  $C$  au niveau de chaque noeud. Le langage Open-MP va alors permettre d'utiliser dans les tâches parallélisées les 4 processeurs du noeud, qui accéderont à la matrice  $C$  en utilisant les communications intra-noeuds rapides.

L'environnement MPI (pour Message Passing Interface) permet des communications explicites entre processus autonomes. Dans notre application, il va permettre d'utiliser plusieurs noeuds de calculs pendant la reconstruction, qui ne devront communiquer entre eux que ponctuellement (principalement pour récupérer et fusionner les résultats de chaque convolution et rétroprojection) et le feront dans l'environnement MPI.

## III.D Evaluation de l'approche proposée

L'évaluation a eu lieu sur simulations MC, sur des mesures physiques après mesure expérimentale de la résolution spatiale dans le scanner, et sur des reconstructions de séries dynamiques dans deux études effectuées sur HRRT au SHFJ. L'évaluation de l'algorithme décrit dans le chapitre précédent a été effectuée en le comparant à l'algorithme constructeur décrit dans le §2.5. Nous présenterons tout d'abord les méthodes sur lesquelles nous nous appuyons pour la validation, puis nous présenterons les résultats obtenus.

### 1 Méthodes

#### 1.1 Simulation Monte-Carlo

##### *1.1.a Comparaison du sous-échantillonnage axial et de la modélisation de la résolution*

L'effet de la modélisation de la résolution sur la résolution spatiale dans les images a été comparé aux effets liés à un sous-échantillonnage axial de type span 3 ou span 9. Ceci permet d'évaluer l'intérêt d'effectuer une modélisation de la résolution lorsque l'approximation due au

ré-échantillonnage décrite par l'équation (III.3d) est effectuée en span 3 ou en span 9.

Le fantôme numérique utilisé pour la simulation consistait en un cylindre de diamètre 23.45 cm et de longueur 15.05 cm, avec un anneau extérieur de plus forte activité. Le cylindre contenait deux lignes sources : une parallèle à l'axe  $z$  central, mais déplacée radialement de 6.5 cm ; la deuxième était située dans un plan transversal et déplacée axialement de 5 cm. Les deux lignes sources avaient une longueur de 11.7 cm et un diamètre de 1mm. En plus de ces éléments, 3 sphères de diamètre 1.25 cm et 49 point-sources ont été inclus à ce fantôme. Ces derniers étaient de 1 mm de diamètre et formaient une grille carrée de taille  $7 \times 7$  dans un plan transversal, avec une séparation de 5 mm entre chaque point-source. Ce fantôme est représenté dans la **Figure III.5**

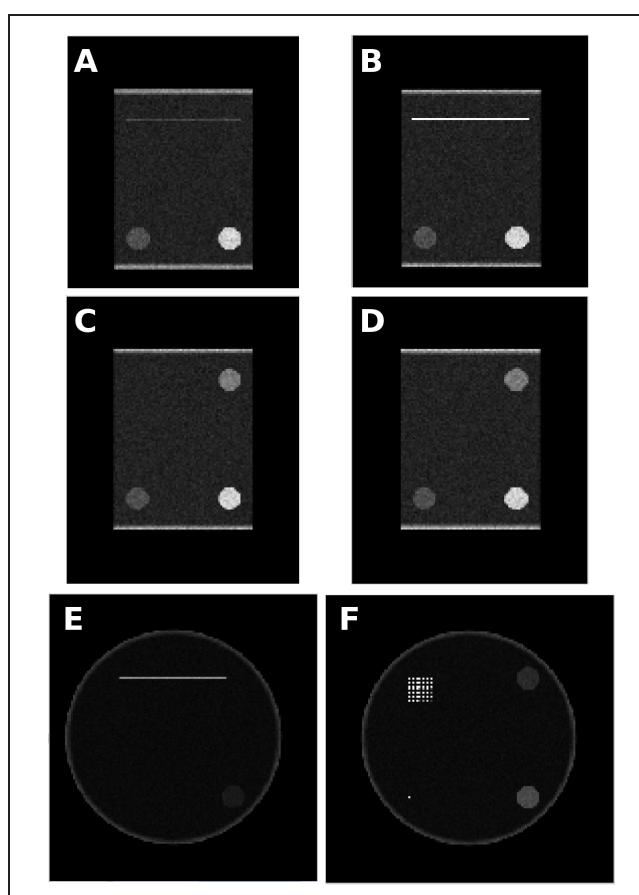


FIG. III.5 – *Fantôme utilisé pour la simulation MC visant à évaluer l'intérêt de la modélisation de la résolution pour l'HRRT. Des coupes sagittales (A, B), coronales (C, D) et transversales (E, F) sont présentées pour illustrer les différents éléments insérés dans ce fantôme numérique [Reader et al., 2005].*

Une simulation MC simple de l'HRRT a été utilisée pour générer des données en mode liste, tenant compte de la géométrie du scanner (avec les espaces entre les détecteurs et les têtes) et des effets de dégradation de la résolution, mais ne modélisant pas les effets d'atténuation, de diffusion et de coïncidences fortuites. Afin de simuler dans l'espace image la dégradation de la résolution dû à l'ensemble des phénomènes précédemment vus, le site d'annihilation du positron a été déplacé radialement du site d'émission en échantillonnant une probabilité gaussienne 1D de LMH 2 mm et de moyenne la position du site d'émission. 100 millions d'événements ont ainsi été simulés.

Les données ont été reconstruites en une image  $256 \times 256 \times 208$ , avec et sans modélisation dans l'espace image de la résolution, utilisant deux itérations de 32 sous-ensembles de l'algorithme EM. La modélisation de la résolution adoptée correspondait au modèle utilisé pour la dégradation de la résolution décrit précédemment. Les données ont été utilisées en mode-liste sans ré-échantillonnage, ou avec un ré-échantillonnage correspondant au span 3 et au span 9 obtenu en alignant les LOR sur le centre de leurs bins correspondant, comme précédemment décrit (§2.4). Ainsi, six reconstructions ont été effectuées et comparées.

L'aspect qualitatif des reconstructions a été évalué à l'aide de la grille de points sources (capacité à voir les points sources et de les discriminer). L'homogénéité a été mesurée en calculant le rapport entre écart-type et moyenne dans le fond d'activité constante, et la résolution a été estimée à l'aide des lignes sources.

## 1.2 Mesures Physiques

Pour les mesures physiques, après dérivation expérimentale du noyau de convolution, nous avons testé l'hypothèse d'isotropie et de stationnarité avec des points sources et un fantôme de résolution avec des tiges de diamètres variables (1.2 mm, 1.6 mm, 2.4 mm, 3.2 mm, 4 mm et 4.8 mm). Les points sources ont également été utilisés pour évaluer l'influence de la troncature du kernel sur la qualité de la déconvolution. Le fantôme de Jaszczak a été ensuite utilisé pour évaluer la récupération de contraste, l'homogénéité spatiale et les caractéristiques du bruit dans les images. Nous allons maintenant détailler chacune de ces expériences.

### 1.2.a Mesure expérimentale de la résolution et intégration dans l'algorithme RM-OP-OSEM

Toutes les données ont été utilisées avec ré-échantillonnage axial de type span 9. Un noyau de convolution dans l'espace image a été obtenu à partir d'une reconstruction d'un point source. Comme précédemment décrit, il s'agit de réaliser une reconstruction avec un algorithme qui inverse  $\mathbf{H}_{geom}$  de façon à observer et modéliser  $\mathbf{H}_{reso}$  dans l'image finale (§1.4.b). L'algorithme EM a donc été itéré jusqu'à convergence, rapidement atteinte lorsqu'il s'agit d'un point source dans l'air (contraste infini).

Un point source de diamètre 1 mm a été rempli d'environ 37 MBq/mL de  $^{18}\text{F}$  et placé dans l'air à environ 1 cm du centre du scanner (environ 2 millions d'événements acquis). Ce point source a été reconstruit avec l'algorithme sans modélisation de la résolution (sans  $\mathbf{H}_{reso}$ ) mais en tenant compte de la correction des événements fortuits. Des noyaux de convolution isotropes et stationnaires ont été obtenus pour l'HRRT en ajustant les fonctions suivantes :

$$f(r) = \frac{1}{N} \{e^{-\alpha r} + \beta\} \quad (\text{III.4a})$$

et

$$f(r) = \frac{1}{N} \{\beta e^{-\alpha_1 r} + (1 - \beta) e^{-\alpha_2 r}\} \quad (\text{III.4b})$$

avec  $N$  facteur de normalisation, et les paramètres à estimer sont  $\alpha$  et  $\beta$  dans l'équation (III.4a) et  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$  dans l'équation (III.4b). Le modèle d'exponentiel avec une constante de l'équa-

tion (III.4a) et la somme pondérée de deux exponentielles de l'équation (III.4b) permettent de modéliser tout à la fois la partie centrale du noyau ainsi que les queues de distribution beaucoup plus lentes à décroître comme observé expérimentalement dans les images reconstruites.

Afin de limiter les artefacts liés à l'utilisation du seul projecteur Siddon [Rahmim et al., 2005a], qui sont particulièrement visibles en présence d'un agrandissement important, nous n'avons utilisé qu'un agrandissement isotrope de 2.5 (donnant des voxels isotropes d'environ 0.5 mm). Par ailleurs, afin de limiter le niveau de bruit propagé dans le noyau de convolution, nous avons estimé les paramètres en considérant la projection le long des différents axes et non un simple profil. Enfin, l'estimation des paramètres tenait compte de la convolution tridimensionnelle du point source avec le kernel ((III.4a) ou (III.4b)), effectuée à partir d'un sous-échantillonnage supplémentaire du noyau et du point source d'un facteur 5 dans chaque direction, afin d'éviter d'intégrer sa taille non négligeable dans le kernel. En suivant cette série d'étape, les paramètres ont alors put être obtenus par ajustement aux moindres carrés avec les deux modèles.

Ce noyau a été ensuite implémenté dans la reconstruction (il correspond à la matrice  $\mathbf{H}_{rés}$ ) pour donner l'algorithme que nous appellerons RM-OP-OSEM.

### ***1.2.b Détermination de la taille de la fenêtre de convolution et évaluation de l'hypothèse de stationnarité***

Afin d'évaluer l'hypothèse d'un modèle stationnaire de résolution spatiale dans un scanner avec une résolution variant spatialement et déterminer la taille requise pour la fenêtre de convolution, 3 points sources d'environ 0.4 mm de diamètre ont été placés à différentes positions axiales dans le champ de vue de l'HRRT (centrés selon  $x$ , décentrés de 1 cm selon  $y$ , et décentrés de 1, 5 ou 10 cm axialement). Ces points sources ont ensuite été déplacés dans le champ transaxial (5cm et 10 cm selon  $y$ ). Les 20 cm de champ de vue couverts de cette façon englobent ainsi les structures d'intérêt du cerveau dans le tomographe. Environ 1.4 millions d'événements ont été acquis par position. L'algorithme RM-OP-OSEM a été utilisé pour la reconstruction, intégrant soit la modélisation de la résolution décrite par (III.4a) ou celle décrite par l'équation (III.4b), avec quatre tailles de fenêtre de convolution différentes :  $3^3$  voxels,  $5^3$  voxels,  $9^3$  voxels et  $15^3$  voxels. Ces points sources ont été reconstruits dans des images  $256 \times 256 \times 207$  en intégrant une correction des événements fortuits.

La qualité de la déconvolution a été estimée en utilisant le rapport entre l'activité en périphérie du point source, divisée par l'activité totale issue du point source, ainsi que représenté par la formule :

$$Q = \frac{I(i, j)_{30} - I(i, j)_2}{I(i, j)_{30}} \quad (\text{III.4c})$$

où  $I(i, j)_2$  et  $I(i, j)_{30}$  représentent respectivement l'activité totale dans une cube de côté 2 voxels (c'est à dire les 8 voxels centraux, localisation la plus précise du point source à partir des images échantillonnées d'après le théorème SNK) et 30 voxels respectivement. Idéalement  $Q$  devrait être proche de 0 et un  $Q$  élevé indique l'étalement de l'activité à partir de la position

du point source dû à une imparfaite déconvolution.

### 1.2.c *Evaluation de potentiels artefacts avec un fantôme de résolution*

D'autre part un fantôme de Derenzo "mini Deluxe" (Data Spectrum) avec des inserts chauds a été rempli avec du  $^{18}\text{F}$  et a été acquis sur l'HRRT à trois positions axiales : décentré de 0, 4cm et 8cm (chaque acquisition comportant environ 270 millions d'événements environ). Ce même fantôme a été imagé avec des inserts froids au centre du champ de vue de l'HRRT (environ 290 millions d'événements acquis). Le diamètre des tiges (froides ou chaudes) était par ordre croissant de 1.2, 1.6, 2.4, 3.2, 4.0 et 4.8 mm dans ce fantôme.

Ces acquisitions à hautes statistiques cherchaient à évaluer de potentiels artefacts (de type Gibbs ou déformations dues à une anisotropie importante de la résolution) dans l'image provoqués par une imparfaite déconvolution. Le fantôme avec les inserts froids permet en particulier de voir l'effet des premiers lobes (négatifs) des artefacts de Gibbs, qui sont de taille importante et qui sont éliminés lors de mesures de points chauds dans l'air par la contrainte de positivité.

### 1.2.d *Mesure de récupération de contraste, d'inhomogénéité et de bruit*

Un fantôme de contraste cylindrique Jaszczak (de diamètre et de longueur intérieures 19.6 cm et 18.7 cm respectivement) a été utilisé pour étudier la récupération de contraste, les inhomogénéités dans un fond d'activité constante, et le bruit statistique des algorithmes avec et sans modélisation de la résolution.

Le fantôme a été rempli de  $^{18}\text{F}$  avec une activité initiale de 55 MBq, et a été imagé pendant 4 heures sur l'HRRT. Une transmission à froid a été réalisé le jour suivant afin de dériver les coefficients d'atténuation sans contamination de l'émission. Ce fantôme contenait 4 sphères chaudes et 2 sphères froides de volume compris entre 0.5 et 20  $\text{cm}^3$  (voir le **Tableau III.1**), soit des structures de volume comparables aux structures cérébrales d'intérêt dans les examens cliniques. Ces sphères étaient plongées dans un fond tiède avec un contraste d'activité entre les sphères chaudes et ce fond tiède d'environ 2.4. Environ 3.5 milliards d'événements ont ainsi été obtenus.

TAB. III.1 – *Volume des sphères utilisées dans le fantôme de type Jaszczak.*

<b>Volume de la sphère (mL)</b>	20.14	11.41	5.69	2.04	1.01	0.55
<b>Activité ?</b>	non	non	oui	oui	oui	oui

Dans une étude préliminaire, les 150 premiers millions d'événements ont été extraits du fichier en mode-liste. L'objectif était de comparer les algorithmes RM-OP-OSEM, l'algorithme RM-OP-OSEM lorsque la modélisation de la résolution n'est pas appliquée (la matrice système est le projecteur de Siddon), nommé (RM)-OP-OSEM dans la suite, et l'algorithme constructeur OP-OSEM (§2.5, noté OP-OSEM par la suite) qui n'inclut aucune modélisation de la résolution spécifique à l'HRRT. L'algorithme (RM)-OP-OSEM n'a été utilisé que dans cette simple expérience. Les corrections décrites dans le §III.B.1.2.4 ont été implémentées dans ces trois

algorithmes (§III.C.2.2.4), et ceux-ci ont été accélérés en utilisant respectivement des sous-ensembles temporels (RM-OP-OSEM) et azimuthaux (OP-OSEM). Ces données acquises sur l'HRRT ont été reconstruites en images de taille  $256 \times 256 \times 207$ , avec des voxels isotropes d'environ  $1.8 \text{ mm}^3$ , à partir des données en mode-liste pour les deux algorithmes RM-OP-OSEM et (RM)-OP-OSEM et des sinogrammes pour l'algorithme OP-OSEM. Ces paramètres de reconstruction seront dans la suite de ce chapitre les paramètres par défaut des reconstructions. Le coefficient de récupération de contraste a été déterminé après segmentation des images des 3 heures reconstruites avec OP-OSEM. Ceux-ci ont été finalement érodés d'un voxel afin de s'affranchir des EVP liés à l'échantillonnage et des VOI semblables à ceux des sphères ont été définis en déplaçant ces volumes d'intérêt dans le fond situé au dessus des sphères de sorte que ces volumes aient la même position radiale vis à vis du centre du scanner. Le coefficient de récupération de contraste (CRC) pour les sphères froides et chaudes a été calculé en utilisant les équations suivantes :

$$CRC_{chaud} = \frac{S/F - 1}{CR_{ref} - 1} \quad (\text{III.4d})$$

et

$$CRC_{froid} = \frac{F - S}{F} \quad (\text{III.4e})$$

où  $CRC_{chaud}$  et  $CRC_{froid}$  correspondent respectivement au CRC pour les sphères chaudes et froides,  $S$  et  $F$  correspondent respectivement à la valeur moyenne d'activité dans la sphère et le fond.  $CR_{ref}$  est une mesure indépendante (en utilisant un compteur gamma) du rapport de contraste entre les sphères chaudes et le fond. Un coefficient d'homogénéité a également été calculé en faisant le rapport entre l'écart-type et la valeur moyenne dans le fond d'activité constante du fantôme, au dessus des sphères.

Dans une seconde expérience, le fichier mode-liste résultant de l'acquisition de 4 heures a été ensuite découpé en 36 sous-fichiers, chaque seconde de données toutes les 36 secondes étant affectée à un fichier différent. Cette opération permet ainsi d'obtenir 36 réalisations indépendantes d'environ 100 millions d'événements du même objet. Les sinogrammes des événements diffusés fortuits ont été estimés pour chacune de ces 36 réalisations. Ces données acquises sur l'HRRT ont été reconstruites avec RM-OP-OSEM et OP-OSEM en incluant les corrections comme décrit dans l'expérience précédente. L'algorithme a été accéléré comme précédemment décrit (§2.6).

Puis la récupération de contraste pour l'algorithme RM-OP-OSEM et l'algorithme OP-OSEM et les caractéristiques du bruit dans les images ont été étudiées à partir des figures de mérite suivantes :

- le coefficient de récupération de contraste (CRC) entre chaque sphère et le fond tiède comparé avec le niveau de bruit statistique dans le fond d'activité homogène, en fonction du nombre d'itérations des algorithmes de reconstruction,
- la moyenne et la variance au niveau des voxels, calculée à partir des 36 réalisations, le nombre d'itérations étant sélectionné pour cette figure de mérite afin que les deux algorithmes aient des niveaux de bruit similaires pour la plus petite sphère ;
- la covariance observée au niveau d'un voxel central en sommant 10 plans dans le fond au



dessus des sphères.

Pour la première figure de mérite, les images moyennées sur les réalisations ont été segmentées et ces volumes ont ensuite été érodées d'un voxel afin d'éviter les EVP dû à l'échantillonnage (I.3.2.f). Comme décrit dans l'expérience précédente, le CRC a été calculé pour chaque sphère par :

$$CRC_{chaud,i} = \frac{S_i/F_i - 1}{CR_{ref} - 1} \quad (\text{III.4f})$$

et

$$CRC_{froid,i} = \frac{F_i - S_i}{F_i} \quad (\text{III.4g})$$

où l'indice indique la réalisation  $i$ . Pour chaque sphère, le CRC moyen a été calculé et le niveau de bruit dans le fond (BF) a été obtenu en faisant le rapport entre l'écart-type et la moyenne des mesures dans les différentes réalisations, pour chaque sphère :

$$CRC_{chaud} = \langle CRC_{chaud,i} \rangle_{i=1\dots 36} \quad \text{ou} \quad CRC_{froid} = \langle CRC_{froid,i} \rangle_{i=1\dots 36} \quad (\text{III.4h})$$

$$BF = \frac{\sqrt{\text{var}(B_i)_{i=1\dots 36}}}{\langle B_i \rangle_{i=1\dots 36}} \quad (\text{III.4i})$$

où  $\langle \dots \rangle$  indique la valeur moyenne et  $\text{var}(\dots)$  la valeur de la variance dans les 36 réplicats.

La signification statistique des différences de CRC entre les deux algorithmes a alors été évalué pour des niveaux de bruits similaires. Un test de Kolmogorov-Smirnoff intégrant les corrections de Lilliefors a été réalisé pour estimer la normalité des échantillons, suivi d'un test F pour vérifier l'égalité des variances entre les échantillons (tous deux rejetés si inférieurs à 5%), et enfin une ANOVA à un facteur sur mesures répétées (test de Student apparié) est réalisé pour obtenir des valeurs de  $p$ .

### 1.3 Etudes cliniques

Les algorithmes de reconstruction ont été appliqués à deux séries d'examen cliniques réalisées au SHFJ. Une étude utilisant le  $[^{11}\text{C}]\text{-PE2I}$ , et une étude utilisant le  $[^{11}\text{C}]\text{-FMZ}$  (voir §I.3.2.c). Nous détaillerons la première, afin d'illustrer l'intérêt d'une reconstruction à haute résolution spatiale en TEP dans cette étude. La seconde illustre les performances de l'algorithme dans des études plus exploratoires (avec analyse paramétrique).

#### 1.3.a Reconstructions d'examen PE2I

##### *Intérêt de l'étude du système dopaminergique dans l'étude des addictions*

De nombreux traceurs en TEP permettent l'étude du système dopaminergique (voir §I.3.2.h). Nous avons vu que ce système est lié à des pathologies neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Huntington), mais est aussi étudié en psychiatrie (schizophrénie) et dans les mécanismes d'addiction. C'est pour évaluer ces derniers mécanismes que cette étude a été effectuée.

Les régions mises en jeu et les projections du système dopaminergique sont illustrées dans la **Figure III.6**. Ce sont des structures de petite taille (de 0.5 à 7 cm<sup>3</sup>), reliées par deux grandes voies dopaminergiques :

- la voie mésocorticolimbique, associée au mécanismes de plaisirs et de récompense
- la voie nigrostriatale, associée aux mécanismes moteurs, à la consolidation des acquis, à la mise en place de processus habituels

Ces deux voies sont donc cruciales dans l'étude des addictions.

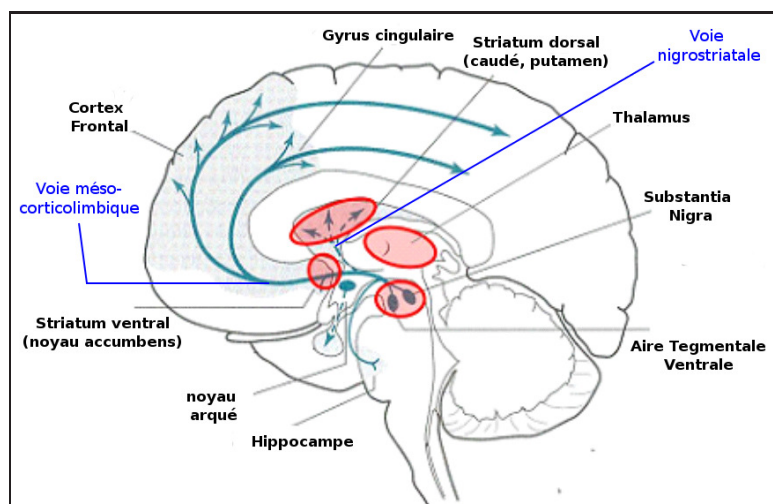


FIG. III.6 – Régions intervenant dans le système dopaminergique et voies dopaminergiques considérées.

#### *Action des substances addictives sur le système dopaminergique*

La prise de substance addictive engendre une augmentation de l'activité dans le système dopaminergique. L'un des mécanismes conduisant à cette augmentation est illustré dans la **Figure III.7**. La cocaïne vient ainsi bloquer au niveau de la membrane pré-synaptique le transporteur de la dopamine (DAT) et empêcher son fonctionnement, consistant à évacuer la dopamine de la fente synaptique. Ceci résulte en une présence plus importante de dopamine dans la fente synaptique, pouvant ainsi se lier de façon plus importante aux récepteurs sur la membrane post-synaptique. Cette drogue conduit donc bien à une augmentation de l'activité dopaminergique.

Par ailleurs, la prise répétée de substances addictives engendre une adaptation du système dopaminergique (phénomène d'accoutumance), conduisant à l'augmentation de la prise pour la compenser.

#### *Etude du transporteur de la dopamine*

L'hypothèse faite dans ce protocole est que la prise répétée de cannabis ou de tabac se traduit dans l'expression du DAT, qui est un élément essentiel de la régulation de la neurotransmission dopaminergique comme vu précédemment. Celui-ci a déjà été ciblé par de nombreuses

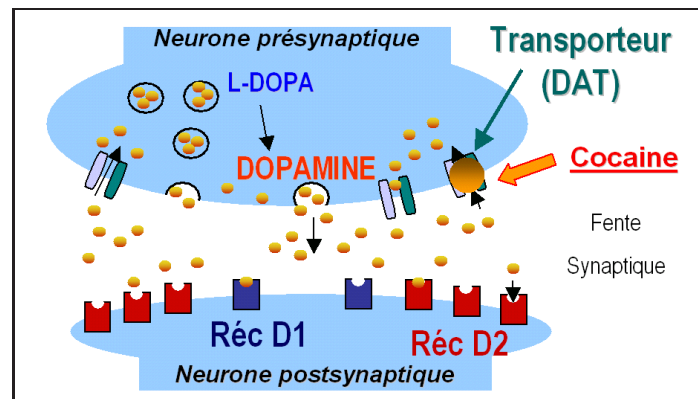


FIG. III.7 – Action de la cocaïne dans le système dopaminergique.

études dans les pathologies associées aux dysfonctionnements du système dopaminergique précédemment citées (pour présentation voir [Leroy et al., 2007]). Pour évaluer cette hypothèse, un analogue de la cocaïne qui permet de cibler avec une bonne spécificité le transporteur de la dopamine (DAT) a été utilisé : le [ $^{11}\text{C}$ ]-PE2I.

#### Protocole

Nous avons considéré cinq volontaires sains (d'âge  $32.6 \pm 4$  années) injectés avec du [ $^{11}\text{C}$ ]-PE2I ( $292 \pm 48$  MBq). Les données ont été acquises pendant une heure sur HRRT, et les frames suivantes ont été sélectionnées :  $5 \times 60\text{s}$ ,  $5 \times 120$ ;  $2 \times 150$ ,  $8 \times 300\text{s}$ , en respectant le protocole déjà mis en place au SHFJ et décrit dans [Leroy et al., 2007]. Des images 3D pondérées en T1 ont été également acquises sur un scanner IRM Signa 1.5 T (General Electric Healthcare). Les images reconstruites contenaient  $256 \times 256 \times 128$  voxels de taille  $0.94 \times 0.94 \times 1.3$  mm<sup>3</sup>.

Les données ont été reconstruites avec les deux algorithmes en utilisant les paramètres de reconstruction précédemment décrits (§1.2.d). Pour chaque reconstruction, le nombre d'itérations a été choisi de sorte que l'activité moyenne dans les structures mesurées ait convergée dans toutes les frames.

Des régions anatomiques ont été tracées sur les images IRM correspondant au cervelet et aux différentes régions du striatum : putamen, caudé, striatum ventral. Les images PET ont été ensuite recalées sur ces images par recalage rigide avec maximisation de l'information mutuelle (interpolation trilineaire pour ré-échantillonner l'IRM). Ces deux groupes d'images ont été ensuite analysés en utilisant le modèle simplifié avec tissu de référence décrit dans l'annexe A ([Lammertsma et Hume, 1996]), avec le cervelet utilisé comme région de liaison non-spécifique comme précédemment proposé ([Jucaite et al., 2006], [Leroy et al., 2007]). Le potentiel de liaison du [ $^{11}\text{C}$ ]-PE2I au DAT a été enfin obtenu par la méthode des moindres carrés pondérés (avec pondération proportionnelle à la valeur dans la CAT) avec l'algorithme de Levenberg-Marquardt, réalisée sous le logiciel PMOD (version 2.65, PMOD Group, Zurich, Switzerland). Les cartes paramétriques ont été calculées sous le même logiciel en utilisant la méthode des fonctions de bases de Gunn [Gunn et al., 1997]. Celles ci reposent sur une décomposition spec-

trale (c'est-à-dire sur une "base" d'exponentielles avec des décroissances échantillonnées en log) du terme exponentiel dans l'équation (A.8) et l'utilisation de la décomposition QR pour trouver la solution des moindres carrés pondérés.

Cette chaîne de traitements est représentée dans la **Figure III.8**.

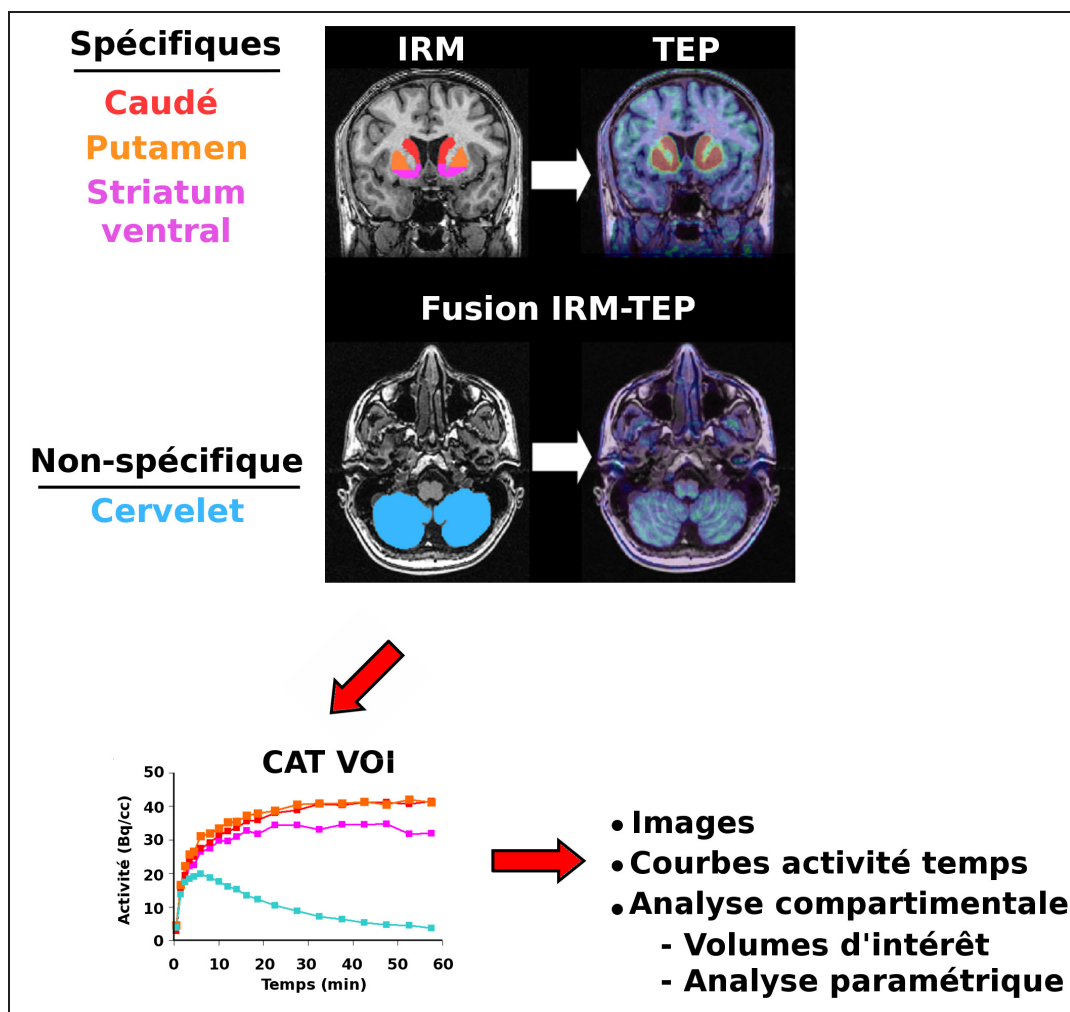


FIG. III.8 – Chaîne de traitements pour l'analyse des données PE2I. Les VOI anatomiques sont tracées sur les images IRM, les images provenant des deux algorithmes étant ensuite recalées avec ces images IRM. Les CAT dans les VOI peuvent ainsi être extraites, et utilisées pour l'analyse compartimentale.

Les VOI du striatum étaient de faible volume (entre 4 et 7.5 cm<sup>3</sup>), le cervelet étant d'approximativement 30 cm<sup>3</sup>. Par conséquent il était attendu que les VOI des régions spécifiques soient particulièrement affectées par les EVP.

### 1.3.b Reconstructions d'examen FMZ

Les deux algorithmes ont également été appliqués à un protocole FMZ. L'objectif de ce protocole était d'étudier si le  $[^{11}\text{C}]$ -FMZ avec la méthode de saturation partielle (voir annexe A) permettait de détecter et évaluer la perte neuronale qui peut apparaître chez les patients atteints de sclérose en plaque.

Des images ont été acquises pour dix patients et dix témoins sous HRRT d'âges similaires, après co-injection de  $285 \pm 59$  MBq de  $[^{11}\text{C}]$ -FMZ et du flumazénil non marqué ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ). Le protocole d'acquisition (dose de chaud et froid, échantillonnage temporel) correspond à celui qui a été utilisé pour la validation de la modélisation simplifiée, qui a été réalisée sur une caméra ECAT 953B (de distance entre cristaux 6.26 mm (radial) et 6.75 mm (axial) [Mazoyer et al., 1991]). Douze images de 5 minutes ont été reconstruites et la quantification de la densité de récepteur (en pmol/mL) a été obtenue voxel à voxel en utilisant la méthode de saturation partielle décrite dans l'annexe A.

Des IRM T1 ont été également acquises pour permettre de définir des volumes d'intérêt anatomiques avec les mêmes paramètres que pour l'examen PE2I. La segmentation de la matière blanche et de la matière grise a été effectuée à partir d'un outil précédemment développé [Mangin et al., 2004] et le noyau caudé, le putamen, le striatum ventral (SV), le pallidum, le thalamus, les ventricules (LCR), le cervelet, le pont ont été segmentés manuellement.

Nous avons été confrontés dans ce protocole aux problèmes posés par l'analyse paramétrique, en étudiant les corrélations spatiales et temporelles des voxels avant analyse paramétrique.

## 2 Résultats

### 2.1 Simulations Monte-Carlo

#### 2.1.a Comparaison du sous-échantillonnage axial et de la modélisation de la résolution

La **Figure III.9** représente six plans obtenues pour les six reconstructions avec les algorithmes avec et sans modélisation de la résolution. Cette figure montre en particulier les 49 points sources, permettant de comparer visuellement la qualité des images reconstruites. Il apparaît visuellement que l'utilisation du modèle de résolution conduit à l'amélioration la plus nette de la qualité des images, comparée aux effets d'un échantillonnage moins grossier. Le passage du span 3 au span 9 conduit à une dégradation de la qualité des images, mais qui reste relativement mineure comparée au choix d'inclure ou non un modèle de résolution (correspondant ici au modèle de dégradation de la simulation).

Ce constat est confirmé par les mesures de résolution sur les lignes sources et d'homogénéité dans le fond présentée dans la **Figure III.10**. A niveau d'homogénéité dans le fond équivalent, la modélisation de la résolution permet une meilleure résolution spatiale dans les images, quelle que soit le niveau d'échantillonnage considéré comme illustré sur la figure III.10.D.

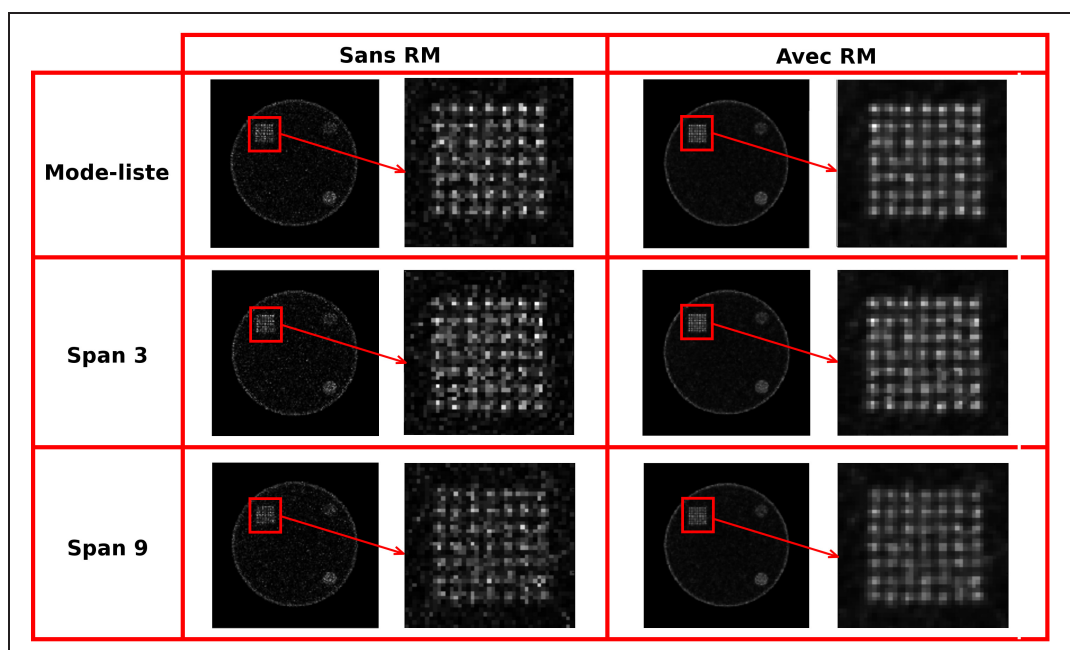


FIG. III.9 – Plans transversaux du fantôme Monte-Carlo illustrant l'apport de la modélisation de la résolution. Les trois reconstructions sont représentées sur chaque ligne, et les reconstruction sans et avec modélisation de la résolution sont respectivement présentées dans les deux colonnes. Deux itérations de 32 sous-ensembles ont été réalisées, et un agrandissement est effectué au niveaux des points sources, pour pouvoir mieux comparer les méthodes visuellement.

## 2.2 Mesures physiques

### 2.2.a Mesure expérimentale de la résolution et intégration dans l'algorithme RM-OP-OSEM

Les paramètres d'ajustement pour les noyaux de convolution ont été estimés à  $\alpha = 10.7 \text{ cm}^{-1}$  et  $\beta = 3.11 \cdot 10^{-5}$  pour le modèle mono-exponentiel de l'équation (III.4a), et  $\beta = 0.023$ ,  $\alpha_1=5.41 \text{ cm}^{-1}$  et  $\alpha_2=15.13 \text{ cm}^{-1}$  pour l'équation (III.4b). La **Figure III.11** montre les ajustements obtenus après convolution avec la taille du point source. Le modèle bi-exponentiel donne de meilleurs résultats non seulement dans les queues de distribution, mais aussi dans la partie centrale du point source (le modèle mono-exponentiel donne des valeurs légèrement supérieures pour compenser les différences dans les queues qu'il ne peut ajuster).

### 2.2.b Détermination de la taille de la fenêtre de convolution et évaluation de l'hypothèse de stationnarité

La **Figure III.12** illustre que la troncature et les erreurs dans le noyau de convolution jouent sur la qualité des images reconstruites. La différence de vitesse de convergence de l'algorithme RM-OP-OSEM en fonction de la position axiale est illustrée dans la **Figure III.13**; à 15 itérations de 16 sous-ensembles la valeur mesurée par le facteur Q ayant convergée pour l'algorithme RM-OP-OSEM, nous considérerons ce nombre d'itérations pour les études de point source qui

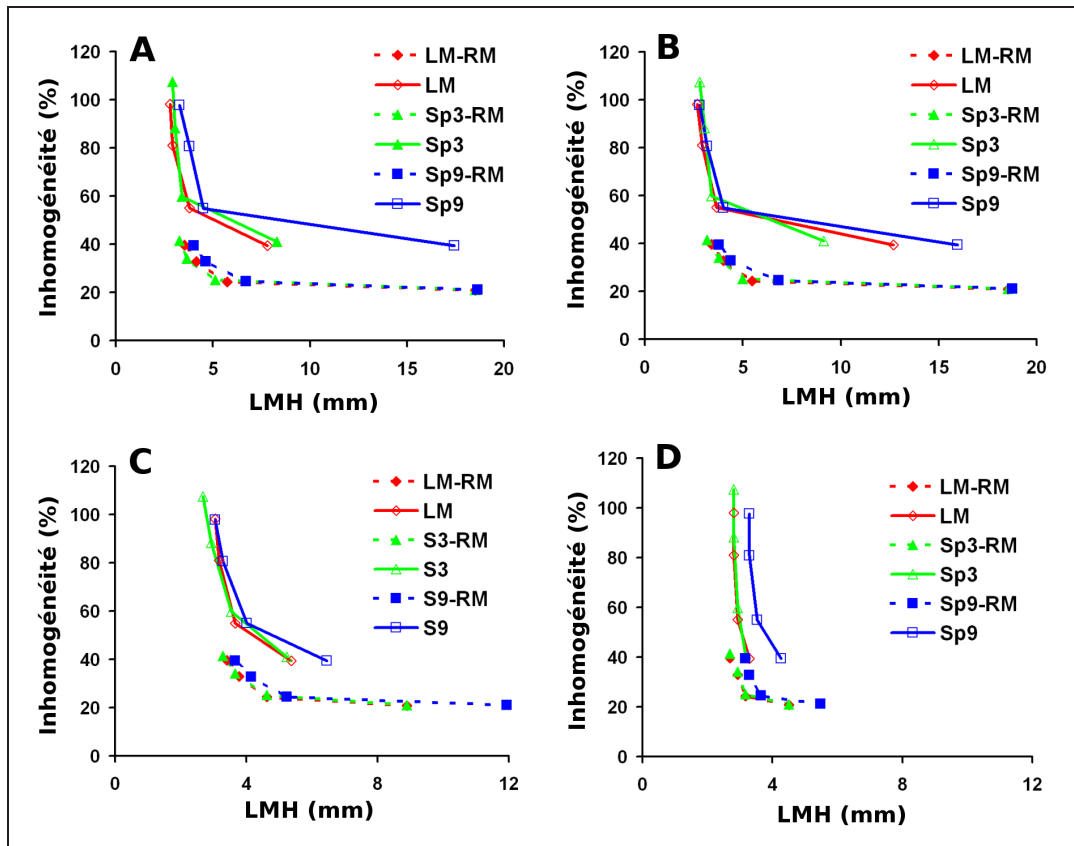


FIG. III.10 – Résolution et inhomogénéités en fonction du nombre d'itérations dans le fantôme Monte-Carlo. La résolution est mesurée sur les lignes sources horizontale (A, B) et verticale (C, D) pour les six reconstructions. A et C correspondent à des mesures selon l'axe  $x$ , B selon l'axe  $y$ , et D selon l'axe  $z$ . Dans la légende, RM indique une modélisation de la résolution, LM indiquant les reconstructions à partir du mode liste et S3 et S9 un ré-échantillonnage span 3 et span 9 respectivement. Les quatre points correspondent respectivement aux résultats obtenus lors de la première itération après 16 sous-ensembles, après la première itération, lors de la seconde itération après 16 sous-ensembles et après la seconde itération.

vont suivre.

Les valeurs du coefficient  $Q$  défini dans l'équation (III.4c) ont été calculées dans l'image correspondant aux points sources décentrés de 1 cm en  $y$  après convergence (15 itérations de 16 sous-ensembles) et sont présentées dans le **Tableau III.2**. Il apparaît que le choix d'une fenêtre de convolution trop petite conduit à un étalement de l'activité comme mesurée par le facteur  $Q$  et à des artefacts à la périphérie du noyau de convolution similaires aux artefacts de Gibbs (Figure III.12). Ceci peut s'expliquer par le fait que la normalisation du noyau de convolution modifie la forme du noyau lorsque celui-ci n'inclut pas assez de voxels. Par ailleurs, le modèle bi-exponentiel s'avère conduire à un étalement plus restreint d'activité, et cet étalement semble peu augmenté par la dégradation de la résolution dans le champ de vue.

La **Figure III.14** illustre ce résultat. Le choix d'un modèle de résolution stationnaire conduit

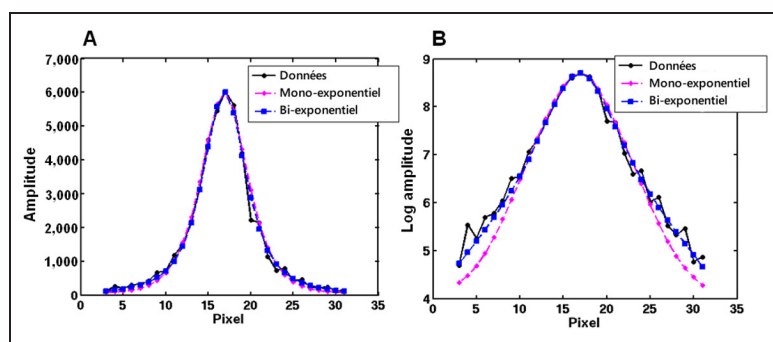


FIG. III.11 – Profils des modèles de résolution ajustés après convolution avec le point source. Un agrandissement d'un facteur 2.5 a été utilisé pour les images reconstruites (pixel de 0.5 mm environ). Les deux modèles sont représentés en échelles linéaire (A) et logarithmique (B).

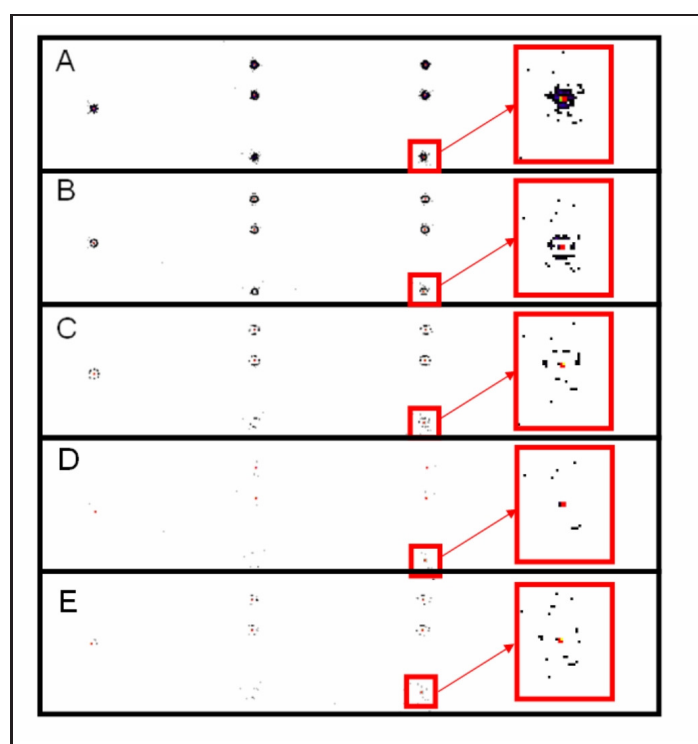


FIG. III.12 – Influence de la troncature du noyau de convolution sur les images reconstruites. Les images transversales, sagittales et axiales des trois points sources décentrés en  $y$  de 1 cm ont été reconstruites avec RM-OP-OSEM incluant différents noyaux de convolution. Un agrandissement du point source le plus décentré axialement et une saturation de l'image ont été effectués pour faire apparaître les potentiels artefacts en dernière colonne (même échelle arbitraire de couleurs). A, B, C et D ont été reconstruites avec le noyau bi-exponentiel avec une fenêtre cubique de convolution de taille  $3^3$ ,  $5^3$ ,  $9^3$ ,  $15^3$  respectivement, E avec le noyau mono-exponentiel de taille  $15^3$ .

à une diminution de la taille apparente des points sources et une augmentation de l'activité dans ces points sources pour toutes les positions observées dans le champ de vue. L'activité totale



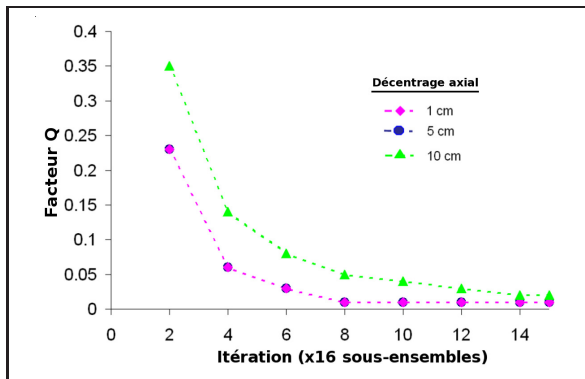


FIG. III.13 – Vitesses de convergence de l'algorithme RM-OP-OSEM pour les trois points sources. Le facteur  $Q$  a été représenté pour les points sources décentrés axialement (et 1 cm selon  $y$ ) et reconstruits avec le noyau de convolution bi-exponentiel et une fenêtre de convolution de taille  $15^3$  voxels.

TAB. III.2 – Pourcentage d'activité en périphérie du point source mesurée avec l'équation (III.4c).

Taille noyau	Bi-exponentiel				Mono-exponentiel
	$3 \times 3 \times 3$	$5 \times 5 \times 5$	$9 \times 9 \times 9$	$15 \times 15 \times 15$	$15 \times 15 \times 15$
Décentré de 1 cm	0.79	0.29	0.08	0.01	0.04
Décentré de 5 cm	0.78	0.28	0.08	0.01	0.04
Décentré de 10 cm	0.91	0.32	0.09	0.02	0.04

TAB. III.3 – Exemples de temps de reconstruction pour l'algorithme RM-OP-OSEM (voir §2.6).

Reconstruction statique ( $\approx 275$ millions d'événements)			
Opération	Temps en local	Temps supercalculateur (10 noeuds)	Facteur d'accélération
Convolution	220 s	13 s	16.9
Rétroprojection	560 s	36 s	15.6
1er sous-ensemble	1000 s	69 s	14.5
1ère it.	4.5 h	19,4 min	13.7
16 it.	71.5 h	4.8 h	14.8
Reconstruction dynamique ( $\approx 10$ millions d'événements)			
Opération	Temps en local	Temps supercalculateur (10 noeuds)	Facteur d'accélération
Convolution	220 s	13 s	16.9
Rétroprojection	20 s	23 s	0.9
1er sous-ensemble	460 s	37 s	12.4
1ère it.	2 h	572 s	12.8
16 it.	32 h	2.9 h	11

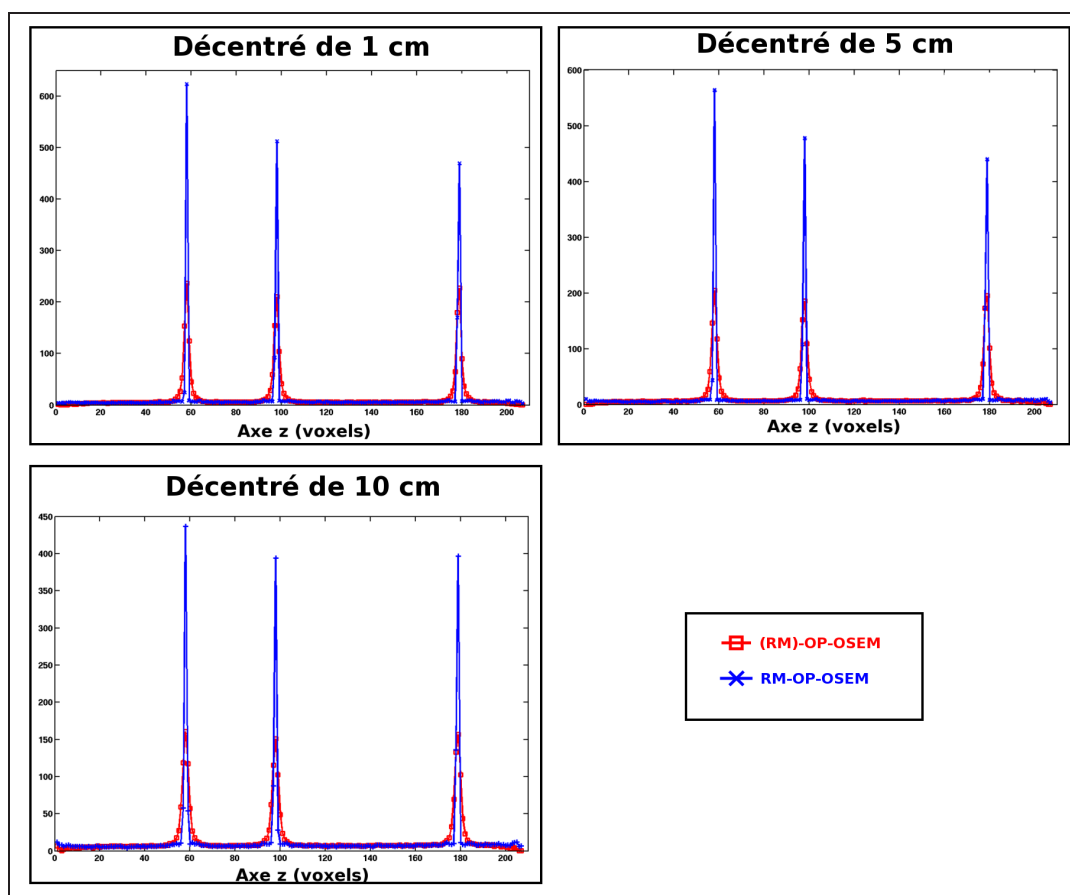


FIG. III.14 – *Evaluation de l'hypothèse de stationnarité de la résolution avec des points sources décentrés axialement et selon  $y$ . Les points sources situés à trois positions axiales et successivement décentrés de 1, 5 et 10 cm selon  $y$  ont été reconstruits avec et sans modélisation de la résolution avec respectivement 15 itérations de 16 sous-ensembles et 6 itérations de 16 sous-ensembles.*

reste constante, dû à l'utilisation d'un noyau de convolution normalisé.

Dans les résultats présentés, sauf indications contraires, le modèle bi-exponentiel de la résolution spatiale avec une fenêtre de convolution de taille  $15^3$  voxels a donc été adopté.

### 2.2.c Résultats de l'accélération de l'algorithme

L'utilisation d'une fenêtre de convolution  $15 \times 15 \times 15$  conduit à des temps de calculs importants, le noyau de convolution bi-exponentiel n'étant pas séparable et cette opération étant effectuée deux fois par itération comme le montre l'équation (III.3f). Il devient alors nécessaire de paralléliser le code pour utiliser RM-OP-OSEM dans des études dynamiques. le **Tableau III.3** illustre les temps de reconstruction typiquement nécessaires pour reconstruire différents type d'études sur une machine locale et au centre de calcul du CEA avec l'algorithme RM-OP-OSEM comprenant 16 sous-ensembles.

Des tests ont également été effectués pour effectuer la convolution dans l'espace de Fourier en utilisant les bibliothèques FFTW [Frigo et Johnson, 2005]. Celles-ci, couplées avec la parallélisation originale de la convolution, permettent de réduire le temps de convolution à moins de 1 s, permettant ainsi un gain de temps d'un facteur entre 1.5 et 2 pour les études dynamiques.

#### 2.2.d Evaluation de potentiels artefacts avec un fantôme de résolution

Les images présentées dans la **Figure III.15** du fantôme de résolution avec les inserts chauds montre que cette récupération de résolution se traduit par une déformation limitée des inserts comparée à l'absence de modélisation de la résolution. Lorsque la distance axiale au centre du scanner augmente comme illustrée par la **Figure III.16** on observe une légère déformation au niveau des tiges de 2.4 mm vers l'extérieur du champ de vue.

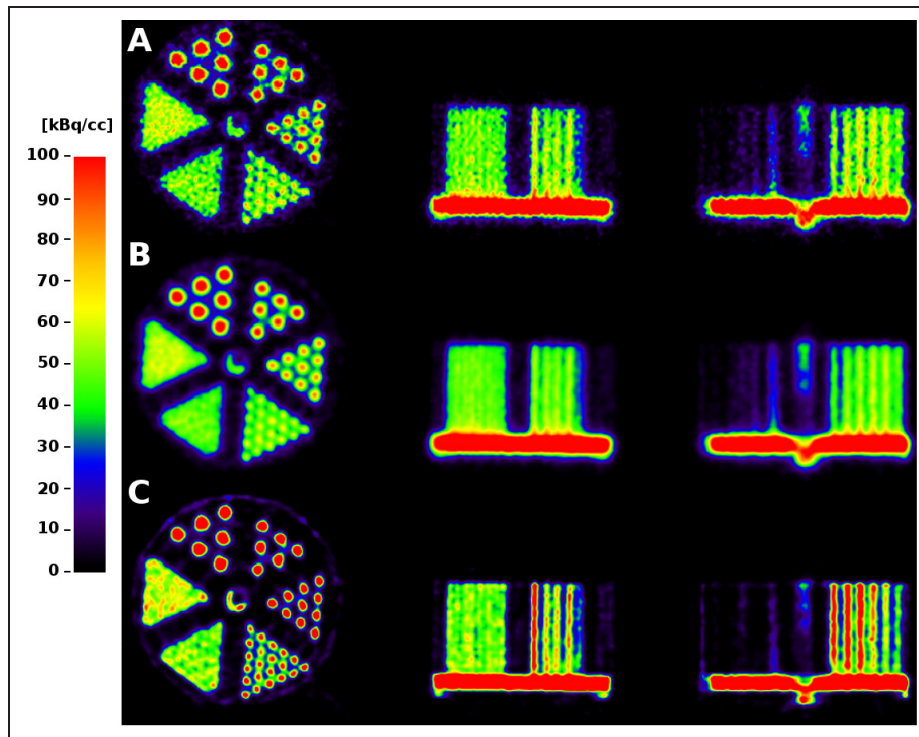


FIG. III.15 – Reconstruction du fantôme de résolution centré avec A : OP-OSEM (12 itérations de 16 sous-ensembles) et C : RM-OP-OSEM (40 itérations de 16 sous-ensembles). L'effet d'un post-lissage gaussien de LMH 2mm après reconstruction avec OP-OSEM est aussi illustré (B). Le nombre d'itérations a été choisi de façon à ce que les images ne soient pas visuellement différentes avec des itérations supplémentaires.

Le fantôme avec inserts froids est présenté dans la **Figure III.17**. Il est à noter que la convergence lente des régions froides implique que la valeur d'activité n'a pas encore convergé dans les tiges froides, même à ce haut niveau d'itérations. Cependant le nombre élevé d'itérations pour les deux algorithmes illustre visuellement les déformations obtenues avec ou sans effet de modélisation. En particulier, on voit qu'au cours des itérations l'algorithme RM-OP-OSEM

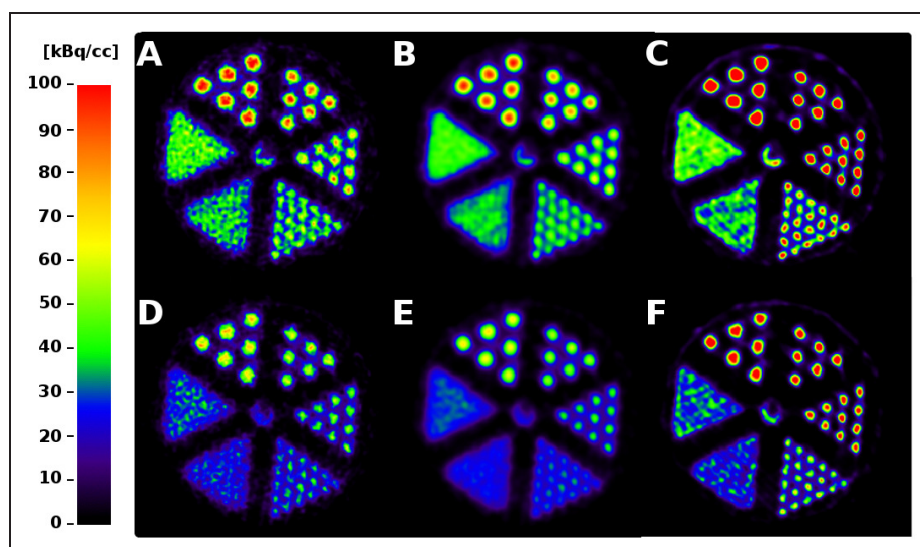


FIG. III.16 – Reconstruction du fantôme de résolution décentré axialement de 4 cm (A,B,C) et 8 cm (D,E,F) avec OP-OSEM (A,D) et RM-OP-OSEM (C,F). L'effet d'un post-lissage gaussien de LMH 2mm après reconstruction avec OP-OSEM est aussi illustré (B,E). L'activité représentée correspond à l'activité à chaque repositionnement axial du fantôme.

accentue les oscillations locales déjà présentes dans l'algorithme OP-OSEM.

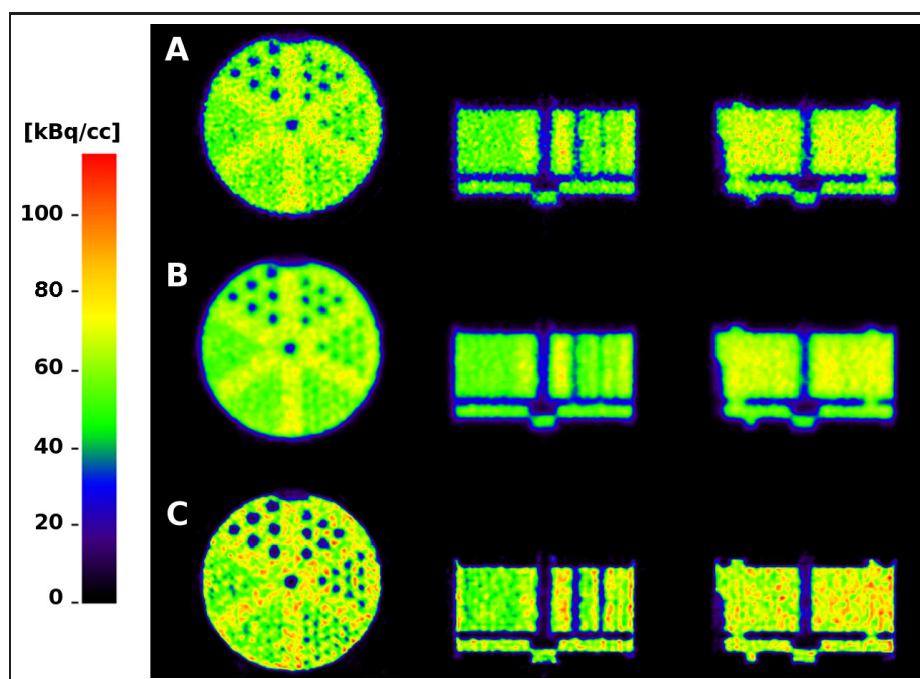


FIG. III.17 – Reconstruction du fantôme de résolution avec inserts froids avec A : OP-OSEM (12 itérations de 16 sous-ensembles) et C : RM-OP-OSEM (40 itérations de 16 sous-ensembles). L'effet d'un post-lissage gaussien de LMH 2mm après reconstruction avec OP-OSEM est aussi illustré (B).

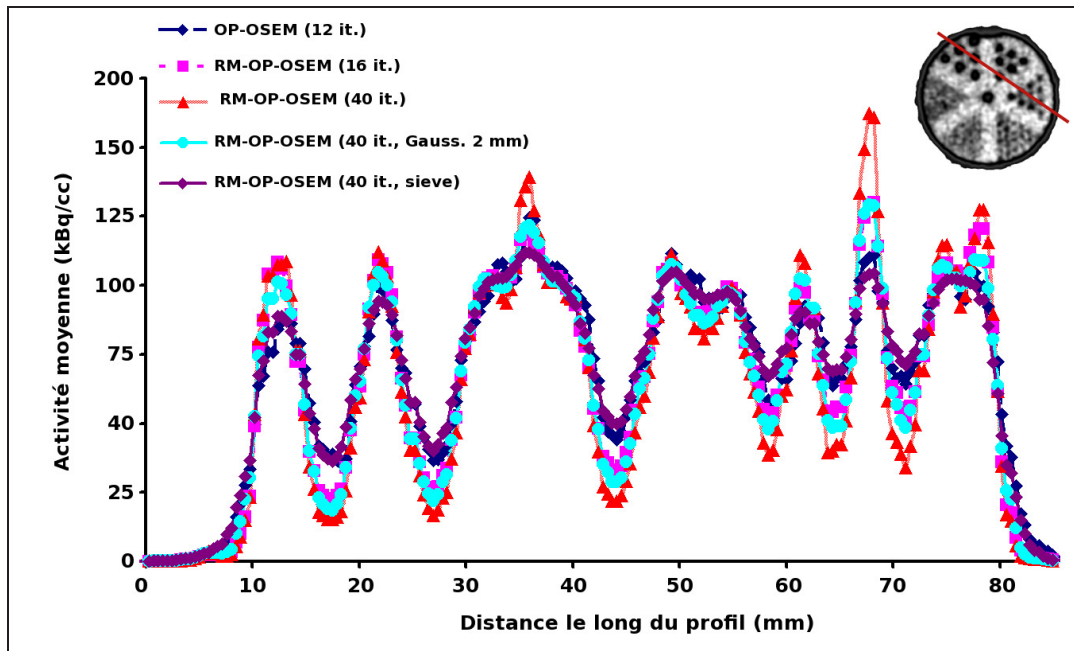


FIG. III.18 – Profil sur le fantôme de résolution avec les inserts froids. Les profils correspondent à l'algorithme OP-OSEM (12 itérations de 16 sous-ensembles) et RM-OP-OSEM (16 et 40 itérations de 16 sous-ensembles), ainsi que RM-OP-OSEM suivi d'un lissage de 2 mm et RM-OP-OSEM convolué avec la FR (sieve) (40 itérations de 16 sous-ensembles pour ces deux méthodes) afin d'illustrer l'artefact de Gibbs lié à la déconvolution discrète. La position du profil est illustré en haut et à droite de l'image

Pour ce fantôme, le profil a été tracé en sommant 5 plans au niveau des sphères de taille 4.8 mm et 3.2 mm, et est représenté dans la **Figure III.18**. Cette figure illustre l'accentuation de l'amplitude des oscillations (lié à l'artefact de Gibbs) entre les sphères dûe à la déconvolution discrète avec le modèle de résolution. La recherche d'une distribution d'activité telle que la convolution discrète avec la FR corresponde au profil sans RM conduit à des augmentations locales de contraste qui se propagent au cours des itérations. Ceci est illustré dans la **Figure III.18** par le fait que la convolution avec le modèle de la FR du tomographe permet d'éliminer complètement cet artefact au prix d'une dégradation de la résolution (résolution comparable à l'algorithme OP-OSEM). Un post-lissage de 2 mm ou un nombre d'itérations plus faible (16 itérations) permettent également de réduire cet artefact, là encore au prix d'une résolution plus faible dans les images.

### 2.2.e Mesure de récupération de contraste, d'inhomogénéité et de bruit

#### Etude préliminaire

Dans cette étude préliminaire du fantôme de Jaszczak, les algorithmes (RM)-OP-OSEM, OP-OSEM et RM-OP-OSEM ont été comparés afin d'illustrer les apports de la modélisation de la résolution. Les images reconstruites sont représentées dans la **Figure III.19**. Ces résultats illustrent les mauvaises performances en terme d'homogénéité du projecteur Siddon seul, et par

conséquent la nécessité d'inclure une modélisation de la résolution lorsque ce projecteur est adopté.

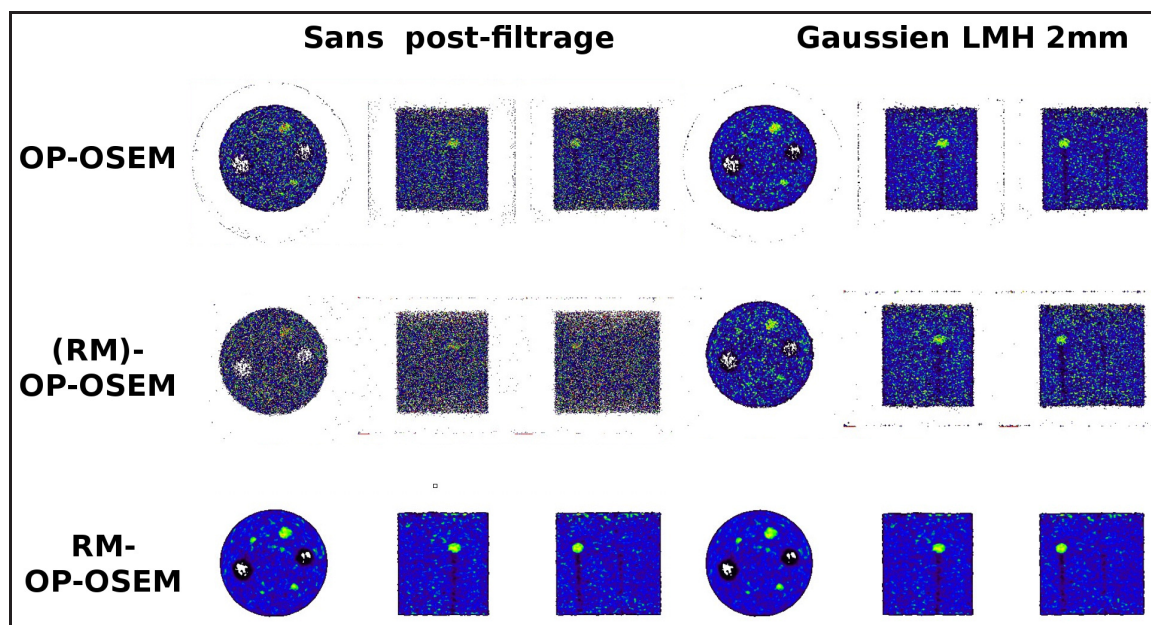


FIG. III.19 – Reconnstructions préliminaires du fantôme Jaszczak avec et sans modélisation de la résolution. Les images transversales, sagittales et coronales pour les trois algorithmes (après 6 itérations de 16 sous-ensembles pour OP-OSEM, et 1 itération de 96 sous-ensembles pour (RM)-OP-OSEM et RM-OP-OSEM) sont présentés avant (1<sup>ère</sup> colonne) et après (2<sup>nde</sup> colonne) post-filtrage avec une gaussienne de LMH 2mm.

L'évolution des inhomogénéités dans le champ de vue et du CRC en fonction des itérations est représenté dans la **Figure III.20**. Les meilleures performances de OP-OSEM comparé à (RM)-OP-OSEM proviennent probablement de l'inclusion d'un modèle de résolution non spécifique à l'HRRT dans cet algorithme par l'utilisation d'interpolations bilinéaires dans le projecteur de Joseph et le projecteur "voxel driven" de rétroprojection. Ensuite, cette figure illustre que la modélisation de la résolution semble pouvoir atteindre des niveaux de contraste que ne peuvent pas atteindre les méthodes sans modélisation de la résolution. Enfin, il semble que la modélisation de la résolution entraîne une convergence plus lente de l'algorithme : un nombre plus élevé d'itérations est nécessaire pour stabiliser la valeur de CRC. Il est difficile de conclure quant au bruit dans les images, les images présentées dans la figure III.19 laissant supposer que le bruit est corrélé spatialement avec la reconstruction RM-OP-OSEM.

Il est donc nécessaire de recourir à des répliqués pour étudier les propriétés du bruit dans le fantôme. La **Figure III.21** montre l'évolution du CRC pour les différentes sphères et du niveau de bruit statistique dans le fond au cours des itérations pour l'algorithme OP-OSEM et RM-OP-OSEM. Tout d'abord, comme précédemment constaté, cette figure montre que l'inclusion d'un modèle de résolution ralentit la convergence de l'algorithme. Par ailleurs, pour un niveau de bruit dans le fond donné on observe que des niveaux supérieurs de récupération de contraste

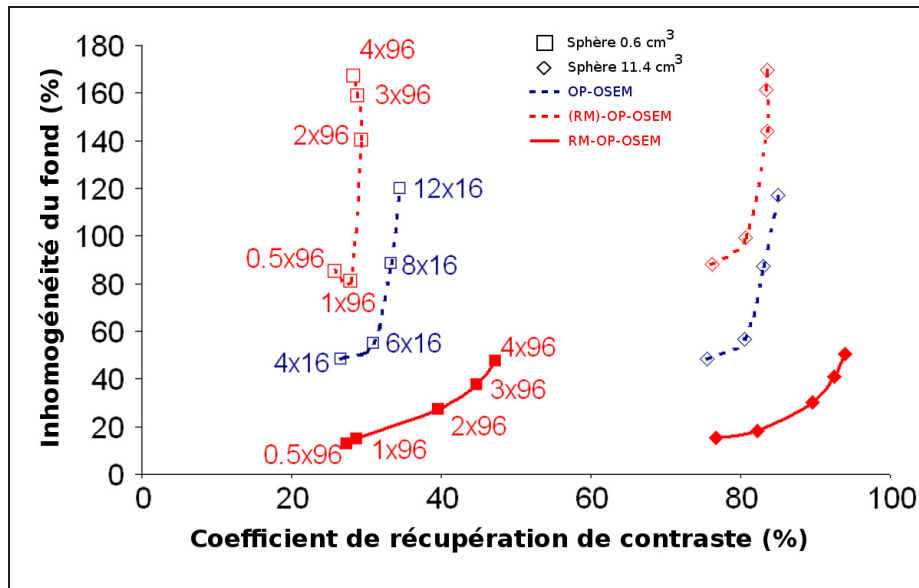


FIG. III.20 – Evolution dans le Jaszczak du CRC et des inhomogénéités pour les plus petites sphères chaudes et froides en fonction du nombre d'itérations et du type d'algorithmes. Le nombre d'itérations est représentée sur la sphère chaude (0.5×96 correspondant à l'image après le 48ème sous-ensemble de la première itération).

peuvent être atteints par RM-OP-OSEM : les courbes sont déplacées vers des CRC supérieurs, atteignant des niveaux qui ne peuvent être obtenus sans RM. Les différences de CRC entre les images reconstruites avec 12 itérations d'OP-OSEM et avec 12 et 16 itérations de RM-OP-OSEM sont significatives pour les 5 sphères les plus volumineuses ( $p < 5\%$  pour la sphère de 1 cm<sup>3</sup>,  $p < 0.1\%$  pour les 4 sphères les plus grandes). Cette figure illustre également qu'un post-filtrage réduit à la fois le niveau de bruit dans les images et les valeurs de récupération de contraste (courbes déplacés vers le coin en bas à gauche) en dégradant la résolution spatiale et augmentant les corrélations entre voxels voisins. Cette approche ne peut donc permettre d'obtenir les améliorations constatées avec la modélisation de la résolution.

Les images moyennes du fantôme et les images de variance sont présentées dans la **Figure III.22**. L'image moyenne illustre que l'algorithme RM-OP-OSEM permet une meilleure récupération d'activité dans la plus petite sphère, et offre une meilleure délimitation des structures. Cette figure montre également que l'approche RM permet de diminuer de façon importante le niveau de variance dans les voxels pour ce niveau d'itérations, de façon comparable à ce qui est obtenu en utilisant un post-filtrage gaussien de LMH 2 mm.

Ce constat est confirmé par la **Figure III.23** illustrant la covariance calculée sur les plans sommés au niveau d'un voxel situé au centre du champ de vue. Cette figure montre que des corrélations positives avec les voxels voisins sont augmentées et les corrélations négatives sont réduites, conduisant ainsi à une variance spatiale plus faible dans les structures homogènes.

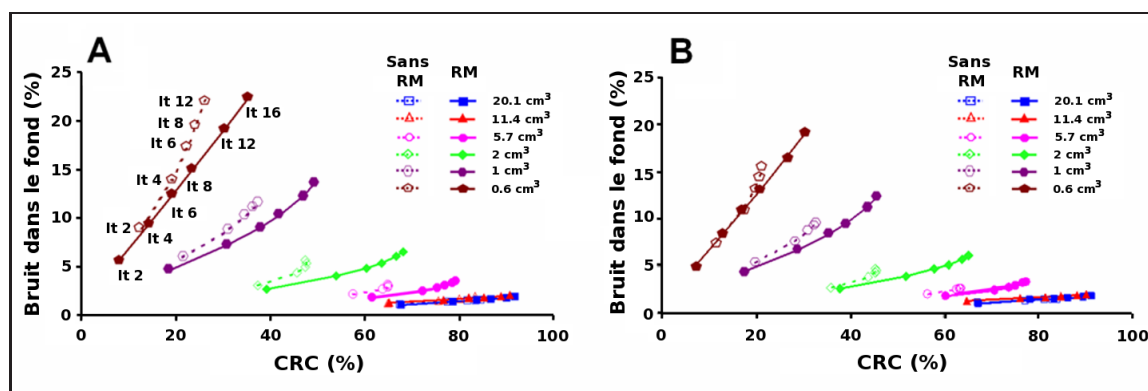


FIG. III.21 – Influence de la modélisation de la résolution sur le CRC des sphères et le niveau de bruit dans le fond; A : sans post-filtrage, B : avec post-filtrage gaussien de LMH 2 mm. Le nombre d'itérations est représentée pour la plus petite sphère (16 sous-ensembles par itérations).

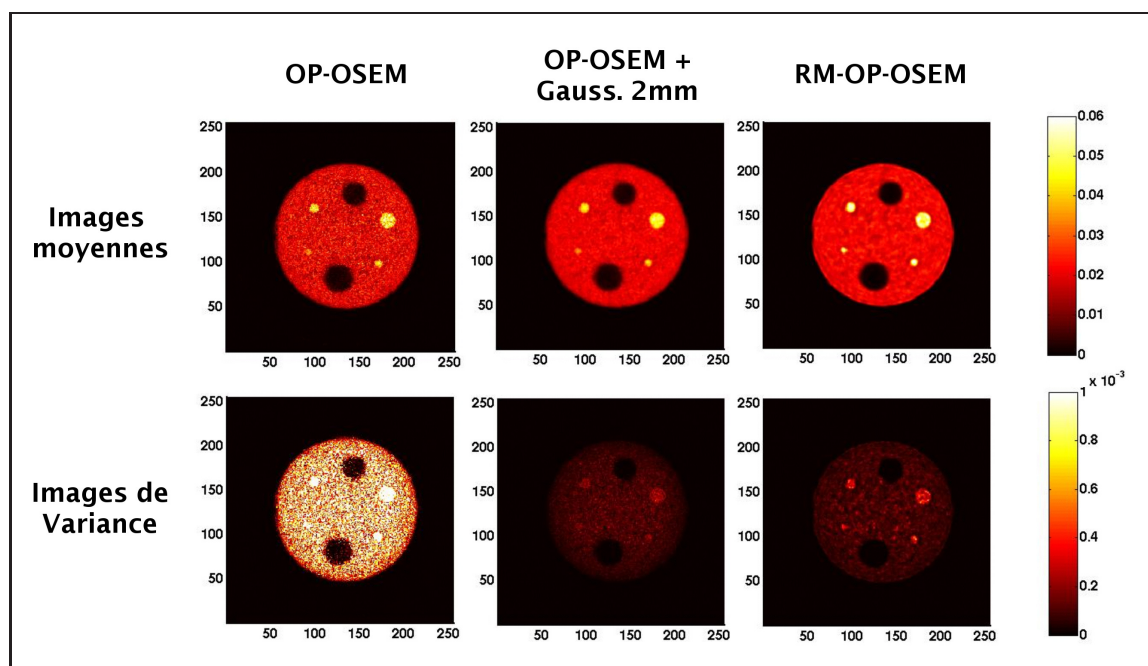


FIG. III.22 – Images moyennes et de variance sur les 36 réalisations indépendantes du fantôme. L'algorithme OP-OSEM a été itéré 12 fois (16 sous-ensembles) et l'algorithme RM-OP-OSEM 16 fois (16 sous-ensemble) de sorte que le niveau de bruit statistique soit semblable au niveau de la plus petite sphère. Les unités rapportées sont arbitraires.

## 2.3 Etudes cliniques

### 2.3.a Reconstructions d'examen PE2I

La vitesse de convergence au niveau des VOI est illustrée pour l'algorithme RM-OP-OSEM en une frame en milieu d'examen dans la **Figure III.24**. Cette figure illustre qu'au delà de 12



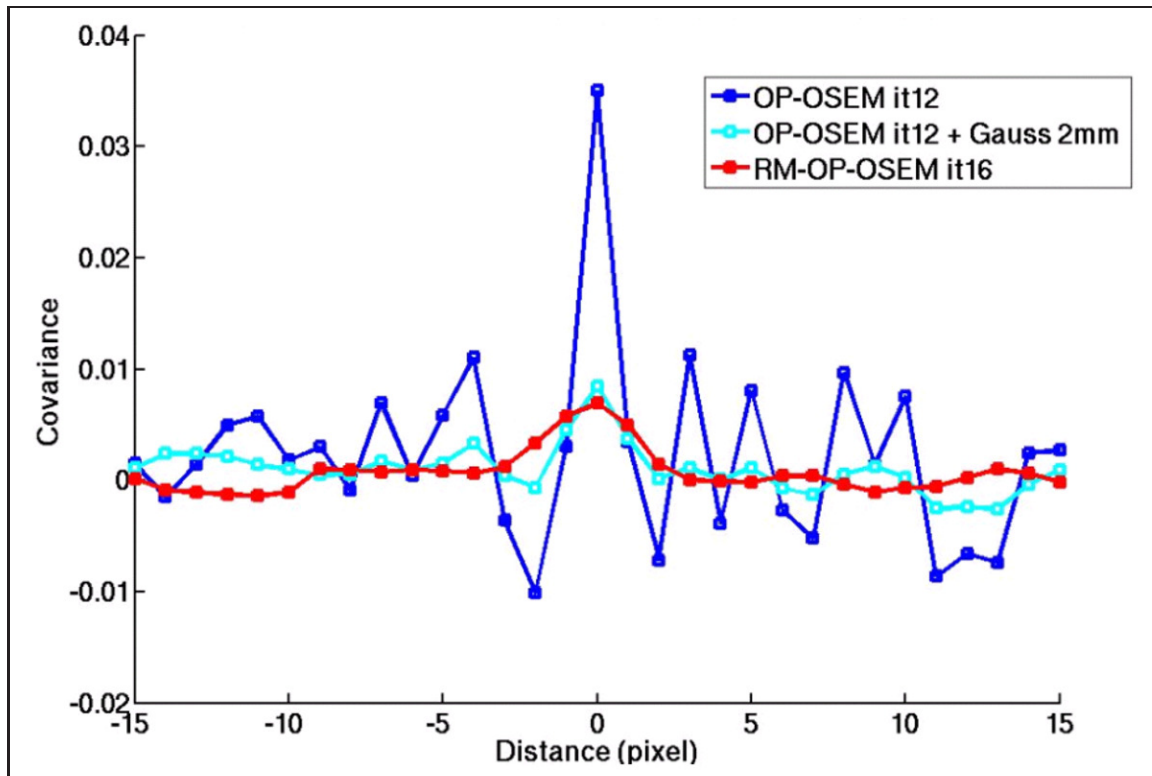


FIG. III.23 – Covariance au niveau d'un voxel sur des plans sommés du fond homogène. L'algorithme OP-OSEM a été itéré 12 fois (16 sous-ensembles) et l'algorithme RM-OP-OSEM 16 fois (16 sous-ensembles); les unités rapportées sont arbitraires.

itérations (de 16 sous-ensembles), les valeurs dans les régions d'intérêt pour cette frame restent stables. Dans la suite de cette étude, nous considérerons les images après 15 itérations de 16 sous-ensembles de sorte que les valeurs aient convergées dans les VOI pour l'ensemble des frames. Pour l'algorithme OP-OSEM, une étude précédente avait montré la convergence dans les régions d'intérêt après 6 itérations de 16 sous-ensembles [Leroy et al., 2007]. Ce sont donc ces paramètres que nous utiliserons dans cette étude.

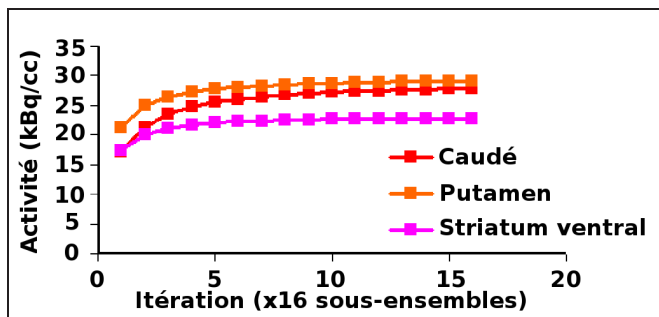


FIG. III.24 – Convergence de l'algorithme RM-OP-OSEM pour les volumes d'intérêt définis dans l'étude PE2I. L'intervalle de temps considéré est situé entre 35 et 40 minutes après injection du radiotracteur.

L'image moyenne obtenue avec RM-OP-OSEM et recalée avec l'IRM est présentée dans la **Figure III.25** et illustre la haute récupération de résolution spatiale permise par cette approche. Elle permet en particulier de visualiser sur ces images moyennes la région de faible volume

riche en dopamine au niveau de la substantia nigra et de l'aire tegmentale ventrale. Les images reconstruites avec RM-OP-OSEM et moyennées temporellement obtenues pour un des sujets sont représentées dans la **Figure III.26** et montrent une meilleure délimitation du cortex et des structures spécifiques comparées aux images obtenues avec OP-OSEM.

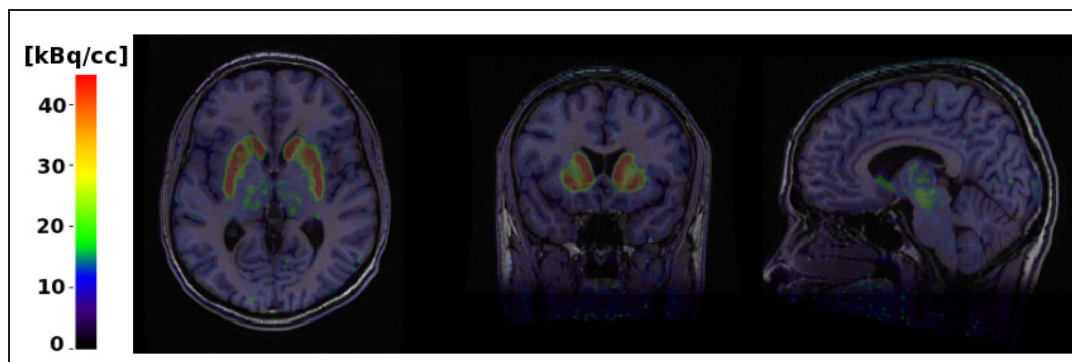


FIG. III.25 – Fusion des images IRM et TEP moyennées temporellement pour l'étude PE2I. Ces images illustrent la bonne délimitation du striatum dans les plans transverses et coronaux, et montrent une région de forte activité dans le mésencéphale (aire tegmentale ventrale et substantia nigra).

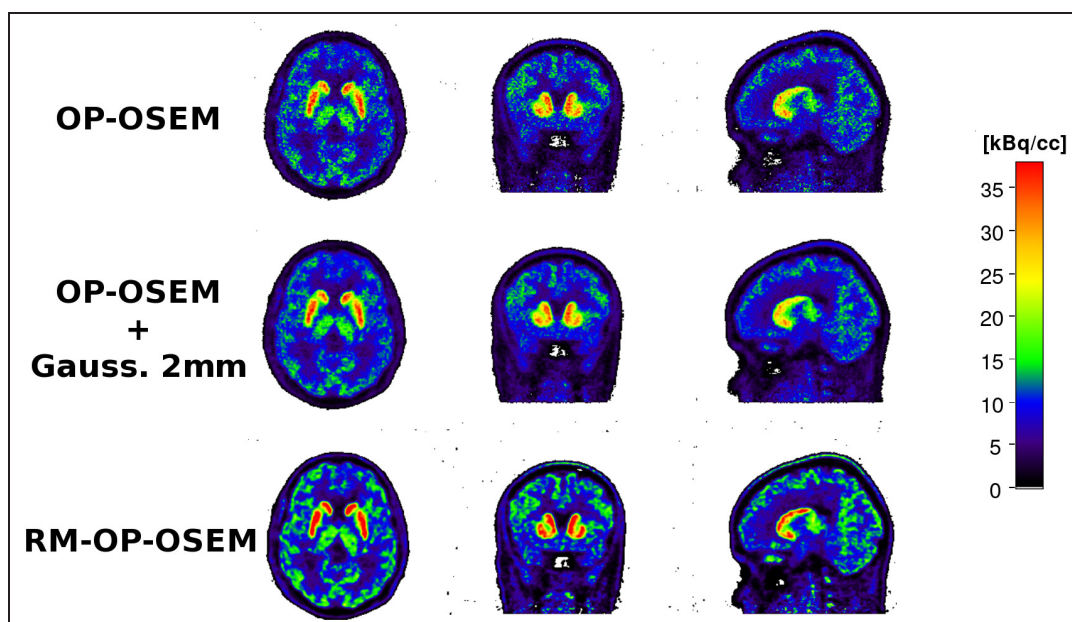


FIG. III.26 – Images moyennées temporellement pour un patient de l'étude PE2I.

La reconstruction des différents intervalles de temps montre que le niveau de bruit dans les frames semble réduit avec RM-OP-OSEM mais reste cependant élevé, comme illustré dans la **Figure III.27**. Ces images montrent également une concentration d'activité plus importante dans les régions spécifiques. Ce constat est confirmé par les CAT correspondant à ce patient qui sont représentées dans la **Figure III.28**. Celles-ci montrent notamment que RM-OP-OSEM conduit à des activités plus importantes dans les régions spécifiques du striatum dans les frames

tardives (ici +13%, +15% et +12% pour le striatum ventral, le putamen et le caudé respectivement 40 minutes après injection) par rapport à OP-OSEM, mais pas dans la région non-spécifique plus grande (augmentation de 2% seulement).

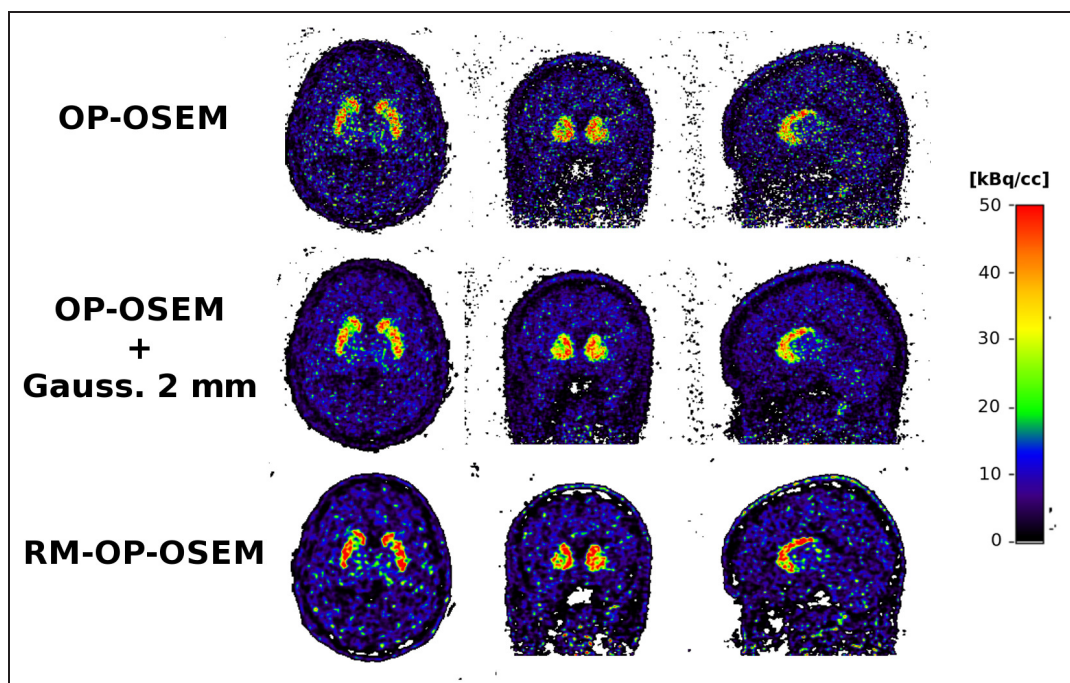


FIG. III.27 – Intervalle de temps entre 35 et 40 minutes après injection reconstruits avec OP-OSEM et RM-OP-OSEM pour un patient de l'étude PE2I.

Tout d'abord, la **Figure III.29** montre la convergence de l'estimation du potentiel de liaison (BP pour binding potential en anglais) en fonction du nombre d'itérations de l'algorithme, illustrant ainsi qu'une bonne estimation pour ces régions est rapidement obtenue à partir de quelques itérations.

Comme reportées dans le **Tableau III.4**, les valeurs de BP obtenues avec RM-OP-OSEM étaient plus élevées que celles obtenues avec OP-OSEM. Cette augmentation a été observée pour les 5 sujets dans les 3 structures d'intérêt, conduisant à une différence significative de valeurs de BP pour ces structures ( $p < 0.05$  en utilisant le test non-paramétrique de Wilcoxon).

RM-OP-OSEM conduit également à une meilleure délimitation des structures corticales et sous-corticales dans les cartes paramétriques de BP, illustrées dans la **Figure III.30**. Dans cette figure, le post-filtrage a été effectué avant l'analyse paramétrique et a conduit à une dégradation de la valeur des BP à cause de la dégradation de la résolution spatiale.

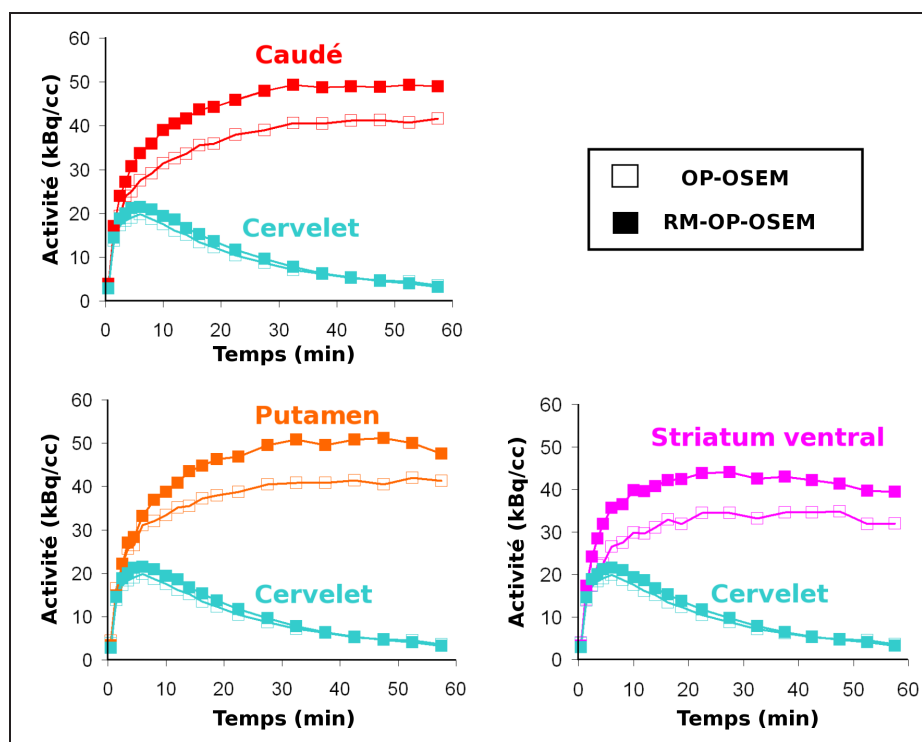


FIG. III.28 – Courbes Activité-Temps pour un patient de l'étude PE2I.

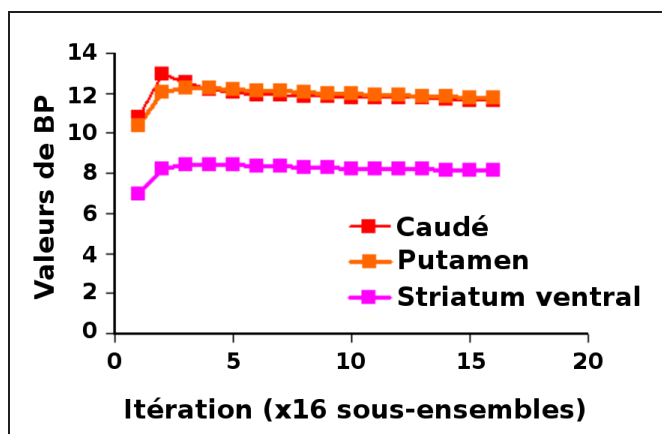


FIG. III.29 – Convergence de l'estimation des BP pour les volumes d'intérêt définis dans l'étude PE2I.

TAB. III.4 – Valeurs moyennes de BP dans les structures anatomiques pour tous les sujets (avec leur écart-type respectif).

	Caudé	Putamen	Striatum ventral
OP-OSEM	9.11 (0.6)	10.25 (1.3)	7.1 (0.8)
RM-OP-OSEM	11.34 (0.7)	12.60 (1.7)	7.8 (1.1)

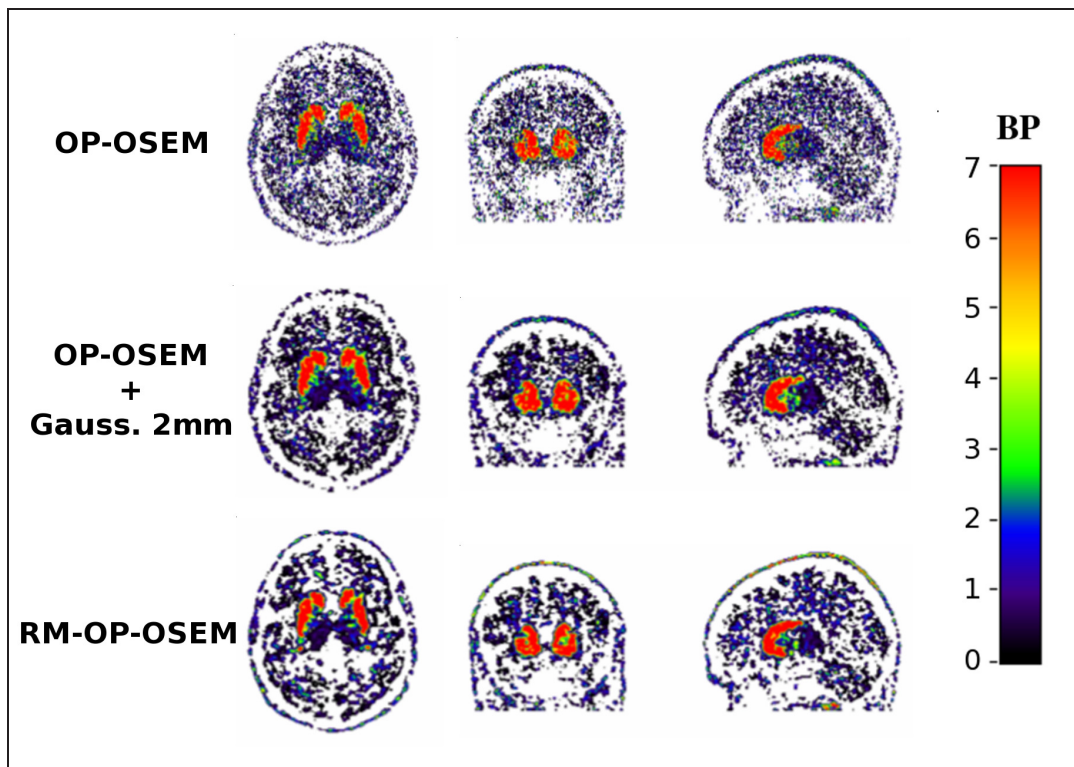


FIG. III.30 – Images paramétriques pour un patient de l'étude PE2I. L'échelle de couleur a été contractée afin de mieux visualiser les effets de volume partiels au bord du striatum.

Par ailleurs, les images paramétriques présentent un niveau de bruit semblables à celui présent dans les frames (voir Figure III.27).

### 2.3.b Reconstructions d'examen FMZ

Des images moyennes reconstruites pour un patient sont représentées dans la Figure III.31. Celles-ci illustrent la finesse des structures d'intérêt, qui nécessite l'utilisation d'un algorithme permettant une bonne restitution de la résolution spatiale. Pour ce patient, l'intervalle de temps entre 40 et 45 minutes après injection est également représentée dans la Figure III.32, et montre le haut niveau de bruit au niveau des voxels présents dans ces images à ce niveau d'itérations.

Ceci peut également être constaté en regardant les corrélations spatiales et temporelles dans les images reconstruites dans une frame précoce (la frame 3 est la première utilisée dans l'analyse paramétrique) et une frame tardive (la dernière) avec et sans modélisation de la résolution pour un patient de l'étude FMZ. La Figure III.33 illustre que les corrélations sont perdues entre deux voxels voisins et entre deux instants consécutifs pour un même voxel lorsque l'algorithme OP-OSEM est utilisé, particulièrement pour les frames tardives. On observe même une augmentation des anticorrélations, caractéristique de l'algorithme EM (décrit sous le nom d'effet d'échiquier : oscillations brutales de valeurs d'un voxel à son voisin).

La (Figure III.34) représente la dispersion croissante des valeurs dans les voxels voisins

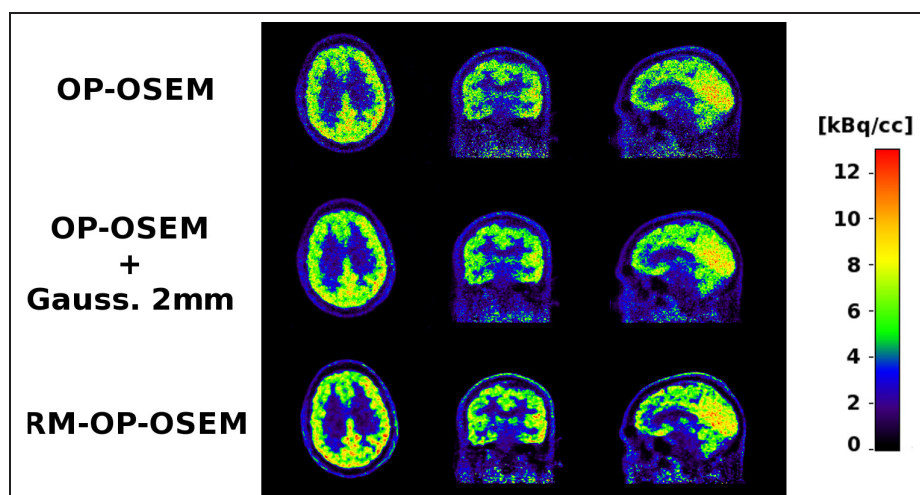


FIG. III.31 – Images moyennes pour un patient de l'étude FMZ. Les images OP-OSEM ont été obtenues avec 6 itérations de 16 sous-ensembles et RM-OP-OSEM avec 9 itérations de 16 sous-ensembles.

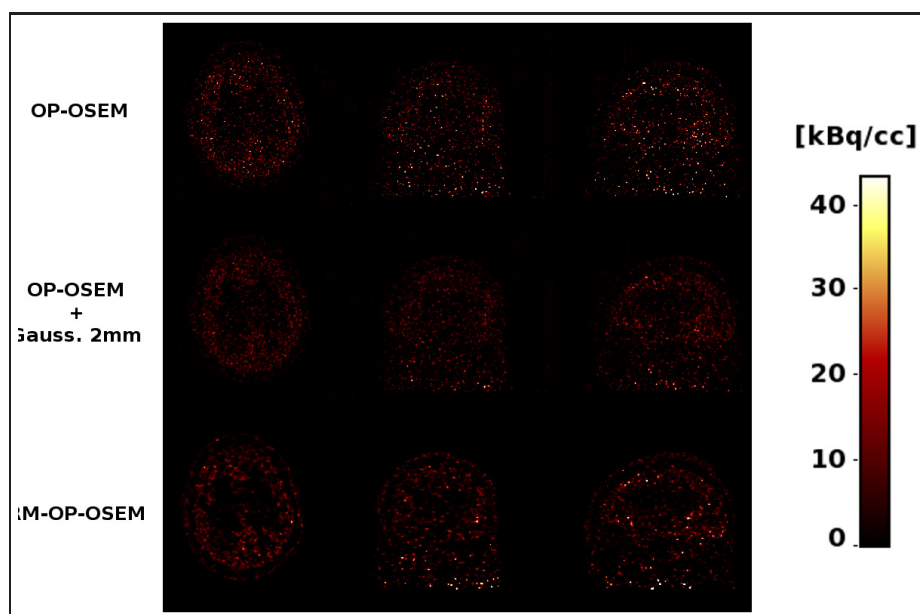


FIG. III.32 – Frame obtenue entre 40 et 45 minutes post-injection pour un patient de l'étude FMZ. Les images OP-OSEM ont été obtenues avec 6 itérations de 16 sous-ensembles et RM-OP-OSEM avec 9 itérations de 16 sous-ensembles.

(temporellement et spatialement) au fur et à mesure des itérations de RM-OP-OSEM. Comme vu précédemment, RM-OP-OSEM dans cette gamme d'itérations accentue les corrélations spatiales observées, à des niveaux comparables avec l'utilisation d'un lissage après la reconstruction, mais sans dégrader la résolution comme le fait le lissage. On voit en particulier dans les premières frames que cela permet d'accentuer également les corrélations temporelles dans les images, indiquant donc une réduction du bruit dans les images (et non seulement une moindre

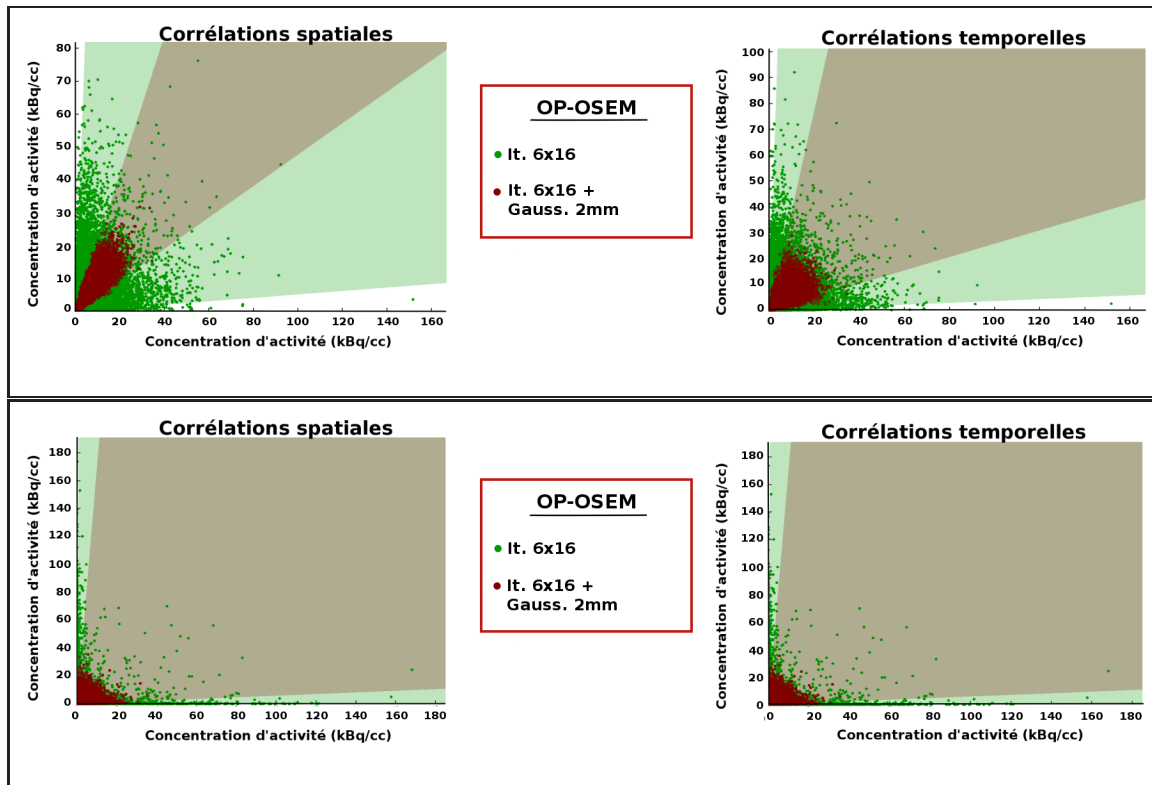


FIG. III.33 – *Corrélations spatiales et temporelles dans les images FMZ reconstruites sans RM. Dans la première ligne, les résultats ont été obtenus en comparant les valeurs des voxels dans le plan transversal 120 et de ceux de son plan voisin 121 dans la frame 2 pour les corrélations spatiales, et en comparant la frame 3 et la frame 4 du plan transversal 120 pour les corrélations temporelles. Dans la deuxième ligne, les résultats ont été obtenus pour les mêmes plans transversaux 120 et 121 dans la frame 12, et en comparant les plans 120 de la frame 11 et de la frame 12. Les fonds en couleur contiennent 95% des correspondances entre voxels.*

inhomogénéité), en plus d'une meilleure résolution spatiale. Cependant, les résultats dans les dernières frames illustrent que RM-OP-OSEM est également très sensible au niveau de bruit dans les données, et qu'il ne peut être comparé à des méthodes de lissage en présence de bruit important. A ce haut niveau de bruit, les résultats sont rapidement similaires à OP-OSEM.

En outre, d'après cette figure, une régularisation par arrêt de l'algorithme RM-OP-OSEM impliquerait d'utiliser seulement quelques itérations, et le signal dans les VOI n'aurait pas convergé comme illustré dans la **Figure III.35**. La convergence dans les régions d'intérêt est relativement lente dans certaines structures avec RM-OP-OSEM, les valeurs n'étant stabilisés que pour environ 15 à 16 itérations de l'algorithme.

Comme nous l'avons présenté au chapitre II, le caractère mal-posé de la reconstruction tomographique implique que le bruit au niveau des voxels est particulièrement important. Une régularisation est nécessaire pour rendre le problème mieux posé. Afin d'effectuer une analyse paramétrique au niveau des voxels en évitant une régularisation arbitraire, une alternative consiste

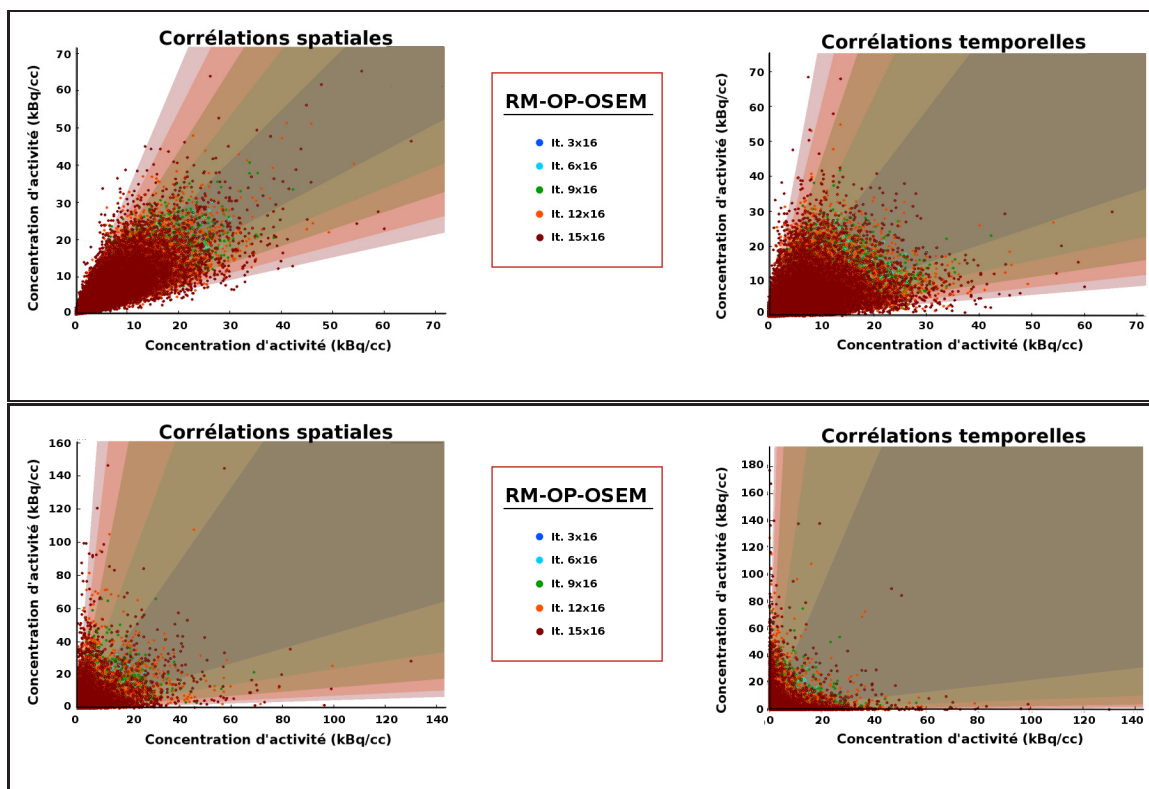


FIG. III.34 – Corrélations spatiales et temporelles dans les images FMZ reconstruites avec RM. Celles-ci ont été obtenus de la même façon que la Figure III.33.

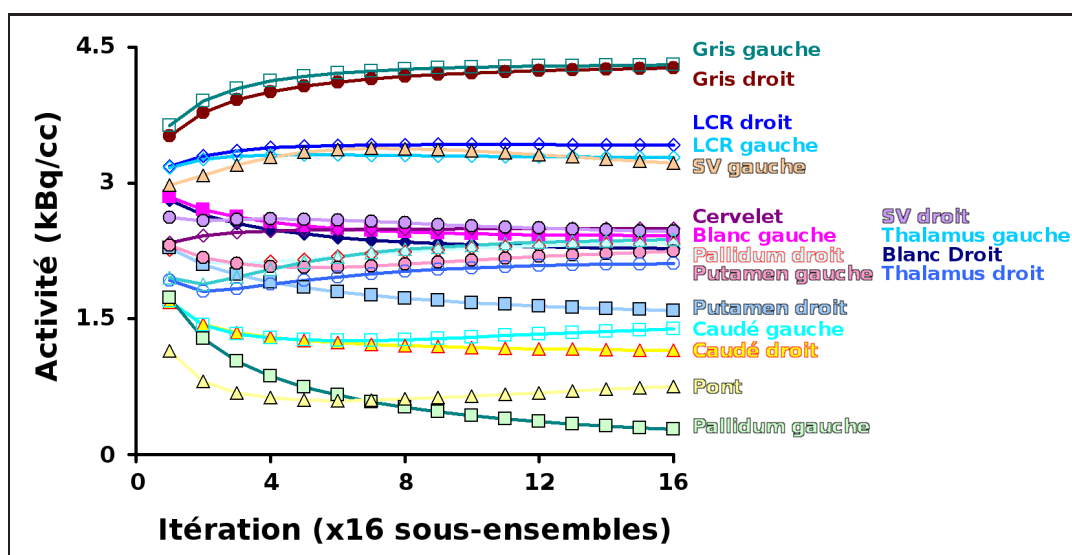


FIG. III.35 – Vitesse de convergence de l’algorithme RM-OP-OSEM dans une frame tardive pour différentes structures anatomiques. L’intervalle de temps sélectionné correspond à 50-55 minutes après injection. Le nom des structures est présenté sur la droite du graphique (même couleur et même niveau que les courbes).



à utiliser l'image donnée par RM-OP-OSEM convoluée avec le modèle de la FR afin d'obtenir une image régularisée, à plus faible résolution (la résolution intrinsèque du tomographe) mais à plus faible bruit dans les images (méthode du sieve, discutée dans le §1.4). La (Figure III.36) présente les résultats obtenus pour une frame précoce et une tardive en convoluant après reconstruction la solution de l'algorithme RM-OP-OSEM pour différentes itérations par le modèle de la FR. Cette figure montre que l'utilisation du sieve permet non seulement une augmentation importante des corrélations spatiales, mais permet également d'obtenir de meilleures corrélations temporelles, y compris dans la frame tardive bruitée. La dispersion des couples de voxel diminue avec le nombre d'itérations, montrant que cette méthode est plus efficace que les autres méthodes à empêcher l'amplification du bruit avec le nombre d'itérations : le problème est bien mieux régularisé.

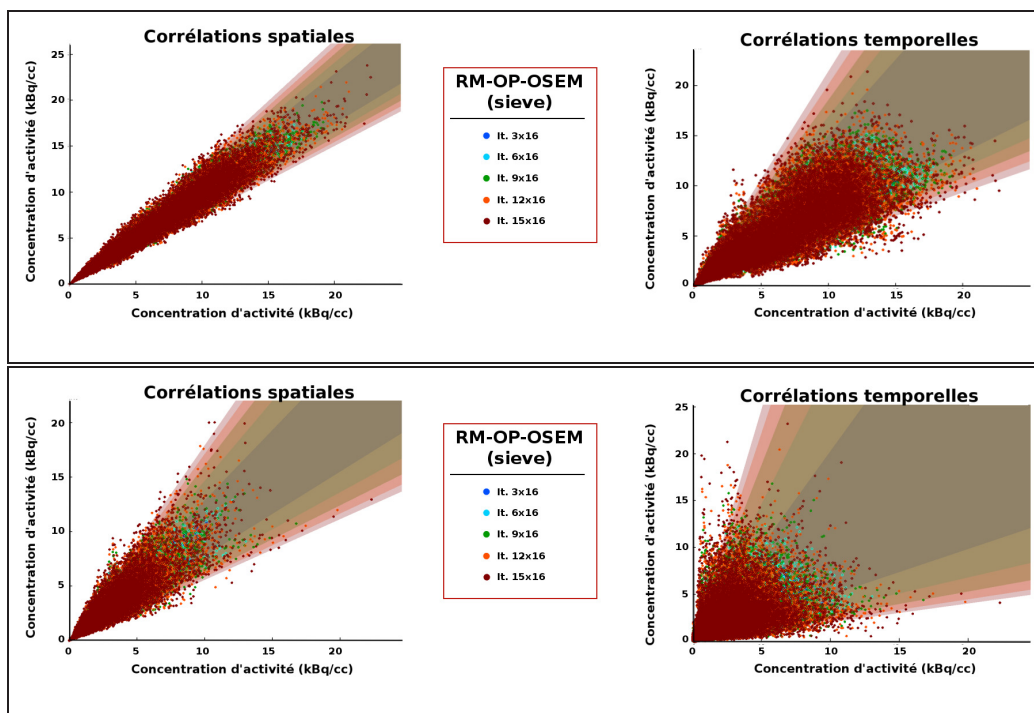


FIG. III.36 – *Corrélations spatiales et temporelles dans les images FMZ reconstruites avec RM et sieve. Celles-ci ont été obtenues de la même façon que la Figure III.33.*

La (Figure III.37) reprend l'ensemble des méthodes à fin de comparaison, et illustre les meilleures performances en terme de corrélations spatiales et temporelles au niveau du voxel de la méthode du sieve.

Les résultats obtenus par l'analyse paramétrique sont représentés dans la Figure III.38.

En l'absence de référence, il est difficile de conclure sur les possibles biais observés à ce niveau d'analyse. Au vu des corrélations spatiales et temporelles, il semblerait toutefois préférable d'utiliser la méthode du sieve pour l'analyse paramétrique. Au niveau des régions d'intérêt pendant où le niveau de bruit est moindre (comme illustré sur la Figure III.39), il paraît cependant préférable d'utiliser la méthode RM-OP-OSEM même à haut niveau d'itérations comme

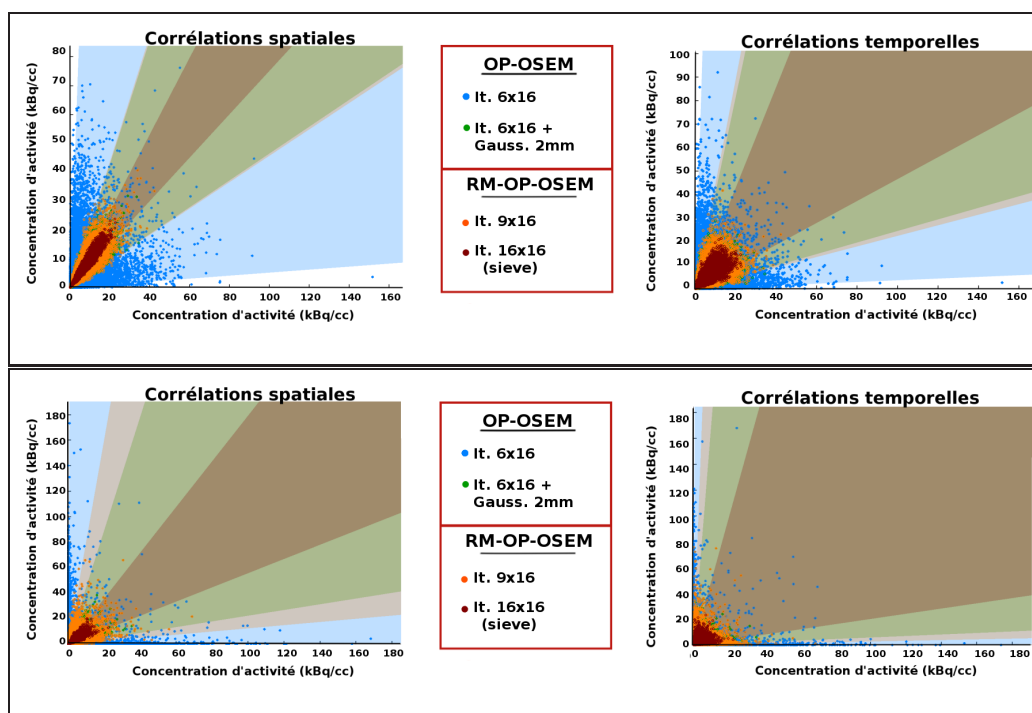


FIG. III.37 – Comparaison des corrélations spatiales et temporelles dans les images FMZ reconstruites avec les différentes méthodes. Celles-ci ont été obtenues de la même façon que la Figure III.33.

pour l'étude PE2I afin d'avoir des valeurs moins affectées par l'EVP.

## III.E Discussion

Nous avons vu dans ce travail les effets de RM dans la reconstruction sur la résolution spatiale, la récupération de contraste et les propriétés du bruit dans l'image. Nous allons maintenant discuter chacun de ses points.

### 1 Modélisation de la résolution de l'HRRT

Nous avons tout d'abord vu dans une simulation MC que l'HRRT bénéficierait d'une telle approche, même lorsqu'un sous-échantillonnage de type Span 3 ou Span 9 est adopté (§2.1).

La méthode proposée a alors consisté en la mesure expérimentale de la résolution en utilisant un point source dans l'air. Les paramètres du noyau de convolution ont été dérivés par la méthode des moindres carrés (§2.2.a) à partir des images reconstruites par OSEM avec un nombre suffisant d'itérations pour assurer leur convergence. En première hypothèse, le modèle a été choisi isotrope et stationnaire en se basant sur les propriétés du tomographe. Nous avons montré par la mesure de points sources à différentes positions dans le scanner (§2.2.b) et par l'utilisation de fantômes de résolution (§2.2.d) que cette hypothèse est raisonnable pour ce tomographe qui bénéficie d'une mesure de DOI. Nous avons également utilisé le critère de

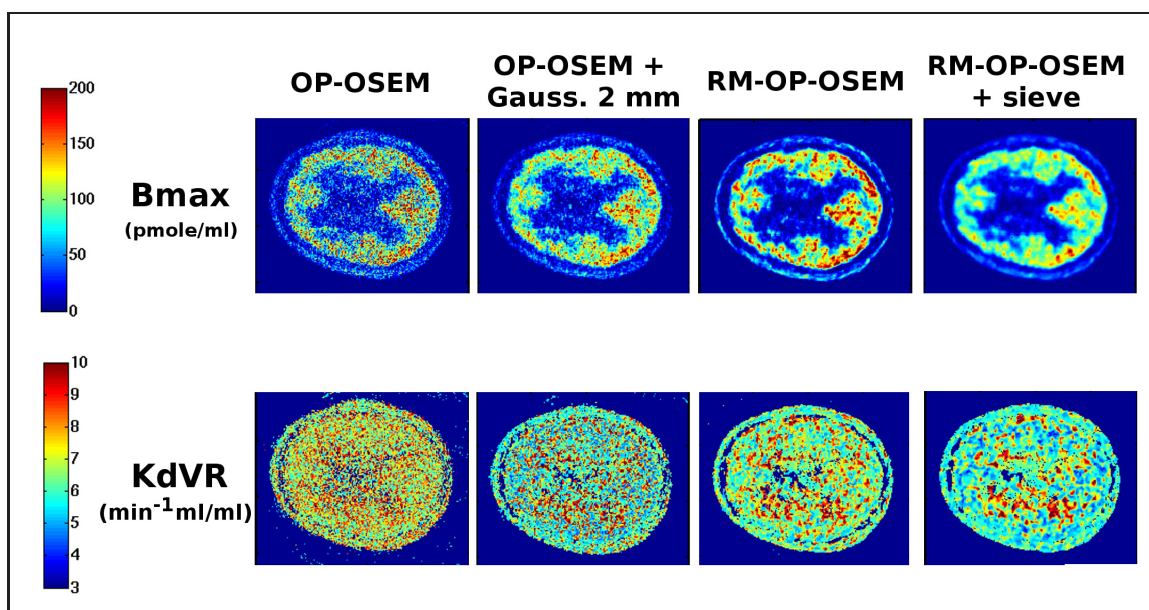


FIG. III.38 – Images paramétriques du  $B_{max}$  et  $K_{dVR}$  pour un patient avec les différentes méthodes. La méthode OP-OSEM utilisait 6 itérations de 16 sous-ensembles, RM-OP-OSEM utilisait 9 itérations de 16 sous-ensembles et RM-OP-OSEM avec sieve 16 itérations de 16 sous-ensembles.

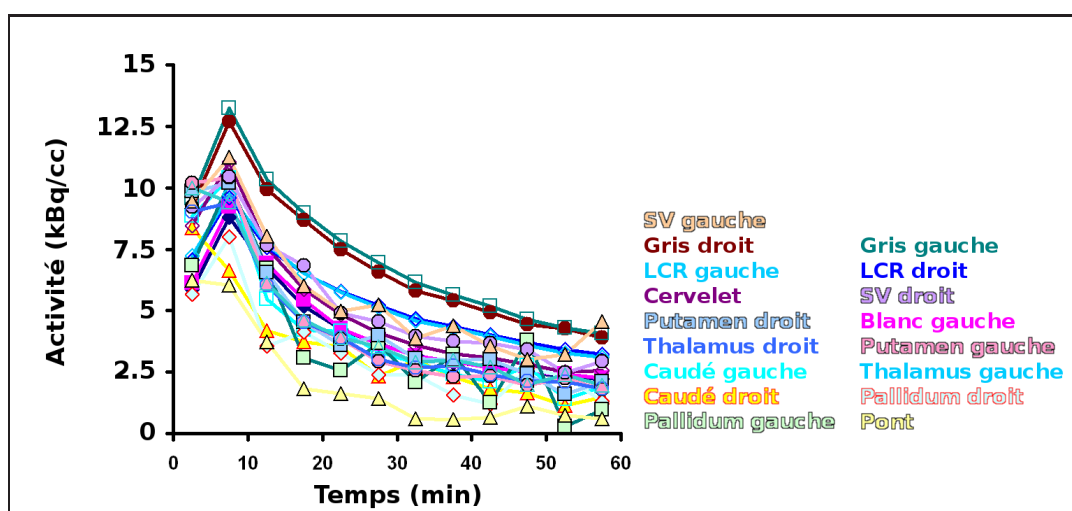


FIG. III.39 – CAT pour les VOI anatomiques de l'étude FMZ reconstruite avec RM-OP-OSEM (16 itérations de 16 sous-ensembles).

l'équation (III.4c) pour montrer que le choix de la fenêtre de convolution était important pour limiter l'étalement de l'activité en dehors du point source, et les effets du type artefacts de Gibbs liés aux erreurs dans l'estimation du noyau.

Nous n'avons pas ici étudié l'effet des non-linéarités de l'algorithme EM-ML sur la modélisation de la résolution. En particulier, il est à noter que l'algorithme EM conduit à une meilleure résolution pour un point source dans l'air que dans un fond chaud [de Jong et al., 2007], comparée à une reconstruction FBP. Concernant ce cas, comme noté dans [Reader et al., 2003], il est plus raisonnable de sous-estimer (LMH plus faible) que de sur-estimer (LMH plus élevée) la résolution : la première approche conduit à une image floue, mais moins qu'originellement ; la seconde approche conduit à des artefacts de Gibbs importants liés aux erreurs du noyau. C'est pour cette même raison que la résolution doit être mesurée près du centre du champ de vue plutôt qu'en ses bords, lorsqu'un modèle stationnaire est recherché.

Ces affirmations peuvent être mieux justifiées en reprenant les arguments de la méthode de Snyder [Snyder et al., 1987] : si l'évolution de la résolution dans le champ de vue peut être décrite comme la convolution de la FR mesurée au centre avec des fonctions modélisant la dégradation de cette résolution, alors l'approche stationnaire conduit à reconstruire des images dont la résolution correspond à ces fonctions de dégradation de la résolution dans le champ de vue. Celles-ci peuvent être en particulier anisotropes, conduisant à des déformations aux bords du champ de vue. L'utilisation du fantôme de résolution placé à différentes positions du champ de vue nous montre que ce type de dégradation est limité sur l'HRRT.

Nous avons vu que RM conduit à accentuer les artefacts de Gibbs déjà présent dans les images OP-OSEM dans le fantôme de résolution avec inserts froids, lorsque la contrainte de positivité ne permet pas d'éliminer le premier lobe ; ceci est lié à la déconvolution discrète du signal dans des grilles voxelisées. Plusieurs approches pourraient être suivies pour limiter cet artefact, la plus intuitive étant d'effectuer un lissage après reconstruction. Cette approche pose le problème du choix optimal des paramètres de ce lissage pour bénéficier de l'apport de RM sans amplification importante des phénomènes de Gibbs. Une alternative peut consister à convoluer avec la FR du tomographe, ce qui élimine cet artefact, mais au prix d'une résolution similaire à l'image sans RM (contrainte de rester dans la sieve). Snyder a originellement proposé d'ajouter à la FR du tomographe deux fonctions pour avoir plus de flexibilité dans cette approche : une fonction décrivant la résolution finale désirée dans l'image (permettant de réduire le niveau de bruit), et une fonction de sieve pour limiter les effets de bord. Il s'agit intuitivement de déconvoluer moins que la FR du tomographe, laissant un niveau de lissage suffisant pour limiter le bruit et les effets de bord. L'intégration de la modélisation de la résolution dans des méthodes basées sur des a priori anatomiques pourrait également être bénéfique : une pénalisation plus importante dans les régions anatomiques supposées homogènes segmentées sur IRM permettraient de limiter les artefacts de Gibbs. Une de ces méthodes a déjà été implémentée au SHFJ [Bataille et al., 2007]. Une autre solution pourrait consister à utiliser des fonctions de représentation différentes (blobs) pour atténuer ces artefacts (voir II.1). Enfin en CT, l'utilisation de grilles de reconstruction plus fines a été précédemment proposée [Zbijewski et Beekman, 2004]. La comparaison de quelques unes de ces méthodes dans le cadre du CT

montre que l'utilisation de grilles beaucoup plus fines permet d'atténuer les artefacts de Gibbs avec efficacité [Zbijewski et Beekman, 2006], sans dégrader la résolution. Il n'est pas évident qu'une telle approche soit transposable en TEP avec RM, la déconvolution à un échantillonnage plus important pouvant conduire à des instabilités importantes. De plus l'échantillonnage radial des projections est plus grossier en TEP : cette caractéristique représente également une limite pour le projecteur de Siddon utilisé dans ce travail. Notons que cette approche requièrerait également ici des temps de calculs importants pour toutes les étapes de projection et convolution, qui rendraient nécessaire la convolution dans le domaine de Fourier.

Lorsque les images ont convergées, les erreurs liés à RM peuvent être estimées en calculant le spectre de l'erreur, lié au rapport entre le vrai filtre (filtre inverse de la FR s'il existe) et le modèle utilisé pendant la déconvolution [Legendijk et al., 1988], ou bien en utilisant l'approche développée dans [Qi et Huesman, 2005] pour évaluer les erreurs liés à une mauvaise matrice système (notons cependant que pour l'appliquer exactement à l'HRRT, il faudrait inverser la matrice de Fisher de taille environ  $10^7 \times 10^7$  éléments).

Finalement, si la variation de résolution est importante pour le système d'acquisition à modéliser, des modèles plus complexes prenant en compte une résolution anisotrope et variant spatialement peuvent aussi être implémentés comme des convolutions dans l'espace image, comme précédemment démontré [Rahmim et al., 2003]. Cependant, le principal avantage d'une modélisation stationnaire de la résolution réside en la possibilité d'effectuer l'opération de convolution dans l'espace de Fourier, ce qui est crucial lorsque le noyau de convolution n'est pas séparable. Couplée avec des méthodes de parallélisation (§2.2.d) de l'algorithme, cette approche permet d'envisager des reconstructions de frame dynamiques en moins d'une heure sur le centre de calcul du CEA.

## 2 Evaluation de la récupération de contraste

Nous avons vu dans l'expérience utilisant le fantôme de type Jaszczak que l'inclusion d'un modèle de résolution conduisait à une récupération importante de contraste, à des niveaux qui ne peuvent être atteints sans modélisation de la résolution (§2.2.e). Environ 20 à 40% d'amélioration de CRC (statistiquement significatives) a été observée dans cette expérience physique, pour des sphères de dimension comparables aux structures cérébrales étudiées. Dans l'étude clinique PE2I, les CAT ont montré en phase tardive une augmentation de 12 à 15% de concentration d'activité dans les VOI anatomiques spécifiques de petite taille, contre seulement 2% dans la région de référence plus volumineuse, le cervelet. Une augmentation du BP statistiquement significative a été observé pour les 5 patients dans les 3 structures spécifiques : de 10% dans le striatum ventral, à 20-25% dans le caudé et le putamen.

L'augmentation plus faible dans le striatum ventral peut être dû à plusieurs facteurs : des effets de volume partiels plus élevés dans cette région spécifique la plus étroite et de volume le plus faible, conduisant à des effets de volume partiel liés à l'échantillonnage (§I.3.2.f) qui ne peuvent être récupérées par aucun des deux algorithmes ; un effet de spill-in (§I.3.2.f) important du putamen et du caudé sur cette structure, en partie recouvert par l'algorithme RM-OP-OSEM

(ceci a déjà été observé dans une étude [ $^{11}\text{C}$ ]-Raclopride utilisant une matrice de transfert géométrique comme correction des PVE) ; des possibles erreurs de segmentation.

L'augmentation du BP entre un protocole acquis sur caméra HR+ et un autre sur l'HRRT a précédemment été observée [Leroy et al., 2007] : environ 30% d'augmentation des BP pour le caudé et le putamen, qui sont attribuables uniquement à la meilleure résolution spatiale de l'HRRT (si la résolution de l'HRRT est dégradée à la résolution de l'HR+, les deux caméras donnaient des BP comparables).

Tout ceci permet de supposer que l'augmentation de BP est dû à une diminution de l'effet de volume partiel dans les structures spécifiques de petite taille.

### 3 Evaluation du niveau de bruit dans les images

Ce travail a montré en particulier que pour les structures considérées de volume relativement faibles, RM-OP-OSEM permettait d'obtenir des meilleurs rapports entre contraste et bruit dans les images. La variance observée au niveau des voxels était alors plus faible (2.2.e), et nous avons observé que RM augmentait les corrélations positives et diminuaient les corrélations négatives avec les voxels voisins dans une région homogène du fantôme de Jaszczak. RM conduit donc dans ce cas à une plus grande homogénéité dans les structures homogènes. Ce constat avait déjà été effectué sur des simulations MC [Rahmim et al., 2005b].

Pour l'étude PE2I, nous avons suivi le protocole précédemment défini [Leroy et al., 2007], avec des frames d'au moins 1 minute (c'est à dire environ 8 millions d'événements par frame au moins). Ces données n'ont pas nécessité un lissage après reconstruction, évitant ainsi de dégrader la résolution spatiale dans les images.

La reconstruction FMZ illustre cependant que les avantages de RM doivent être combinés avec d'autres techniques de reconstruction pour pouvoir travailler au niveau des voxels et/ou sur des études avec des statistiques moins élevées. Si dans des frames avec des statistiques suffisantes une plus grande corrélation spatiale et temporelle est observée avec RM-OP-OSEM (pour des itérations conduisant à des récupérations de contraste plus importantes dans des structures de taille comparables au sphères du Jaszczak), l'utilisation de RM-OP-OSEM conduit à des niveaux de bruit rapidement comparables avec OP-OSEM lorsque les statistiques dans les frames sont faibles. Une solution pourrait consister à changer les paramètres du protocole, ici choisis en fonction d'un protocole déjà défini sur une caméra de plus basse résolution. On pourrait ainsi changer le découpage temporel de l'examen de façon à obtenir une statistique plus régulière mais avec moins de frames (donc moins d'estimations pour l'analyse paramétrique). Dans le même optique, il serait également souhaitable de vérifier que le rapport entre la dose de chaud et de froid pour cette caméra est optimal pour la caméra HRRT.

Cependant la convergence des valeurs au niveau des voxels impliquant un grand nombre d'itérations, il semble de toute manière nécessaire d'utiliser des méthodes alternatives pour que le problème de la reconstruction soit régularisé. Ainsi nous avons vu que la méthode du sieve, qui consiste simplement à convoluer l'image finale avec le modèle de la FR du tomographe

conduit à des niveaux de corrélations spatiales et temporelles bien plus importantes car c'est la solution d'un problème de reconstruction régularisé.

Il est difficile d'interpréter les images de Bmax et Kd VR obtenues pour les différentes méthodes, en l'absence de référence. Il serait nécessaire de s'appuyer sur un logiciel de simulation Monte-Carlo permettant par exemple de spécifier des cartes de Bmax et Kd VR en entrée, d'où seraient estimés des CAT qui serviraient ensuite à la simulation. Il serait alors possible d'évaluer à la fois le niveau de bruit et les biais introduits par les méthodes de reconstruction et les méthodes d'ajustement des paramètres sur les images reconstruites.

#### 4 Implémentation de l'algorithme

Dans ce travail, nous nous sommes surtout intéressés aux améliorations dans les images permises par RM. La reconstruction en mode liste utilisant le projecteur de Siddon n'a été choisie pour permettre une reconstruction rapide dans des examens à relativement bas nombre de coups. La haute résolution spatiale présente dans le mode liste de l'HRRT n'a ainsi pas été utilisée parce que les données de correction utilisaient des données sous forme de sinogrammes, en particulier pour la normalisation. Bien que des techniques de normalisation reposant sur une factorisation ont été proposées pour obtenir des estimations des facteurs de normalisation au niveau des LOR en utilisant des acquisitions de faible durée [Bai et al., 2002], les corrections sous formes de sinogrammes sont encore largement utilisées. Des solutions ont été récemment proposées pour l'HRRT [Rodriguez et al., 2007], et ces approches ne pourraient être que bénéfiques à l'algorithme RM-OP-OSEM, puisque la résolution spatiale obtenue serait légèrement meilleure et que le ré-alignement des LOR avec le centre des bins du sinogramme ne serait plus nécessaire.

Par ailleurs, nous avons utilisé dans ce travail l'arrêt de l'algorithme EM avant convergence vers le maximum de vraisemblance pour régulariser les reconstructions, et les conséquences de RM sur le bruit et la récupération de contraste ont donc été étudiés en fonction du nombre d'itérations. Dans l'étude clinique PE2I, le critère d'arrêt a été choisi de sorte que le signal dans les VOI anatomiques ait convergé pour chaque frame. Bien que d'autres critères d'arrêt peuvent être considérés (par exemple, comme dans [Selivanov et al., 2000a]), il semble que l'algorithme RM doit être inclus dans des approches de régularisation (sieve ou algorithmes MAP). Il reste à étudier plus en détail les compromis permis par l'approche sieve ; cette méthode se traduit cependant par la perte de l'amélioration de la résolution, c'est à dire par un biais de quantification. Comme mentionné précédemment, l'approche MAP a déjà été effectuée et s'est avérée profitable à la quantification [Bataille et al., 2007]. L'arrêt de l'algorithme conduit à ce que le signal n'a pas convergé au niveau des voxels. Les cartes paramétriques que nous avons calculées à partir des images reconstruites ont donc été utilisées pour étudier la présence potentielle d'in-homogénéités dans des sous-régions, non pour dériver des valeurs de paramètre par voxel. Une analyse compartimentale au niveau des voxels semble ici prématurée, en l'absence de toute référence sur les biais introduits par les méthodes de reconstruction et dans l'ajustement des paramètres.

### III.F Résumé du travail

Nous avons ici proposé un algorithme incluant une modélisation de la résolution spatiale stationnaire isotrope de la caméra HRRT et basé sur ses propriétés de résolution spatiale. Une simulation MC a permis de montrer l'intérêt de cette modélisation pour l'HRRT, quel que soit le sous-échantillonnage axial classiquement adopté par la suite pour l'HRRT. La modélisation de la résolution a été obtenue à partir de la mesure expérimentale d'un point source dans l'air, et l'hypothèse de stationnarité a été évaluée en reconstruisant des points sources et un fantôme de résolution placés à différentes positions du champ de vue. Nous avons montré que la taille de la fenêtre de convolution était cruciale pour éviter l'étalement de l'activité et des artefacts de type Gibbs. Nous avons également vu à cette occasion que RM accentuait l'artefact de Gibbs déjà présent dans les images sans RM dans un fantôme de résolution froid, problème lié à la déconvolution discrète réalisée dans une grille voxelisée, et à l'inefficacité de la contrainte de positivité dans ce cas particulier. Différentes formes de régularisation ont été discutées, dont la convolution de l'image reconstruite avec le modèle de la FR (méthode du sieve).

L'algorithme a été implémenté de façon à permettre son utilisation dans le cadre d'étude dynamiques, mais aussi d'études de répliqués pour évaluer le bruit dans les images.

En utilisant un fantôme avec des structures de taille comparable aux structures cérébrales d'intérêt, nous nous sommes alors intéressés aux compromis entre bruit statistique et résolution permis par la modélisation de la résolution. Nous avons ainsi vu que RM permet une récupération de contraste qui ne pouvait être atteinte sans RM, pour des niveaux de bruit comparables. Nous avons vu que pour un même niveau de bruit dans les VOI, le niveau de variance au niveau des voxels était plus faible, les corrélations positives avec les voxels voisins plus importantes et les négatives diminuées.

L'amélioration observée en terme de récupération de contraste était comparable dans l'observation des CAT de l'étude clinique PE2I, et dans l'estimation des paramètres biochimiques considérés, laissant ainsi supposer que cette dernière augmentation est dû à une diminution des effets de volume partiel.

Enfin nous avons vu dans une méthode FMZ plus exploratoire que RM conduisait dans les premières itérations et lorsque les statistiques sont suffisantes à des meilleures corrélations spatiales et temporelles. Cependant, si RM-OP-OSEM peut encore être appliquée au niveau des VOI anatomiques pour obtenir des valeurs moins biaisées, cette seule méthode n'est pas suffisante pour l'analyse paramétrique car les niveaux de bruits au niveau des voxels sont trop importants. Nous avons vu que la méthode du sieve permet de retrouver de meilleures corrélations spatiales et temporelles car elle permet de régulariser la solution. Ceci s'effectue au prix de l'amélioration de la résolution. Cependant, d'autres méthodes doivent être développées pour permettre l'analyse paramétrique ou les analyses dynamiques à faibles statistiques. Ceci va être abordé dans le prochain chapitre.





# Chapitre IV

## Exploitation de corrélations temporelles en TEP

### IV.A Introduction

Le chapitre précédent illustre que le niveau de bruit dans les données acquises en TEP vient empêcher des analyses quantitatives robustes, en particulier pour les tomographes à haute résolution spatiale. Il est nécessaire de pallier ce problème afin de mieux bénéficier des apports de ces caméras, et pouvoir en particulier mieux exploiter l'information au niveau des voxels dans les études dynamiques. Conjugué à la méthode développée dans le chapitre précédent, ceci permettrait d'obtenir des images à haute résolution spatiale et avec une meilleure résolution temporelle, et conduirait ainsi à pouvoir effectuer des analyses quantitatives au niveau des voxels plus robustes et moins biaisées, et ainsi des analyses paramétriques.

Nous présenterons tout d'abord dans ce chapitre différentes approches qui ont été menées pour diminuer le niveau de bruit dans les données en TEP. Ces méthodes tiennent compte des corrélations spatiales entre les voxels pour une frame donnée, ou (et) des corrélations temporelles entre les frames pour un voxel donné afin de réduire le niveau de bruit dans les données acquises, de permettre une meilleure reconstruction ou pour débruiter les images reconstruites. A l'issue de cet état de l'art, nous proposerons une méthode MAP permettant d'exploiter les corrélations temporelles en TEP afin de débruiter les sinogrammes ou les images reconstruites. Cette méthode sera adaptée aux données traitées en TEP, et à un protocole particulier. Nous évaluerons cette approche sur une simulation Monte-Carlo développée à cette occasion, en la comparant à une approche classique de débruitage en traitement d'images.

## IV.B Précédentes approches visant à réduire le niveau de bruit en TEP

Nous verrons tout d'abord des approches qui consistent à utiliser les corrélations spatiales pour débruiter les données, puis des approches basées sur l'utilisation des corrélations temporelles.

### 1 Approches spatiales

Ces méthodes visent à utiliser les corrélations spatiales attendues entre voxels voisins. Elles ont donc lieu pendant ou après la reconstruction. Nous présenterons tout d'abord des méthodes visant à débruiter les images reconstruites en utilisant les ondelettes.

#### 1.1 Débruitage spatial des images reconstruites

L'objectif est de proposer un débruitage spatial respectant tout à la fois les zones de haute fréquences (frontières entre structures) et les zones basses fréquences (régions homogènes) des images reconstruites en TEP : il va donc s'agir d'un filtrage non-stationnaire. Nous nous intéresserons ici aux approches utilisant des décompositions en ondelettes, classiquement utilisées pour un filtrage adaptatif en traitement d'images. Nous donnerons quelques éléments théoriques nécessaires à leur compréhension et pour appréhender le travail que nous avons effectué, puis nous présenterons les différentes techniques utilisées dans ce cadre.

##### 1.1.a Quelques éléments sur les ondelettes

Ce paragraphe s'inspire de l'article [[Pesquet-Popescu et Pesquet, 2001](#)]. Nous nous plaçons ici dans l'espace  $L^2(\mathbb{R})$ . La transformation en ondelettes permet une analyse temps-échelle des signaux : les fonctions analysantes sont à la fois localisées spatialement et fréquentiellement. Elles permettent donc d'analyser des signaux ou des images dont les composantes fréquentielles varient localement, dans des situations où l'analyse par transformation de Fourier n'est plus adaptée.

##### *Transformée en ondelettes continue et ondelette mère*

L'élément de base de la transformée en ondelettes est une fonction oscillante  $\Psi$  ( $\int \Psi(t)dt = 0$ ), d'énergie finie, appelée ondelette-mère et qui a pour propriétés d'être bien localisée spatialement et fréquentiellement. Une famille de fonctions  $\Psi_{\alpha,b}$  est dérivée de l'ondelette-mère en effectuant des translations et des dilatations :  $\{\Psi_{\alpha,b} = |\alpha|^{1/2}\Psi(\alpha(t-b)), (\alpha, b) \in \mathbb{R}^* \times \mathbb{R}\}$ . En particulier, si  $\alpha > 1$ , la fonction contractée  $\Psi(\alpha t)$  est de support plus étalé en fréquence que l'ondelette-mère et de support plus étroit en temps. Les valeurs élevées de  $\alpha$  vont ainsi permettre l'analyse du signal à des échelles fines ou à des hautes fréquences, et les valeurs faibles à des échelles grossières ou des basses fréquences. Le facteur  $1/\alpha$  est donc appelé facteur d'échelle. Les valeurs des coefficients  $C(\alpha, b)$  de la transformée en ondelettes d'un signal  $s(t)$  sont alors

données par :

$$C(\alpha, b) = |\alpha|^{1/2} \int_{-\infty}^{+\infty} s(t) \Psi^*(\alpha(t-b)) dt = \langle s(t), |\alpha|^{1/2} \Psi(\alpha(t-b)) \rangle \quad (\text{IV.1})$$

avec le produit scalaire de  $L^2(\mathbb{R})$ , et il est possible de reconstruire le signal à partir de tous les coefficients :

$$s(t) = \frac{1}{K_\Psi} \iint_{-\infty}^{+\infty} C(\alpha, b) |\alpha|^{1/2} \Psi(\alpha(t-b)) d\alpha db \quad (\text{IV.2})$$

avec une constante de normalisation  $K_\Psi$ . En pratique, l'utilisation de facteur d'échelles dyadiques ( $\alpha = 2^{-j}, j \in \mathbb{Z}$ ) et de translations  $b = k2^j, k \in \mathbb{Z}$  permet d'utiliser un ensemble dénombrable d'ondelettes pour l'analyse des signaux, comme nous allons maintenant le voir.

#### *Analyse multirésolution et fonction d'échelle*

Considérons pour cela l'analyse multirésolution d'un signal. Celle-ci consiste à réaliser des projections du signal sur une suite de sous-espaces vectoriels  $V_j$  définis par les caractéristiques suivantes :

1. ils sont emboîtés :  $\forall j \in \mathbb{Z}, V_{j+1} \subset V_j$
2.  $\lim_{j \rightarrow \infty} V_j = \{0\}$  et  $\lim_{j \rightarrow -\infty} V_j$  est dense dans  $L^2(\mathbb{R})$
3. une fonction  $s(t)$  appartient à  $V_j$  si et seulement si  $s(t/2)$  appartient à  $V_{j+1}$
4. il existe une fonction  $\Phi(t) \in L^2(\mathbb{R})$  appelée fonction d'échelle (ou ondelette père) telle que  $\{\Phi(t-k), k \in \mathbb{Z}\}$  soit une base orthonormale de  $V_0$

Alors  $\{\Phi_{jk}(t) = 2^{-j/2} \Phi(t/2^j - k), k \in \mathbb{Z}\}$  est une base orthonormale de  $V_j$ . La projection d'un signal sur les  $V_j$  conduit à des approximations de plus en plus grossières d'un signal lorsque le niveau de résolution  $j$  croît. On appelle "détail" la différence entre deux approximations consécutives. Ces détails appartiennent au sous-espace  $W_j$  orthogonal à  $V_j$  tel que  $V_{j-1} = V_j \oplus W_j$ . Il est possible de montrer qu'il existe une ondelette mère  $\Psi(t)$  telle que  $\{\Psi_{jk}(t) = 2^{-j/2} \Psi(t/2^j - k), k \in \mathbb{Z}\}$  soit une base orthonormale de  $W_j$ . Le **Figure IV.1** représente les fonctions d'ondelettes de Battle-Lemarié [Battle, 1987] et les fonctions d'échelles associées, à deux niveaux de résolution consécutifs. Le spectre de ces fonctions illustre la répartition des fréquences du signal d'un niveau de résolution à l'autre entre détail et approximations.

#### *Décomposition en ondelettes, implémentation*

Il est donc possible de décomposer un signal  $s(t)$  jusqu'à un certain niveau de résolution  $J$  de la façon suivante :

$$s(t) = \sum_{j=1}^J \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_j[k] \Psi_{jk}(t) + \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_J[k] \Phi_{Jk}(t) \quad (\text{IV.3})$$

où  $a_j[k]$  sont les coefficients d'échelle (ou approximations), obtenus par :

$$a_j[k] = \langle s(t), \Phi_{jk}(t) \rangle \quad (\text{IV.4})$$

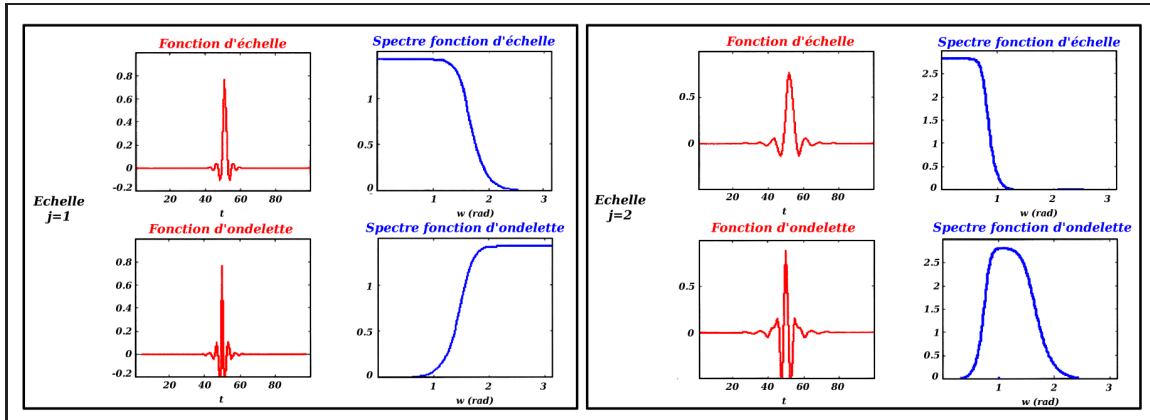


FIG. IV.1 – Ondelettes de Battle-Lemarié et fonctions d'échelles associées, avec leur spectre respectif, pour les deux premiers niveaux de résolution.

et  $c_j[k]$  sont les coefficients d'ondelettes (ou détails), obtenus par :

$$c_j[k] = \langle s(t), \Psi_{jk}(t) \rangle \quad (\text{IV.5})$$

On appelle sous-bande l'ensemble des coefficients d'ondelettes  $c_j[k]$  à un niveau  $j$  de résolution donné.

Par ailleurs, il est possible de montrer que les  $c_j[k]$  et  $a_j[k]$  peuvent être calculées à partir de  $a_{j-1}[k]$  en utilisant respectivement un filtre passe-haut  $g$  ou un filtre passe-bas  $h$  (dont nous ne donnerons pas ici les propriétés), suivi d'une étape de décimation [Mallat, 1989]. Inversement, la reconstruction à partir de ces coefficients d'ondelettes peut avoir lieu en utilisant le filtre  $\tilde{g}[l] = g^*[-l], l \in \mathbb{Z}$  et  $\tilde{h}[l] = h^*[-l], l \in \mathbb{Z}$  et une interpolation. Ces deux opérations sont représentées dans la **Figure IV.2**. Ces structures sont respectivement appelées banc de filtres d'analyse et de synthèse.

A partir d'un niveau de résolution initial (noté conventionnellement 0), il est alors possible de calculer les coefficients d'approximation et d'ondelettes aux résolutions suivantes. Ce niveau de résolution initial peut être obtenu en utilisant l'équation (IV.4). En pratique on approxime souvent par un échantillonnage régulier du signal ce niveau de résolution initial [Rioul, 1993].

L'opération de convolution avec les filtres est parfois remplacée par une convolution périodique (cela permet d'obtenir  $K2^{-j}$  coefficients d'ondelettes ou d'échelles à la résolution  $j$  si le nombre d'échantillons  $K$  est un multiple de  $2^j$ ) et on parle alors de décomposition en ondelettes périodiques. Cet algorithme peut être généralisé pour des images 2D ou 3D en utilisant des ondelettes séparables dans chaque dimension. En 2D, la décomposition fait alors apparaître à un niveau de résolution un coefficient d'approximation et 3 coefficients de détail : des coefficients de haute fréquence dans les deux directions, appelés coefficients diagonaux, et des coefficients de haute fréquence dans une seule direction, les coefficients horizontaux et verticaux.

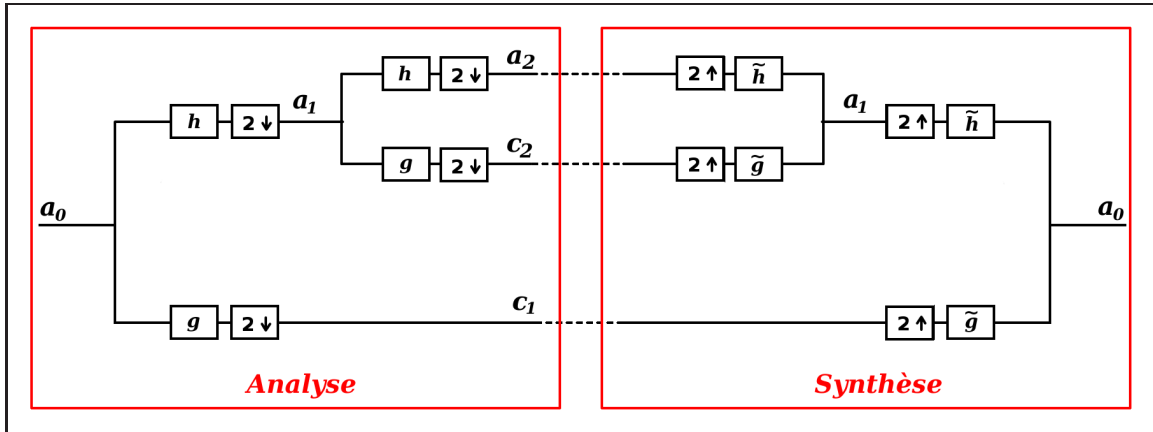


FIG. IV.2 – Exemple de décomposition et reconstruction d'un signal sur 2 niveaux de résolution utilisant des bancs de filtres d'analyse et de synthèse. Dans les bancs d'analyse la décimation d'un facteur 2 est indiquée avec la flèche vers le bas. Dans les bancs de synthèse l'interpolation d'un facteur 2 est indiquée avec la flèche vers le haut. En sortie des bancs d'analyse, on obtient une décomposition du signal avec des coefficients d'ondelettes  $c_1[k]$  et  $c_2[k]$  et un coefficient d'approximation  $a_2[k]$ .

#### Familles d'ondelettes

De nombreuses familles d'ondelettes ont été précédemment proposées. Nous ne parlerons ici brièvement que des ondelettes de Daubechies [Daubechies, 1992], et des ondelettes de Battle-Lemarié de la Figure IV.1 [Battle, 1987]).

Les ondelettes de Daubechies sont des ondelettes asymétriques à support borné, minimal (égal à  $2N$ ) pour un nombre donné  $N$  de moments nuls, c'est-à-dire que l'ondelette mère  $\Psi$  a pour propriété :

$$\int t^p \Psi(t) dt = 0, \quad p = 0, \dots, N - 1. \quad (\text{IV.6})$$

Une telle ondelette sera appelée par la suite *DaubN*. Ce nombre  $N$  de moments nuls signifie que l'ondelette peut "annuler" tout polynôme d'ordre  $N - 1$  [Daubechies, 1992], ce qui se traduit par une représentation parcimonieuse (c'est-à-dire avec un faible nombre de coefficients d'ondelettes non-nuls) des signaux ou images qui peuvent être approximés par des polynômes d'ordre inférieur à  $N-1$ . Notons que les représentations parcimonieuses par des ondelettes permettent d'obtenir de bonnes performances de débruitage [Donoho, 1993].

Les ondelettes de Battle-Lemarié sont basées sur des splines. Elles sont symétriques, ce qui permet de limiter les distorsions de la phase et ainsi permettre une bonne localisation du signal dans le domaine des ondelettes [Ruttimann et al., 1998]. Pour des splines de degré  $N$ , elles possèdent  $N + 1$  moments nuls (nous les appellerons *BattleN* par la suite). L'utilisation de splines cubiques pour la décomposition d'images en ondelettes a précédemment été préconisée en imagerie médicale [Ruttimann et al., 1996], car elles permettent une bonne localisation spatiale des ondelettes ce qui permet de mieux représenter les discontinuités du signal.

Enfin des ondelettes à support compact ont été conçues afin d'analyser les signaux définis sur des supports bornés. En effet, les décompositions usuelles en ondelettes périodiques génèrent dans ce cas des "effets de bord". Les ondelettes de Daubechies sur l'intervalle (nommées *DRN* par la suite) en font notamment partie ; elles sont identiques aux ondelettes de Daubechies *Daub2N* sauf aux extrémités de l'intervalle considéré, où elles sont modifiées pour éviter les effets de bord.

Les décompositions sur des bases d'ondelettes sont non-redondantes contrairement à la transformée continue en ondelettes (ceci est dû aux opérations de décimation). Cette absence de redondance fait perdre la propriété d'invariance par translation de la transformée continue en ondelettes. Ainsi la représentation à différentes résolutions peut changer de façon substantielle lorsque les données sont translatées. Dans le cas de signaux à débruiter, ceci peut occasionner des artefacts près des singularités [Coifman et Donoho, 1995]. Il est alors désirable d'introduire un niveau supplémentaire de redondance. Ceci peut être effectué en appliquant des permutations circulaires du signal (dans le domaine initial ou le domaine des ondelettes). Seulement  $2^j$  permutations sont nécessaires pour un niveau de résolution  $j$  en comptant la décomposition sans permutation.

Une autre approche peut consister à décomposer le signal sur des trames d'ondelettes : ce sont des familles de fonctions  $\{\Psi_{j,k}(t), (j, k) \in I\}$  avec  $I$  sous-ensemble de  $\mathbb{Z}^2$  ne formant pas nécessairement une base, mais vérifiant la relation suivante :

$$A\|s\|^2 \leq \sum_{(j,k) \in I} |\langle s(t), \Psi_{j,k}(t) \rangle|^2 \leq B\|s\|^2 \quad (\text{IV.7})$$

avec  $(A, B) \in (\mathbb{R}^{+*})^2$ , ce qui permet de reconstruire le signal à partir de ses coefficients. L'union de  $m$  bases orthonormales est un exemple de trame, avec  $A = B = m$ .

#### *Débruitage par ondelettes*

Ces quelques éléments théoriques posés, nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement aux techniques de débruitage utilisant la décomposition en ondelettes.

L'objectif est ici de discriminer un bruit additif  $b(t)$  dans un signal  $s(t)$ , afin d'obtenir un signal sans bruit  $\check{s}(t)$ . On suppose que le signal est de longueur  $K$  multiple de  $2^{j_{max}}$  où  $j_{max}$  est le niveau de résolution maximal de la décomposition en ondelettes.

Le débruitage par ondelettes repose sur l'hypothèse que le signal et le bruit peuvent être mieux discriminés dans des bases d'ondelettes appropriées. Nous avons vu précédemment que dans une base d'ondelettes bien choisie, le signal sans bruit possède peu de coefficients d'ondelette non-nuls. Intuitivement, si le bruit est blanc il va être réparti de façon homogène dans la décomposition en ondelettes. Il s'agit alors de mettre à zéros les coefficients du bruit tout en conservant ces quelques coefficients non-nuls du signal sans bruit. Une opération de seuillage va alors être effectuée.

Lorsque le bruit est considéré additif gaussien (supposé par la suite indépendant et identique-

ment distribué d'écart-type  $\sigma$ ) et que l'on considère une décomposition en ondelettes orthonormales, alors le bruit reste additif gaussien (indépendant et identiquement distribué d'écart-type  $\sigma$ ) dans la base des ondelettes :

$$c_j^{\check{s}}[k] = c_j^s[k] + c_j^b[k] \quad (\text{IV.8})$$

où les coefficients d'ondelettes du niveau de résolution  $j$  sont notés respectivement avec les exposants  $\check{s}$ ,  $s$  et  $b$  pour le signal sans bruit, le signal et le bruit. On considère alors généralement deux types de seuillage, le seuillage doux, défini par :

$$c_j^{\check{s}}[k] = \begin{cases} c_j^s[k] - \chi & \text{si } c_j^s[k] > \chi \\ c_j^s[k] + \chi & \text{si } c_j^s[k] < -\chi \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{IV.9})$$

et le seuillage dur :

$$c_j^{\hat{s}}[k] = \begin{cases} c_j^s[k] & \text{si } |c_j^s[k]| > \chi \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{IV.10})$$

avec  $\hat{s}$  estimé du signal sans bruit. Plusieurs estimateurs du seuil  $\chi$  ont été proposés et leurs performances évaluées en fonction de l'erreur quadratique d'estimation  $\mathcal{E}^2 = E\{\|\check{s} - \hat{s}\|^2\}$ . Pour le seuil universel  $\chi = \sigma\sqrt{2\ln(K)}$ ,  $\mathcal{E}$  est asymptotiquement du même ordre de grandeur que l'erreur quadratique d'estimation associée au meilleur estimateur au sens du minimax, c'est à dire l'estimateur minimisant cette erreur dans le cas le plus défavorable qu'il est possible de rencontrer [Donoho et Johnstone, 1994]. Cet estimateur n'est cependant pas optimal dans la plupart des situations.

Supposons que les coefficients d'ondelettes du signal soient des variables aléatoires de variance finie et qu'à même niveau de résolution  $j \leq j_{max}$  ils aient la même loi de probabilité. Dans ce cas, une formule donnant un estimateur non biaisé de l'opération de seuillage doux a été proposé dans [Donoho et Johnstone, 1995] :

$$\hat{\mathcal{E}}_j^2 = \frac{1}{2^{-j}K} \sum_{k=0}^{K2^{-j}-1} J_\chi(|c_j^{\check{s}}[k]|^2) \quad (\text{IV.11})$$

avec :

$$J_\chi(u) = \begin{cases} u - \sigma^2 & \text{si } u \leq \chi^2 \\ \chi^2 + \sigma^2 & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{IV.12})$$

Un algorithme peut alors être utilisé pour trouver le seuil minimisant ce risque. Cet estimateur ne donne pas de bons résultats lorsque la décomposition en ondelettes est très parcimonieuse : dans ce cas les coefficients non-nuls du signal sans bruit sont considérés comme du bruit. Dans ce cas le seuil universel est utilisé à la place. Le passage de l'un à l'autre des seuils se fait à partir des données (voir [Donoho et Johnstone, 1995]). Cet estimateur hybride est appelé "SureShrink" en anglais.

Sous cette présentation, cet estimateur n'utilise pas d'*a priori* sur la forme des données. Nous verrons cependant par la suite que cette approche peut s'interpréter dans un cadre MAP. On voit cependant dès à présent qu'elle nécessite une estimation de la variance du bruit. Pour cela, on



peut utiliser l'estimateur robuste de l'écart-type du bruit suivant, qui utilise les valeurs dans le niveau de résolution 1 de la décomposition en ondelettes :

$$\hat{\sigma} = \frac{1}{0.6745} \text{Med}|c_1^s| \quad (\text{IV.13})$$

où Med indique la valeur médiane des coefficients rangés par ordre croissant.

Cette procédure de débruitage est une méthode de référence utilisée en traitement d'images.

### *1.1.b Débruitage spatial par ondelettes*

Cette méthode a principalement été appliquée pour débruiter les images 2D TEP reconstruites avec FBP, afin de permettre des analyses paramétriques. Notons dès à présent que ces approches sont toujours appliquées à des protocoles spécifiques, le bruit étant différent d'un protocole à l'autre comme nous l'avons vu dans le chapitre III.

Dans un article de référence, Turkheimer a présenté les caractéristiques requises pour que les méthodes de débruitage par ondelettes soient applicables en TEP [Turkheimer et al., 1999]. Il a ainsi identifié deux potentiels problèmes dans ces approches. Tout d'abord le bruit spatial corrélé dans les images TEP exige une base d'ondelettes qui permet une bonne décorrélation entre les niveaux de résolution et à l'intérieur de ces niveaux. Dans ce cas, si le bruit est stationnaire gaussien comme c'est approximativement le cas dans les images FBP, il peut être calculé dans chaque sous-bande, soit en utilisant l'approche par la médiane de l'équation (IV.13), soit en utilisant une connaissance sur la fonction de réponse du scanner et celle des filtre utilisées dans la décomposition en ondelettes. Le second problème est simplement le faible rapport signal à bruit dans les images TEP, qui conduit à des artefacts dans les images débruitées. Pour résoudre ce problème, Turkheimer a proposé d'utiliser les ondelettes invariantes par translation précédemment développées [Coifman et Donoho, 1995]. Dans un second article publié peu après [Turkheimer et al., 2000], cette approche a été reprise mais en estimant les paramètres cinétiques avec des procédures linéaires dans la base d'ondelettes. L'utilisation de ces modèles paramétriques permet en effet d'avoir une estimation des incertitudes sur les paramètres estimés dans le domaine des ondelettes, et il est alors possible de se servir de ces estimations pour le choix du seuil dans la stratégie de seuillage. Cette approche permet ainsi d'introduire indirectement une dimension spatio-temporelle dans le débruitage, puisque ce sont les paramètres cinétiques qui sont ainsi spatialement débruités (cette approche est présentée ici pour des raisons de proximité avec les précédentes approches développées par Turkheimer). Ce travail a ensuite été approfondi dans [Turkheimer et al., 2003], où un filtre linéaire a été proposé à la place de SureShrink en TEP avec reconstruction FBP.

Cselenyi a réutilisé les approches de Turkheimer pour estimer les paramètres dans le domaine des ondelettes, en utilisant des ondelettes bidimensionnelles ou tridimensionnelles. Il a montré que les résultats obtenus en utilisant les ondelettes étaient proches des résultats obtenus dans une approche par ROI, ce qui n'était pas le cas d'une analyse au niveau des pixels, ce qui montre que ces approches permettent des estimations paramétriques plus robustes [Cselényi et al., 2002].

D'autre part, une approche par simulation Monte-Carlo a été développée afin d'estimer les paramètres optimaux de seuil pour débruiter des images reconstruites par FBP d'un examen [ $^{11}\text{C}$ ]-raclopride [Alpert et al., 2006]. Les auteurs ont montré que des approches imposant un seuil par coefficient étaient supérieures aux approches utilisant un seuil par sous-bande, et qu'il était alors possible d'obtenir des améliorations du rapport signal à bruit d'un facteur 2 dans les images TEP et 1.5 dans les images paramétriques. Par ailleurs, ces auteurs ont suggérés l'importance d'employer des ondelettes temporelles, car les variations du signal dans un voxel entre deux frames consécutives sont plus importantes que les variations du signal entre deux voxels voisins d'une même frame.

Ensuite des ondelettes bidimensionnelles ont également été évaluées dans des études Monte-Carlo et cliniques des récepteurs benzodiazépine [Shidahara et al., 2006]. Ces approches ont permis d'améliorer la qualité des images et la précision des estimations paramétriques dans la simulation Monte-Carlo.

Notons également que pour débruiter des données suivant des lois de Poisson, Donoho et Choi ont proposé d'utiliser une transformation permettant de rendre les données poissonniennes approximativement normale : la transformée d'Anscombe ([Anscombe, 1948],[Donoho, 1993],[Choi et al., 2001]). Les méthodes SureShrink peuvent alors être utilisées après cette transformation.

Enfin, notons qu'il existe également des méthodes pour modéliser les relations entre les niveaux de résolution d'une décomposition en ondelettes, basées en particulier sur le fait que les coefficients d'ondelettes de large valeur ont tendance à se propager dans les différentes échelles ([Crouse et al., 1997], [Frese et al., 2002], [Turkheimer et al., 2006]).

## 1.2 Régularisation spatiale de la reconstruction

De nombreuses approches bayésiennes ont été proposées en TEP pour tenir compte des corrélations entre voxels voisins. On peut montrer que dans le cadre markovien la fonction *a priori* de l'équation (II.33) s'écrit ainsi :

$$\Pr(\mathbf{f}) = \frac{1}{Z} e^{-\beta U(\mathbf{f})} \quad (\text{IV.14})$$

avec  $Z$  facteur de normalisation,  $\beta$  paramètre contrôlant le poids accordé à l'*a priori* (analogue au  $\lambda$  de l'équation (II.26a)) et  $U(\mathbf{f})$  correspond à "l'énergie" associée à l'image  $\mathbf{f}$ , cet *a priori* favorisant ainsi les images de faible "énergie". Pour une régularisation spatiale, cette énergie va être décrite comme une somme de fonctions, appelés potentiels, dont la valeur en chaque voxel dépend des différences entre la valeur du voxel et celles de ses voxels voisins ; une valeur élevée de potentiel (donnant une énergie élevée) correspondant à des différences importantes entre le voxel et ses voisins. Ceci peut s'écrire :

$$U(\mathbf{f}) = \sum_{j=1}^p \sum_{k \in \mathcal{N}_j} \phi_{jk}(|f_j - f_k|) \quad (\text{IV.15})$$

Cette approche pénalise ainsi les images avec des variations locales trop importantes. Nous ne présenterons pas ici la théorie sous-jacente.

Les premières approches reposaient sur l'utilisation du potentiel quadratique  $\phi(t) = \alpha t^2$  dans l'espace image (par exemple [Hebert et Leahy, 1989]), mais celles-ci conduisent à un lissage global de l'image, accentuant les effets de volume partiel. Des potentiels visant à préserver les discontinuités ont donc été proposés :

- en utilisant des potentiels quasi-quadratiques pour des faibles différences entre voxels, et pénalisant moins les grandes différences, assimilées à des discontinuités et non au bruit (comme le potentiel de Huber : par exemple [Mumcuoglu et al., 1996b] pour la TEP)
- en introduisant une information sur des régions supposées homogènes obtenues par exemple avec une modalité anatomique ou par estimation lors de la reconstruction (par exemple [Bowsher et al., 1996]) afin d'effectuer un lissage adaptatif (important dans les régions homogènes, faible au niveau des frontières)

Une présentation plus complète de ces approches est donnée dans [Bataille, 2007]. Notons simplement que dans ces approches l'objectif est de préserver les singularités et les bords, estimés de façon implicite ou explicite à partir des données, tout en lissant des régions considérées homogènes. Le choix de l'hyper-paramètre  $\beta$  est généralement effectué de façon empirique.

### 1.3 Reconstructions multirésolution

D'autres approches ont été proposées afin de régulariser la solution en effectuant des reconstructions itératives en jouant sur l'échelle des sinogrammes et des images reconstruites : on parle de reconstruction multirésolution.

Il est possible en effet d'avoir une image peu bruitée en rassemblant les projections (en combinant 4 détecteurs en 2D par exemple) et en reconstruisant une image avec l'échantillonnage "grossier" correspondant (par exemple en regroupant 4 voxels en 2D). Lorsque l'image "grossière" remplit un critère de convergence, l'échantillonnage au niveau des détecteurs et des voxels est subdivisé et la reconstruction à l'échelle suivante est initialisée avec l'image "grossière" interpolée à l'échelle plus fine. Ce processus est itéré jusqu'à ce que la résolution spatiale finale soit atteinte. Ainsi la reconstruction à un niveau de détail plus fin est initialisée avec une image moins bruitée, et la régularisation à chaque échelle provient de l'arrêt de l'algorithme avant convergence. Il a été proposé d'utiliser dans cette approche l'algorithme EM et un critère de transition d'une échelle à la suivante lié à l'évolution de l'énergie dans la bande correspondant aux détails diagonaux dans une décomposition 2D en ondelettes (voir 1.1.a); l'interpolation d'une échelle à la suivante est effectuée en utilisant une interpolation bicubique dans le domaine des ondelettes. Il a alors été montré sur une simulation fantôme qu'il était possible d'obtenir des images avec des erreurs quadratiques moyennes plus faibles qu'avec une approche FBP ou EM classique [Raheja et al., 1999].

Cette approche a été généralisée en réalisant une décomposition en ondelettes spatiales des sinogrammes sur deux niveaux au lieu de regrouper les détecteurs par 4 [Raheja et Dhawan, 2000]. Pour débruiter les données à chaque échelle, les détails diagonaux ne sont pas utilisés

pendant la reconstruction EM et les contours horizontaux et verticaux sont simplement seuillés de façon à éliminer les composantes négatives afin de satisfaire la contrainte de positivité de l'algorithme EM. Des images correspondant aux approximations, aux contours horizontaux et verticaux sont alors estimées avec l'algorithme EM, puis combinées en utilisant les ondelettes de synthèse correspondant aux ondelettes de décomposition afin de donner une initialisation au niveau de résolution suivant lorsque le critère de transition est satisfait. Cependant la décomposition en ondelettes choisie fait perdre le caractère poissonnien des données, au delà du respect ou non de la contrainte de positivité. L'utilisation de l'algorithme EM pour lois de Poisson n'est donc plus justifié statistiquement.

Nowak et Kolaczyk [Nowak et Kolaczyk, 2000] ont montré que les ondelettes d'Haar non-normalisées (différence d'un échantillon avec son voisin) étaient au contraire adaptées pour les données suivant des lois de Poisson, parce que les coefficients d'échelles correspondant, calculés en sommant un échantillon avec son voisin, obéissent encore à des lois de Poisson. Le corollaire est que si l'activité est connue pour la somme de deux voxels (parent), alors l'activité pour chacun des deux voxels (enfants) suit une loi de Poisson. De surcroît, l'activité d'un enfant connaissant l'activité du parent suit une loi binomiale de paramètre le rapport entre l'activité de l'enfant sur l'activité du parent (de la même façon que décrite dans l'annexe B pour l'amincissement de Poisson). On peut alors considérer la probabilité des émissions avec une représentation multi-échelle faisant intervenir la probabilité totale d'émission et la probabilité d'émission dans un enfant connaissant celle du parent [Nowak et Kolaczyk, 2000]. Il est alors possible d'inclure un *a priori* sur les paramètres de cette loi binomiale et sur l'activité totale mesurée. Lorsque celui-ci est pris dans des familles conjuguées aux lois de Poisson et aux lois binomiales, l'algorithme MAP résultant a une forme simple avec deux étapes à chaque itération : estimation des émissions au niveau des voxels avec une itération d'EM, et estimation de l'activité sous-jacente avec les paramètres de l'*a priori*. Le choix des hyper-paramètres reste cependant difficile, et est évidemment crucial pour diminuer le bruit sans trop biaiser les résultats. Cette décomposition multi-échelle de la vraisemblance a été poursuivie dans un cadre différent : rechercher la partition spatiale la plus adaptée aux données afin de récupérer les frontières des images et leurs surfaces [Willett et Nowak, 2003].

## 2 Approches spatio-temporelles

Ces méthodes introduisent en plus la dimension temporelle des données pour aider au débruitage. Elles peuvent donc avoir lieu avant, pendant, ou après la reconstruction. Notons qu'Herholtz avait déjà proposé un filtrage spatial adaptatif basé sur les CAT des voxels. Celui-ci est déterminé en utilisant le test statistique des signes sur la CAT du voxel et celles des voxels dans son voisinage [Herholtz, 1988]. Cette approche a permis une réduction importante de la variance et du biais dans l'estimation des paramètres par rapport à une approche sans filtrage, et une réduction de la variance avec un biais semblable comparée à une approche stationnaire. Les approches que nous allons maintenant présenter consistent à appliquer des contraintes spatiales au niveau des paramètres estimés dans l'analyse compartimentale.

## 2.1 Débruitage des paramètres de l'analyse compartimentale

Notons tout d'abord que la méthode de Turkheimer que nous avons présenté plus haut avec les autres méthodes de débruitage spatial utilisant les ondelettes appartient également à ces approches.

Kamasak a montré que reconstruire directement les paramètres et appliquer la pénalité dans l'espace des paramètres conduisait à des erreurs quadratiques moyennes plus faibles que de passer par une étape intermédiaire de reconstruction régularisée des valeurs dans les voxels [Kamasak et al., 2005]. Dans l'approche utilisée, il propose d'utiliser des pénalités quadratiques. La difficulté de cette approche est cependant d'estimer les paramètres à partir des données et Kamasak recourt à une série de Taylor du second ordre pour approximer les variations de la fonction de coût. D'autre part, la vitesse de convergence différente dans l'estimation des différents paramètres impose des approches d'optimisations imbriquées afin d'obtenir un niveau de convergence global suffisamment rapide.

Une autre solution consiste à décrire l'évolution de l'activité comme une combinaison linéaire de fonctions de bases exponentielles convoluées avec la cinétique plasmatique : c'est la méthode spectrale [Meikle et al., 1998]. Ces fonctions de bases exponentielles couvrent le spectre des cinétiques possibles, et il s'agit alors "simplement" de retrouver leur pondération. En pratique ces méthodes nécessitent une forme de régularisation [Turkheimer et al., 2003].

## 2.2 Reconstructions 4D

L'utilisation de l'information temporelle présente dans des données en mode liste pour la reconstruction a été proposée par [Snyder, 1984]. Une approche de ce type a récemment été implémentée [Nichols et al., 2002]. Elle consiste à paramétriser les courbes d'activité temps sur une "base" de B-splines cubiques, et à estimer les poids de ces fonctions. En plus de cette reparamétrisation du problème, cette approche utilise de multiples termes de pénalité : pour imposer une contrainte de positivité, pour imposer des contraintes de douceur spatialement (contrainte quadratique) et temporellement (intégrale de la courbure au carré). Elle conduit à un débruitage permettant des niveaux de biais et de variance plus bas que les méthodes de reconstruction indépendantes.

Une autre méthode de reconstruction spatio-temporelle a été proposée [Matthews et al., 1997]. Celle-ci consiste à considérer des fonctions de base temporelles expérimentales. Celles-ci peuvent être issues d'une décomposition en valeurs singulières dans des images reconstruites par FBP, ou en utilisant des données issues de populations. L'objectif est de trouver les cinétiques "extrémales" qui permettent de reconstituer le plus grand nombre de cinétiques de l'image lorsqu'elles sont pondérées par des poids non nuls (nécessaire pour garantir que ces CAT ont un sens physiologique). Les poids de ces fonctions de bases spatio-temporelles peuvent ensuite être estimés avec un algorithme EM. Récemment une approche utilisant l'algorithme EM pour estimer alternativement les poids des fonctions de base spatio-temporelles et les fonctions de bases temporelles a également été proposée [Reader et al., 2006]. Toutes ces méthodes spatio-

temporelles ont permis de réduire de façon drastique le niveau de variance dans les images dans des études dynamiques, à des niveaux comparables à ce qui est obtenu pour des études statiques. En contrepartie, ces approches peuvent conduire à des biais dans les mesures, comme illustrée dans une expérience avec deux isotopes dans [Matthews et al., 1997].

### 2.3 Débruitage temporel de sinogrammes et d'images

Ces approches ont été utilisées pour analyser des données dynamiques. Plusieurs auteurs ont proposé d'utiliser l'analyse en composantes principales (ACP) pour extraire des CAT peu bruitées des sinogrammes (par exemple [Chen et al., 2004], [Kao et al., 1997]). La principale difficulté de ces approches est qu'au niveau des sinogrammes, les résultats sont très bruités et les CAT correspondant à des régions de petite taille risquent d'être "noyées" dans les données. Dans [Kao et al., 1997], il est proposé d'utiliser l'ensemble du sinogramme pour calculer cette ACP, ou de considérer seulement des sous-régions du sinogramme obtenues à partir de la projection des ROI dessinées dans les images reconstruites. Cette dernière approche permet de ne pas éliminer les CAT correspondant à des régions de petite taille, qui contribuent donc peu à la variance des données calculées sur l'ensemble du sinogramme. Le risque de ces approches est de filtrer également les composantes hautes fréquences du signal à préserver, créant ainsi des biais dans les données.

Une approche utilisant les ondelettes pour débruiter temporellement les CAT dans les images reconstruites a été proposée par Millet [Millet et al., 2000]. Les CAT ont été décomposées dans une base d'ondelette *Daub10*, et des seuils et des contraintes sur les variations des coefficients d'ondelettes ont été appliqués dans la décomposition en ondelettes afin d'éliminer les coefficients d'ondelettes faibles. Ces paramètres ont été dérivés de deux groupes de 60 ROI dessinées dans l'image, respectivement dans des régions où l'on s'attend à trouver un signal élevé ou un signal faible. Cette approche a permis d'effectuer des analyses paramétriques à haute résolution spatiale, parce qu'aucun filtrage spatial n'a été utilisé pour réduire le niveau de bruit dans les données.

D'autre part, afin de régulariser un problème inverse comme celui de la reconstruction TEP, il a été proposé d'utiliser la parcimonie de la décomposition dans le domaine des ondelettes comme *a priori* dans une approche MAP dans [Daubechies et al., 2004]. Nous reparlerons plus tard de cette approche, notons simplement ici que la fonction de coût à minimiser s'écrit :

$$\|g - \mathbf{H}f\|^2 + \mu|\xi| \quad (\text{IV.16})$$

en utilisant les notations du chapitre II, et où  $\xi$  correspond à la décomposition en ondelettes de  $f$ . Cette méthode a été appliquée en TEP, où  $f$  a été décomposé en utilisant des ondelettes spatiales et des ondelettes temporelles [Verhaeghe et al., 2007]. Comme dans les approches de débruitage, il est crucial de trouver une base d'ondelette où la décomposition des signaux recherchée est parcimonieuse. Les ondelettes temporelles utilisées par Verhaeghe sont ainsi adaptées au cas de la TEP, puisqu'elles sont capables d'annuler des polynômes d'exponentielles (rappelons que dans un modèle compartimental, la cinétique dans un tissu peut être vu comme la convolution de la cinétique plasmatisque avec des exponentielles décroissantes, ce qui est à la

base de la méthode spectrale dont nous avons déjà parlé). Ces ondelettes ont été originellement proposées dans [Khalidov et Unser, 2006]. Cette approche prometteuse a permis d'obtenir là encore des niveaux de bruit au niveau des frames comparable à ce qui est obtenu dans les reconstructions statiques.

## IV.C Présentation de la méthode proposée

### 1 Formulation bayésienne du débruitage

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que trois grand types d'approches avaient été suivis pour débruiter les données ou images en TEP : une approche basée sur la représentation parcimonieuse des signaux dans les bases d'ondelettes, une approche pénalisant les différences entre voxels par exemple avec l'utilisation de fonctions *a priori* quadratiques ou préservant mieux les bords, et les méthodes de reconstruction spatio-temporelles conduisant à des reparamétrisations du problème de la reconstruction.

Dans toutes ces méthodes se pose la question du biais introduit par les traitements supplémentaires effectués sur les données ou pendant la reconstruction, par exemple par le choix de l'*a priori* dans les approches MAP. Les approches par ondelettes supposent au contraire que la base de décomposition soit adaptée aux signaux analysés. Il est donc possible d'intégrer cette décomposition dans l'*a priori* pour rendre l'approche MAP adaptée aux signaux analysés, comme proposé dans [Daubechies et al., 2004] et réalisé par [Verhaeghe et al., 2007]. Par ailleurs nous avons vu que l'inclusion de l'information temporelle semble importante pour diminuer la variance dans les données.

Une approche permettant une décomposition en ondelettes temporelle, similaire à celle proposé dans [Verhaeghe et al., 2007] serait donc précieuse. Si nous reprenons la fonction de coût à minimiser présentée plus haut en supposant un problème de débruitage (sans terme de reconstruction) :

$$\|g - f\|^2 + \mu|\xi| \quad (\text{IV.17})$$

il est alors possible de montrer que la solution de ce problème est donnée par le seuillage doux effectué sur  $g$  [Daubechies et al., 2004]. Présenté sous cette forme, il apparaît que le seuillage doux peut être vu comme la solution d'une approche MAP avec un terme d'attache aux données quadratiques et un terme d'*a priori* associé à une distribution Laplacienne. Cette approche est donc bien basée sur l'hypothèse que le bruit dans les données est Gaussien.

Dans le cas de la TEP le bruit suit dans les données d'acquisition des lois de Poisson, et une loi approximativement log-normale dans les images reconstruites. La première solution comme nous l'avons vu consiste à transformer les données de sorte qu'elles soient approximativement gaussiennes, en utilisant une transformée appropriée (par exemple la transformée d'Anscombe [Anscombe, 1948] comme précédemment proposée), puis effectuer l'opération de seuillage doux, ce qui revient à supposer un *a priori* associé à des distributions Laplaciennes.

Une autre approche MAP a été récemment proposée ([Chaux et al., 2007], [Combettes et Pes-

quet, 2007]). Celle ci consiste à utiliser des fonctions de coût adaptées aux données considérées, lorsque l'on dispose d'information *a priori* sur la solution dans une trame (par exemple l'union de base d'ondelettes). L'annexe D reprend cette approche, et montre que lorsque on peut modéliser séparément les coefficients de la trame avec des fonctions de potentiel convexes, liés à des distributions présentées dans [Chaux et al., 2007], il est alors possible d'atteindre la solution de ce problème de façon relativement simple et rapide en utilisant l'algorithme de Douglas-Rachford proposé dans [Combettes et Pesquet, 2007]. Plus de détails sur cette approche sont présentés dans les articles [Chaux et al., 2007] et [Combettes et Pesquet, 2007].

## 2 Méthode proposée

De notre point de vue, l'avantage de cette approche MAP réside tout d'abord dans le fait qu'elle permet un débruitage temporel des données suivant des lois de Poisson (voir le potentiel associé  $\psi_m$  pour le débruitage de sinogrammes dans l'annexe D), et permet donc un terme d'attache aux données statistiquement justifié pour les données TEP, évitant ainsi une transformation préalable des données. Cette approche permet également d'introduire des *a priori* adaptés aux signaux que nous recherchons, ici les potentiels associés aux distributions des coefficients dans une base d'ondelettes.

Nous nous proposons ici de tester cette approche sur une simulation Monte-Carlo, constituée d'un fantôme elliptique reprenant quelques structures cérébrales, et de CAT dérivées d'un examen [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG. Notons dès à présent que puisque nous introduirons un *a priori* adapté à ces données, celui-ci ne peut être valable que pour un protocole donné, de façon similaire aux approches de débruitage par ondelettes précédemment citées.

L'objectif de ce travail est d'évaluer si cette approche permet des gains importants en terme de réduction de biais et/ou de variance, comparées à des méthodes sans débruitage, sans *a priori* (méthode du sieve par exemple) ou avec des *a priori* qui ne traduisent pas directement une connaissance sur les données (la méthode "SureShrink" servira ainsi de référence). Nous utiliserons cette approche pour débruiter temporellement des sinogrammes et des images reconstruites. De plus, afin de limiter le rapport entre quantité d'information apportée par l'*a priori* et quantité de données à estimer, nous nous proposons d'utiliser l'ensemble du sinogramme ou l'ensemble de l'image pour déterminer l'*a priori*. Nous verrons ainsi en particulier si les cinétiques dans les petites structures peuvent être correctement restituées (même problème que pour les analyses par ACP des sinogrammes).

Nous décrirons tout d'abord les paramètres de la simulation, puis l'implémentation de la méthode SureShrink. Nous traiterons ensuite de la façon dont nous avons dérivé les *a priori* dans les deux approches. Nous nous intéresserons à l'étape de reconstruction des sinogrammes débruités. Enfin, nous analyserons les performances comparées de ces méthodes.



## IV.D Évaluation de la méthode proposée

Nous présenterons ici tout d'abord les caractéristiques d'une simulation Monte-Carlo 2D dans l'espace et 1D dans le temps qui a été créée pour évaluer les méthodes de débruitage. Nous décrirons ensuite les différentes stratégies de débruitage des sinogrammes étudiées avec leurs figures de mérite, puis nous traiterons des méthodes de reconstruction des sinogrammes débruités. Enfin nous présenterons une alternative au débruitage des sinogrammes : le débruitage temporel effectué sur les images reconstruites, qui sera évaluée.

### 1 Simulation Monte-Carlo utilisée

Nous allons ici décrire successivement le fantôme, les CAT, la géométrie d'acquisition et les phénomènes que nous avons simulés.

#### 1.1 Description spatiale du fantôme géométrique

Les structures du fantôme sont représentées dans la **Figure IV.3**, avec un échantillonnage spatial équivalent à celui de l'HRRT (pixels de taille  $1.2 \times 1.2 \text{ mm}^2$ ); leurs dimensions, de l'ordre des dimensions des structures anatomiques, sont données dans le **Tableau IV.1**. Il est à noter que la matière blanche est définie comme une structure incluse dans une ellipse et n'appartenant à aucune des autres structures, et que le cortex est défini comme une structure comprise entre deux ellipses.

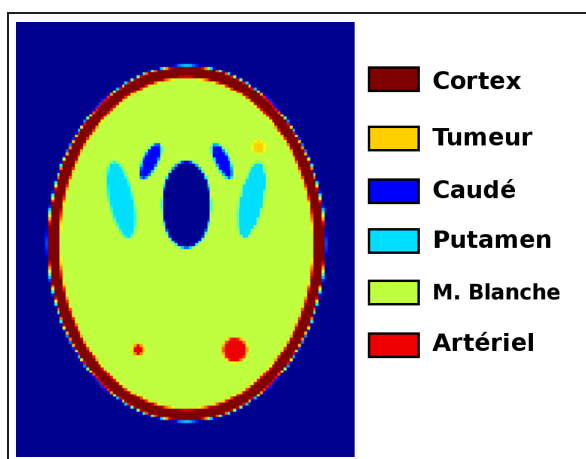


FIG. IV.3 – *Fantôme elliptique utilisé pour la simulation Monte-Carlo visualisé sur une grille dont la taille des voxels est identique à celle utilisée pour la reconstruction, afin d'illustrer les EVP liés à l'échantillonnage attendus.*

Cette figure et ce tableau montrent que les structures simulées nécessitent une reconstruction avec une bonne résolution dans l'image pour limiter les EVP.

#### 1.2 Description des CAT simulées

Les CAT proviennent d'une analyse quantitative d'un examen au  $[^{18}\text{F}]$ -FDG réalisé sur une caméra HR+. L'acquisition a duré 1 heure environ, et une série d'images a été reconstruite avec un algorithme 3DRP (succession de frame de :  $1 \times 20\text{s}$ ,  $10 \times 10\text{s}$ ,  $2 \times 30\text{s}$ ,  $2 \times 150\text{s}$ ,  $4 \times 300\text{s}$ ,  $1 \times 1200\text{s}$ ,  $2 \times 300\text{s}$ ). L'activité a été ensuite mesurée dans les images reconstruites dans

TAB. IV.1 – *Taille des structures utilisées dans le fantôme elliptique.*

Nom de la structure	Forme	Dimensions
Caudé	ellipse	1.6 cm (grand axe), 0.6 cm (petit axe)
Putamen	ellipse	3.2 cm (grand axe), 1 cm (petit axe)
Matière Blanche	ellipse - autres structures	contenue dans l'ellipse de 13.7 cm (grand axe), 10.5 cm (petit axe)
Cortex	anneau elliptique	1 cm (grand axe), 1 cm (petit axe)
Ventricule	ellipse	3.6 cm (grand axe), 2 cm (petit axe)
Artériel 5 mm	circulaire	∅ 0.5 cm
Artériel 10 mm	circulaire	∅ 1 cm
Tumeur	circulaire	∅ 0.5 cm

des régions contenant de la matière blanche, un tissu tumoral et de la matière grise. L'activité dans le compartiment plasmatique a également été mesurée à partir de prélèvements artériels (avec un échantillonnage de 10 secondes environ en début d'examen, et d'environ 10 minutes en fin d'examen).

Ces courbes ont ensuite été interpolées en utilisant des splines cubiques afin d'obtenir les CAT continues, qui sont représentées dans la **Figure IV.4**.

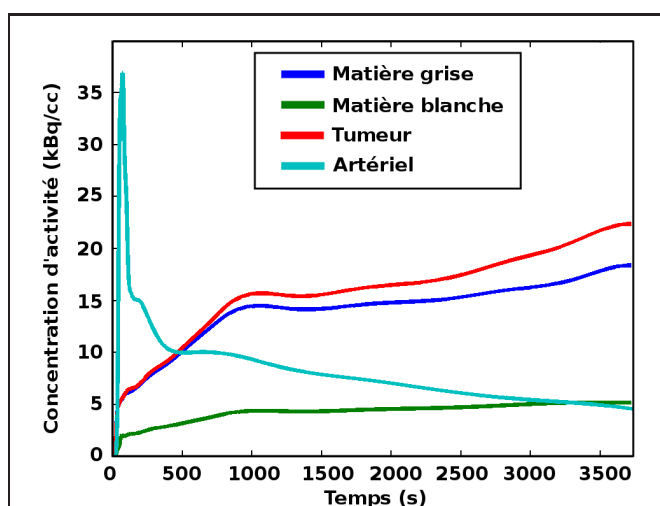


FIG. IV.4 – *Courbes activités temps de la simulation Monte-Carlo, ici échantillonnées toutes les secondes.*

Ces courbes ont été ensuite affectées à leur régions respectives du fantôme (par exemple la matière grise au striatum et au cortex) dans la simulation Monte-Carlo.

### 1.3 Géométrie d'acquisition

Une géométrie d'acquisition simplifiée a été simulée, avec des détecteurs semblables à ceux de l'HRRT (voir chapitre III.B). La détection a été supposée parfaite au niveau des détecteurs : l'intersection des deux photons émis avec la couronne de détection conduit à une coïncidence. Les espaces entre cristaux ou entre blocs n'ont pas été simulés, mais les espaces entre les têtes ont été pris en compte en utilisant un algorithme permettant de retrouver à partir d'une projection la position des détecteurs concernés dans les têtes de détection.

### 1.4 Mise en oeuvre de la simulation

Un processus ponctuel inhomogène de Poisson peut être obtenu en simulant le temps d'attente  $\Delta t$  entre chaque émission de positrons. Celui-ci suivant une loi exponentielle, il est possible de l'obtenir directement à partir d'une variable aléatoire  $U$  tirée dans une distribution uniforme, et en tenant compte de l'activité totale  $a_{tot.}$  dans le tomographe par la relation suivante :

$$\Delta t = -\frac{\log(U)}{a_{tot.}} \quad (\text{IV.18})$$

L'activité totale est obtenue à partir de la valeur interpolée par splines cubiques dans les CAT et le volume des structures (on suppose ici que la coupe a une épaisseur identique à celle de l'HRRT : 1.2 mm), en tenant compte de la décroissance radioactive du radioisotope et d'un facteur d'échelle sur l'activité permettant d'obtenir des statistiques réalistes (ici pris à 6 %, équivalent à la sensibilité de détection de l'HRRT au centre du scanner). Cette approche suppose que le processus ponctuel de Poisson inhomogène peut être approximé localement par un processus ponctuel de Poisson homogène (on suppose que  $a_{tot}$  est constante entre deux événements). Lorsque le temps entre deux événements a été simulé, l'événement est attribué à une des structures dans le fantôme en fonction des rapports d'activités entre structures et à partir d'une autre variable aléatoire tiré dans une distribution uniforme (ceci est équivalent à effectuer un amincissement d'un processus de Poisson en utilisant une loi multinomiale, ce qui résulte bien en un processus de Poisson). La position de l'événement dans chaque structure est ensuite déterminée par une méthode directe (régions circulaires) ou par une méthode de rejection (autres structures).

Une fois la position spatio-temporelle de l'événement déterminée, le site d'annihilation est déplacé radialement du site d'émission en tirant une variable aléatoire dans une distribution gaussienne de LMH 3 mm. Ceci permet de simuler dans l'espace image l'ensemble des effets de dégradation de la résolution (voir chapitre I.3.2.f). Les deux photons sont ensuite émis avec un angle azimutal compris dans  $2\pi$  et la position d'intersection des photons avec les têtes de détection est déterminé comme précédemment discuté. Les autres phénomènes décrits dans le I.3.2.e n'ont pas été pris en compte (atténuation, diffusion, coïncidences multiples ou fortuites, temps mort). Un examen d'une heure a été simulé.

Les coïncidences sont ensuite enregistrées en mode liste HRRT ou histogrammées avec l'histogrammeur de l'HRRT (avec des sinogrammes de taille 256 bins radiaux  $\times$  288 bin azimu-

thaux) et enregistrées sous forme de sinogrammes.

Cette simulation a été parallélisée sur une machine bi-processeur locale en utilisant 4 processus légers de Posix.

## 2 Méthodes de débruitage

### 2.1 Choix de la famille d'ondelettes

Comme l'illustre la Figure IV.4 les CAT simulées, de support borné (sur le temps de l'examen), sont non directement périodisables (différence importante entre les valeurs en début et en fin d'examen). Par ailleurs, les hautes fréquences des CAT qu'il va falloir préserver sont présentes en début d'examen (c'est-à-dire près du bord du support) et risquent donc d'être affectées par les effets de bord. Nous avons donc choisi d'utiliser les ondelettes de Daubechies sur l'intervalle  $DR2$  et  $DR3$  pour effectuer la décomposition dans la base d'ondelettes. Notons que cette décomposition utilise généralement un préfiltrage des données aux bords afin d'éviter que les coefficients d'ondelettes de bord soient trop élevés (un postfiltrage est alors effectué lors de la transformée en ondelettes inverse). Cette approche modifiant la norme dans la base d'ondelettes en fonction des valeurs du signal aux bords, la décomposition effectuée n'a plus lieu dans une trame d'ondelettes et la méthode de débruitage que nous avons suivie n'est alors plus valide. Nous n'avons donc pas effectué cette étape optionnelle de filtrage.

Le choix des bases d'ondelettes peut également être déterminé en fonction de l'entropie de la décomposition en ondelettes : on cherche une décomposition d'entropie minimale qui correspond à une description parcimonieuse [Coifman et Wickerhauser, 1992]. Nous avons donc également calculé l'entropie de différentes décompositions en ondelettes usuelles pour les quatre CAT. Des représentations redondantes utilisant ces ondelettes ont également été utilisées afin de permettre un degré d'invariance par translation : nous avons ainsi utilisé une décomposition invariante par translation (notée dans la suite par  $ti$ ) pour  $DR2$  et la décomposition dans une frame constituée de la simple union des bases  $DR2$  et  $DR3$  (notée  $DRf$  par la suite). Toutes ces décompositions ont été implémentées en C.

### 2.2 Méthode de référence

#### 2.2.a Débruitage des sinogrammes

Pour la référence "SureShrink" dans l'espace sinogramme, les données simulées poissonniennes ont été tout d'abord transformées en données approximativement gaussiennes. La transformée de Haar-Fisz [Fryzlewicz et Nason, 2004] a été utilisée à cet effet sur les CAT pour chaque bin. Cette méthode non linéaire repose sur l'utilisation de la transformée de Haar non-normalisée et la transformation des coefficients d'ondelettes en les divisant par la racine des coefficients d'échelles au même niveau de résolution. Comme montré dans l'article précédemment cité, ses performances en terme de stabilisation de la variance sont supérieures à celles de la transformée d'Anscombe qui a été précédemment adoptée ([Donoho, 1993], [Choi et al., 2001]). Celles-ci dépendent principalement du minimum observé dans le signal (ici la CAT au

niveau des bins), et de la taille de la zone du signal où le signal est proche de ce minimum [Fryzlewicz et Nason, 2004].

Afin d'évaluer les performances de cette transformation sur nos données, nous avons ensuite effectué le test de Jarque-Bera sur les données transformées [Bera et Jarque, 1981]. Ce test permet d'évaluer si les moments  $S$  d'ordre 3 et  $K$  d'ordre 4 de la distribution des données sont statistiquement différents de ceux d'une loi normale (de valeur nulle et de valeur 3 pour les coefficients d'asymétrie et d'aplatissement respectivement). L'utilisation de ces moments le rend donc particulièrement sensible aux "outliers". La valeur utilisée par ce test est la suivante :

$$JB = \frac{n}{6} \left( S^2 + \frac{(K - 3)^2}{4} \right), \quad (\text{IV.19})$$

avec  $n$  nombre d'échantillons utilisés.  $JB$  suit asymptotiquement une loi du  $\chi^2$  à deux degrés de liberté, et est utilisée pour tester l'hypothèse nulle d'une distribution normale des données (nous avons choisi un seuil de  $p = 10\%$  qui donne une valeur seuil de 4.6 pour  $JB$ ). L'avantage du test de Jarque-Bera par rapport à d'autres méthodes dans notre situation est sa rapidité pour des données matricielles répliquées : il suffit de calculer la moyenne, la variance des sinogrammes (dont nous avons par ailleurs besoin), et  $S$  et  $K$  ce qui peut être fait séquentiellement d'un réplikat à l'autre pour tous les bins de sinogrammes simultanément. Afin de synthétiser les données, nous présenterons le test de JB pour les bins  $r$  de sinogrammes, moyennés sur les frames :

$$\bar{JB}_r(r) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K JB(r, k) \quad (\text{IV.20})$$

avec  $JB(r, k)$  test de Jarque-Bera pour le bin  $r$  et la frame  $k$ . Nous donnerons également un test de Jarque-Bera pour un ensemble de bins  $R$  du sinogramme

$$\bar{JB} = \frac{1}{\text{card}(R)} \sum_{r \in R} \bar{JB}_r \quad (\text{IV.21})$$

cet ensemble étant défini par la suite.

Les données sont ensuite débruitées en utilisant la méthode "SureShrink" décrite dans [Donoho et Johnstone, 1995] et que nous avons présentée dans le §1.1.a. Nous avons effectué deux variantes de cette méthode. Dans le premier cas, le seuil est calculé pour chaque bin considéré individuellement, en décomposant chaque TAC sur une base d'ondelettes. Nous appellerons cette méthode *SUREShrink* par la suite. Dans le second cas, un seuil unique est estimé pour tout le sinogramme en considérant les coefficients d'ondelettes d'un sous-ensemble de bins d'un sinogramme (voir la suite pour le choix du sous-ensemble). Nous appellerons cette méthode *SUREShrink\_sino*. Cette méthode est l'équivalent de la méthode que nous avons adopté pour tout le sinogramme, et permet d'avoir de meilleures estimations du seuil, au prix d'un biais potentiel (les coefficients d'ondelettes des bins ne sont pas nécessairement modélisables par des distributions avec les mêmes paramètres). Enfin les données débruitées sont transformées avec la transformée inverse de Haar-Fisz.

Il est à noter que la transformée de Haar-Fisz ne commute pas avec des translations du signal. Pour obtenir une invariance par translation, le signal doit donc être translaté avant d'être transformé, débruité, puis subir la transformation inverse [Fryzlewicz et Nason, 2004]. Nous n'avons pas implémenté cette version invariante par translation.

### 2.2.b Débruitage des images bruitées reconstruites

L'approche "SureShrink" dans les images reconstruites (voir le §2.4 suivant) est identique à celle dans les sinogrammes. Cependant les données ne sont ici pas transformées : la méthode est directement appliquée aux images reconstruites. Les méthodes de débruitage dans l'espace image seront notés par un préfixe *Im*. De façon similaire à l'approche sinogramme, une variante notée *SUREShrink\_image* a été adoptée, en utilisant l'ensemble des pixels contenus dans un masque du fantôme pour déterminer le seuil.

## 2.3 Implémentation de la méthode proposée

### 2.3.a Débruitage des sinogrammes

#### Détermination des potentiels

Nous avons cherché ici à minimiser une fonction de coût adaptées aux données TEP, comme précédemment proposé dans le §IV.C. En suivant les notations de l'annexe D, le potentiel  $\psi_m$  correspond à une distribution de Poisson (dans l'espace temporel), et l'*a priori*  $\phi_k$  est donnée par une modélisation de la distribution des coefficients d'ondelette calculés pour l'ensemble du sinogramme, comme nous allons maintenant le détailler.

Un jeu de 300 sinogrammes a été simulé pour obtenir l'*a priori*. Pour chacun de ces réplicats, les TAC des bins ont été normalisées par le nombre total de coïncidences dans le bin au cours de l'expérience, de façon à pouvoir les rendre comparable. Cette opération permet d'obtenir des distributions de coefficients d'ondelettes plus facilement ajustables, puisque de nombreuses TACs du sinogramme ne diffèrent entre elles que par un facteur d'échelle (dû non seulement à la différence d'efficacité de détection dans chaque bin, mais aussi à des facteurs d'échelle dans les pondérations des différentes TACs). Par ailleurs, nous n'avons considéré que les bins avec un nombre moyen de coïncidences par frame supérieur à 1, de façon à éviter d'introduire trop de bruit dans l'*a priori*. Cela permet également d'éviter d'introduire un biais en modélisant trop de valeurs nulles dues à des statistiques trop faibles, et non à une représentation parcimonieuse du signal. Les sinogrammes résultant ont été sommés et les différentes décompositions en ondelettes (*DR3*, avec ou sans invariance par translation pour *DR2*) ont ensuite été effectuées. Les coefficients d'ondelettes et d'échelle ont alors été histogrammés, et un modèle a été ajusté à ces histogrammes.

En reprenant l'équation (D.10), la distribution des coefficients d'ondelette est modélisée par des distributions avec des fonctions potentielles  $\phi_k$  du type :

$$\phi_k = \omega_k | \cdot -\mu_k | + \tau_k | \cdot -\mu_k |^2 + \kappa_k | \cdot -\mu_k |^{p_k}$$

avec  $p_k \in \{4/3, 3/2, 3, 4\}$ . Les paramètres de cette équation ont été estimés automatiquement par une méthode de maximum de vraisemblance, implémentée dans le package MINUIT du CERN (voir [James et Winkler, 2004]). Lorsque la distribution ne pouvait être modélisée de façon robuste par ces fonctions de potentiel (déterminé visuellement et par un seuil sur le test de  $\chi^2$  d'ajustement renvoyé par la minimisation), celles-ci ont été remplacées par une contrainte imposant que les coefficients d'ondelettes fassent partie du segment borné par les valeurs extrémales observées dans l'histogramme moyen. Ceci correspond à une fonction de potentiel égale à la fonction indicatrice décrite dans l'équation (D.11), qui est associée à une distribution uniforme sur l'intervalle considéré [Chaux et al., 2007]. Par ailleurs, l'utilisation de contraintes similaires a également été explorée pour les coefficients d'échelle. Cette méthode sera notée par *app*, indiquant un débruitage des coefficients d'approximation.

Nous avons également essayé de réduire le nombre de paramètres à estimer en ajustant les paramètres de l'équation (D.10) uniquement sur les sous-bandes de la décomposition DR2. Cette approche sera indiquée par le terme *DR2\_sous-bande*.

Enfin, les potentiels biais dus à l'absence d'une CAT dans l'*a priori* ont été évalués en effectuant une modélisation sur des sinogrammes simulés en l'absence de tumeur (remplacée par de la matière blanche). Les résultats de cette approche seront indiqués par *ssT*. L'ensemble de ces méthodes de débruitage est présentée dans le **Tableau IV.2**.

### *Implémentation du débruitage*

100 sinogrammes ont ensuite été simulés afin d'être débruités. Le débruitage des sinogrammes a été ensuite effectué à l'aide de l'algorithme de Douglas-Rachford (équation (D.5)) présenté dans [Combettes et Pesquet, 2007], implémenté en langage C. Comme décrit dans l'annexe D, pour la trame d'ondelettes  $DR_f$ , le coefficient de trame  $\nu$  a été choisi égal à  $1/2$ , avec une répartition équivalente de la norme du signal dans les deux bases. Ceci permet également de conserver les paramètres d'ajustement obtenus pour DR2 et DR3 pour la trame  $DR_f$ . Afin de déterminer le nombre d'itérations de l'algorithme et le facteur  $\gamma$  de l'algorithme, l'évolution au cours des itérations de la fonction de coût moyenne du sinogramme a été suivie pour un réplicat.

### **2.3.b Débruitage dans l'espace image**

Un jeu de 100 réplicats bruités a été reconstruit (voir §2.4) afin de dériver les potentiels pour l'approche de débruitage dans les images. Nous avons utilisé dans cette approche des potentiels dérivés expérimentalement des données : nous avons supposé un modèle additif avec des potentiels correspondant à des distributions gamma dans l'espace temporel (voir l'équation (D.15)). L'*a priori* est donnée par une modélisation de la distribution des coefficients d'ondelette calculés sur l'image reconstruite masquée, avec la même procédure que pour le débruitage des sinogrammes (mêmes fonctions de potentiel). Enfin la vitesse de convergence de l'algorithme de Douglas-Rachford a été suivie en nous intéressant à l'évolution de la fonction de coût moyenne dans les images, pour des voxels dont la contribution n'est pas infinie. Comme précédemment mentionné, les approches de débruitage dans les images seront notés par un préfixe

$Im$ , et sont reprises dans le tableau IV.2.

## 2.4 Algorithmes de reconstruction

Les algorithmes de reconstruction sont présentés dans le **Tableau IV.3**.

Un algorithme RM-OP-OSEM a été utilisé pour reconstruire les répliquats bruités. Cet algorithme utilisait le projecteur de Siddon et tenait compte dans la matrice système de la modélisation de la résolution, correspondant à une gaussienne de 3mm de LMH identique à la dégradation de la résolution simulée. Des sous-ensembles azimuthaux imbriqués ont été choisis (voir §II.4.1.c) pour accélérer la reconstruction et les frames ont été reconstruites de manière indépendante, en images  $256 \times 256$  de  $1.2 \times 1.2$  mm<sup>2</sup>. La log-vraisemblance a été calculée au cours des itérations (plus exactement le terme de la log-vraisemblance qui change d'une itération à la suivante, présenté dans l'équation (II.30d)). Par ailleurs, la méthode du sieve décrite dans le chapitre II.4.2 et utilisée dans le chapitre III a également été implémentée en convoluant les images reconstruites avec RM-OP-OSEM avec la gaussienne de 3mm de LMH après reconstruction (elle sera indiquée par le terme *sieve*). Les moyennes et variances pour cette méthode ont été obtenus sur 36 répliquats reconstruits.

L'algorithme WLS-OSEM décrit dans l'annexe C a également été implémenté. Cet algorithme incluait le même modèle de résolution dans la matrice système que l'algorithme RM-OP-OSEM précédemment décrit. Des sous-ensembles azimuthaux imbriqués ont également été choisis, et l'algorithme a été rendu convergent en utilisant un facteur de relaxation décroissant avec le nombre d'itérations  $k$  (égal à  $1/k + 1$ ) de façon à limiter l'amplitude des cycles au cours des itérations [Stearns et Fessler, 2002]. Chacune des 64 frames a été reconstruite indépendamment, avec les mêmes dimensions que pour RM-OP-OSEM. L'évolution de la log-vraisemblance au cours des itérations a également été suivie pour cet algorithme.

La normalisation utilisée dans ces deux algorithmes a été obtenue en simulant l'acquisition d'une région circulaire d'activité. 1 milliard d'événements a été généré. Le sinogramme de normalisation a alors été obtenu en divisant les valeurs mesurées dans les bins avec la projection (avec le projecteur de Siddon) de la distribution d'activité connue dans le champ de vue.

## 2.5 Analyse des performances de débruitage

### 2.5.a Evaluation du débruitage des sinogrammes

La référence choisie  $S_{ref}$  est ici un sinogramme obtenu en moyennant 300 répliquats. Nous nous sommes alors intéressés au biais et à la variance des deux approches de débruitage précédemment décrites, calculés à partir des 100 répliquats.

Le biais moyen  $\bar{B}_r$  (ici exprimé en coïncidences), pour chaque élément  $r$  (ici bin de sino-



TAB. IV.2 – Présentation des différents algorithmes de débruitage utilisés.

Préfixe	Méthode de débruitage
sans préfixe	Débruitage des sinogramme
<i>Im</i>	Débruitage des images reconstruites

---

**Algorithme de Douglas-Rachford (MAP proposé)**

Acronyme	Base utilisée
<i>DR2</i>	ondelettes de Daubechies sur l'intervalle de support 4 éléments
<i>DR3</i>	ondelettes de Daubechies sur l'intervalle de support 6 éléments
<i>DRf</i>	union des bases de <i>DR2</i> et <i>DR3</i>

Indice	Méthode de débruitage
<i>sous-bande</i>	modélisation par sous-bande des coefficients et approximations (sinon modélisation individuelle)
<i>app</i>	modélisation des approximations (délimitation du support)
<i>ti</i>	ondelettes invariantes par translation
<i>ssT</i>	Coefficients pour la tumeur non modélisés

---

**Méthode SureShrink**

Indice	Méthode de débruitage
sans indice	Estimation du seuil pour chaque TAC
<i>sino</i>	Estimation du seuil au niveau du sinogramme (ou de l'image)

TAB. IV.3 – Présentation des différents algorithmes de reconstruction utilisés.

Algorithme	Description	Utilisation
<b>RM-OP-OSEM</b>	Données de Poisson et modèle de résolution	- Réplicats sans débruitage (référence) - Méthode du sieve
<b>RM-WLS-OSEM</b>	Données normales et modèle de résolution pondération avec la variance	- Réplicats débruités par la méthode MAP proposée - Réplicats débruités par la méthode SureShrink
<b>RM-LS-OSEM</b>	Données normales et modèle de résolution sans pondération	- Réplicats débruités par la méthode MAP proposée - Réplicats débruités par la méthode SureShrink

gramme) a été obtenu par la formule suivante :

$$\bar{B}_r(r) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K |\bar{S}(r, k) - \bar{S}_{ref}(r, k)| \quad (\text{IV.22})$$

où  $K$  est le nombre de frames, et  $\bar{S}(r, k)$  est la valeur moyenne de l'élément  $r$  de la frame  $k$  (ici calculée sur 100 réplicats débruités). De la même façon, la variance moyenne  $\bar{V}_r$  (ici exprimé en *coïncidence*<sup>2</sup>), pour chaque élément  $r$  de sinogramme a été calculée par :

$$\bar{V}_r(r) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \bar{V}(r, k) \quad (\text{IV.23})$$

avec  $\bar{V}(r, k)$  valeur de la variance de l'élément  $r$  de la frame  $k$ , calculée sur les 100 réplicats débruités.

Nous nous sommes également intéressés au biais moyen  $\bar{B}_k$  pour chaque frame, calculée sur l'ensemble  $R$  des éléments de sinogrammes contenant plus de 10 coïncidences sur tout l'examen :

$$\bar{B}_k(k) = \frac{1}{\text{card}(R)} \sum_{r \in R} |\bar{S}(r, k) - \bar{S}_{ref}(r, k)| \quad (\text{IV.24})$$

et à la variance  $\bar{V}_k$  :

$$\bar{V}_k(k) = \frac{1}{\text{card}(R)} \sum_{r \in R} \bar{V}(r, k) \quad (\text{IV.25})$$

Les biais moyens  $\bar{B}$  et la variance moyenne  $\bar{V}$  ont été calculés pour l'ensemble des frames et l'ensemble des bins ayant au moins 10 coïncidences dans l'examen.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux CAT obtenues au niveau de deux bins du sinogramme avec un nombre total de coïncidence au cours de l'examen respectivement élevé et faible.

### 2.5.b *Evaluation du débruitage dans les image reconstruites*

#### *Méthode de reconstruction pour les sinogrammes débruités*

Nous avons tout d'abord cherché à évaluer si les sinogrammes débruités avec les deux approches suivaient des lois normales. Pour cela, nous avons effectué le test de Jarque-Bera précédemment décrit. Si l'hypothèse de normalité ne pouvait être rejetée, les sinogrammes ont été reconstruits avec l'algorithme WLS-OSEM décrit précédemment (§2.4), en utilisant la variance mesurée sur les 100 réplicats pour la pondération. Ces données ont également été reconstruites avec un algorithme LS-OSEM afin d'évaluer si l'absence de pondération par la variance est acceptable pour la reconstruction, et seront indiquées par le terme *ssV*. Cet algorithme était semblable à l'algorithme WLS-OSEM utilisé, à l'exception de la pondération.

36 réplicats débruités ont été reconstruits pour chacune des méthodes de débruitage des sinogrammes précédemment décrites.

### *Evaluation dans les images des performances du débruitage*

La référence ici choisie est une image théorique, obtenue à partir de l'image d'étiquettes de région et des CAT simulées en tenant compte de la décroissance du radionucléide, puis échantillonnées temporellement avec le même échantillonnage que les sinogrammes ou images reconstruites. Un facteur de calibration a été obtenu en ajustant la valeur théorique totale d'activité dans le champ de vue avec celle obtenue en moyennant 300 réplicats reconstruits. La moyenne et la variance des 36 images reconstruites avec les sinogrammes débruités et des 100 images débruitées a été calculée de la même façon que précédemment, les éléments  $r$  devenant les voxels de l'image et l'ensemble  $R$  est déterminé par un masque sur le fantôme.

Il est alors possible d'observer les CAT résultant des différentes méthodes de débruitage au niveau des régions d'intérêt et au niveau des voxels, en utilisant les résultats sur les images moyennes ou sur un seul réplicat. Ces différents niveaux permettent de vérifier :

1. si les méthodes donnent des résultats biaisés au niveau des régions (moyenne et variance spatiales dans les régions des images moyennes) ;
2. si pour un réplicat les résultats au niveau des régions sont biaisés (moyenne et variance spatiales dans les régions d'un réplicat) et nous nous intéresserons aux régions tumorales et artérielles ;
3. si les méthodes sont biaisées au niveau des voxels (moyenne et variance dans des voxels des images moyennes choisis pour chaque région d'un réplicat).

Enfin il est possible d'illustrer les performances du débruitage en s'intéressant pour un réplicat aux CAT de voxels choisis dans chaque région.

## IV.E Résultats

### 1 Simulation Monte-Carlo

Pour chaque réplicat simulant 1 heure d'examen, environ 14 millions d'événements ont été générés. La **Figure IV.5** illustre le nombre de coïncidences émises au niveau de chaque région pour un réplicat, normalisée par la taille de la région. Les données sont ici exprimées en  $Bq/ml$  en supposant que la simulation 2D concerne une coupe de l'HRRT (d'épaisseur égale à environ 1.2 mm, comme pour la simulation) et tiennent compte de la sensibilité de détection de 6 %.

Les données ont ensuite été histogrammées en sinogrammes en choisissant des frames régulières de 57 secondes, de sorte que les CAT comportent 64 échantillons. L'échantillonnage régulier permet d'utiliser le signal pour le niveau de résolution 0 (voir §1.1.a). 64 échantillons ont été choisis comme un compromis entre niveau de bruit dans les échantillons, nombre de points suffisant pour effectuer plusieurs niveaux de décomposition en ondelettes, et également en tenant compte du temps de reconstruction (frames indépendantes à reconstruire).

Le nombre d'émissions par frame (en tenant compte de la sensibilité de détection) pour des voxels de chacune des structures est illustré dans la **Figure IV.6**. Celle-ci illustre le niveau de bruit attendu dans les CAT pour chaque réalisation de cette simulation, en supposant une

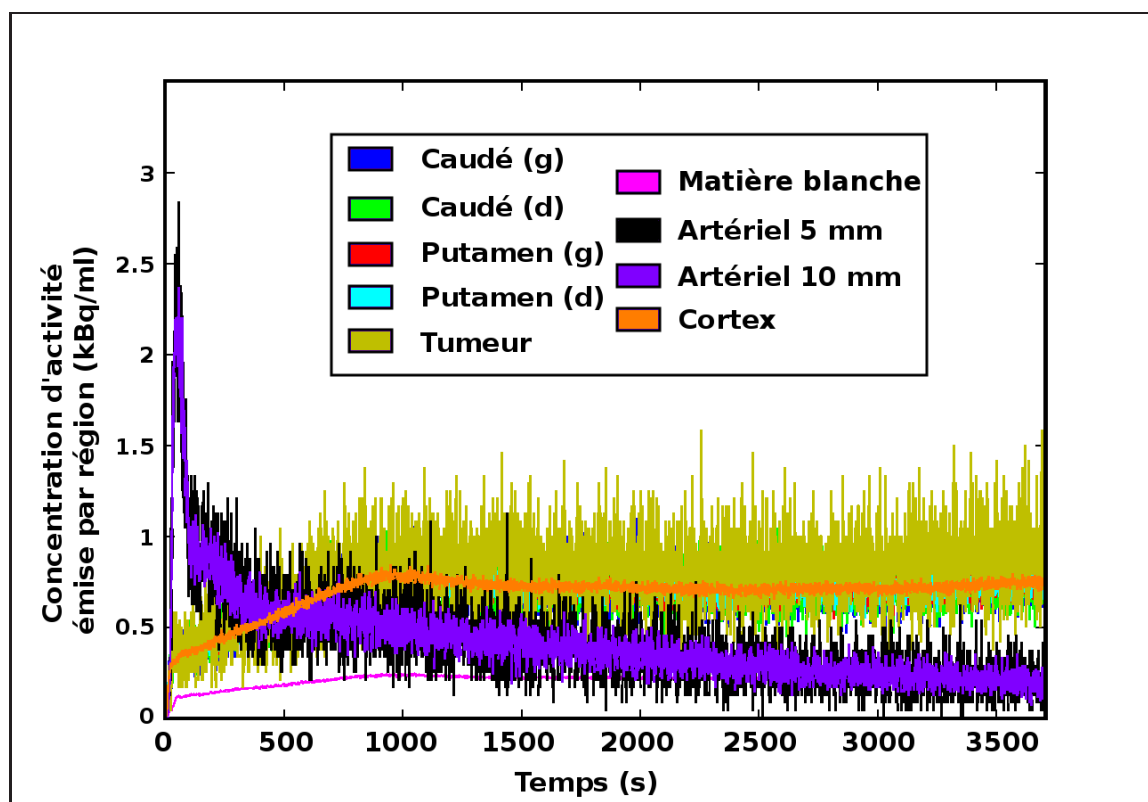


FIG. IV.5 – Concentration d'activité émise au niveau de chaque région, corrigée par la sensibilité de détection, échantillonnée toutes les secondes. En tenant compte des espaces entre les têtes, où les photons ne sont pas détectés, ceci correspondrait au signal émis pour chaque région.

reconstruction parfaite et en l'absence de données non-mesurées (qui représentent 18% des bins, voir §II.2.3).

Le sinogramme moyenné sur les 64 frames et 300 réplicats est présenté dans la **Figure IV.7**. En moyenne, environ 530 événements ont été détectés dans les bins non nuls du sinogramme sur l'ensemble de l'examen, ce qui correspond à 8 événements par frame.

Enfin un réplicat a été reconstruit avec l'algorithme RM-OP-OSEM et des images sont présentées dans la **Figure IV.8**. Ces images reproduisent bien le niveau de bruit typiquement observées dans un examen dynamique FDG.

## 2 Validation du choix de la famille d'ondelettes

Nous nous sommes ensuite intéressés à la décomposition du signal dans les bases d'ondelettes. La **Figure IV.9** illustre la décomposition dans les deux bases d'ondelettes  $DR2$  et  $DR3$  d'un voxel de l'image reconstruite d'un réplicat, avec la décomposition de la CAT théorique, de la CAT moyenne sur 100 réplicats et du bruit. Le bruit a ici été supposé additif, et a été calculé en soustrayant les valeurs de la CAT théorique des valeurs de la CAT au niveau d'un réplicat.

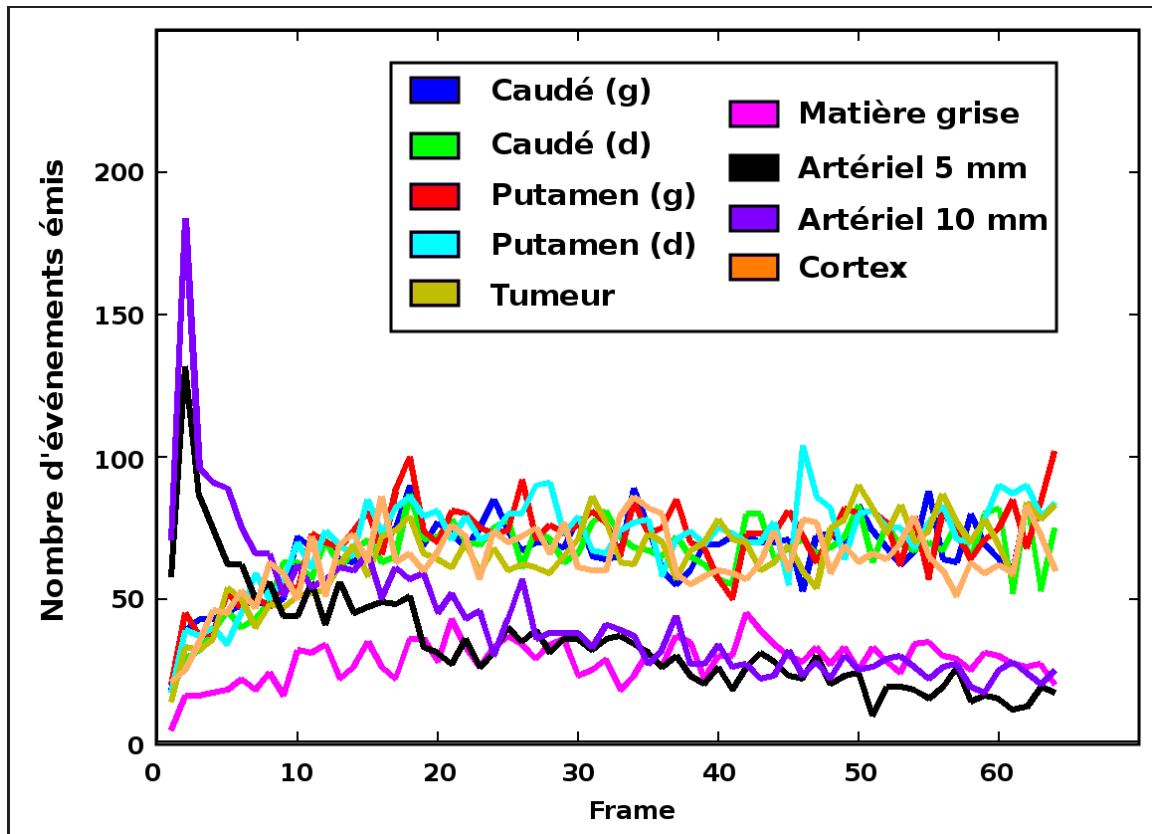


FIG. IV.6 – Nombre d'émissions dans des voxels appartenant à chaque région, corrigée par la sensibilité de détection. En tenant compte des espaces entre les têtes, ceci correspondrait au signal émis pour chaque voxel.

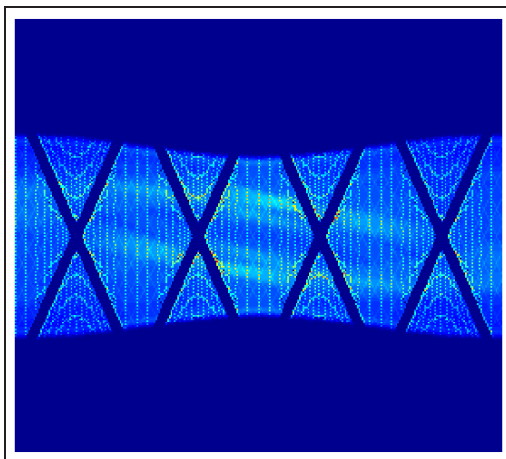


FIG. IV.7 – Sinogramme moyen sur 300 répliques. Les variations locales d'intensité sont caractéristiques de l'histogramme des projections de l'HRRT. Noter également les données non mesurées correspondant aux espaces entre les têtes de détection.

Cette figure montre que le bruit ainsi calculé semble être bien discriminé du signal dans ces deux bases d'ondelettes.

Les valeurs de l'entropie des décompositions dans différentes bases d'ondelettes des CAT théoriques sont représenté dans le **Tableau IV.4**. Ce tableau montre que *DR2* est la base d'en-

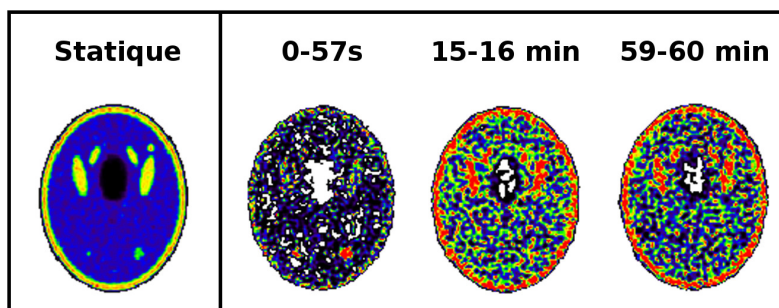


FIG. IV.8 – Reconstruction d'un réplicat de la simulation.

tropie minimale pour la CAT artérielle, et  $DR3$  pour les autres cinétiques, illustrant ainsi que ces deux bases semblent adaptées à notre application.

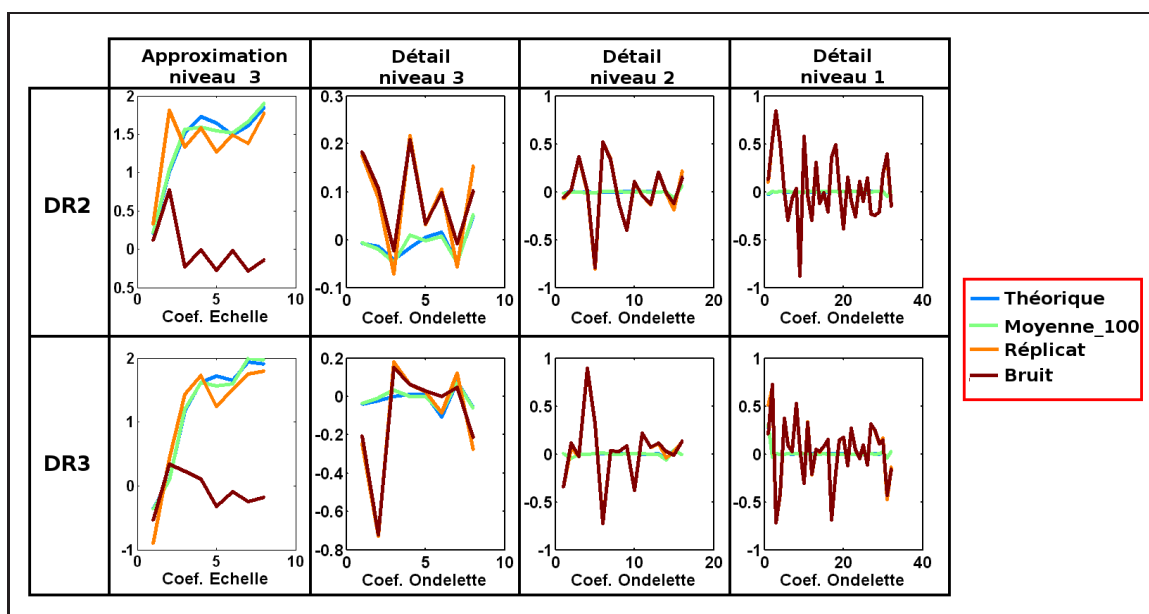


FIG. IV.9 – Décomposition d'un voxel de l'image reconstruite dans  $DR2$  et  $DR3$ . La courbe théorique, la moyenne sur 100 images reconstruites, et le bruit sont également représentés. Le voxel choisi appartenait au caudé.

### 3 Débruitage des sinogrammes

#### 3.1 Validation de la transformée de Haar-Fisz

La **Figure IV.10** représente les valeurs du test de Jarque-Bera calculé avec (IV.19) effectué pour chaque bin sur 100 réplicats, puis moyennées sur l'ensemble des frames, avant et après transformée de Haar-Fisz. La transformée conduit à des valeurs de test plus faibles dans les bins centraux. Les bins avec un  $JB$  élevé correspondent à des bins où le nombre total de coïncidences est faible au cours de l'examen : inférieur à 10 coïncidences (voir Figure IV.7). Ces bins représentent environ 6% des bins non-nuls, mais seulement environ 0.01% du nombre total de coïncidences dans le sinogramme. La moyenne du test de Jarque-Bera pour les autres bins est de 2.4. Nous avons donc considéré que la transformée de Haar-Fisz était adaptée à notre

TAB. IV.4 – Entropie de différentes décompositions en ondelettes pour les CAT sans bruit. Les ondelettes de type Coiflet $N$  sont des ondelettes plus symétriques que Daub $2N$ , avec  $2N$  moments nuls, et de support  $6N$ .

CAT	Entropie de la décomposition (Shannon normalisée)							
	DR2	DR3	Daub4	Daub6	Coiflet1	Coiflet2	Battle1	Battle2
Blanche	1.935	1.836	2.069	2.077	2.089	2.083	2.078	2.077
Grise	1.922	1.821	2.066	2.068	2.083	2.088	2.072	2.070
Tumeur	1.899	1.792	2.070	2.069	2.087	2.097	2.075	2.072
Artériel	1.968	2.053	2.007	2.066	2.072	2.144	2.065	2.076

problème, et nous avons appliqué les méthodes *SUREShrink* et *SUREShrink\_sino* excepté pour ces bins de faible valeur.

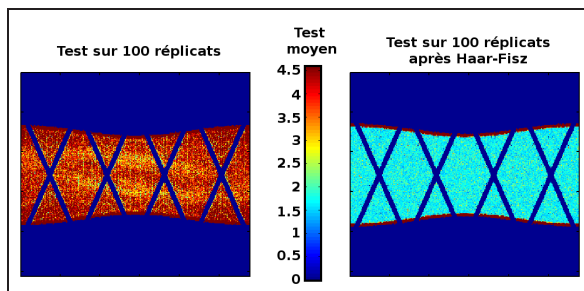


FIG. IV.10 – Test de Jarque-Bera avant et après transformation des données. Le test a été moyenné sur l'ensemble des frames à fin de représentation. L'échelle a été saturée à une valeur du test de 4.6, correspondant à  $p = 10\%$ .

### 3.2 Détermination des paramètres de la méthode proposée

#### 3.2.a Détermination de l'a priori

La **Figure IV.11** illustre que la normalisation de chacune des TAC par le nombre total de coïncidences dans le bin permet d'obtenir des coefficients d'ondelettes plus facilement modélisables. Les paramètres  $p_k$  des potentiels  $\phi_k$  de l'équation (D.10), exceptés pour les coefficients d'ondelette de bord, correspondaient quasi-exclusivement à des valeurs  $p_k = 3/2$ . Pour les coefficients de bord, les "queues" de distribution (ici presque constantes, voir la **Figure IV.12**) empêchait de trouver un modèle adéquat, et un potentiel comme fonction indicatrice a donc été adopté. A l'issue de cette modélisation,  $11 \times 2$  (bornes des fonctions indicatrices pour les coefficients de bord et les approximations) et  $53 \times 4$  (valeurs  $\mu_k$ ,  $\omega_k$ ,  $\tau_k$  et  $\kappa_k$ ) paramètres ont été estimés pour la décomposition sur *DR2* ainsi que pour la décomposition sur *DR3*. Avec invariance par translation, environ 4 fois plus de paramètres ont été estimés. Nous avons également estimés les paramètres lorsque la CAT tumorale n'apparaît pas dans les sinogrammes. Cette approche ne pose pas de problèmes de modélisation particuliers, et le même nombre de paramètres a alors été estimé.

Enfin nous avons implémenté la méthode modélisant les  $\phi_k$  par sous-bande. Nous avons constaté qu'en considérant que les coefficients d'ondelettes dans une sous-bande suivent une

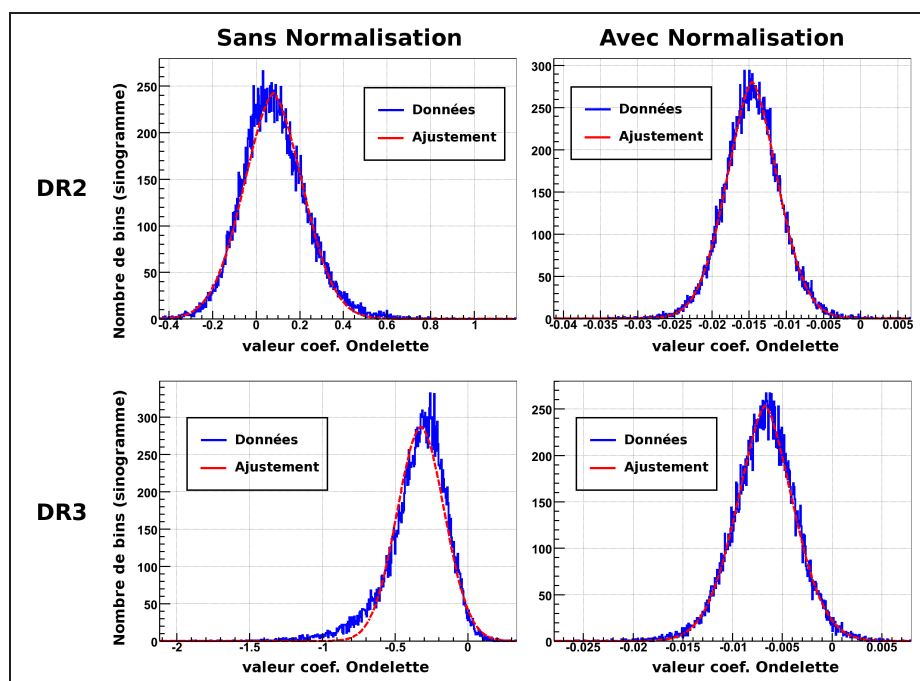


FIG. IV.11 – *Impact du facteur de la normalisation des TAC sur la modélisation pour des coefficients d'ondelettes proches des coefficients de bord, pour les décompositions DR2 et DR3. Les ajustements sont ici réalisés avec des distributions associées à  $p_k = 3/2$ .*

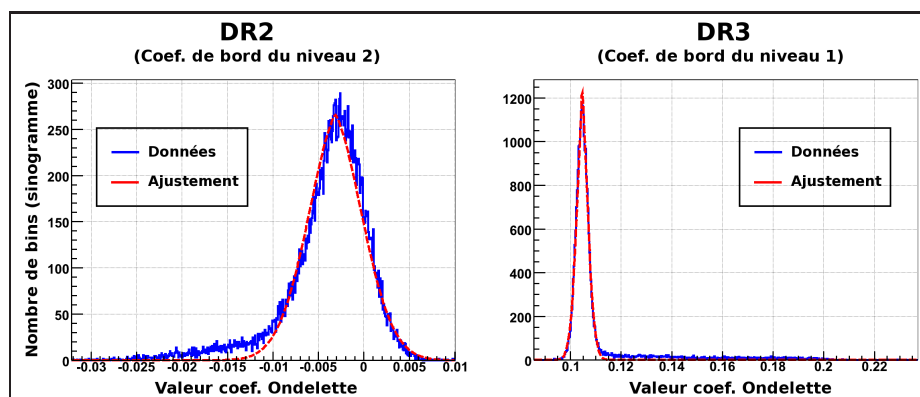


FIG. IV.12 – *Exemple d'histogramme des coefficients de bord pour les décompositions DR2 et DR3. Les queues de distributions données ne peuvent être ajustés par les distributions associées au modèle  $\phi_k$  choisi ( $p_k = 3/2$  ici).*

distribution avec les mêmes paramètres, nous aboutissons à des distributions multimodales. Nous avons alors cherché à modéliser dans la sous-bande la distribution des coefficients d'ondelettes autour de leur valeur moyenne. La **Figure IV.13** illustre le bon ajustement alors obtenu. 14 coefficients seulement ont été estimés pour cette approche (4 coefficients pour chacun des 3 niveaux de résolution, et 2 coefficients pour délimiter le support des approximations), en plus des 64 valeurs moyennes.



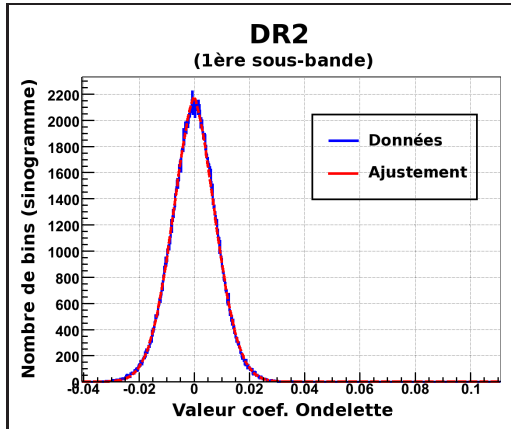


FIG. IV.13 – Exemple d’ajustement effectuée sur une sous-bande de la décomposition DR2 ( $p_k = 3/2$ ).

### 3.2.b Détermination des paramètres de l’algorithme

Ensuite, pour un réplicat, l’évolution de la fonction de coût moyenne du sinogramme (pour les bins dont le nombre total de coïncidences au cours de l’examen est supérieur à 10) a été suivie au cours des itérations afin de déterminer le nombre d’itérations et la valeur du paramètre  $\gamma$ . L’évolution de la fonction de coût pour l’approche DR2 et une approche DRf est montrée dans la Figure IV.14. Nous avons choisi pour ces méthodes un facteur  $\gamma = 1$  et 50 itérations pour chaque bin de sinogramme.

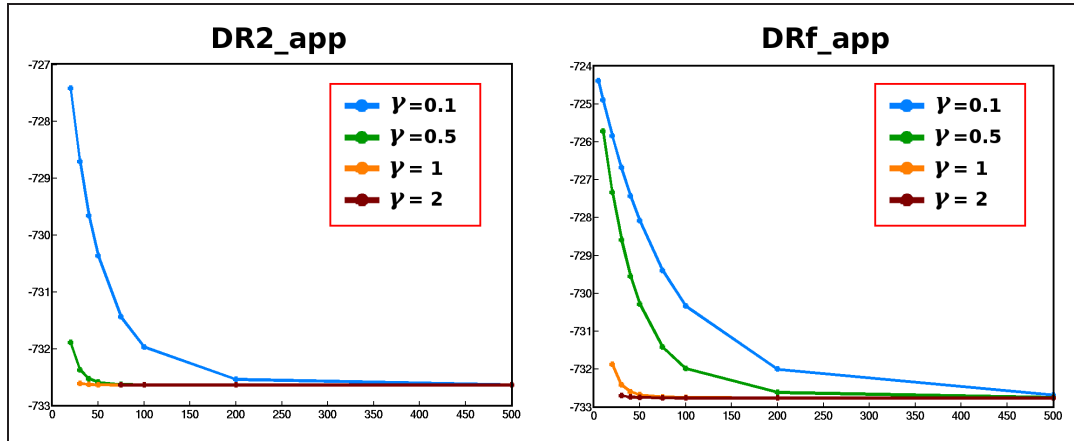


FIG. IV.14 – Évolution au cours des itérations de la fonction de coût pour le débruitage des sinogrammes avec les méthodes  $DR2_{app}$  et  $DRf_{app}$ . Dans les premières itérations la fonction de coût est infinie à cause du coût infini de la fonction indicatrice lorsque la valeur est en dehors de l’espace considéré (voir l’équation (D.11)).

### 3.3 Évaluation du débruitage des sinogrammes

Les sinogrammes représentant les biais moyens  $\bar{B}_r$  calculés avec l’équation (IV.22) et la variance moyenne  $\bar{V}_r$  avec l’équation (IV.23) pour différentes méthodes de débruitage sont présentés dans la Figure IV.15 et la Figure IV.16. Les biais moyen  $\bar{B}_k$  et variances moyennes  $\bar{V}_k$  sont représentées dans la Figure IV.17.

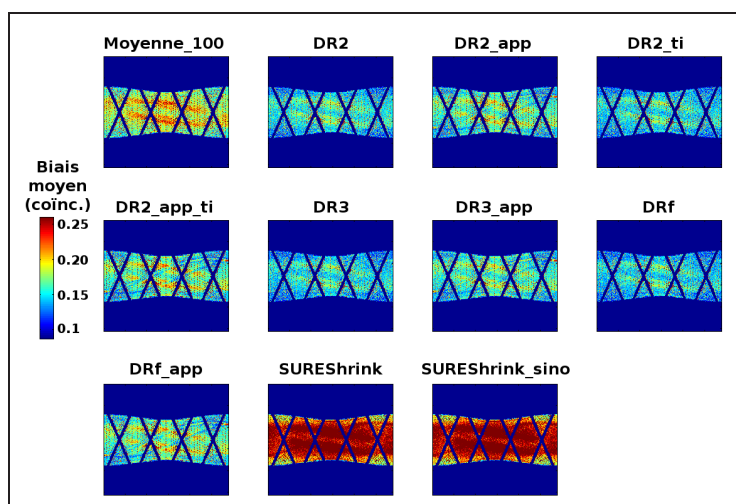


FIG. IV.15 – Sinogramme des biais moyens  $\bar{B}_r$  pour différentes méthodes de débruitage, exprimé en coïncidences. La moyenne sur 100 répliquats est donnée en référence.

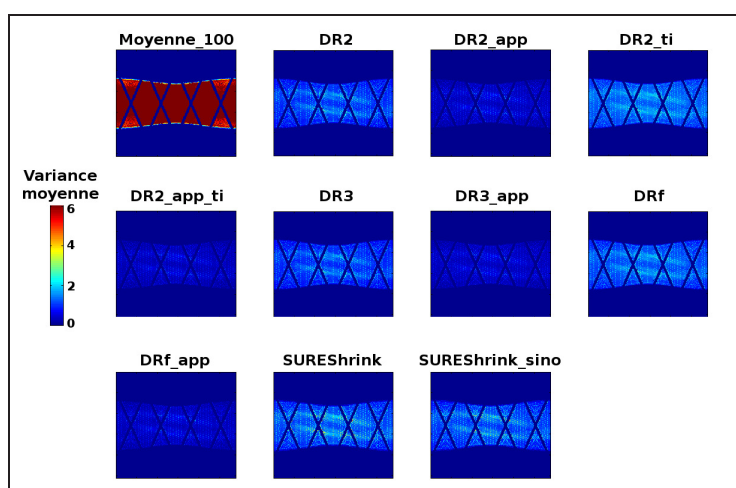


FIG. IV.16 – Sinogramme des variances moyennes  $\bar{V}_r$  pour différentes méthodes de débruitage.

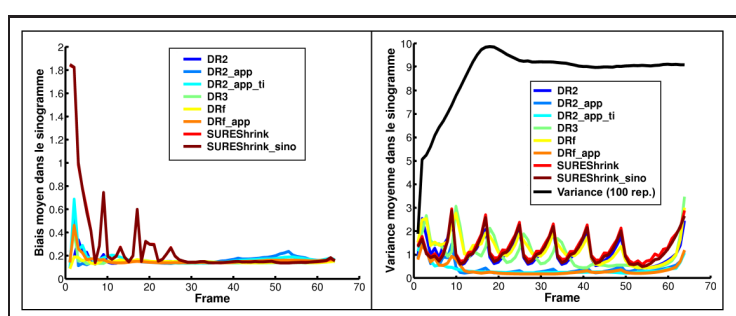


FIG. IV.17 – Biais  $\bar{B}_k$  et variance  $\bar{V}_k$  moyens par frame. Le calcul a été fait sur les bins de plus de 10 coïncidences pour l'ensemble de l'examen.

Enfin les valeurs obtenues pour  $\bar{B}$ ,  $\bar{V}$  et  $\bar{J}\bar{B}$  sont présentées dans le **Tableau IV.5**. Ces résultats illustrent que toutes les méthodes de débruitage proposées permettent de réduire considérablement la variance dans les images, avec un faible impact sur le biais (erreur en moyenne de l'ordre de 0.2 coïncidence par bin et par frame pour l'approche proposée). Les méthodes Haar-Fisz et "SureShrink" présentent cependant un biais plus élevé, lié aux erreurs dans les premières frames de l'examen : la combinaison d'Haar-Fisz et de SureShrink ne permet pas de retrouver les hautes fréquences. Leur variance est également plus élevée que la plupart des approches

proposées. Les méthodes avec contraintes sur les coefficients d'échelle (*app*) conduisent à des variance moyennes plus faibles, indiquant qu'elles permettent d'éliminer un bruit résiduel dans les approximations.

Les valeurs faibles du test de Jarque-Bera pour l'approche proposée (comparés à ceux obtenus pour la moyenne de 100 réplicats) indiquent qu'une reconstruction WLS semble adaptée à ces méthodes. Les valeurs plus élevées du test pour les approches Haar-Fisz et "SureShrink" semblent liés aux biais plus importants de ces approches dans les premières frames. Malgré cela, les sinogrammes débruités par ces approches ont été également reconstruits avec un algorithme WLS à fins de comparaison.

TAB. IV.5 – Résultats du débruitage des sinogrammes sur l'ensemble des bins de plus de 10 coïncidences.

	Moy. 100	DR2	DR2 app	DR2 ti	DR2 appti	DR3	DR3 app	DRf	DRf app	SURE Shrink	SUREShrink sino
Biais	0.19	0.17	0.17	0.15	0.18	0.15	0.18	0.15	0.17	0.28	0.28
Var	8.82	1.09	0.41	1.26	0.36	1.07	0.39	1.18	0.39	1.23	1.13
JB	4.6	2.09	2.8	1.9	2.1	2.3	2.64	1.96	2.38	15	4.12

La **Figure IV.18** représente 2 voxels avec un nombre total de coïncidences respectivement élevé et faible. Elle permet de visualiser que les méthodes *SUREShrink* et *SUREShrink\_sino* ne permettent pas de récupérer les hautes fréquences en début d'examen. Par ailleurs, on voit apparaître dans les méthodes sans contrainte sur les coefficients d'échelle (y compris les méthodes "SureShrink") une variance évoluant en dents de scie au cours du temps (également visible dans la **Figure IV.17**), lié au bruit résiduel dans les approximations.

Enfin, les résultats obtenus pour les approches *ssT* et *sous-bande* sont présentés dans les **Figures IV.19, IV.20** et le **Tableau IV.6**. Les résultats obtenus pour les méthodes *ssT* sont semblables aux résultats obtenus avec les méthodes incluant la tumeur dans le modèle de l'*a priori*. L'approche *DR2\_app\_sous-bande* conduit à un biais moyen comparable avec les autres méthodes et à une variance moyenne intermédiaire, entre les approches *app* et celles sans contrainte sur les approximations.

TAB. IV.6 – Résultats du débruitage des sinogrammes sur l'ensemble des bins de plus de 10 coïncidences, pour les méthodes *ssT* et *sous-bande*.

	DR2 app_ sous-bande	DR2 ssT	DR2 app_ssT	DR3 app_ssT	DRf app_ssT
Biais	0.15	0.15	0.16	0.16	0.16
Var	0.88	1.08	0.37	0.39	0.36
JB	2.97	2.4	2.4	2.6	2.3

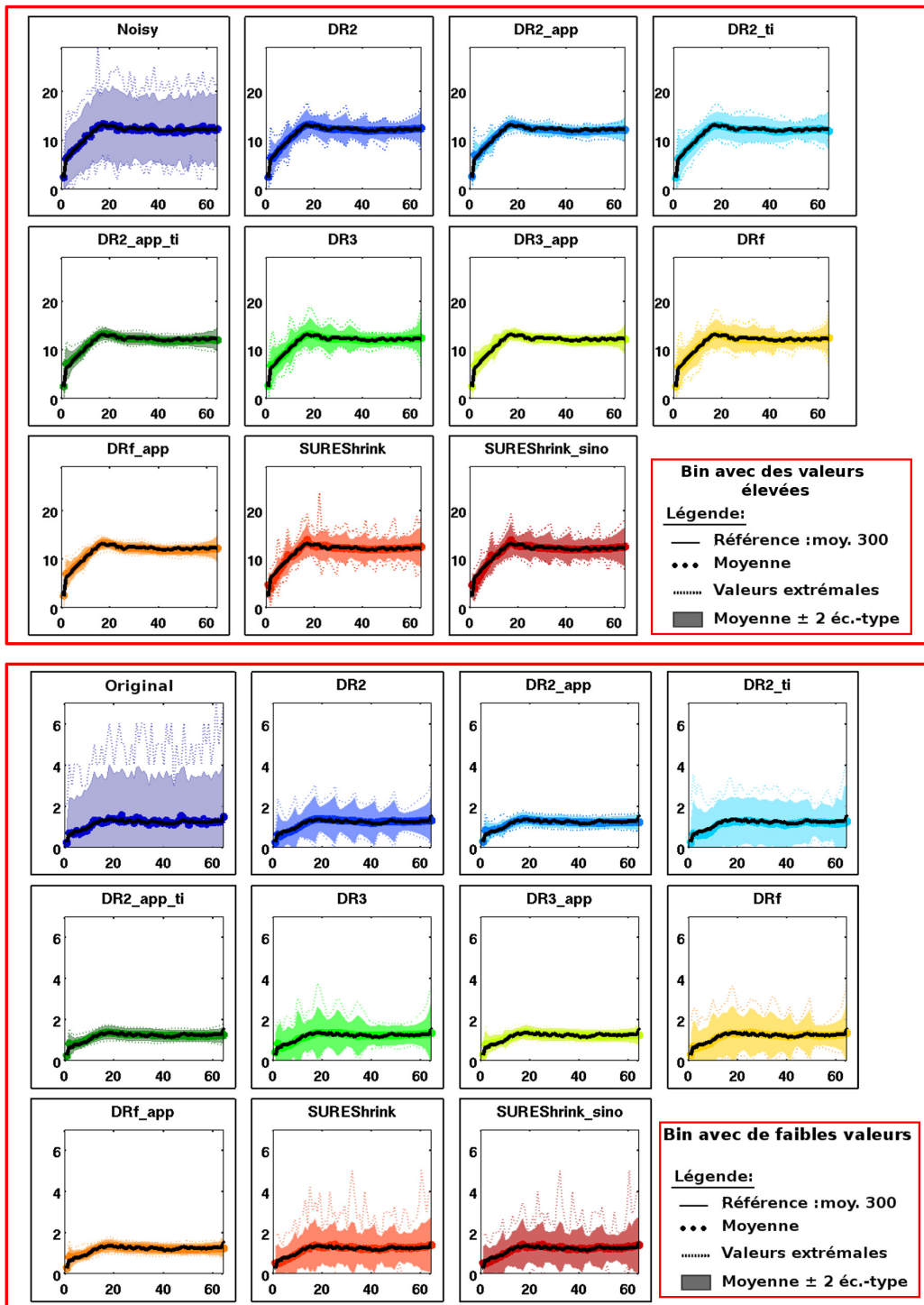


FIG. IV.18 – Résultats de différentes approches de débruitage pour deux bins de sinogramme.

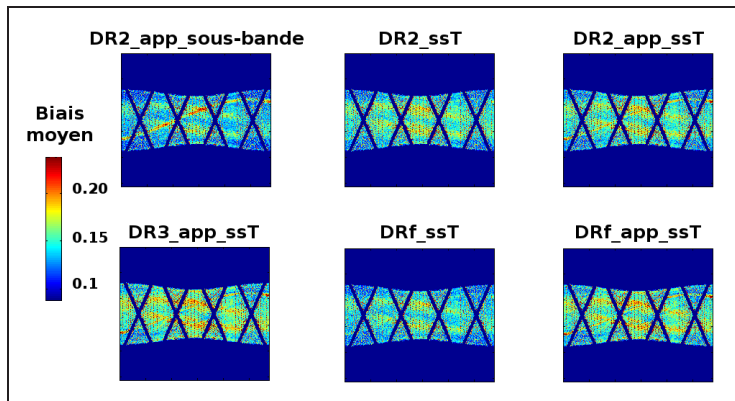


FIG. IV.19 – Sinogramme des biais moyens pour les approches ssT et sous-bande.

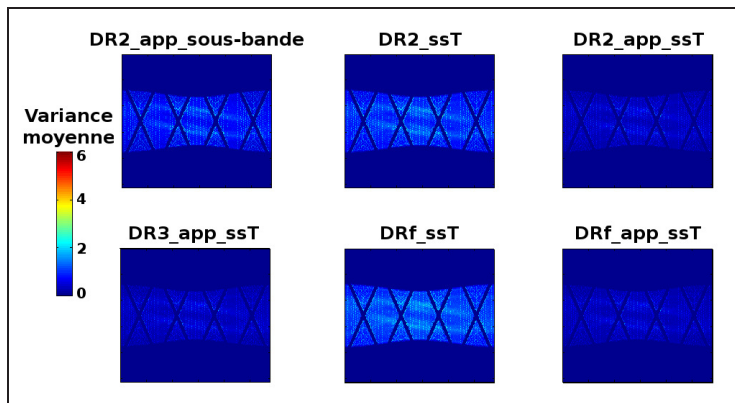


FIG. IV.20 – Sinogramme des variances moyennes pour les approches ssT et sous-bande.

### 3.4 Reconstruction des données

16 sous-ensemble azimuthaux imbriqués ont été utilisés pour la reconstruction des sinogrammes bruités avec RM-OP-OSEM et des sinogrammes débruités. Cette approche est usuellement adoptée pour les reconstructions OP-OSEM sur HRRT. La **Figure IV.21** illustre l'évolution de la log-vraisemblance au cours des itérations pour les deux méthodes de reconstruction. Si les propriétés de convergence des deux algorithmes semblent similaires, nous avons cependant constaté que la variation de la LV était plus lente pour l'algorithme WLS-OSEM après quelques itérations, probablement à cause de la contrainte utilisée pour limiter l'amplitude des cycles liés aux méthodes OSEM (voir le §II.4.1.c). Ceci peut être vu sur la **Figure IV.22**, où l'évolution du signal dans différentes régions d'intérêt sommé sur toutes les frames est représenté en fonction du nombre d'itérations pour une reconstruction d'un sinogramme avec RM-OP-OSEM et une reconstruction d'un sinogramme débruité (méthode DR2) avec WLS-OSEM. Nous avons utilisé 48 itérations de l'algorithme WLS-OSEM et 16 itérations de l'algorithme OP-OSEM pour reconstruire les images et les comparer.

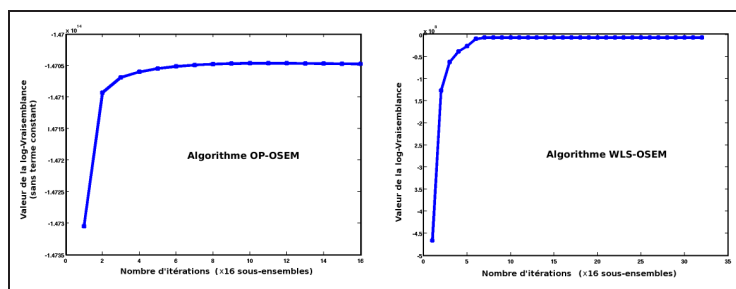


FIG. IV.21 – Variation de la log-Vraisemblance au cours des itérations pour l'algorithme RM-OP-OSEM et WLS-OSEM.

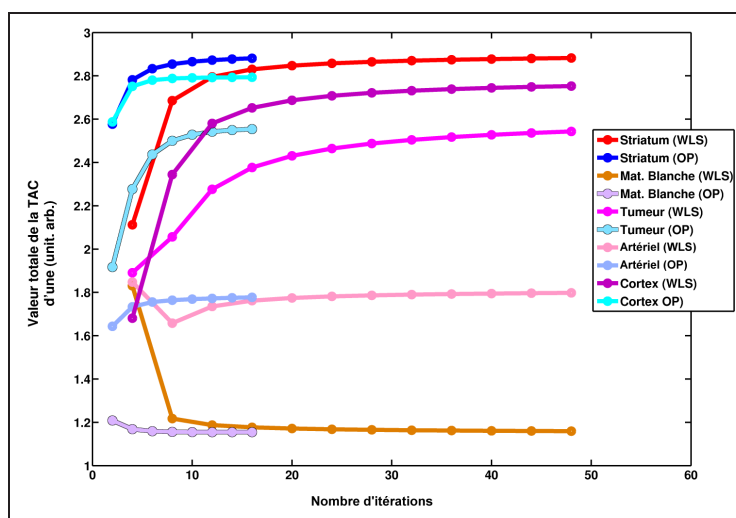


FIG. IV.22 – Vitesse de convergence des valeurs pour tout l'examen dans des ROI pour les algorithmes RM-OP-OSEM et WLS-OSEM.

### 3.5 Analyse du débruitage des sinogrammes dans les images reconstruites

#### 3.5.a Images reconstruites

Après reconstruction d'un réplicat, les images d'une frame précoce (la première), d'une frame plus centrale (la quinzième) et d'une frame en fin d'examen (la dernière) sont présentées dans la **Figure IV.23**. Elles illustrent que toutes les méthodes de débruitage des sinogrammes permettent d'obtenir des images reconstruites qui semblent plus homogènes dans les ROI. On peut noter en particulier la plus grande homogénéité dans la région "matière blanche" pour ces méthodes comparées à l'absence de débruitage, même celle utilisant l'approche sieve. Par ailleurs, comme nous l'avons vu au niveau des sinogrammes, les méthodes utilisant Haar-Fisz et "SureShrink" donnent des résultats nettement biaisés pour la première frame.

#### 3.5.b Biais et variance moyens dans l'image

L'image des biais moyens  $\bar{B}_r$  après reconstruction des sinogrammes débruités est présentée dans la **Figure IV.24**. Cette comparaison avec la valeur théorique dans l'image montre l'importance des EVP présents dans toutes les méthodes de reconstruction, visibles aux frontières de chaque structure. On peut également noter que dans la matière blanche le biais semble plus faible sur 36 réplicats avec toutes les méthodes de débruitage comparées à la moyenne sur les 36 réplicats reconstruits. Enfin, il semble que dans les structures artérielles, les méthodes de

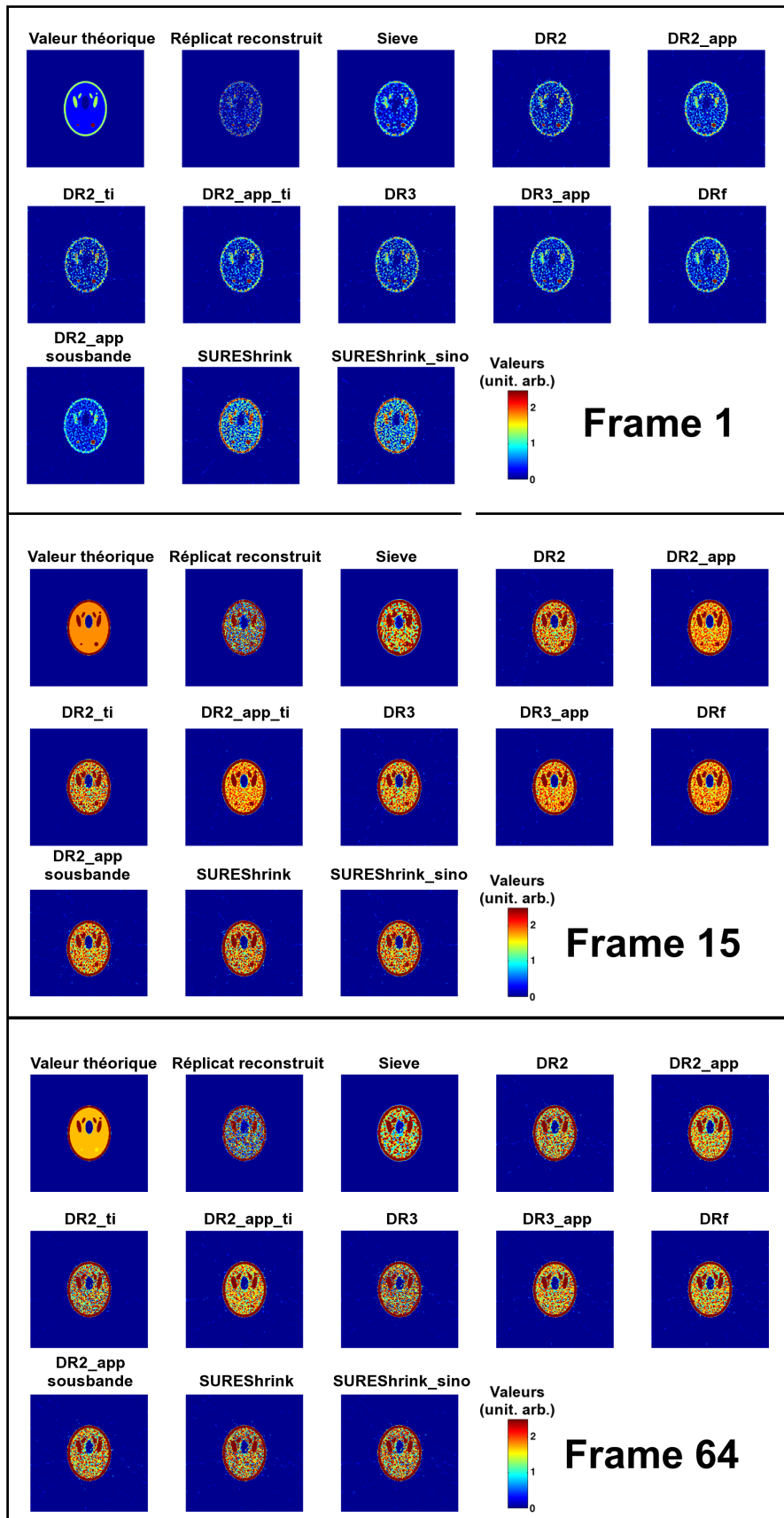


FIG. IV.23 – Reconstruction d'un réplique débruité avec différentes méthodes pour trois différentes frames.

type *app* et *DRf* conduisent à des biais plus important que les autres méthodes.

L'image de variance moyenne représentée dans la **Figure IV.25** confirme le constat effectué dans les sinogrammes et dans les images d'un réplicat : toutes les méthodes de débruitage permettent de diminuer de façon importante la variance, et plus particulièrement les méthodes avec contraintes sur les approximations. La méthode *DR2\_app\_sous-bande* conduit à de moins bonnes performances en terme de bruit que la méthode *DR2\_app*. Il apparaît également que la variance dans les images reconstruites à partir des sinogrammes débruités semble proportionnelle à la valeur moyenne des reconstructions.

Les valeurs de biais  $\bar{B}$  et de variance  $\bar{V}$  moyens obtenus dans le fantôme sont présentés dans le **Tableau IV.7**.

TAB. IV.7 – Biais  $\bar{B}$  et variance  $\bar{V}$  dans les images, pour les différentes approches de débruitage des sinogrammes.

	Moy. 36	Sieve	DR2	DR2 app	DR2 ti	DR2 appti	DR3 app	DRf	DRf app	SURE Shrink
Biais	0.387	0.332	0.298	0.292	0.299	0.295	0.289	0.296	0.292	0.314
Var	3.494	0.657	0.245	0.102	0.311	0.091	0.099	0.289	0.090	0.303

	SURE Shrink_sino	DR2_app sous-bande	DR2 ssT	DR2 app_ssT	DRf app_ssT	DR2 ssV	DR2_app ssV	DR2_ti ssV
Biais	0.312	0.293	0.294	0.290	0.299	0.302	0.292	0.299
Var	0.281	0.210	0.251	0.097	0.089	0.247	0.109	0.305

	DR2_app ti_ssV	DR3_app ssV	DRf ssV	DRf_app ssV	SUREShrink ssV	SUREShrink sino_ssV
Biais	0.300	0.290	0.298	0.209	0.316	0.315
Var	0.090	0.107	0.289	0.105	0.323	0.297

Ces résultats viennent confirmer ceux obtenus dans les sinogrammes. Par ailleurs, il n'est pas possible avec ces mesures d'observer de différences en terme de bruit et variance entre la reconstruction par LS-OSEM ou par WLS-OSEM pour la plupart des sinogrammes débruités, hormis les approches *ti* où la variance semble plus élevée.

### 3.5.c Résultats au niveau des ROI tumorale et artérielles

#### Résultats dans les images moyennes

Les résultats obtenus en moyennant 36 images reconstruites à partir des sinogrammes débruités sont présentées dans la **Figure IV.26** pour les ROI tumorale et artérielles. Pour la ré-



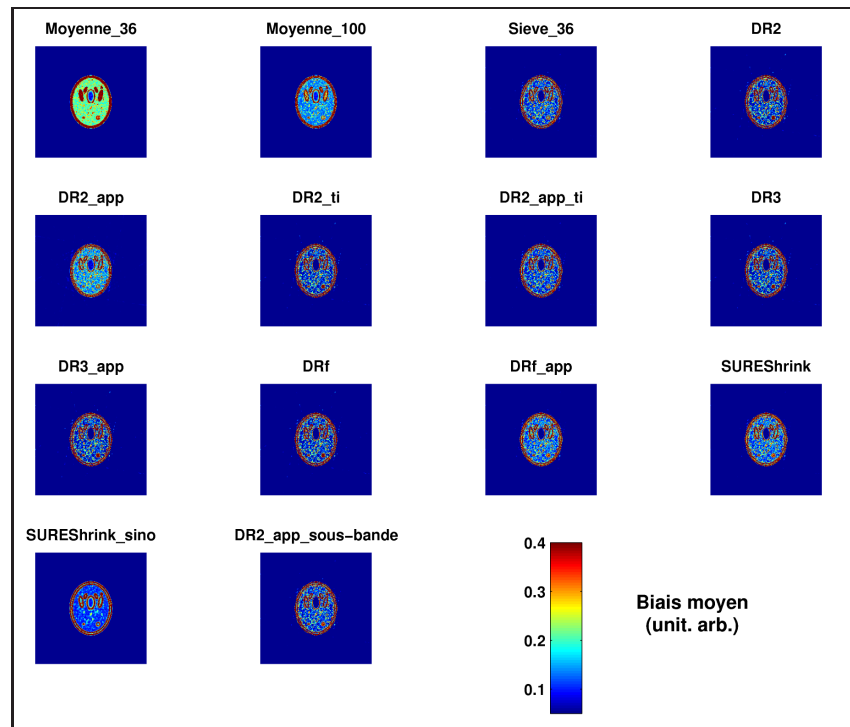


FIG. IV.24 – Biais moyen  $\bar{B}_r$  dans les images reconstruites à partir des sinogrammes débruités, en comparant les sinogrammes avec leur valeur théorique. Les unités présentées ici sont arbitraires.

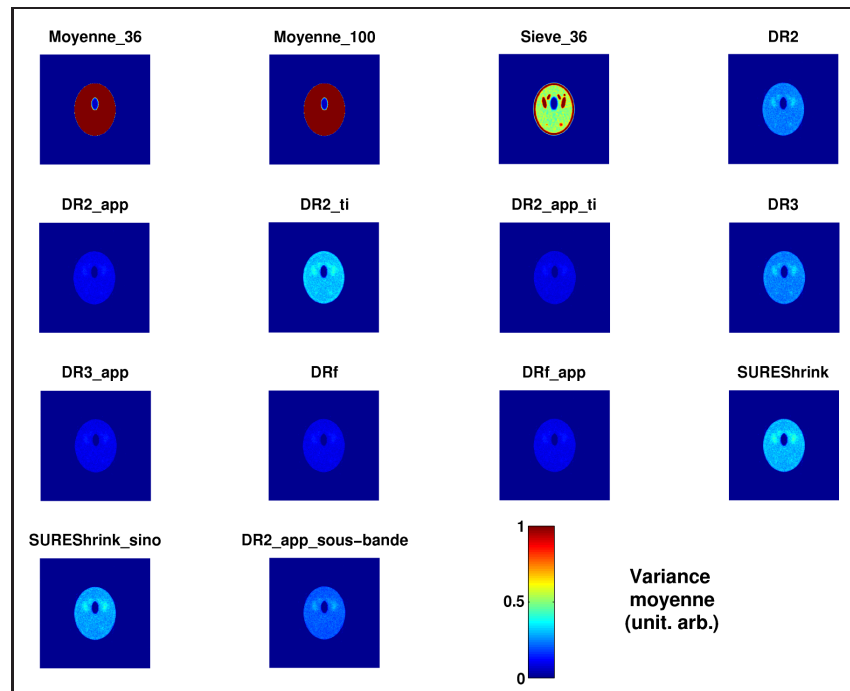


FIG. IV.25 – Variance moyenne  $\bar{V}_r$  dans les images reconstruites à partir des sinogrammes débruités, en comparant les sinogrammes avec leur valeur théorique.

gion tumorale, toutes les reconstructions donnent des résultats légèrement biaisés (y compris en moyennant 100 réplicats) dus aux EVP. Ceux-ci sont partiellement corrigés par la reconstruction RM comme on peut le voir en les comparant aux résultats de la méthode *sieve*, qui donne des résultats plus biaisés dans cette région. Il est à noter également que la moyenne sur 100 réplicats non-débruités possède encore une variance spatiale relativement élevée.

Pour les régions artérielles, aucune méthode de débruitage ne permet de retrouver l'intensité correcte du pic en début d'examen. Les méthodes de type *ti* sont les plus proches d'une bonne restitution de ce pic (particulièrement *DR2\_ti*), mais sont également caractérisées par un artefact en fin d'examen (pic dans la dernière frame). Les autres méthodes de débruitages utilisant les méthodes proposées ont tendance à sous-estimer la première valeur, et à mal modéliser les variations brusques dans la CAT artérielle en début d'examen. Les méthodes de type *app* semblent légèrement surestimer la valeur de la CAT en fin d'examen. Les méthodes de type "SureShrink" sont par contre incapables de restituer le pic en début d'examen, et montrent les mêmes artefacts dans les régions de variation de la CAT.

Les résultats pour la région tumorale des débruitages avec modélisation sans la CAT tumorale et avec reconstruction sans variance sont présentés dans la **Figure IV.27**. Les méthodes *ssT* et *ssV* donnent des résultats moyens similaires aux autres méthodes dans cette région. En particulier, aucun biais supplémentaire n'est obtenu dans la région tumorale pour les méthodes *ssT*.

#### *Résultats pour un réplicat*

Les résultats pour un réplicat sont présentés dans la **Figure IV.28**. Ceci illustre que l'absence de débruitage entraîne des courbes au niveau des ROI très bruitées, même avec la méthode du *sieve*. Au contraire, les courbes obtenues au niveau des régions d'intérêt pour toutes les méthodes de débruitage sont semblables aux courbes obtenues en moyennant 36 réplicats.

#### **3.5.d Résultats au niveau de pixels des régions tumorales et artérielles**

##### *Pixel dans les images moyennes*

Un pixel central a été sélectionné dans chacune des deux régions, et les CAT obtenues dans les images moyennes sont présentées dans les **Figure IV.29** et **IV.30** pour différentes méthodes de débruitage de sinogrammes utilisées. Ces deux CAT montre que les approches avec débruitage donnent des CAT semblables à celles obtenues au niveau des ROI, avec un léger biais dû aux EVP. L'approche *SUREShrink\_sino* est biaisé pour les deux voxels pour la première frame, comme nous l'avons vu précédemment. Pour la CAT tumorale, la valeur moyenne pour les images non-débruitées est beaucoup plus biaisée au niveau de ce bin, surestimant sa valeur d'environ 25%. Lorsque la méthode *sieve* est utilisée, le niveau de bruit est diminué mais la valeur est sous-estimée d'environ 25% à cause des EVP induits par la dégradation de la résolution. La décomposition dans DR2 et DR3 montrent que les méthodes MAP proposées sont efficaces pour discriminer bruit et signal, contrairement aux autres méthodes. Pour la CAT artérielle, le niveau de bruit sans débruitage semble plus faible que pour la CAT tumorale mais le pic est

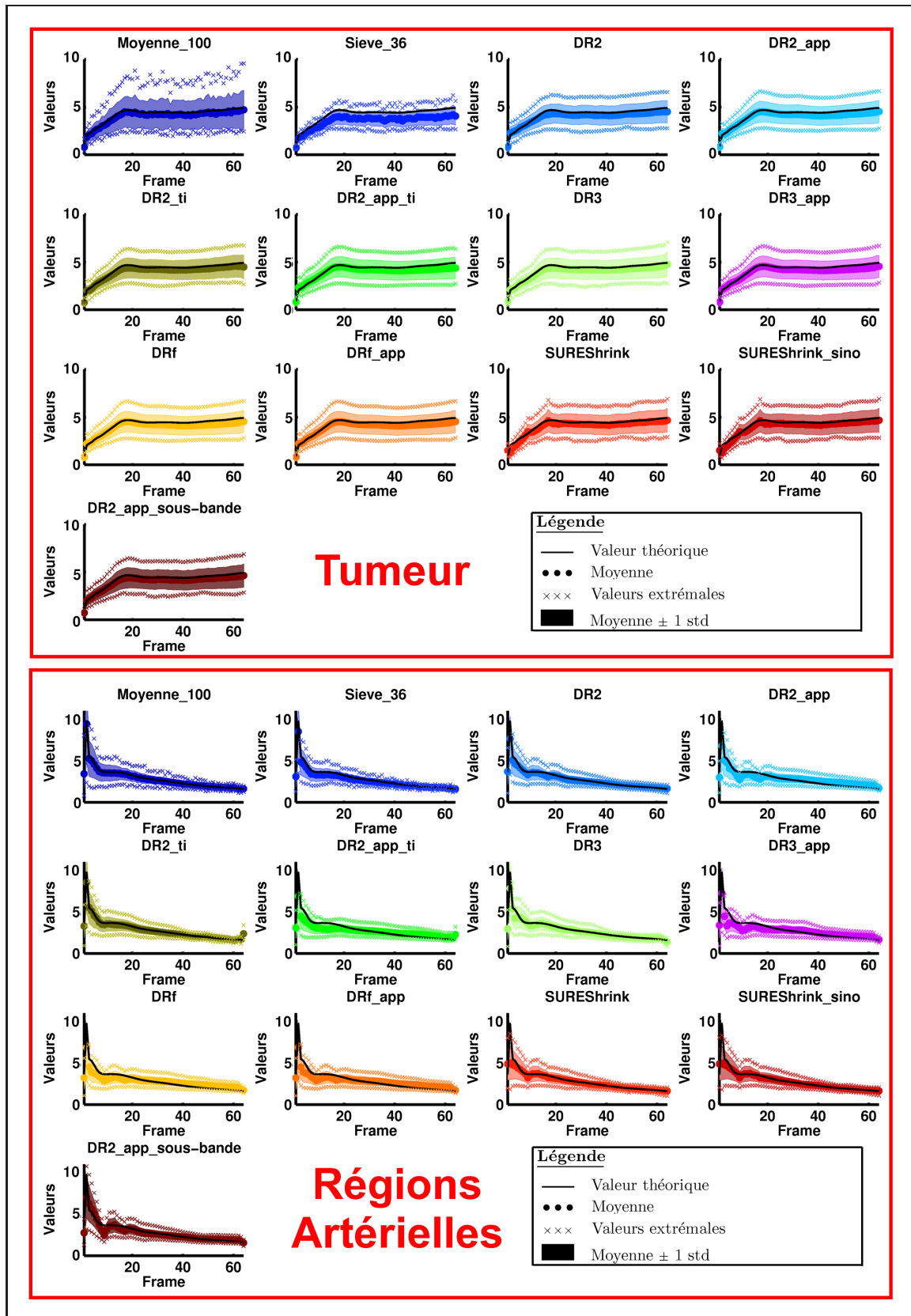


FIG. IV.26 – Valeurs moyennes dans les régions tumorale et artérielles après reconstruction des sinogrammes débruités. L'écart-type est déterminé à partir de la variance spatiale dans les images moyennes.

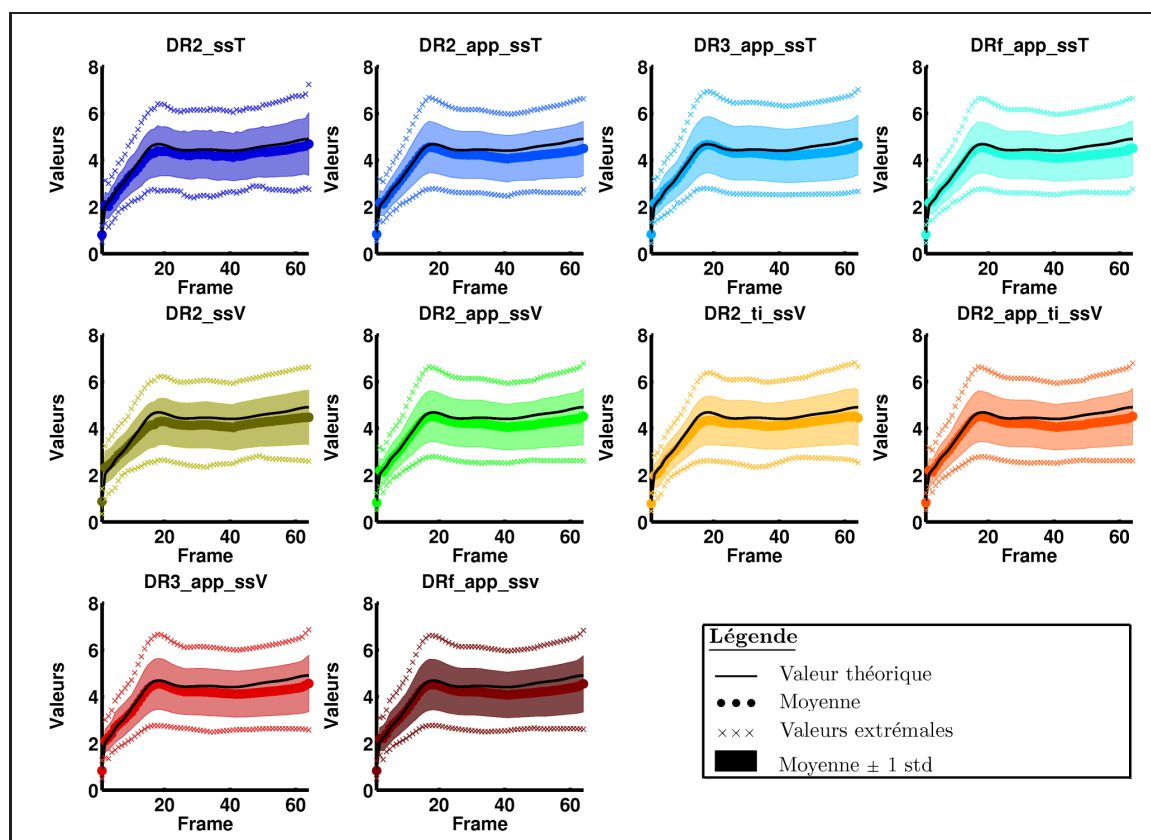


FIG. IV.27 – Valeurs moyennes dans la régions tumorale pour les reconstructions ssT et les reconstructions avec LS-OSEM.

sur-estimé au niveau de ce voxel, montrant que cette approche n'est ici pas fiable non plus pour restituer cette CAT.

Pour un voxel au niveau d'un réplicat, ce constat semble aggravé, comme illustré dans les **Figures IV.31** et **IV.32**. Pour la CAT tumorale, l'accord avec la courbe théorique est remarquable avec les approches de débruitage proposées, comparées au niveau de bruit dans un réplicat non-débruité. Pour la CAT artérielle, il semble cependant que ces approches ne donnent pas d'aussi bons résultats. Il apparaît qu'elles donnent des valeurs trop faibles en fin d'examen, ce qui semble lié au bruit dans les approximations (voir premier graphique dans la décomposition DR2).

#### 4 Débruitage des images reconstruites

Nous avons ensuite effectué un débruitage dans les images, à partir des réplicats bruités reconstruits.

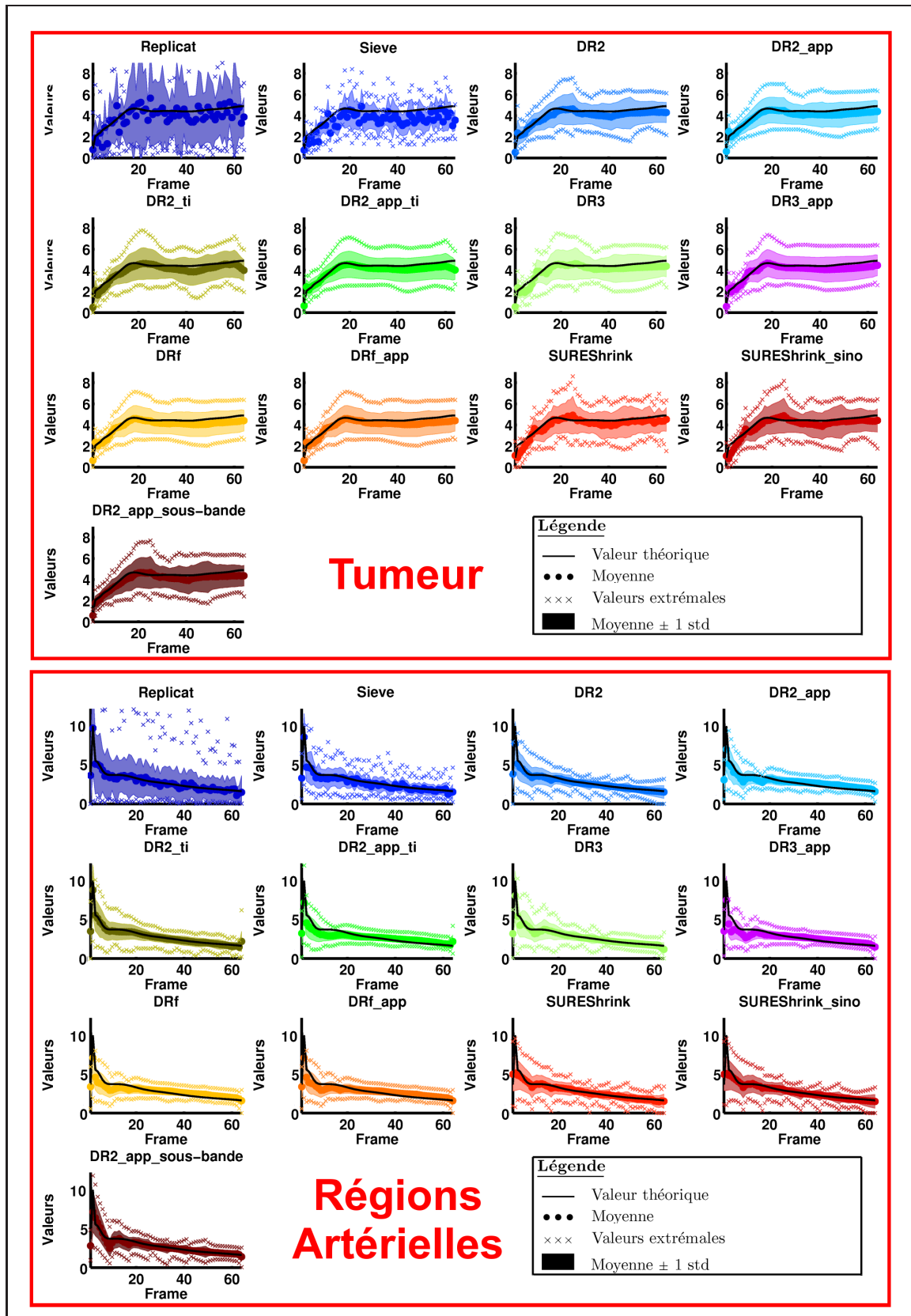


FIG. IV.28 – Valeurs au niveau d'un réplicat dans les régions tumorale et artérielles après reconstruction des sinogrammes débruités.

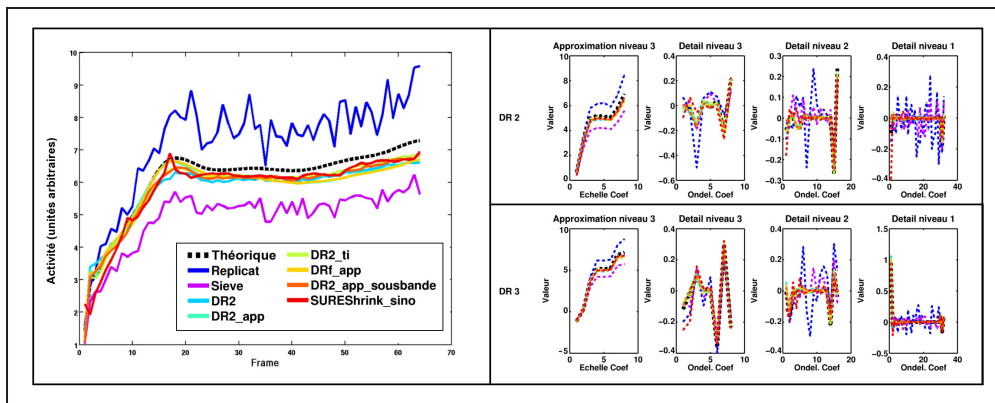


FIG. IV.29 – Valeurs dans les images moyennes d'un pixel de la région tumorale. La décomposition de la CAT dans les bases DR2 et DR3 est montrée à côté.

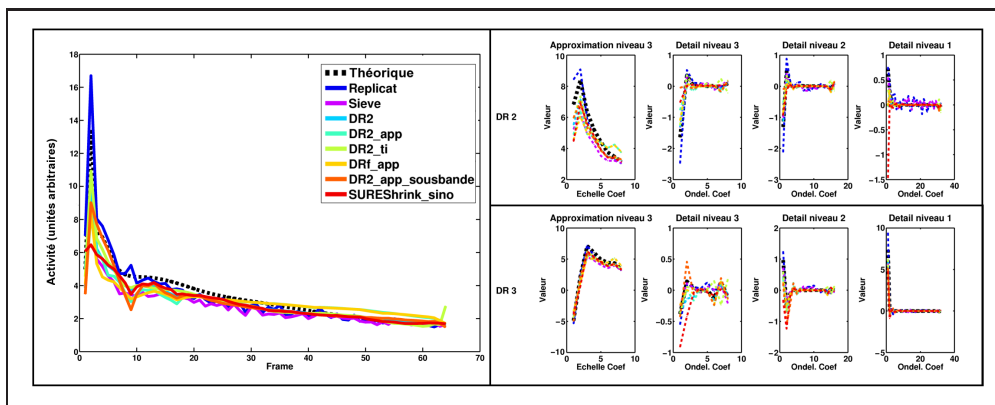


FIG. IV.30 – Valeurs dans les images moyennes d'un pixel de la région artérielle de 10 mm. La décomposition de la CAT dans les bases DR2 et DR3 est montrée à côté.

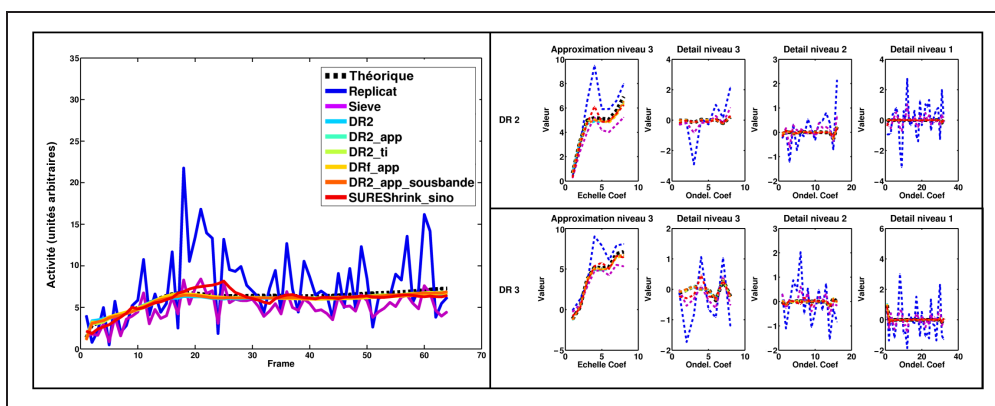


FIG. IV.31 – Valeurs d'un pixel de la région tumorale pour un répliquat. La décomposition de la CAT dans les bases DR2 et DR3 est montrée à côté.

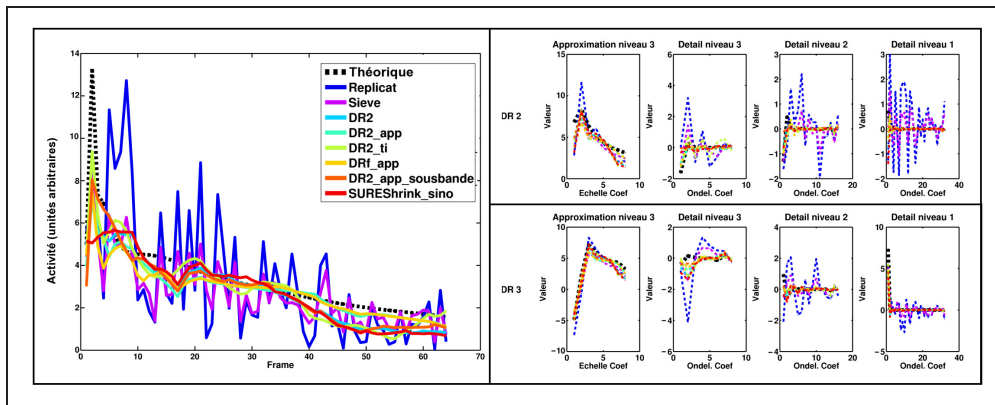


FIG. IV.32 – Valeurs d'un pixel de la région artérielle de 10 mm pour un répliat. La décomposition de la CAT dans les bases DR2 et DR3 est montrée à côté.

#### 4.1 Détermination de l'a priori

L'a priori  $\phi_k$  a été déterminé comme précédemment. Nous avons principalement cherché à caractériser le bruit dans les images, et trouver un potentiel  $\psi_k$  correspondant. Il est bien connu que l'utilisation de l'algorithme EM conduit à une variance à peu près proportionnelle à la valeur moyenne du signal, nous l'avons déjà constaté dans la Figure IV.25. La Figure IV.33 illustre également dans la matière blanche qu'avec des reconstructions indépendantes, le niveau de bruit va évidemment dépendre non seulement de la valeur moyenne mais aussi de la frame reconstruite. Par ailleurs, nous avons vu dans le §II.D que le bruit dans les images à l'issue d'une reconstruction EM suivait une loi log-normale [Barrett et al., 1994], [Wilson et al., 1994]. Comme discuté dans [Wilson et al., 1994], il n'y a pas de modèle simple entre variance et moyenne : dans la Figure IV.34 la variance calculées sur le log des images dépend de façon approximativement linéaire de la moyenne des log-images pour la première frame, et de façon approximativement quadratique pour la dernière frame. Enfin et surtout, ces lois sont associées à des potentiels non convexes (correspondant à des distributions gaussiennes de variance linéairement ou quadratiquement liée à la moyenne), et ne peuvent donc être directement utilisées dans l'algorithme que nous avons adopté.

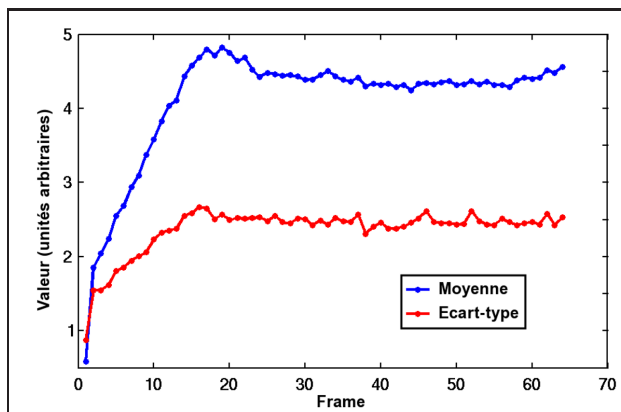


FIG. IV.33 – Evolution de la moyenne et de l'écart type au cours de l'examen, mesuré dans la matière blanche. La moyenne et la variance de chaque pixel de la régions ont été moyennés. RM-OP-OSEM et 16 itérations de 16 subsets ont été utilisés.

Nous avons alors cherché à ajuster expérimentalement la distribution suivi par le bruit dans

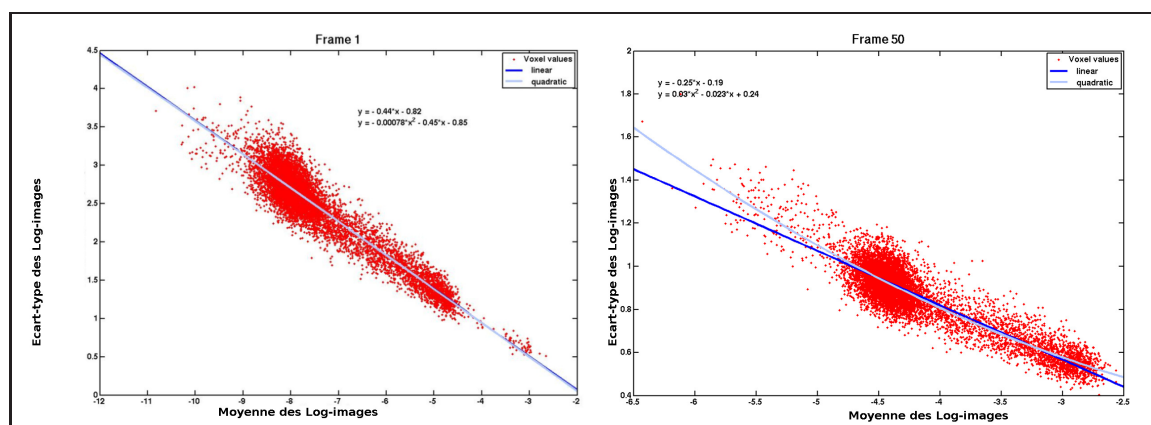


FIG. IV.34 – Dépendance entre moyenne et variance calculées sur le log des images. Un ajustement linéaire (bleu foncé) et quadratiques (bleu clair) aux données sont également représentés dans ces images.

les images, frame à frame. La **Figure IV.35** représente la distribution du bruit pour chacune des 64 frames. Les distributions sont asymétriques (en partie à cause de la contrainte de positivité), et ressemble à des distributions de type gamma. Nous avons donc cherché à utiliser les potentiels associés à ces fonctions comme  $\psi_k$ , en ajoutant également une contrainte de positivité dans les CAT, comme illustré dans les équations (D.15) et (D.17). La **Figure IV.36** donne un exemple d'ajustement effectué avec ces fonctions.

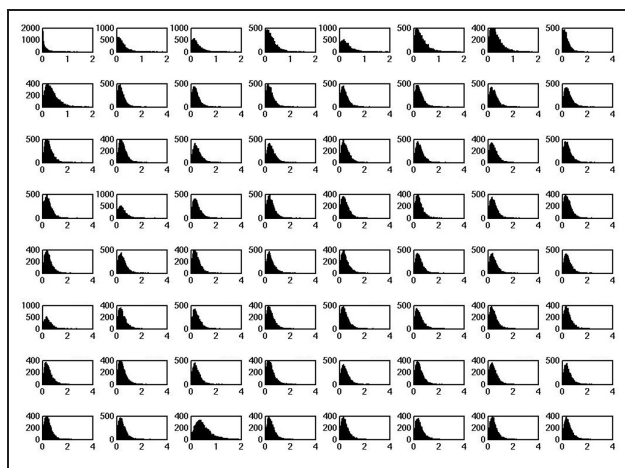


FIG. IV.35 – Histogrammes des valeurs dans la matière blanche pour chacune des 64 frames.

#### 4.1.a Détermination des paramètres de l'algorithme

Les fonctions gamma ayant un coup infini lorsque la valeur du paramètre est négatif, nous avons constaté qu'il n'était plus possible de suivre l'évolution de la fonction de coût moyenne pour le sinogramme. A la place nous ne nous sommes intéressés qu'à la valeur moyenne de la fonction de coût pour les bins n'ayant pas une fonction de coût infinie. Les résultats sont présentés dans la **Figure IV.37**. Une faible valeur du facteur  $\gamma$  semble optimale. Afin de vérifier ce résultat, nous avons également itéré 1000 fois l'algorithme sur une image avec un facteur  $\gamma$  de 1 et nous l'avons comparé avec les valeurs obtenues pour différentes itérations de l'algorithme



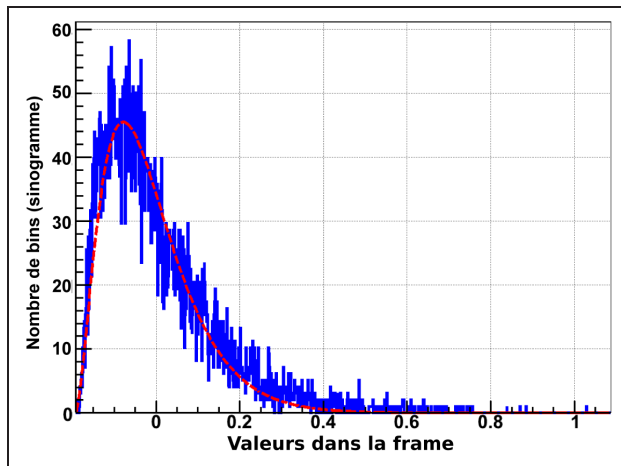


FIG. IV.36 – Exemple d'ajustement avec une distribution gamma du bruit dans les images reconstruites.

avec le paramètre  $\gamma = 0.1$  (mesuré comme la différence entre les deux, divisé par la valeur de référence). Les résultats sont présentés dans la **Figure IV.38**, et confirment que nous sommes beaucoup plus proches de la solution avec un  $\gamma$  de 0.1. Nous avons donc choisi 50 itérations avec ce paramètre pour le débruitage.

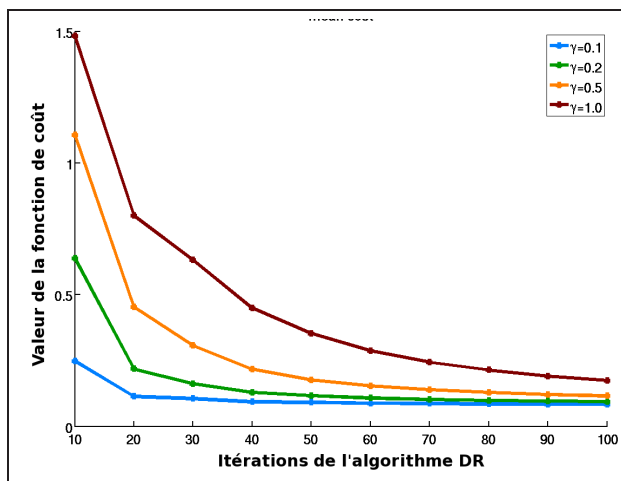


FIG. IV.37 – Evolution de la fonction de coût pour l'approche dans l'image, en utilisant l'approche DR2. Seuls les bins sans contribution infinie sont utilisés.

## 4.2 Evaluation du débruitage des images

Les frames précoces, moyennes et tardives après débruitage dans l'espace image sont présentées dans la **Figure IV.39**. Les images de biais moyen  $\bar{B}_r$  sont présentées dans la **Figure IV.40**, et la **Figure IV.41** contient les images de variance  $\bar{V}_r$ . Les résultats associés pour  $\bar{B}$  et  $\bar{V}$  sont présentés dans le **Tableau IV.8**. Ces résultats montrent que les approches proposées et les méthodes "SureShrink" ne permettent pas un gain aussi important de variance que les méthodes de débruitage des sinogrammes.

Ce constat est confirmé dans la **Figure IV.42** représentant les résultats moyens au niveau des ROI artérielles et tumorales, ainsi que dans la **Figure IV.43** montrant les résultats au niveau d'un réplicat. Le gain pour ces méthodes en terme de variance spatiale semble ainsi peu important.

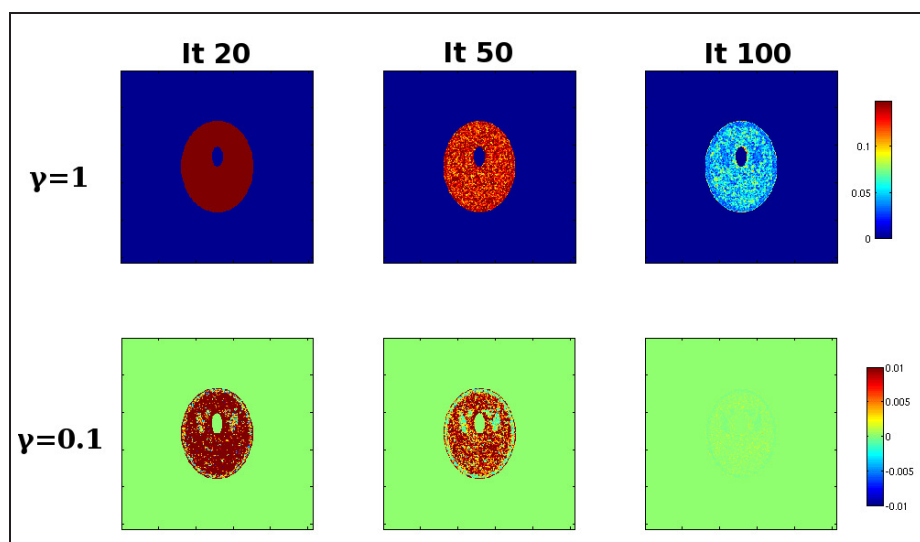


FIG. IV.38 – Vérification de la convergence pour un faible gamma, en utilisant l’approche DR2. La variation entre 1000 itérations de l’algorithme de Douglas-Rachford avec  $\gamma = 1$  et avec différentes itérations pour  $\gamma = 0.1$  ou  $\gamma = 1$  est représentée.

TAB. IV.8 – Résultats du débruitage des images, calculés à partir d’un masque du cerveau.

	DR2	DR2 app	DR2 ti	DR2 app_ti	DR3 app	DRf	DRf app	SURE Shrink	SUREShrink sino
Biais	0.39	0.31	0.29	0.31	0.31	0.30	0.31	0.31	0.32
Var	2.39	2.33	2.39	2.34	2.34	2.39	2.34	2.39	2.39

Enfin, les résultats au niveau des pixels sont présentés dans la **Figure IV.44**. Ces résultats illustrent que les débruitages dans l’espace image ne permettent pas de retrouver les TAC. Ceci est particulièrement visible dans la Figure IV.44, où la décomposition sur DR2 et DR3 illustrent que le signal débruité ne s’ajuste pas sur le signal sans bruit, mais se trouve au contraire en position intermédiaire entre le signal bruité et le signal sans bruit.

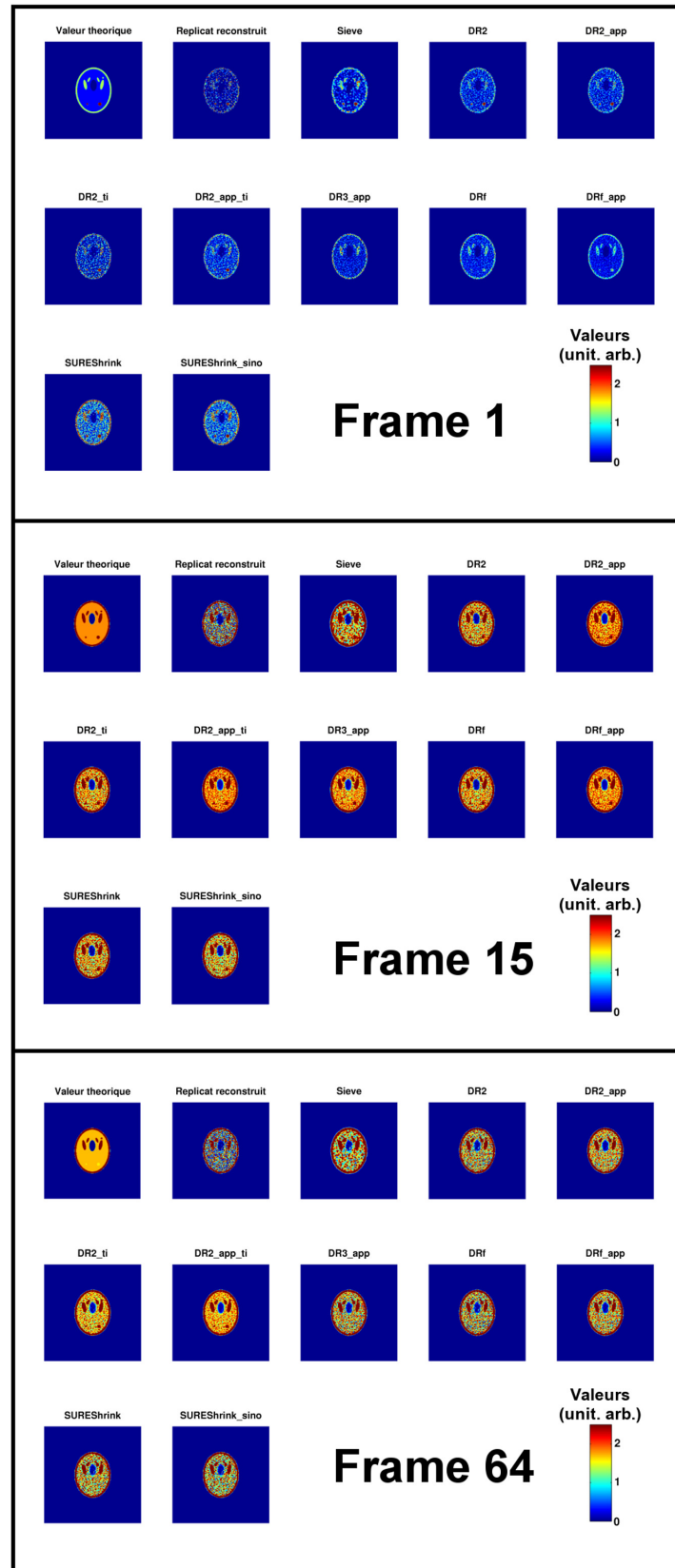


FIG. IV.39 – Reconstruction de trois frames pour les différentes méthodes de débruitage dans l'image.

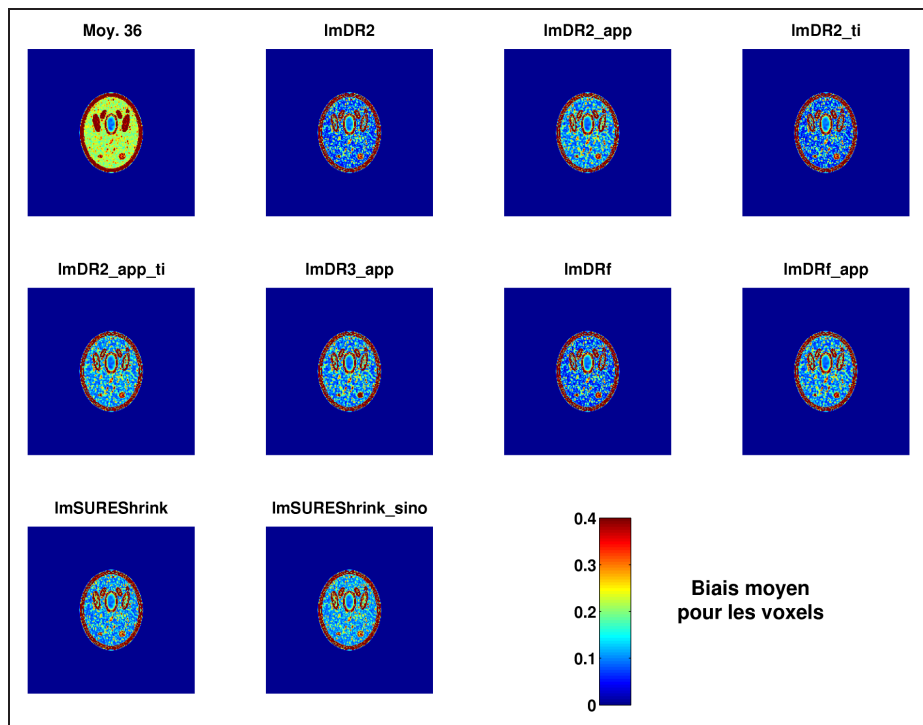


FIG. IV.40 – Représentation du biais moyen dans les images pour les approches de débruitage dans l'image.

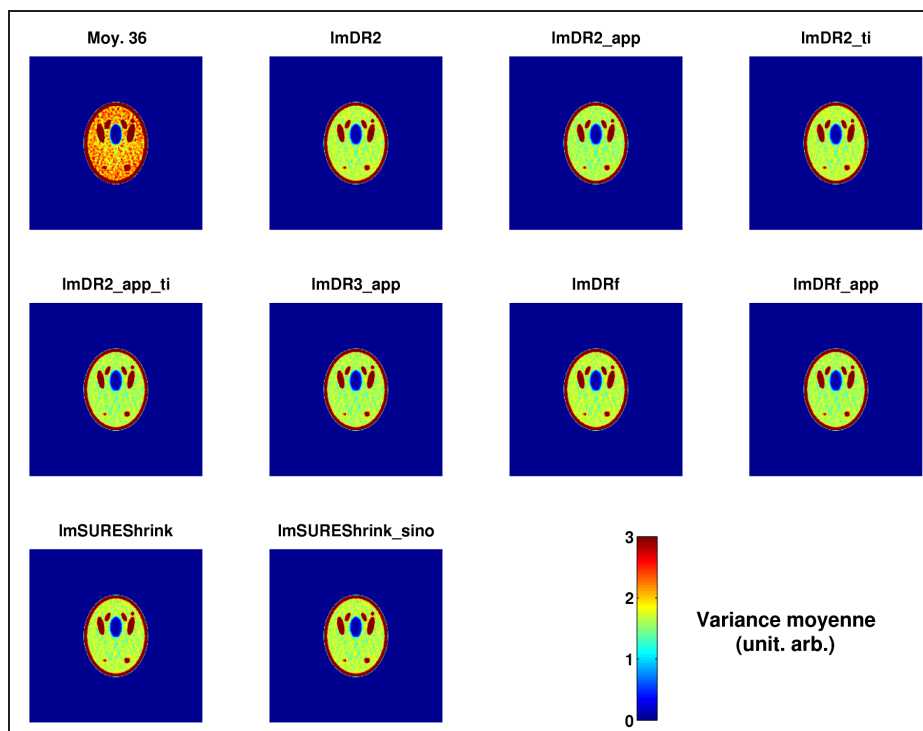


FIG. IV.41 – Représentation de la variance moyenne dans les images pour les approches de débruitage dans l'image.

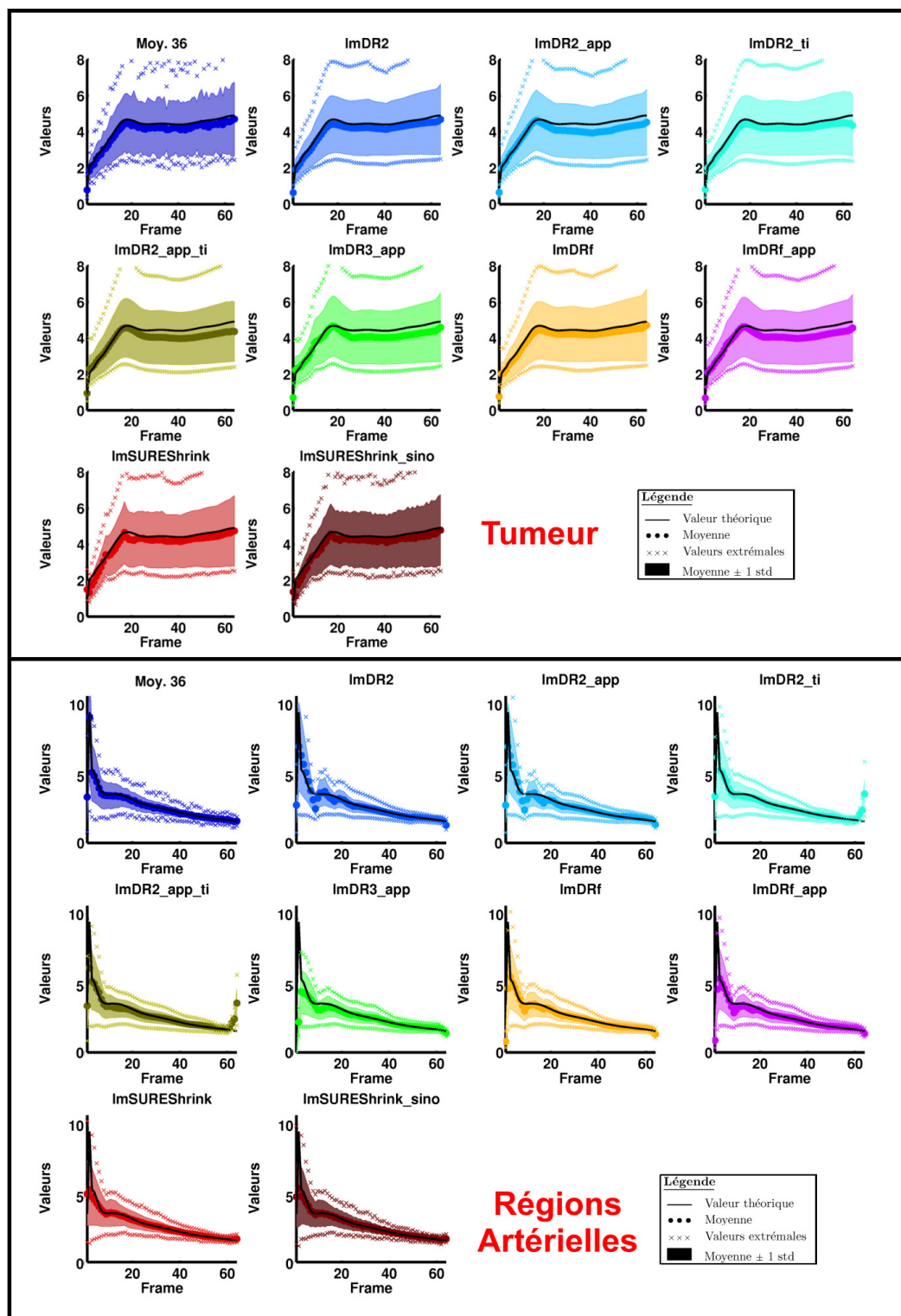


FIG. IV.42 – Valeurs des CAT artérielles et tumorale dans les images moyennes pour différentes approches de débruitage dans les images.

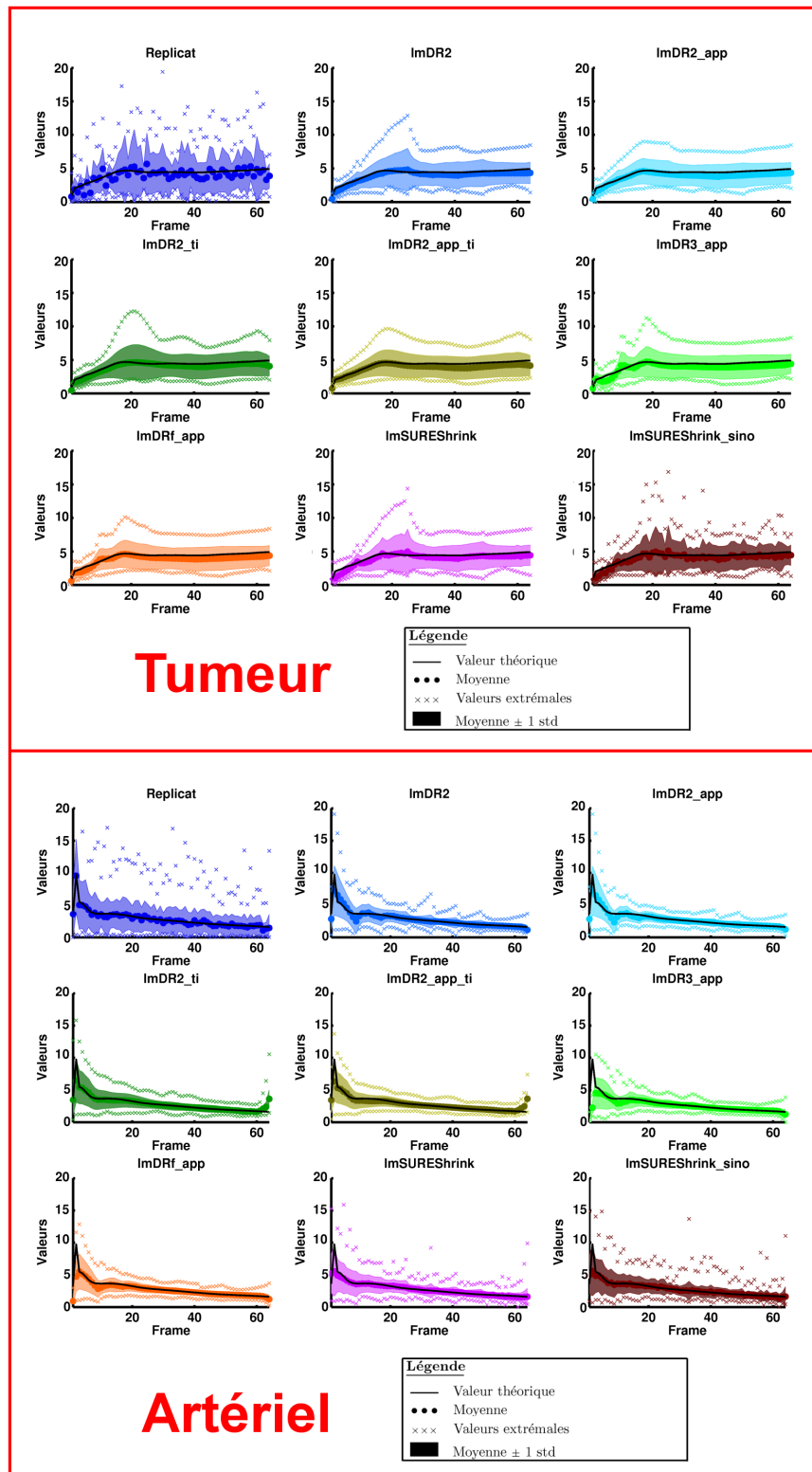


FIG. IV.43 – Valeurs des CAT artérielles et tumorale pour un réplicat pour différentes approches de débruitage dans l'image.

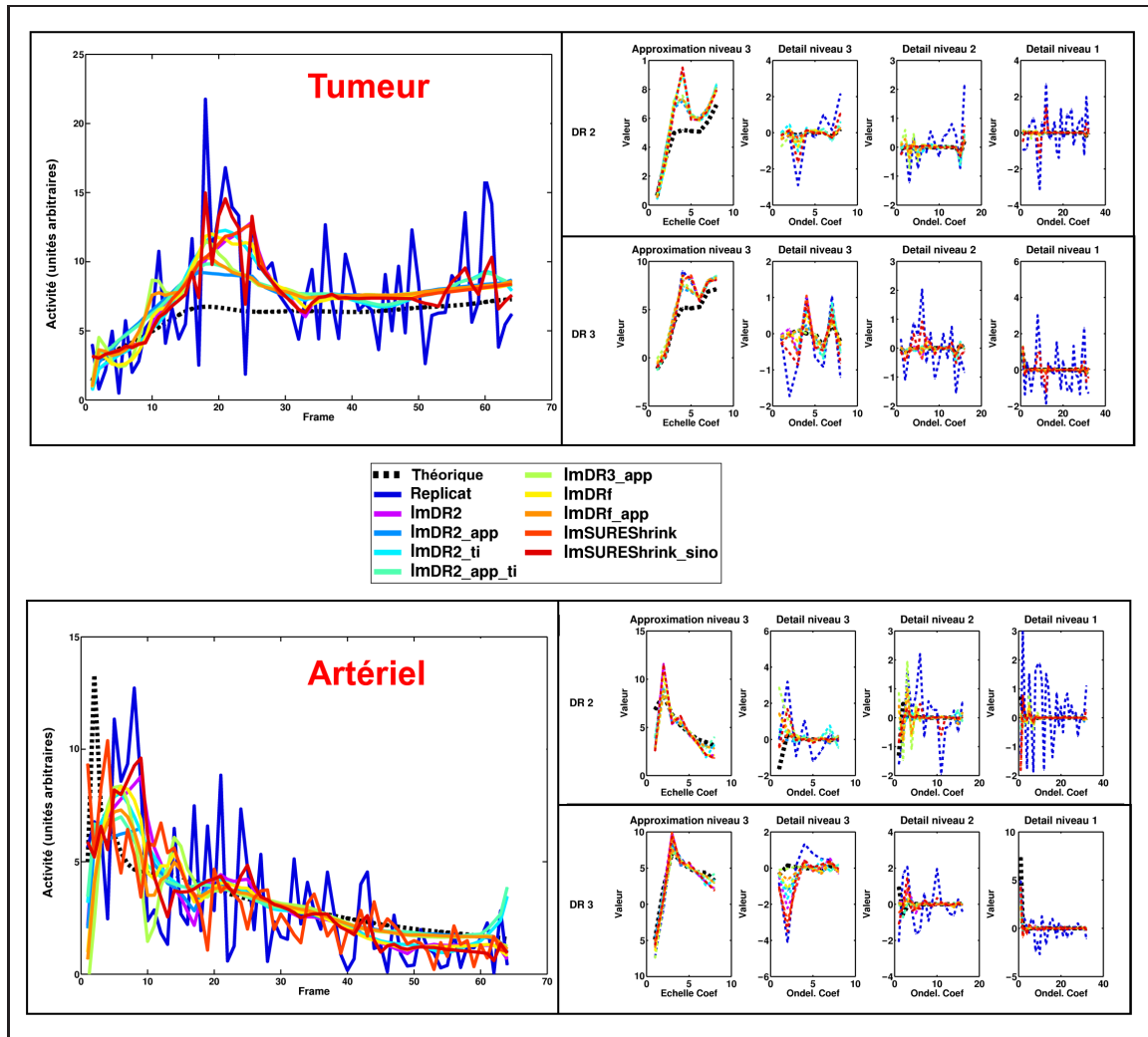


FIG. IV.44 – Valeurs des CAT artérielles et tumorale pour un réplicat pour différentes approches de débruitage dans l'image.

## IV.F Discussion

Nous avons mis en oeuvre dans ce travail des approches de débruitage des sinogrammes et des images reconstruites par introduction d'*a priori* sur les distributions des coefficients d'ondelettes, et nous avons évalué les performances de ces approches en terme de biais et variance en les comparant à une méthode de référence, la méthode SureShrink. Nous allons maintenant discuter chacun des points que nous avons abordés dans ce travail.

### 1 Simulation Monte-Carlo

Nous avons développé dans ce travail une simulation Monte-Carlo 2D spatial + 1D temps à partir d'un fantôme comportant différentes structures du cerveau et des CAT expérimentales mesurées lors d'un examen  $[F^{18}]$ -FDG. Nous avons ainsi généré des données suivant des processus de Poisson inhomogènes dont les paramètres étaient donnés par les valeurs dans les CAT interpolées par splines cubiques. Le point d'annihilation a été déplacé radialement du point d'émission afin de simuler une dégradation de la résolution conduisant à des EVP. Cette simulation reproduisait enfin les conditions de bruit observées typiquement dans un examen FDG dynamique, et a permis de montrer l'importance du bruit dans les données même au niveau des émissions détectées. Celle-ci a été utilisée pour générer des sinogrammes afin de déterminer le bruit statistique dans les approches de débruitage proposées, ainsi que pour générer les paramètres de l'*a priori* que nous avons utilisé.

### 2 Choix de la base d'ondelettes

Les CAT que nous avons étudiées sont des signaux bornés, avec des hautes fréquences près des bords (en début d'examen). Nous avons donc choisi une base d'ondelette sur support compact, les ondelettes de Daubechies sur l'intervalle, afin d'éviter les effets de bord qui seraient associés avec des décompositions périodiques. D'autre part, une représentation parcimonieuse dans la base d'ondelette choisie est nécessaire pour bien discriminer le signal du bruit. Nous avons vu que c'était le cas pour  $DR2$  et  $DR3$ , et nous avons vérifié que ces bases étaient bien appropriées en comparant l'entropie de la décomposition des différentes TAC simulées sur ces bases et sur des bases constituées par d'autres ondelettes. Nous n'avons ici choisi comme comparaison que les ondelettes les plus usuellement adoptées. Ces bases d'ondelettes ne sont cependant pas adaptées spécifiquement aux CAT présentes dans l'examen, et il semble possible de construire des bases d'ondelettes qui leur soient mieux adaptées. Par exemple, des ondelettes qui ont pour propriété de pouvoir annuler des polynômes d'exponentielles dont nous avons parlé précédemment pourraient être utilisées [Khalidov et Unser, 2006]. Notons que le choix de la famille d'ondelettes dans notre optique de débruitage dépend également de la capacité à modéliser la distribution pour chaque coefficient d'ondelette par des distributions connues.

### 3 Débruitage des sinogrammes

Nous avons ensuite cherché à débruiter les sinogrammes. La difficulté de cette approche est que même si nous n'avons qu'un nombre limité de TAC dans la simulation, nous avons un



grand nombre de TAC différentes dans les projections à débruiter. Par ailleurs, ces TAC sont fortement bruitées, la simulation donnant ici un nombre moyen de coïncidences par bin de 8. Enfin, la méthode de reconstruction subséquente doit s'adapter aux lois suivies par les données après débruitage. Tout d'abord, commençons par les méthodes "SureShrink".

### 3.1 Méthode "SureShrink"

Nous avons tout d'abord utilisé la transformée d'Haar-Fisz afin de transformer les données suivant des lois de Poisson en données approximativement normales. Nous avons évalué les performances de cette méthode en utilisant le test de Jarque-Bera. Celui-ci indique que la transformée est efficace pour des bins de valeurs suffisamment importante, et qui constituent la plus grande partie du signal dans le sinogramme. Nous avons donc pu implémenter les méthodes SureShrink dans les sinogrammes. Deux variantes ont été utilisées : la première définit un seuil par bin en fonction de sa CAT, et le second utilise un seul seuil pour l'ensemble du sinogramme, déterminé en considérant l'ensemble des bins dont le test de Jarque-Bera est acceptable. La première est limitée par le faible nombre de points présents dans les données (64), impliquant que peu de points sont utilisés pour estimer le seuil. La seconde en ne choisissant qu'un seul seuil pour l'ensemble des sinogrammes risque d'être sous-optimale ou biaisée. En pratique, nous avons vu que la méthode *SUREShrink\_sino* permettait d'obtenir des variances plus faible dans les sinogrammes que *SUREShrink*. Nous avons également vu que le test de Jarque-Bera était relativement élevé pour ces approches, mais nous avons quand même reconstruit les sinogrammes avec un algorithme WLS. Nous n'avons pas implémenté ici de méthodes "SureShrink" avec invariance par translation. Cette approche serait probablement bénéfique, bien que cela ne leur permettrait vraisemblablement pas d'obtenir des performances semblables aux autres approches proposées dans ce travail (ces méthodes sont inférieures aux approches proposées qui n'utilisent pas d'invariance par translation).

### 3.2 Méthode proposée

Nous avons ensuite cherché à estimer l'*a priori*  $\phi_k$  à partir de réplicats moyennés. L'expérience nous a montré que même avec un nombre de réplicats élevé, le bruit reste relativement important dans les bins de sinogrammes (nous avons ainsi observé que les CAT au niveau des bins restent bruités même avec 300 réplicats). Par ailleurs, les bins de trop faible valeur ne peuvent être inclus dans la modélisation, car cela conduirait à des décompositions en ondelettes artificiellement trop parcimonieuses. La plupart des distributions ont été ajustées avec des  $\phi_k$  de  $p_k = 3/2$ . Une contrainte sur le support de la distribution des coefficients de bord a été adoptée, et nous avons également investigué l'utilisation d'une telle contrainte pour les approximations. En effet, en raison du faible nombre d'échantillons, il semblait probable qu'une partie non négligeable du bruit soit encore présente dans les approximations, puisque seulement 3 niveaux de résolution sont accessibles pour le débruitage avec les 64 échantillons temporels choisis.

Nous avons également cherché à évaluer si l'exclusion de la CAT tumorale dans l'*a priori* conduisait à des biais. Enfin nous avons cherché à estimer s'il était possible de réduire le nombre de paramètres à estimer en ne modélisant que les sous-bandes, et nous avons observé une va-

riance plus élevée dans les sinogrammes débruités. Les paramètres de l'algorithme ( $\gamma$ , nombre d'itérations) ont été choisis en suivant l'évolution de la fonction de coût moyenne du sinogramme au cours des itérations.

### 3.3 Résultats comparatifs des méthodes de débruitage des sinogrammes au niveau des bins

Tout d'abord, toutes les méthodes de débruitages permettent de réduire de façon importante la variance au niveau des bins, y compris en les comparant à la méthode du sieve. Ainsi, la variance  $\bar{V}$  a été divisé par un facteur allant d'environ 7 à 23 pour toutes les méthodes de débruitage comparées à la variance des réplicats, pour un niveau de biais comparable sinon inférieur, sauf pour les approches SureShrink.

En particulier l'approche proposée permettait de réduire la variance des données au moins autant que "SureShrink" (voire plus selon les méthodes) tout en conservant bien mieux les hautes fréquences en début d'examen, ce qui constituait la principale difficulté de ce débruitage. De plus, lorsqu'une contrainte est adoptée sur les valeurs extrémales des approximations (approches *app*), un degré supplémentaire de réduction de la variance dans les sinogrammes est obtenu. Pour les approches *ssT*, nous n'avons pas vu d'effet sur le biais ni la variance au niveau des sinogrammes.

La méthode *DR2\_app\_sous-bande* que nous avons implémentée conduit à une dégradation d'un facteur 2 de la variance  $\bar{V}$  comparée à *DR2\_app*, mais la variance reste inférieure à l'approche *DR2*. Cette méthode semble cependant prometteuse car elle limite fortement le nombre de paramètres à estimer, et introduit un degré de flexibilité supplémentaire dans l'*a priori*. De plus s'il était possible d'estimer la moyenne de chacun des coefficients d'ondelette du signal sans bruit à partir des données bruitées, cela réduirait encore le nombre de coefficients à estimer (seulement 14 coefficients). Cette voie devrait être prochainement explorée.

Enfin, les tests de Jarque-Bera appliqués à ces méthodes montrent que les données issues de l'approche proposée peuvent être supposées normales après débruitage, et qu'un algorithme WLS peut être utilisé pour la reconstruction. Nous avons également testé l'utilisation d'un algorithme LS. Pour la méthode Haar-Fisz suivi de "SureShrink" cependant, le test de Jarque-Bera est élevé et il est probablement raisonnable de ne pas considérer les données issues de ces débruitages comme suivant des distributions normales.

### 3.4 Résultats comparatifs dans les images reconstruites

Les images reconstruites confirment les résultats obtenus dans les sinogrammes. Les variances  $\bar{V}$  sont ici diminuées d'un facteur 15 à 35 selon les approches, comparées à l'absence de débruitage, et 2 à 6 comparées à la méthode du sieve. Nous nous sommes intéressés en particulier à deux régions d'intérêt : la région tumorale qui est de faible taille et donc particulièrement affectée par le bruit et les EVP, ainsi que les régions artérielles dont les composantes hautes fréquences en début d'examen vont être difficiles à restituer.

Pour ces dernières, les méthodes "SureShrink" donnent des résultats particulièrement biaisés en début d'examen. L'approche que nous avons implémentée permet de mieux restituer les hautes fréquences de cette CAT. Parmi les méthodes utilisées, les approches avec invariance par translation conduisent à une meilleure restitution du pic dans cette CAT, et permette d'éviter des artefacts aux points d'inflexion de la courbe qui sont visibles dans toutes les autres méthodes de débruitage. Cependant, ces méthodes s'accompagnent d'un effet de bord en fin d'examen, dû aux permutations circulaires effectuées.

Toutes les méthodes donnent des résultats légèrement biaisés pour la région tumorale, affectée par les EVP. La méthode du sieve, approche la plus biaisée, illustre cependant que la modélisation de la résolution a permis une récupération du signal dans cette région pour toutes les méthodes. Par ailleurs, ces méthodes de débruitage des sinogrammes conduisant à une réduction importante de variance, le bruit dans les images augmente moins au cours des itérations que pour les répliqués bruités. Nous avons ainsi pu utiliser 48 itérations de 16 sous-ensembles de l'algorithme WLS-OSEM sans dégrader fortement la qualité des images reconstruites, en comparaison avec les résultats obtenus avec RM-OP-OSEM sur les données bruitées (voir la Figure IV.23). Afin d'essayer de limiter le biais dans cette région, il semble donc raisonnable d'itérer encore plus les algorithmes de reconstruction.

Le résultat probablement le plus remarquable de ces approches de débruitage est que les CAT obtenues dans les images reconstruites sont qualitativement semblables au niveau des ROI dans l'image moyenne, au niveau des ROI d'un répliquat, et au niveau d'un pixel d'un répliquat. Il semble donc que cette approche bénéficierait grandement à une analyse paramétrique.

Par ailleurs, les approches  $ssT$  n'ont pas fait apparaître de biais supplémentaire au niveau de la région tumorale, suggérant ainsi que l'approche qui a été développée peut permettre de retrouver des CAT qui n'ont pas été modélisées dans l'*a priori*. Cependant, il est également probable que la CAT tumorale contribue originellement peu à l'*a priori*, et que son inclusion ou non change donc peu cet *a priori* et les résultats du débruitage. Cependant, cela ne se traduit pas dans les images reconstruites par un biais supérieur aux autres méthodes dans la région tumorale.

Enfin, nous n'avons pas observé de différences entre l'utilisation d'un algorithme LS à la place d'un algorithme WLS. Ceci est peut être lié au fait qu'à l'issue du débruitage, les variances dans les sinogrammes sont faibles et relativement homogènes. Ce point devrait être plus spécifiquement étudié.

#### 4 Débruitage dans les images

La difficulté est ici que le bruit dans les images est difficilement modélisable dans l'approche que nous avons choisie. Le bruit dans les images reconstruites avec un algorithme itératif en TEP suit une distribution approximativement log-normale, mais ces lois ne sont pas log-concaves et ne peuvent donc être directement utilisées. Le bruit étant également fortement corrélé spatialement, la modélisation au niveau du voxel est difficile.

Nous avons choisi de modéliser la distribution du bruit par des potentiels associés à des lois gamma, celles-ci permettant de modéliser approximativement la distribution du bruit dans l'image. Cette approche ne tient cependant pas compte de ce que la variance est proportionnelle à la moyenne, et impose au contraire le même modèle d'attache aux données pour tous les pixels d'une même frame, quelle que soit leur valeurs.

Ceci peut expliquer que les résultats obtenus avec cette approche soient très inférieurs en terme de réduction de variance aux résultats obtenus en débruitant les sinogrammes. Il semble donc nécessaire de trouver des modèles de bruit dans les images plus adaptés, afin de pouvoir comparer ces approches aux méthodes de débruitage des sinogrammes. Notons cependant que les approches de type "SureShrink" ne permettent pas de meilleurs résultats, et sont caractérisées par les mêmes biais que dans les approches de débruitage par sinogramme, suggérant ainsi que c'est bien cette méthode et non la transformation de Haar-Fisz qui est ici en cause.

## 5 Autres perspectives

Le choix de la forme de l'*a priori* et l'estimation de ses paramètres semble en pratique peu aisé. Nous avons supposé ici que nous disposions d'un jeu de données qui permette d'ajuster les paramètres, et nous avons ensuite appliqué l'*a priori* sur un autre ensemble pour estimer ses performances. En pratique cet ensemble d'entraînement peut prendre la forme d'un dictionnaire expérimental de CATs pour un protocole, un simulateur Monte-Carlo permettant ensuite de générer des données où seront estimés les paramètres de l'*a priori* pour ce protocole, de façon similaire à ce qui a déjà été réalisé [Alpert et al., 2006]. Une autre approche pourrait consister à utiliser une segmentation dans l'image des structures pour obtenir des TAC peu bruitées pour une région, et à projeter la distribution d'activité résultante dans le sinogramme pour pouvoir effectuer une seconde reconstruction en utilisant une des approches ici développée. Notons que de façon similaire à l'approche par ACP citée en début de chapitre, les biais potentiellement obtenus dans une région de petite taille peuvent être réduits en imposant des *a priori* localisés dans l'image ou dans les sinogrammes.

Ensuite, dans l'approche par sinogrammes, les sinogrammes moyennés comportent toujours un niveau de bruit non négligeable. Il reste donc à évaluer plus précisément les conséquences de l'introduction de bruit dans l'*a priori* sur les performances du débruitage. Nous avons ici déjà vu qu'en introduisant plus de flexibilité dans l'*a priori* en modélisant les coefficients par sous-bande, la variance moyenne était dégradée d'un facteur 2.

Par ailleurs, il semble possible d'identifier, au moins dans les images, des régions où le modèle ne correspond pas avec les données en calculant les valeurs de la fonction de coût pour chaque TAC et en les visualisant après débruitage. Cette approche permettrait ainsi d'avoir un indice sur la qualité du débruitage.

Enfin, nous n'avons abordé dans ce travail que des méthodes de débruitage avant et après reconstruction des données, sans parler de méthodes intégrant l'*a priori* pendant la reconstruction. Une telle méthode fait actuellement l'objet d'une thèse, et il sera intéressant de comparer

les performances respectives de ces deux approches.

## IV.G Résumé du travail

Nous avons ici évalué une approche permettant de débruiter les sinogrammes ou les images en TEP en utilisant des approches adaptées aux données TEP. Une approche MAP a été utilisée, utilisant comme *a priori* les potentiels associés à la distribution des coefficients dans une base d'ondelette des signaux recherchés.

Nous avons évalué cette méthode en la comparant à l'approche de référence "SureShrink" en traitement d'images, dans une simulation Monte-Carlo basée sur un fantôme elliptique représentant des structures cérébrales, et sur des CAT dérivées expérimentalement d'un examen [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG. Les événements ont été générés en suivant ces CAT interpolées par splines cubiques, et un modèle de dégradation de la résolution dans l'espace image a été utilisé.

Tout d'abord, nous avons choisi une base d'ondelette appropriée aux caractéristiques des CAT en TEP. Nous avons vérifié qu'elle était adaptée aux CAT simulées en calculant l'entropie de la décomposition dans cette base et en la comparant à d'autres bases usuelles. Nous avons implémenté des variantes utilisant l'invariance par translation, une méthode utilisant une trame.

Pour la méthode de référence, nous avons utilisé la transformée de Haar-Fisz pour rendre les CAT dans les bins approximativement gaussiennes, et nous avons validé cette transformée en utilisant le test de Jarque-Bera. Deux variantes de "SureShrink" ont été proposées : dans la première, le seuil est déterminé dans chaque bin de sinogramme. Dans la seconde, l'ensemble des valeurs du sinogramme est utilisé pour estimer le seuil.

Nous avons ensuite cherché à déterminer l'*a priori* en utilisant 300 sinogrammes moyennés. Nous avons appliqué un facteur de normalisation aux CAT modélisées et nous avons ajustés les paramètres des distributions en utilisant une approche de maximum de vraisemblance. Pour les coefficients de bord, seul une contrainte sur les bornes de leur support a été adoptée. Nous avons également étudié l'impact d'une telle approche sur les coefficients d'approximation. Enfin, des modèles sans tumeur et des approches par sous-bande ont également été effectuées.

Les paramètres de l'algorithme de débruitage ont alors été sélectionnés, et les données après débruitage analysées. Nous avons vu que toutes les approches de débruitage permettaient de réduire considérablement la variance totale des données (d'un facteur supérieur à 7), et que les méthodes proposées étaient caractérisées par un biais moins important en début d'examen comparé aux approches SureShrink.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la reconstruction de ces répliqués. Le test de Jarque-Bera a montré que seules les données résultant des approches MAP proposées pouvaient raisonnablement être considérées comme gaussiennes. Une méthode WLS a donc été implémentée, ainsi qu'une approche LS pour évaluer si la connaissance de la variance était nécessaire pour la reconstruction.

Les données reconstruites montrent des résultats similaires aux sinogrammes. La variance est réduite d'un facteur 15 à 35 et le biais dans les approches proposées est inférieur à celui dans "SureShrink", particulièrement au niveau des CAT artérielles. La même qualité de courbe pour ces approches a été obtenue au niveau des régions d'intérêt dans les images moyennes ou pour un seul réplicat, mais aussi également au niveau des voxels. Les méthodes LS ont donné des variances et des biais comparables aux méthodes WLS.

Enfin, nous avons cherché à mettre en oeuvre un débruitage dans les images reconstruites. Celui-ci utilisait des fonctions d'attache aux données ad hoc, car la structure du bruit dans les images TEP reconstruites ne permet pas de dériver directement un terme d'attache aux données convexe. Cette approche donne des résultats très nettement inférieurs (gain de variance d'un facteur 1.5 environ) aux approches de débruitage par sinogramme, y compris pour les méthodes SureShrink. Ceci semble lié à des modèles mal adaptés aux données TEP, et de nouvelles approches devront être adoptées pour débruiter les images reconstruites.

En conclusion, ces approches proposées semblent très prometteuses dans l'optique d'analyse quantitatives dans des études dynamiques au niveau des voxels.



## Conclusion Générale et Perspectives

En TEP, l'analyse quantitative au niveau d'un voxel dans les études dynamiques est rendue difficile par la résolution relativement faible des images reconstruites, et par le haut niveau de bruit dans les données TEP dynamiques. Le développement de tomographes à haute résolution spatiale comme la caméra à haute résolution HRRT a permis de réduire les EVP dans les images, résultant en une quantification moins biaisée dans les petites structures. Cependant, les EVP restent non négligeables dans les petites structures d'intérêt comme les structures cérébrales. De surcroît, cette approche conduit à une augmentation du niveau de bruit moyen par élément de volume dans les images ou par projections dans les données. De nouvelles méthodes doivent donc être développées en TEP pour répondre à ces deux limites. Les corrélations spatiales et temporelles présentes dans les données TEP permettent d'envisager de réduire tout à la fois le niveau de bruit et d'avoir une meilleure résolution dans les images reconstruites.

L'objectif de notre travail a ainsi consisté à mettre en oeuvre des techniques de reconstruction des images TEP cérébrales qui permettent d'obtenir une meilleure résolution dans les images reconstruites, nécessaire pour des quantifications moins biaisées dans les petites structures, et qui permettent de diminuer la variance dans les images afin d'obtenir des estimations plus robustes de l'activité au niveau des voxels. Ceci permet l'analyse quantitative des pharmaco-cinétiques au niveau des voxels.

Nous avons procédé en deux étapes.

Nous avons d'abord développé une méthode itérative intégrant un modèle de résolution dans l'espace image mesuré expérimentalement pour l'HRRT, RM-OP-OSEM. Une simulation Monte-Carlo a montré l'intérêt d'une telle approche pour cette caméra, y compris lorsque des ré-échantillonnages axiaux span 3 ou span 9 ont été adoptés. La fonction de réponse du scanner a été obtenue à partir d'une mesure expérimentale d'un point source dans l'air, sur lequel ont été ajustés les paramètres de la fonction de réponse. Le modèle a été choisi comme un noyau de convolution isotrope et stationnaire dans le champ de vue en s'appuyant sur les propriétés de la caméra, dont la dimension isotrope des cristaux de détection et la mesure de DOI (limitant les effets de parallaxe) permettent une résolution variant peu dans le champ de vue. L'hypothèse de stationnarité a ensuite été validée en mesurant des points sources à différentes positions radiales et axiales du champ de vue. Un fantôme de résolution a également été reconstruit afin d'évaluer de potentiels artefacts. Nous avons montré que la taille de la fenêtre de convolution



du noyau de résolution était cruciale pour éviter un étalement de l'activité ainsi que des artefacts de Gibbs. Nous avons constaté que RM accentuait l'artefact de Gibbs déjà présent dans les images sans RM dans un fantôme de résolution froid, problème lié à la déconvolution discrète réalisée dans une grille voxelisée, et à l'inefficacité de la contrainte de positivité dans ce cas particulier. Différentes formes de régularisation pour éliminer ce problème ont été discutées, dont la convolution de l'image reconstruite avec le modèle de la FR (méthode du sieve).

L'algorithme a été implémenté de façon à permettre son utilisation dans le cadre d'étude dynamiques, mais aussi d'études de répliquats pour évaluer le bruit dans les images. Il a été comparé à un algorithme de référence utilisé sur la caméra qui n'utilise pas de modèles de résolution spécifique à l'HRRT afin d'évaluer l'apport de l'approche RM. Nous avons pour cela réalisé des mesures dans un fantôme avec des structures de taille comparable aux structures cérébrales qui nous intéressent, afin d'évaluer le compromis entre bruit statistique et résolution permis par la modélisation de la résolution. Nous avons ainsi constaté que RM permettait de récupérer de façon statistiquement significative des niveaux de contraste qui ne peuvent être atteints sans RM, pour des niveaux de bruit statistique comparables. Par ailleurs, pour un même niveau de bruit dans une VOI de faible taille, le niveau de variance au niveau d'un voxel était plus faible, les corrélations positives entre voxels voisins étaient augmentées et les corrélations négatives diminuées.

Nous avons appliqué cet algorithme à deux protocoles cliniques de recherche. Nous avons tout d'abord sélectionné 5 patients sains d'un protocole d'une étude clinique utilisant le PE2I. Les CAT observées dans des régions d'intérêt spécifiques de petite taille étaient plus élevées avec RM, d'un facteur comparable à ce qui a été observé dans le fantôme, alors que l'augmentation d'activité dans la région de référence, plus grande, était quasi-inchangée. Cette augmentation dans les CAT spécifiques s'est également traduite par une augmentation comparable du BP, suggérant ainsi que cette dernière augmentation soit due à une diminution des EVP. Nous avons également appliqué notre algorithme à une étude plus exploratoire utilisant le Flumazenil, cherchant à évaluer ses performances dans des études paramétriques. RM conduit alors dans les premières itérations et pour des statistiques suffisantes à de meilleures corrélations spatiales et temporelles. Elle peut donc être appliquée au niveau des régions d'intérêt pour donner des mesures quantitatives moins biaisées. Cependant, le niveau de bruit au niveau du voxel est trop important pour que cette seule méthode soit utilisée. La méthode du sieve permettant une régularisation de la reconstruction conduit à de meilleures corrélations spatiales et temporelles, mais au prix d'une résolution dégradée (la résolution spatiale est semblable à la résolution des images reconstruites sans RM). D'autres méthodes doivent donc être développées.

Dans un second temps, nous avons proposé une méthode pour débruiter les CAT temporellement, afin de diminuer la variance dans les données sans dégrader la résolution. Nous avons implémenté et évalué une approche MAP de débruitage des sinogrammes ou des images reconstruites. Cette approche de débruitage MAP utilise un *a priori* adapté aux signaux du protocole, en modélisant la distribution des coefficients dans une base d'ondelettes de l'ensemble des bins d'un sinogramme ou voxels de l'image, et une fonction d'attache aux données adaptés à la structure du bruit observée en TEP. Nous avons comparé sur une simulation Monte-Carlo

cette méthode avec la méthode "SureShrink" de débruitage par ondelettes, qui est une méthode de référence en traitement d'images. Celle-ci consiste à favoriser les descriptions parcimonieuses dans une base d'ondelettes, l'*a priori* choisi ne traduisant cependant pas directement une connaissance sur les données TEP recherchées. Par ailleurs, elle requiert l'utilisation d'une transformée avant débruitage afin de rendre les données approximativement normales. L'objectif était donc ici d'évaluer l'apport en terme de biais et variance de cette méthode MAP incluant un *a priori* adapté aux données TEP en utilisant une simulation Monte-Carlo.

Celle-ci comprenait un fantôme elliptique 2D reprenant quelques structures cérébrales, et des courbes d'activité temps dérivées d'un examen [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG. Des processus ponctuels de Poisson inhomogènes ont été simulés en utilisant ces CAT interpolées par splines cubiques, un modèle de dégradation de la résolution dans l'espace image a été utilisé, et des répliquats ont été générés afin d'analyser les propriétés statistiques des données débruitées.

Nous avons ensuite choisi une base d'ondelettes adaptées à nos signaux de supports bornés. Des décompositions invariantes par translation ont également été étudiées.

Nous avons d'abord mis en oeuvre deux variantes de la méthode "SureShrink" en utilisant la transformée de Haar-Fisz pour rendre les données TEP approximativement normales, en montrant au préalable que cette transformée donnait de bons résultats dans les bins de sinogrammes dont le nombre total de coïncidence est suffisamment élevé au cours de l'examen.

Nous avons ensuite implémenté les approches MAP en modélisant l'*a priori* à partir de la moyenne de répliquats simulés pour l'approche par sinogrammes, et à partir de répliquats simulés et également reconstruits pour l'approche de débruitage des images. Différentes variantes de débruitage ont été explorées, incluant en particulier des contraintes sur les bornes du support des coefficients d'échelle. Nous avons également proposé une modélisation par sous-bande afin de réduire la quantité d'information apporté dans l'*a priori*. Les paramètres de l'algorithme de débruitage ont ensuite été déterminés, et des répliquats ont été simulés afin d'être débruités.

Nous avons tout d'abord analysé les performances du débruitage des sinogrammes, et nous avons montré une forte réduction de la variance au niveau des bins dans toutes les approches utilisées par rapport à celle des données originales, d'un facteur supérieur à 7. D'autre part, l'approche proposée est caractérisée par un biais moins important en début d'examen comparé aux méthodes SureShrink.

Nous avons ensuite évalué les caractéristiques du bruit dans les sinogrammes débruitées, et nous avons montré avec le test statistique de Jarque-Bera qu'il était raisonnable de supposer ces données normales. Nous avons donc utilisé une reconstruction WLS pour ces données, et nous avons analysé les performances en terme de biais et variance des différentes approches en les comparant aux valeurs théoriques dans les régions d'intérêt.

Nous avons ainsi confirmé les résultats obtenus pour les sinogrammes, la variance ayant été réduite après reconstruction d'un facteur 15 à 35 au niveau des voxels, comparée à une approche sans débruitage. Par ailleurs, les méthodes développées étaient moins biaisées que les

approches SureShrink, permettant en particulier une meilleure restitution des composantes de haute fréquence dans les ROI et les voxels suivant des cinétiques artérielles, qui constituaient l'une des principales difficultés du débruitage. Nous avons surtout constaté que les CAT au niveau des régions dans les images moyennes ou dans un répliat, ou au niveau des voxels étaient qualitativement semblables. Nous avons également montré qu'une reconstruction LS permettait des résultats similaires, ce qui permet de s'affranchir de l'estimation de la variance au niveau des bins de sinogrammes.

Enfin, nous avons cherché à mettre en oeuvre un débruitage dans les images reconstruites. Celui-ci utilisait des fonctions d'attache aux données ad hoc, car la structure du bruit dans les images TEP reconstruites ne permet pas de dériver directement un terme d'attache aux données convexe. Cette approche donne des résultats très nettement inférieurs (gain de variance d'un facteur 1.5 environ) aux approches de débruitage par sinogramme, y compris pour les méthodes SureShrink. Ceci semble lié à des modèles mal adaptés aux données TEP, et de nouvelles approches devront être adoptées pour débruiter les images reconstruites.

Nous avons donc vu que ces approches étaient très prometteuses dans l'optique d'analyses quantitatives au niveau du voxel dans une étude dynamique. La méthode RM-OP-OSEM est actuellement appliquée dans un protocole Flumazenil au SHFJ. Pour la seconde méthode, l'intérêt de cette approche ayant été démontrée sur simulation Monte-Carlo, des stratégies doivent encore être étudiées afin de permettre d'estimer expérimentalement les paramètres de l'*a priori* de la meilleure façon possible, et permettre ainsi son évaluation dans des conditions d'examen.

# Annexe A

## Modélisation compartimentale des traceurs utilisés

### Introduction

Cette annexe présente les modèles compartimentaux utilisés dans les deux études de récepteurs du chapitre III. Dans le cas du radiotracer  $[^{11}\text{C}]\text{-PE2I}$ , la constante de liaison (BP, pour Binding potential en anglais) au transporteur de la dopamine (DAT, pour Dopamine Transporter) est estimée en utilisant un modèle simplifié avec tissu de référence [Lammertsma et Hume, 1996]. Pour le radiotracer flumazénil  $[^{11}\text{C}]\text{-FMZ}$ , la quantité de récepteurs aux benzodiazépines (Bmax) ainsi que la constante de dissociation (Kd VR) sont estimés par la méthode de Scatchard suite à un examen par saturation partielle des récepteurs [Delforge et al., 1995].

Ces deux méthodes visent en particulier à s'affranchir de prélèvements artériels très invasifs pour obtenir la cinétique plasmatique comme vu au chapitre I. Avant de présenter ces deux méthodes, nous rappelons dans la **Figure A.1** le modèle à 4 compartiments classiquement adopté.

### Modèle simplifié avec tissu de référence pour l'étude du $[^{11}\text{C}]\text{-PE2I}$

Ce modèle repose sur deux simplifications visant à réduire le nombre de paramètres à estimer. Il suppose tout d'abord l'existence d'un tissu de référence où le ligand ne peut se lier de façon spécifique (combinaison de ligand libre et de liaisons non-spécifiques). Il est également supposé que le niveau de liaison non-spécifique est semblable dans le tissu de référence et le tissu d'intérêt. Dans la **Figure A.2**, ce niveau de simplification correspond au modèle représenté en bleu à 2 compartiments pour la région de référence et 3 compartiments pour la région d'intérêt, le modèle à 4 compartiments étant représentés en noir. Les 6 paramètres à estimer sont les suivants :  $K_1$  et  $K_{1r}$  (en  $ml_{plasma}/min/ml_{tissue}$ ),  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_4$ ,  $k_{2r}$  (en  $min^{-1}$ ). On suppose ensuite qu'il est difficile de différencier le compartiment libre et le compartiment spécifique, c'est à

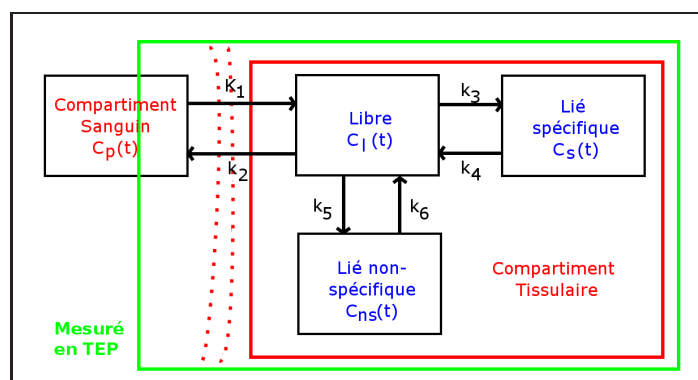


FIG. A.1 – *Modèle classique de liaison ligand-récepteur à 4 compartiments. Ce modèle tient compte du transport entre le compartiment sanguin où a été injecté le radiotracer et le compartiment tissulaire à travers la barrière hémato-encéphalique avec les constantes  $K_1$  ( $ml_{plasma}/min/ml_{tissu}$ ) et  $k_2$  ( $min^{-1}$ ). Trois compartiments tissulaires correspondant au ligand libre, au ligand lié à son récepteur ou au ligand lié à une molécule de façon non-spécifique sont également envisagés, avec leurs constantes cinétiques respectives ( $min^{-1}$ ). La TEP mesure les trois compartiments tissulaires et une fraction  $FV$  du compartiment sanguin.*

dire qu'un simple modèle à deux compartiments avec une cinétique plasmatique donnerait de bons résultats. C'est le cas du  $[^{11}C]$ -PE2I en prenant pour région non-spécifique le cervelet. Les résultats de ces simplifications est illustré dans la Figure A.2. Dans ce cas le nombre de compartiment dans la région tissulaire spécifique se réduit également à 2 compartiments et 2 constantes (en vert foncé sur la Figure A.2).

Les équations différentielles liées à ce modèle sont les suivantes pour le premier modèle en reprenant les notations de la Figure A.2 :

$$\frac{dC_{lns}}{dt} = K_1 C_p(t) - k_2 C_{lns}(t) - k_3 C_{lns}(t) + k_4 C_s(t) \quad (A.1)$$

$$\frac{dC_s}{dt} = k_3 C_{lns}(t) - k_4 C_s(t) \quad (A.2)$$

$$\frac{dC_r}{dt} = K_{1r} C_p(t) - k_{2r} C_r(t) \quad (A.3)$$

et dans le modèle tissulaire à 2 compartiments :

$$\frac{dC_t}{dt} = K_{1t} C_p(t) - k_{2t} C_t(t) \quad (A.4)$$

$$\frac{dC_r}{dt} = K_{1r} C_p(t) - k_{2r} C_r(t) \quad (A.5)$$

avec  $K_1 = K_{1t}$ .

Le volume de distribution (DV) est un paramètre physiologique défini dans les modèles compartimentaux comme le rapport à l'équilibre entre la concentration de ligand libre dans les

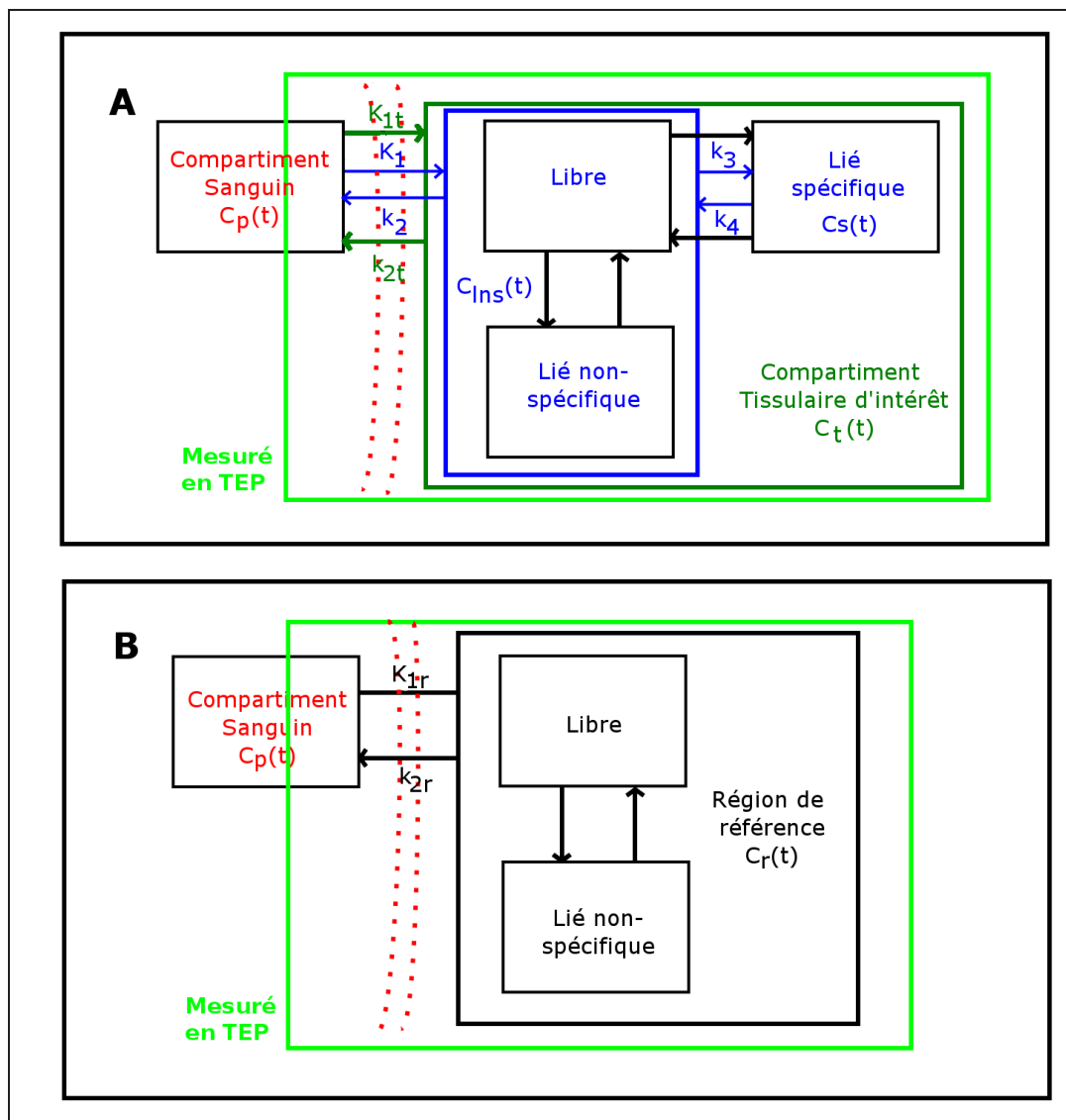


FIG. A.2 – Modèle simplifié avec région de référence. A : compartiment dans une région avec récepteurs (région spécifique); B : région sans récepteur (non-spécifique). On ne considère dans la région de référence qu'un compartiment non-lié spécifiquement, et un compartiment tissulaire indifférencié dans la région d'intérêt.

tissus et la concentration plasmatique. Le volume de distribution de ligand libre est également défini par le rapport  $\frac{K_1}{k_2}$ . Il correspond au volume de sang qu'occuperait la quantité de ligand libre présente dans 1 ml de tissu si la concentration de ligand libre dans le sang et dans le tissu étaient les mêmes. Ainsi, un volume de distribution supérieur à 1 ml de sang/ml de tissu indique que la concentration de ligand libre dans le sang est inférieure à celle dans le tissu. Dans le modèle simplifié que nous utilisons, il est supposé que le volume de distribution est semblable dans le compartiment tissulaire d'intérêt et dans la région de référence, c'est à dire que  $\frac{K_{1t}}{k_{2t}} = \frac{K_{1r}}{k_{2r}}$ , ou  $k_{2r} = k_{2t} \frac{K_{1r}}{K_{1t}} = \frac{k_{2t}}{R_1}$ . Il ne reste donc comme inconnues que  $K_{1t}$ ,  $k_{2t}$  et  $R_1$ .

Un des paramètres important dans une étude ligand-récepteur est le potentiel de liaison (BP pour Binding Potential, sans unité), égal à  $\frac{k_3}{k_4}$ . Pour trouver une relation entre les variables restantes et le BP, il faut revenir sur l'hypothèse de simplification de la cinétique tissulaire. Si la cinétique tissulaire est correctement représentée par un compartiment tissulaire au lieu de deux, alors en particulier le volume de distribution total observé, qui est un paramètre robuste dans la quantification des récepteurs, doit être identique dans les deux cas. Pour le premier modèle, on obtient :

$$DV_{total} = \frac{C_{lns,eq} + C_{s,eq}}{C_{p,eq}} = \frac{K_{1t}}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right) = \frac{K_{1t}}{k_2} (1 + BP) \quad (A.6)$$

où l'indice *eq* indique l'équilibre. Le second modèle donne simplement :

$$\frac{C_{t,eq}}{C_{p,eq}} = \frac{K_{1t}}{k_{2t}} \quad (A.7)$$

Ces deux équations permettent donc de relier  $k_2$ ,  $k_{2t}$  et BP dans les équations.

La résolution des équations (A.4) et (A.5) donne alors :

$$C_t(t) = R_1 C_r(t) + \left[ k_2 - \frac{R_1 k_2}{1 + BP} \right] C_r(t) * \exp \left[ -\frac{k_2}{1 + BP} t \right] \quad (A.8)$$

Autrement dit,  $C_t(t)$  ne dépend de  $C_r(t)$  (et plus de  $C_p(t)$ ) que par l'intermédiaire de 3 paramètres :  $R_1$ ,  $k_2$  et  $BP$ . Ce sont ensuite ces 3 paramètres qui sont estimés, souvent par la méthode des moindres carrés pondérés.

#### *Analyse de Scatchard appliquée à la méthode de saturation partielle par [<sup>11</sup>C]-FMZ*

Il s'agit également d'une modélisation simplifiée qui permet de ne pas recourir à la cinétique plasmatique. La situation est celle représentée en bleue dans la Figure A.2 pour le tissu spécifique (3 compartiments), avec le même modèle pour la région de référence que précédemment (2 compartiments). Cependant, certains paramètres vont être modifiés pour faire apparaître des paramètres physiologiques d'une étude ligand-récepteur, qui vont ensuite être estimés.

La concentration de récepteurs dans le tissu spécifique, appelée  $B_{max}$  (en  $pmole/ml_{tissu}$ ) est l'un des principaux paramètres d'intérêt. La constante d'association entre récepteur et ligand sera appelée  $k_{on}$  et  $k_{off}$  la constante de dissociation (correspondant à  $k_4$  dans le modèle à 4 compartiments). La concentration locale de ligand au voisinage des récepteurs, susceptible de se lier avec eux, sera appelée  $C_{l,rec}$ . Par définition,

$$k_3 C_{lns}(t) = k_{on} (B_{max} - C_s(t)) C_{l,rec} \quad (A.9)$$

Le volume de réaction ( $VR$ ) sera ensuite défini comme le rapport à l'équilibre de la concentration moyenne de ligand libre dans le tissu spécifique avec la concentration de ligand libre près des récepteurs. Le volume de réaction généralise le concept de volume de distribution, introduisant la notion d'une possible hétérogénéité de concentration à l'intérieur du tissu. Ceci revient à écrire :

$$k_3 = \frac{k_{on}}{VR} (B_{max} - C_s(t)) \quad (A.10)$$

La variable  $k_{on}$  et la variable  $k_{off}$  pouvant être mesurées expérimentalement, on remplace les inconnues  $k_3$  et  $k_4$  par deux nouvelles inconnues  $VR$  et  $B_{max}$ . En pratique, on estime plutôt  $\frac{k_{on}}{VR}$  et  $k_{off}$  expérimentalement, ou plutôt  $K_d VR = \frac{k_{off}}{k_{on}} VR$ ,  $K_d$  étant la constante de dissociation à l'équilibre ( $K_d = \frac{k_{off}}{k_{on}}$ ). Si la valeur de  $VR$  est souhaitée, on peut mesurer  $K_d$  *in vitro*.

L'analyse de Scatchard repose sur le rapport à l'équilibre entre  $C_{s,eq}$  et  $C_{lns,eq}$  :

$$\frac{C_{s,eq}}{C_{lns,eq}} = \frac{k_3}{k_4} \quad (\text{A.11})$$

En utilisant les équations (A.9) et (A.10), on obtient :

$$\frac{C_{s,eq}}{C_{lns,eq}} = \frac{k_{on}}{k_{off} VR} (B_{max} - C_{s,eq}) = \frac{B_{max} - C_{s,eq}}{K_d VR} \quad (\text{A.12})$$

En pratique, on mesure dans la région spécifique la contribution des différents compartiments :  $(1 - FV)C_p(t) + C_s(t) + C_{lns}(t)$  et on suppose qu'on mesure dans la région de référence  $(1 - FV)C_p(t) + C_{lns}(t)$ , c'est à dire que les fractions volumiques et les volumes de distribution sont semblables dans les deux régions. En soustrayant la CAT de la région de référence de la CAT de la région d'intérêt, on obtient donc une estimation de  $C_s$ , et le rapport  $\frac{C_{s,eq}}{C_{lns,eq}}$  peut ensuite être calculé dans l'équation (A.12). Si l'on trace  $\frac{C_{s,eq}}{C_{lns,eq}}$  en fonction de  $C_{s,eq}$ , on obtient une droite dont  $B_{max}$  et  $K_d VR$  sont respectivement l'abscisse à l'origine et l'inverse de la pente. Il suffit donc de connaître quelques valeurs (deux suffisent) de  $C_{s,eq}$  et  $C_{lns,eq}$  pour estimer les paramètres d'intérêt.

Pour l'étude des récepteurs benzodiazepines avec le  $[^{11}\text{C}]$ -FMZ, la région de référence est le pont. Pour ce traceur, une méthode a été développée mettant à profit la décroissance observée de  $C_{s,eq}$  au cours d'un examen TEP : on va suivre le rapport  $\frac{C_s}{C_{lns}}$  au cours d'un examen après co-injection d'une dose de FMZ marquée et d'une dose non marquée. Le rapport entre substance marquée et non marquée doit être tel que la molécule non marquée occupe suffisamment de récepteurs (au moins 50%) sans toutefois empêcher d'observer une baisse significative de ce pourcentage en un temps suffisamment court (1h d'examen) [Delforge et al., 1995]. Une correction est également effectuée à partir de simulations obtenues avec un modèle complet (sans simplifications) pour tenir compte de la présence de récepteurs dans le pont [Delforge et al., 1996]. Un exemple d'analyse de Scatchard résultant de ce protocole est représenté dans la **Figure A.3**.



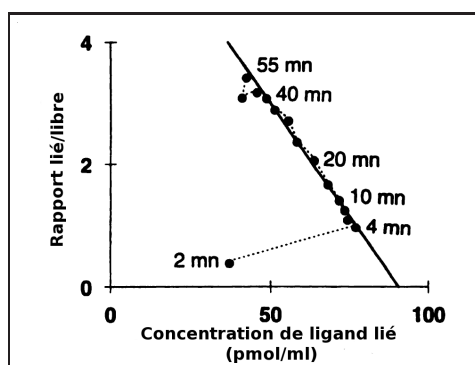


FIG. A.3 – Représentation de l'analyse de Scatchard obtenue pour un examen  $[^{11}\text{C}]$ -FMZ avec méthode de saturation partielle. On observe qu'après 4 minutes le système est à l'équilibre : le rapport lié/libre en fonction du lié suit une droite, d'où peuvent être tirés  $B_{max}$  et  $K_dVR$  (tiré de [Delforge et al., 1996]).

# Annexe B

## Dérivations de l'algorithme EM-ML en TEP

### Introduction

Nous allons dans cette annexe présenter une dérivation de l'algorithme EM pour la maximisation de la vraisemblance dans le cas de données TEP suivant des lois de Poisson. Nous ne prendrons pas ici en compte les estimés des diffusés et des fortuits pour simplifier la présentation.

L'algorithme EM suppose l'existence sous-jacente au problème de données non observées permettant de simplifier le problème statistique, en particulier l'expression de la vraisemblance : on parle de données complètes. Les données observées peuvent être dérivées de ces données complètes et sont alors considérées comme incomplètes. La première étape va alors être de choisir les données complètes de notre problème. Notons que si les données complètes suivent des lois de type exponentiel (comme la loi de Poisson en particulier), les étapes de l'algorithme EM sont simplifiées [Dempster et al., 1977].

L'expression du logarithme de la vraisemblance est donnée par l'équation (II.30c) :

$$\begin{aligned} \mathbf{LV}(\mathbf{f}) &= \sum_{i=1}^q g_i \log \bar{g}_i - \log g_i ! - \bar{g}_i \\ &= \sum_{i=1}^q g_i \log \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j - \log g_i ! - \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j \end{aligned}$$

et le maximum de vraisemblance par l'équation (II.30d) :

$$\mathbf{f}_{MV} = \arg \max_{\mathbf{f}} \sum_{i=1}^q g_i \log \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j - \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j$$

Notons que le terme  $g_i \log \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j$  empêche une résolution analytique. Supposons que

nous connaissons le nombre d'émission dans un voxel  $j$  détectée par un couple de détecteurs  $i$  que nous appellerons  $\{d_{ij}\}$ , alors en particulier  $g_i = \sum_{j=1}^p d_{ij}$ , et  $f_j = \sum_{i=1}^q d_{ij}$ ; ces données sont bien complètes. Quelles lois suivent-elles ?

Une réalisation  $D_{ij} = d_{ij}$  de ces variables peut être vue comme le résultat d'émissions dans le voxel  $j$  entre deux instants, suivie de détections dans le couple de détecteur  $i$  de photons provenant de ce voxel. Attribuons une variable aléatoire  $E_j$  associée à l'émission dans un voxel  $j$ . Nous avons supposé dans le §I.3.2.f que cette variable suivait un processus ponctuel de Poisson de paramètre  $f_j$  :  $\Pr(e_j|f_j) = \mathcal{P}_{f_j}(e_j)$ . Appelons ensuite  $h_{ij}$  la probabilité de détection dans un couple de détecteur  $i$  de deux photons émis du voxel  $j$ . Alors  $\Pr(d_{ij}|e_j) = \mathcal{B}in(e_j, h_{ij})$ . On en déduit :

$$\begin{aligned} \Pr(d_{ij}|f_j) &= \sum_{k=d_{ij}}^{+\infty} \binom{k}{d_{ij}} (h_{ij})^{d_{ij}} (1-h_{ij})^{k-d_{ij}} \frac{f_j^k}{k!} e^{-f_j} \\ &= \frac{(h_{ij}f_j)^{d_{ij}}}{d_{ij}!} \sum_{k=d_{ij}}^{+\infty} \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{[f_j(1-h_{ij})]^{k-d_{ij}}}{(k-d_{ij})!} e^{-f_j} \\ &= \frac{(h_{ij}f_j)^{d_{ij}}}{d_{ij}!} e^{f_j(1-h_{ij})} e^{-f_j} \\ &= \frac{(h_{ij}f_j)^{d_{ij}}}{d_{ij}!} e^{-f_j} h_{ij} = \mathcal{P}_{f_j h_{ij}}(d_{ij}) \end{aligned} \quad (\text{B.1})$$

Il s'agit en fait d'un amincissement d'un processus de Poisson, qui est lui-même de Poisson. Ainsi ces variables vont également simplifier les étapes de l'algorithme EM.

Par ailleurs, nous venons de voir que les variables aléatoires associées aux données sont la somme des variables associées à la détection dans un couple de détecteurs de photons provenant d'un voxel. Etant donné que la somme de variables indépendantes suivant des lois de Poisson suit elle-même une loi de Poisson, nous retrouvons que les hypothèses du §I.3.2.f sont suffisantes pour dériver que les données suivent un processus ponctuel de Poisson.

Par conséquent, en supposant que les détecteurs opèrent de façon indépendante, la vraisemblance et la log-vraisemblance s'écrivent :

$$\mathbf{V}(\mathbf{f}) = \prod_{\substack{i=1 \dots q \\ j=1 \dots p}} \frac{[f_j h_{ij}]^{d_{ij}}}{d_{ij}!} e^{-f_j h_{ij}} \quad (\text{B.2})$$

et

$$\mathbf{LV}(\mathbf{f}) = \sum_{\substack{i=1 \dots q \\ j=1 \dots p}} d_{ij} \log f_j + d_{ij} \log h_{ij} - \log d_{ij}! - f_j h_{ij} \quad (\text{B.3})$$

La solution MV devenant :

$$\mathbf{f}_{MV} = \arg \max_{\mathbf{f}} \sum_{\substack{i=1 \dots q \\ j=1 \dots p}} d_{ij} \log f_j - h_{ij} f_j \quad (\text{B.4})$$

qui a une expression analytique simple (voir ci dessous).

### Algorithme EM-ML

L'algorithme EM, comme son nom l'indique, est un algorithme itératif qui est composé de deux étapes [Dempster et al., 1977] :

- *Estimation* des données complètes à partir de  $\mathbf{g}$  et de l'estimé de  $\mathbf{f}$  à l'itération  $k$  précédente :

$$Q(\mathbf{f}|\mathbf{f}^{(k)}) = E\{\log \Pr(d_{ij}|\mathbf{f}) | \mathbf{g}, \mathbf{f}^{(k)}\} \quad (\text{B.5})$$

- *Maximisation* de  $Q(\mathbf{f}|\mathbf{f}^{(k)})$

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \arg \max_{\mathbf{f}} Q(\mathbf{f}|\mathbf{f}^{(k)}) \quad (\text{B.6})$$

Ces deux étapes sont ici simplifiables parce que les lois considérées sont de type exponentiel. En effet, dans le cas des données TEP,  $\sum_{\substack{i=1 \dots q \\ j=1 \dots p}} d_{ij} \log h_{ij} - \log d_{ij} !$  ne dépend pas de  $\mathbf{f}$ , les variables  $D_{ij}$  sont indépendantes et l'étape M va consister à maximiser en fonction de  $\mathbf{f}$ . Il suffit donc de calculer dans un premier temps :

$$d_{ij}^{(k)} = E\{d_{ij} | f_j^{(k)}, g_i\} \quad (\text{B.7})$$

puis maximiser

$$\sum_{i=1}^q d_{ij}^{(k)} \log(f_j) - f_j h_{ij} \quad (\text{B.8})$$

### Etape d'estimation

Nous avons vu précédemment que  $\Pr(d_{ij}) = \mathcal{P}_{f_j^{(k)} h_{ij}}(d_{ij})$  et  $\Pr(g_i) = \mathcal{P}_{\sum_{j=1}^p f_j^{(k)} h_{ij}}(g_i)$ . Par définition de la propriété conditionnelle :

$$\Pr(D_{ij} = d_{ij} | g_i) = \frac{\Pr(D_{ij} = d_{ij}, g_i)}{\Pr(g_i)} = \frac{\Pr\left(D_{ij} = d_{ij}, \sum_{t \neq j} D_{it} = g_i - d_{ij}\right)}{\Pr(g_i)} \quad (\text{B.9})$$

Comme la somme de variables aléatoires suivant une loi de Poisson suit une loi de Poisson de moyenne la somme des moyennes de ces variables, si on pose  $s_j = f_j^{(k)} h_{ij}$  et  $s = \sum_{t=1}^p f_t^{(k)} h_{it}$  l'équation précédente s'écrit :

$$\Pr(D_{ij} = d_{ij} | g_i) = \frac{\mathcal{P}_{s_j}(d_{ij}) \mathcal{P}_{s-s_j}(g_i - d_{ij})}{\mathcal{P}_s(g_i)} = \binom{g_i}{d_{ij}} \frac{s_j^{d_{ij}} (s - s_j)^{(g_i - d_{ij})}}{s^{g_i}} \quad (\text{B.10})$$

qui correspond à  $\text{Bin}(g_i, s_j/s)$ . Puis :

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left\{ d_{ij} | f_j^{(k)}, g_i \right\} &= \sum_{d_{ij}=0}^{g_i} d_{ij} \binom{g_i}{d_{ij}} \frac{s_j^{d_{ij}} (s - s_j)^{(g_i - d_{ij})}}{s^{g_i}} \\
&= \frac{g_i s_j}{s} \sum_{d_{ij}=1}^{g_i} \binom{g_i - 1}{d_{ij} - 1} \frac{s_j^{d_{ij} - 1} (s - s_j)^{(g_i - d_{ij})}}{s^{g_i - 1}} \\
&= \frac{g_i s_j}{s} \sum_{d_{ij}=0}^{g_i - 1} \binom{g_i - 1}{d_{ij}} \frac{s_j^{d_{ij}} (s - s_j)^{(g_i - d_{ij})}}{s^{g_i - 1}} = \frac{g_i s_j}{s}
\end{aligned} \tag{B.11}$$

### Etape de maximisation

La maximisation de la vraisemblance a été simplifiée par l'utilisation des données complètes. En dérivant l'équation (B.8) par rapport au paramètre  $f_j$  et en cherchant l'annulation de la dérivée :

$$\begin{aligned}
\sum_{i=1}^q \frac{d_{ij}^{(k)}}{f_j^{(k+1)}} - h_{ij} &= 0 \\
f_j^{(k+1)} &= \frac{\sum_{i=1}^q d_{ij}^{(k)}}{\sum_{i=1}^q h_{ij}}
\end{aligned} \tag{B.12}$$

### Combinaison des deux étapes

En utilisant les deux dernières équations :

$$f_j^{(k+1)} = \frac{1}{\sum_{i=1}^q h_{ij}} \sum_{i=1}^q \frac{g_i s_j}{s} \tag{B.13}$$

D'où :

$$f_j^{(k+1)} = \frac{f_j^{(k)}}{\sum_{i=1}^q h_{ij}} \sum_{i=1}^q \frac{g_i h_{ij}}{\sum_{t=1}^p f_t^{(k)} h_{it}} \tag{B.14}$$

L'algorithme EM-ML que nous venons de dériver peut s'écrire également en notation vectorielle :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{H}^t \mathbf{1}_q} \mathbf{H}^t \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{H} \mathbf{f}^{(k)}} \tag{B.15}$$

où les divisions doivent être comprises comme effectuées élément à élément.

### Convergence de l'algorithme

Cet algorithme permet une augmentation de la log-vraisemblance à chaque itération. Le Hessien de la log-vraisemblance est donné par :

$$\frac{\partial^2}{\partial f_j \partial f_{j'}} \mathbf{LV}(\mathbf{f}) = - \sum_{i=1}^p g_i \frac{h_{ij} h_{ij'}}{(\sum_k h_{ik} f_k)^2} , \quad (\text{B.16})$$

et est défini négatif si la matrice  $\mathbf{H}$  a au moins autant de lignes (projections) que de colonnes (pixels), et est de rang plein [Lange et Carson, 1984]. Dans ce cas la log-vraisemblance est concave et l'algorithme converge vers le MV.

### Algorithme vu comme une descente de gradient

Dans le cas de données poissonniennes, l'algorithme EM utilisé pour la maximisation de la vraisemblance peut être vu comme un algorithme de descente de gradient avec un facteur d'échelle :

$$\mathbf{f}^{(k+1)} = \mathbf{f}^{(k)} + \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{H}^t \mathbf{1}_q} \left[ \mathbf{H}^t \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{H} \mathbf{f}^{(k)}} - \mathbf{H}^t \mathbf{1}_q \right] = \mathbf{f}^{(k)} + \alpha^{(k)} \nabla_{\mathbf{f}} (\mathbf{LV}) \quad (\text{B.17})$$

avec  $\alpha^{(k)} = \frac{\mathbf{f}^{(k)}}{\mathbf{H}^t \mathbf{1}_q}$ .

### Algorithme vu comme la minimisation de fonctions auxiliaires séparables

Cette dérivation a également été faite par De Pierro [De Pierro, 1993]. Elle est basée sur l'observation que la -log-vraisemblance (fonction de coût qui doit être minimisée) peut être vue comme la somme de fonctions convexes  $c_i$  :

$$-\mathbf{LV}(\mathbf{f}) = \sum_{i=1}^q -g_i \log \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j + \log g_i ! + \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j = \sum_{i=1}^q c_i \left( \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j \right) + \log g_i ! \quad (\text{B.18})$$

avec  $c_i(l) = l - g_i \log(l)$ . Notons que le terme  $\log g_i !$  n'est pas utilisé pour la maximisation, nous le supprimerons donc dans la suite.

Ces fonctions ne sont que partiellement séparables : elles ne peuvent être séparées en fonction convexes pour chaque voxel à cause du terme  $g_i \log(l)$ . L'idée consiste à chercher des fonctions auxiliaires séparables  $c_{ij}$  qui lorsqu'on les minimise permettent de maximiser de façon monotone la LV. Appelons  $\phi(\mathbf{f}, \mathbf{f}^{(k)})$  la fonction auxiliaire de coût qui leur est associée. Pour maximiser la vraisemblance de façon monotone, alors cette fonction doit vérifier :

-  $\phi(\mathbf{f}^{(k)}, \mathbf{f}^{(k)}) = -\mathbf{LV}(\mathbf{f}^{(k)})$  : la somme des fonctions auxiliaires doit avoir la même valeur que la fonction de coût à minimiser en l'itération k considérée pour  $\mathbf{f}^{(k)}$

- $\nabla_{\mathbf{f}}[\phi(\mathbf{f}, \mathbf{f}^{(k)})] = \{-\nabla_{\mathbf{f}}\mathbf{LV}(\mathbf{f})\}_{\mathbf{f}^{(k)}}$  : la fonction de coût auxiliaire doit avoir le même gradient en tous points que celui de la fonction de coût au point  $\mathbf{f}^{(k)}$
- $\forall \mathbf{f} > \mathbf{0}, \phi(\mathbf{f}, \mathbf{f}^{(k)}) \geq -\mathbf{LV}(\mathbf{f})$  : elle doit être au dessus de la fonction de coût si  $\mathbf{f} > \mathbf{0}$  (domaine où l'on recherche la solution)

En utilisant les propriétés de convexité, il est possible de ré-écrire les fonctions partiellement séparables :

$$\begin{aligned}
c_i\left(\sum_{j=1}^p h_{ij}f_j\right) &= c_i\left(\sum_{j=1}^p \left[\frac{h_{ij}f_j^{(k)}}{\sum_{j'=1}^p h_{ij'}f_{j'}^{(k)}}\right] \left[\frac{f_j}{f_j^{(k)}} \sum_{j'=1}^p h_{ij'}f_{j'}^{(k)}\right]\right) \\
&\leq \sum_{j=1}^p \left[\frac{h_{ij}f_j^{(k)}}{\sum_{j'=1}^p h_{ij'}f_{j'}^{(k)}}\right] c_i\left(\frac{f_j}{f_j^{(k)}} \sum_{j'=1}^p h_{ij'}f_{j'}^{(k)}\right) = \sum_{j=1}^p c_{ij}(f_j)
\end{aligned} \tag{B.19}$$

On retrouve alors la 3<sup>ème</sup> condition énoncée plus haut :

$$-\mathbf{LV}(\mathbf{f}) \leq \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^p c_{ij}(f_j) \tag{B.20}$$

Les deux autres sont vérifiables aisément. En conséquence, ce jeu de fonctions auxiliaires convexes et séparables peut être utilisé.

L'étape de maximisation peut alors être effectuée en fonction de chaque paramètre. On obtient alors :

$$\begin{aligned}
\sum_{i=1}^q \left\{ \frac{\partial c_{ij}}{\partial f_j} \right\}_{f_j=f_j^{(k+1)}} &= \sum_{i=1}^q \left\{ h_{ij} \dot{c}_i \left( \frac{f_j}{f_j^{(k)}} \sum_{j'=1}^p h_{ij'}f_{j'}^{(k)} \right) \right\}_{f_j=f_j^{(k+1)}} = 0 \\
\sum_{i=1}^q h_{ij} - \sum_{i=1}^q h_{ij} \frac{g_i f_j^{(k)}}{f_j^{(k+1)} \sum_{j'=1}^p h_{ij'}f_{j'}^{(k)}} &= 0 \\
f_j^{(k+1)} &= \frac{f_j^{(k)}}{\sum_{i=1}^q h_{ij}} \sum_{i=1}^q h_{ij} \frac{g_i}{\sum_{j'=1}^p h_{ij'}f_{j'}^{(k)}}
\end{aligned} \tag{B.21}$$

et l'algorithme EM classique pour la maximisation de la vraisemblance de données poissonniennes est retrouvé. L'étape E de l'algorithme EM, aboutissant à la simplification de la vraisemblance en utilisant les données complètes décrites plus haut, peut donc être vue dans ce cas comme le choix de fonctions auxiliaires convexes séparables.

# Annexe C

## Dérivation de l'algorithme WLS utilisé

### Introduction

Nous allons dans cette annexe dériver l'expression de l'algorithme proposé dans [Stearns et Fessler, 2002] permettant de trouver le maximum de vraisemblance de données lorsque la log-vraisemblance est du type MCP, que nous avons utilisé dans le chapitre IV. En effet cet algorithme est initialement dérivé de l'algorithme EM par Fessler [Fessler et Hero, 1994], mais sa dérivation est plus simple lorsqu'on introduit la méthode d'optimisation utilisant des fonctions auxiliaires séparables de type paraboles, évidemment adaptées à la fonction de coût que nous considérons. La méthode développée précédemment pour l'algorithme EM avec données de Poisson va tout d'abord être utilisée pour dériver des fonctions auxiliaires convexes séparables.

### Dérivation de fonctions convexes séparables pour l'algorithme

Cette dérivation a également été effectuée par De Pierro [De Pierro, 1993]. La fonction de coût que nous cherchons à minimiser dans le cas de données suivant des lois normales est donnée par l'équation (II.29g) :

$$-\text{LV}(\mathbf{f}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}\|_{\mathbf{W}}^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^q w_i (g_i - \sum_{j=1}^p h_{ij} f_j)^2$$

où les  $w_i$  correspondent à l'inverse de la variance observée dans le bin  $i$ . Cette fonction de coût fait donc apparaître des fonctions convexes  $c_i(l) = \frac{1}{2}(w_i(g_i - l)^2)$  partiellement séparables. Nous cherchons comme précédemment à dériver des fonctions séparables permettant de minimiser la fonction de coût. Procédons de la même façon que dans l'annexe B. En écrivant  $l_i^{(k)} =$



$\sum_{j'=1}^p h_{ij'} f_{j'}^{(k)}$ , l'estimé de la projection  $i$  à l'itération  $k$ , l'étape de maximisation devient :

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^q \left\{ \frac{\partial c_{ij}}{\partial f_j} \right\}_{f_j=f_j^{(k+1)}} &= \sum_{i=1}^q \left\{ h_{ij} \dot{c}_i \left( \frac{f_j}{f_j^{(k)}} l_i^{(k)} \right) \right\}_{f_j=f_j^{(k+1)}} = 0 \\ - \sum_{i=1}^q h_{ij} w_i \left( g_i - \frac{f_j^{(k+1)}}{f_j^{(k)}} l_i^{(k)} \right) &= 0 \\ f_j^{(k+1)} &= f_j^{(k)} \frac{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i g_i}{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i l_i^{(k)}} = f_j^{(k)} + f_j^{(k)} \frac{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i (g_i - l_i^{(k)})}{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i l_i^{(k)}} \end{aligned} \quad (\text{C.1})$$

On obtient l'algorithme multiplicatif ISRA [Daube-Witherspoon et Muehllehner, 1986], consistant à comparer les paramètres estimés et les données dans l'espace image. Cet algorithme respecte en particulier la contrainte de positivité si l'initialisation de tous les voxels est positive. Cependant, cet algorithme converge lentement comme l'algorithme EM-ML pour données de Poisson, particulièrement lorsque des voxels doivent être mis à zéro. Ceci peut être vu à travers l'exemple de la contrainte inhérente de positivité de ces algorithmes. En effet, celle-ci impose un gradient négatif important pour la fonction auxiliaire lorsque la valeur du voxel considéré s'approche de 0. La contrainte de positivité est imposée par la forme avec laquelle nous avons ré-écrit  $c_{ij}(f_j) = c_{ij}\left(\frac{f_j}{f_j^{(k)}}\right)$  pour la majorer par des fonctions séparables en se servant de la convexité de  $c_i$ . En effet, la valeur de la dérivée seconde de  $c_{ij}$  en 0 est dans le cas de lois normales :

$$\lim_{l \rightarrow 0} \ddot{c}_{ij}(l) = w_i g_i h_{ij} \frac{l_i^{(k)}}{f_j^{(k)}} \quad (\text{C.2})$$

qui tend donc vers  $+\infty$  quand  $f_j^{(k)}$  tend vers 0.

Nous allons donc adopter une autre approche pour résoudre ce problème, en essayant de ne pas faire dépendre  $c_{ij}$  de l'inverse de  $f_j^{(k)}$ .

### Dérivation de fonctions séparables sans critères de positivité

L'astuce consiste à ré-écrire la fonction  $c_i$  différemment pour utiliser les propriétés de convexité, en introduisant une différence au lieu d'un rapport. Cette approche a été proposée par De Pierro

[De Piero, 1995] :

$$\begin{aligned}
 c_i(l_i^{(k)}) &= c_i \left( \sum_{j=1}^p \frac{h_{ij}}{\sum_{j'=1}^p h_{ij'}} \left[ \sum_{j'=1}^p h_{ij'} (f_j - f_j^{(k)}) + l_i^{(k)} \right] \right) \\
 &\leq \sum_{j=1}^p \frac{h_{ij}}{\sum_{j'=1}^p h_{ij'}} c_i \left( \sum_{j'=1}^p h_{ij'} (f_j - f_j^{(k)}) + l_i^{(k)} \right)
 \end{aligned} \tag{C.3}$$

D'où les fonctions auxiliaires paraboloides séparables :

$$c_{ij}(f_j) = \frac{h_{ij}}{\sum_{j'=1}^p h_{ij'}} c_i \left( \sum_{j'=1}^p h_{ij'} (f_j - f_j^{(k)}) + l_i^{(k)} \right) \tag{C.4}$$

Notons en particulier que dans ce cas

$$\lim_{l \rightarrow 0} \ddot{c}_{ij}(l) = w_i g_i \sum_{j'=1}^p h_{ij'} \tag{C.5}$$

ce qui illustre les bonnes propriétés de convergence proche de 0 et

$$\lim_{f_j \rightarrow 0} \sum_{i=1}^q \dot{c}_{ij}(f_j) = - \sum_{i=1}^q h_{ij} w_i (g_i - \sum_{j'=1}^p h_{ij'} (f_{j'}^{(k)} - f_j^{(k)})) \tag{C.6}$$

qui illustre que la dérivée peut être positive en 0 lorsque  $f_j^{(k)}$  est proche de 0 et donc que le minimum peut être négatif.

L'étape de minimisation va donc être associée à :

$$\begin{aligned}
 \sum_{i=1}^q \left\{ \frac{\partial c_{ij}}{\partial f_j} \right\}_{f_j=f_j^{(k+1)}} &= \sum_{i=1}^q \left\{ h_{ij} \dot{c}_i \left( \sum_{j'=1}^p h_{ij'} (f_j - f_j^{(k)}) + \sum_{j'=1}^p h_{ij'} f_{j'}^{(k)} \right) \right\}_{f_j=f_j^{(k+1)}} = 0 \\
 \sum_{i=1}^q h_{ij} w_i (g_i - \sum_{j'=1}^p h_{ij'} (f_j^{(k+1)} - f_j^{(k)}) - \sum_{j'=1}^p h_{ij'} f_{j'}^{(k)}) &= 0 \\
 f_j^{(k+1)} &= f_j^{(k)} + \frac{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i (g_i - \sum_{j'=1}^p h_{ij'} f_{j'}^{(k)})}{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i \sum_{j'=1}^p h_{ij'}}
 \end{aligned} \tag{C.7}$$

On peut finalement inclure à cet algorithme le critère de positivité :

$$f_j^{(k+1)} = \left[ f_j^{(k)} + \frac{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i (g_i - \sum_{j'=1}^p h_{ij'} f_{j'}^{(k)})}{\sum_{i=1}^q h_{ij} w_i \sum_{j'=1}^p h_{ij'}} \right]_+ \quad (\text{C.8})$$

où le symbole  $[ \cdot ]_+$  indique une mise à 0 des valeurs négatives à chaque itération.

# Annexe D

## Algorithme de Douglas-Rachford utilisé pour le débruitage MAP proposé

### Introduction

Cette annexe reprend le formalisme et les développements de l'article [Combettes et Pesquet, 2007], appliqués au cas de données suivant des lois de Poisson (ou modélisées par des lois gamma pour le débruitage d'images reconstruites) et avec les potentiels pour l'*a priori* utilisés dans cette thèse.

### Formulation MAP du problème abordé

L'objectif consiste à estimer un signal  $\bar{y}$  de  $\mathbb{R}^M$  à partir d'observations bruitées  $z \in \mathbb{R}^M$  ( $M = 64$  dans notre application). Pour cela, on suppose qu'on dispose éventuellement d'information *a priori* conduisant à ce que  $\bar{y}$  repose dans un sous-ensemble convexe fermé  $C$  de  $\mathbb{R}^M$  (par exemple via une contrainte de positivité). Par ailleurs, on suppose que l'on dispose d'une information *a priori* sur la distribution sur les coefficients  $\bar{x} = \{\bar{\xi}_k\}_{1 \leq k \leq K, K \geq M}$  de  $\bar{y}$  dans une trame. Ici, il s'agit d'une base d'ondelettes (*DR2* ou *DR3*, avec  $K = 64$ ), ou de l'union de deux bases d'ondelettes (*DRf* avec  $K = 128$ ), notée  $(e_k)_{1 \leq k \leq K}$  dans la suite.

Appelons l'opérateur qui associe au signal sa décomposée dans la base d'ondelettes  $F : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^K : y \mapsto (\langle y, e_k \rangle)_{1 \leq k \leq K}$ , et son adjoint  $F^* : \mathbb{R}^K \rightarrow \mathbb{R}^M : (\xi_k)_{1 \leq k \leq K} \mapsto \sum_{k=1}^K (\xi_k e_k)$ .

Notons que  $F^* \circ F = \nu Id$ , où  $\nu = 1$  pour *DR2* ou *DR3*, et  $\nu = 1/2$  pour *DRf* lorsqu'on choisit une répartition équivalente du signal dans *DR2* et *DR3* et que l'on veut utiliser les mêmes potentiels pour les coefficients d'ondelettes dans *DRf* que ceux dans *DR2* et *DR3*.

Sous les hypothèses suivantes données dans [Combettes et Pesquet, 2007] :

- i.  $\bar{x}$ ,  $\bar{y}$  et  $\bar{z}$  sont des réalisations de variables aléatoires  $\bar{X}$ ,  $\bar{Y}$  et  $\bar{Z}$
- ii. Lorsque les composantes  $\bar{Y}_m$  de  $\bar{Y}$  sont données, les composantes  $Z_m$  de  $Z$  sont des variables conditionnellement indépendantes de fonctions de masse (cas discret) ou den-

sités de probabilité absolument continue (cas continu)  $\mu_{Z_m|Y_m=\eta_m} \propto \exp(-\psi_m(\eta_m))$ , avec  $(\psi_m)_{1 \leq m \leq M}$  potentiels convexes, semi-continus inférieurement et non identiquement égaux à  $+\infty$ .

iii. Les composantes de  $\bar{X}$  sont indépendantes de densités  $\mu_{X_k|\xi_k} \propto \exp(-\phi_k(\xi_k))$ , avec  $(\phi_k)_{1 \leq k \leq K} = F(\bar{y})$ , avec  $(\phi_k)_{1 \leq k \leq K}$  potentiels convexes finis sur  $\mathbb{R}$ .

iv. la mesure de Lebesgue de  $(\text{dom}\psi_1 \times \cdots \times \text{dom}\psi_M) \cap C$  n'est pas égale à zéro (compatibilité entre la fonction d'attache aux données et les contraintes sur la solution)

nous sommes en présence du problème MAP :

$$\arg \min_{x \in \mathbb{R}^K} -\ln \mu_{\bar{X}|\bar{Y}}(x) - \ln \mu_{\bar{Z}|\bar{Y}=F^*x}(z) \quad (\text{D.1})$$

qui peut s'écrire

$$\arg \min_{x \in \mathbb{R}^K} f_1(x) + f_2(x) \quad (\text{D.2})$$

avec

$$f_1 : \mathbb{R}^K \rightarrow \mathbb{R} : x \mapsto \sum_{k=1}^K \phi_k(\xi_k) \quad (\text{D.3})$$

et

$$f_2 = \Psi \circ F^* + \iota_C \circ F^* \quad (\text{D.4})$$

$$\Psi : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R} : (\eta_m)_{1 \leq m \leq M} \mapsto \sum_{m=1}^M \psi_m(\eta_m)$$

$$\iota_C : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R} : y \mapsto \begin{cases} 0 & \text{si } y \in C \\ \infty & \text{sinon} \end{cases}$$

Notons que l'hypothèse d'indépendance supposée dans ii. et iii. permet d'obtenir des fonctions de coût séparables pour chaque composante de  $\Psi$  et  $f_1$ .

### Algorithme de Douglas-Rachford pour le problème considéré

L'algorithme de Douglas-Rachford suivant :

$$\begin{cases} x_{n+\frac{1}{2}} &= \text{prox}_{\gamma f_2} x_n \\ x_{n+1} &= x_n + \lambda_n \left( \text{prox}_{\gamma f_1} (2x_{n+\frac{1}{2}} - x_n) - x_{n+\frac{1}{2}} \right) \end{cases} \quad (\text{D.5})$$

avec  $\lambda_n \in ]0, 2[$  (ici choisi égal à 1) et  $\gamma \in ]0, +\infty[$ , converge alors vers la solution de ce problème MAP. La valeur de l'opérateur proximal de  $f$  en  $x$  apparaissant dans cette équation est défini par

$$\text{prox}_f x = \min_{x' \in \mathbb{R}^K} f(x') + \|x - x'\|^2$$

Il est alors nécessaire de calculer la valeur des opérateurs proximaux pour les potentiels considérés dans notre application, ce qui a été effectué en s'appuyant sur les résultats de [Chaux et al., 2007] et [Combettes et Pesquet, 2007].

### Opérateurs proximaux utilisés

L'une des propriétés des opérateurs proximaux conduit à ce que le calcul de l'opérateur proximal va pouvoir être effectué composante par composante ([Chaux et al., 2007], [Combettes et Pesquet, 2007]). Ainsi  $\text{prox}_{f_1} x = \sum_{k=1}^K (\text{prox}_{\phi_k} \xi_k) e_k$  et de même la composante  $m$  de  $(\text{prox}_{\Psi} \eta)$  est  $\text{prox}_{\psi_m} \eta_m$ .

### Débruitage des sinogrammes

*Fonction de coût  $f_2$  d'attache aux données*

Chaque échantillon temporel de la CAT pour un bin de sinogramme suit une loi de Poisson :

$$\mu_{Z_m|Y_m=\eta_m}(\zeta_m) = \frac{\eta_m^{\zeta_m}}{\zeta_m!} \exp(-\eta_m) \quad (\text{D.6})$$

avec  $\eta > 0$ . Notons que la loi de Poisson tenant compte de la contrainte de positivité, le sous-ensemble convexe  $C$  n'est pas ici utilisé à cet effet. Le potentiel  $\psi_m$  associé est

$$\psi_m(\eta_m) = \begin{cases} -\zeta_m \ln(\eta_m) + \eta_m & \text{si } \eta_m > 0 \\ \eta_m & \text{si } \eta_m = 0 \text{ et } \zeta_m = 0 \\ +\infty & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{D.7})$$

avec pour opérateur proximal [Combettes et Pesquet, 2007] :

$$\text{prox}_{\nu\gamma\psi_m} \eta_m = \frac{\eta_m - \nu\gamma + \sqrt{|\eta_m - \nu\gamma|^2 + 4\nu\gamma\zeta_m}}{2} \quad (\text{D.8})$$

Finalement le calcul de l'opérateur proximal de  $\gamma f_2$  peut être obtenu en utilisant la propriété [Combettes et Pesquet, 2007] pour  $F$  (vérifiant les conditions requises) :

$$\text{prox}_{\gamma f_2} = \text{prox}_{\gamma\Psi \circ F^*} = \text{Id} + \nu^{-1} F \circ (\text{prox}_{\nu\gamma\Psi} - \text{Id}) \circ F^* \quad (\text{D.9})$$

et en utilisant que la  $m$ -ième composante de  $\text{prox}_{\nu\gamma\Psi} \eta$  est  $\text{prox}_{\nu\gamma\psi_m} \eta_m$ .

*Fonction de coût  $f_1$  d'a priori*

Le calcul de  $\text{prox}_{\phi_k}$  et donc celui de  $\text{prox}_{\gamma f_1}$  est plus direct. Nous avons dans ce travail considéré deux cas :

- i. pour les coefficients d'ondelettes de bord ou pour les coefficients d'approximation, nous avons imposé les bornes de leur support
- ii. pour les coefficients d'ondelettes centraux, nous avons choisis des potentiels de type maximum d'entropie

$$\phi_k = \omega_k |\cdot - \mu_k| + \tau_k |\cdot - \mu_k|^2 + \kappa_k |\cdot - \mu_k|^{p_k} \quad (\text{D.10})$$

avec  $p_k \in \{4/3, 3/2, 3, 4\}$

Dans le premier cas, le potentiel associé à la composante  $k$  est la fonction indicatrice sur l'intervalle défini par les bornes  $\xi_{min}$  et  $\xi_{max}$  :

$$l_{[\xi_{min}, \xi_{max}]_k}(\xi_k) = \begin{cases} 0 & \text{si } \xi_{min} \leq \xi_k \leq \xi_{max} \\ \infty & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{D.11})$$

qui est le potentiel associé à une distribution uniforme, dont l'opérateur proximal est défini comme la projection sur ce segment [Chaux et al., 2007] :

$$\text{prox}_{l_{[\xi_{min}, \xi_{max}]_k}} \xi_k = \begin{cases} \xi_{min} & \text{si } \xi_k < \xi_{min} \\ \xi_k & \text{si } \xi_{min} \leq \xi_k \leq \xi_{max} \\ \xi_{max} & \text{si } \xi_k > \xi_{max} \end{cases} \quad (\text{D.12})$$

Dans le deuxième cas, l'opérateur proximal est défini par [Chaux et al., 2007] :

$$\text{prox}_{\phi_k} \xi_k = \mu_k + \text{signe}(\xi_k - \mu_k) \text{prox}_{\kappa \cdot |\cdot|^p / (2\tau + 1)} \left( \frac{1}{2\tau + 1} \max\{|\xi_k| - \mu_k - \omega, 0\} \right) \quad (\text{D.13})$$

sachant que l'opérateur proximal de la fonction  $\phi'(\xi) = \kappa' |\xi|^p$  est [Chaux et al., 2007] :

$$\text{prox}_{\phi'} \xi = \begin{cases} \xi + \frac{4\kappa'}{3 \cdot 2^{1/3}} ((\chi - \xi)^{1/3} - (\chi + \xi)^{1/3}) & \text{avec } \chi = \sqrt{\xi^2 + 256\kappa'^3/729}, \text{ si } p = 4/3 \\ \xi + 9\kappa'^2 \text{signe}(\xi) (1 - \sqrt{1 + 16|\xi|/(9\kappa'^2)})/8 & \text{si } p = 3/2 \\ \text{signe}(\xi) (\sqrt{1 + 12\kappa'|\xi|} - 1)/(6\kappa') & \text{si } p = 3 \\ \left( \frac{\chi + \xi}{8\kappa'} \right)^{1/3} - \left( \frac{\chi - \xi}{8\kappa'} \right)^{1/3} & \text{avec } \chi = \sqrt{\xi^2 + 1/(27\kappa')}, \text{ si } p = 4 \end{cases} \quad (\text{D.14})$$

Le calcul de  $\text{prox}_{\psi_k} \xi_k$  puis  $\text{prox}_{\gamma f_1} \xi$  peut alors être effectué.

### Débruitage des images

#### *Fonction de coût $f_2$ d'attache aux données*

Nous considérons cette fois-ci des potentiels associés à des distributions de type gamma :

$$\psi_m(\eta_m) = \begin{cases} -\kappa \ln(\eta_m - \mu_m) + \omega(\eta_m - \mu_m) & \text{si } \eta_m > \mu_m \\ +\infty & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{D.15})$$

avec  $\omega \in ]0, +\infty[$  et  $\kappa \in ]0, +\infty[$  ayant pour opérateur proximal [Chaux et al., 2007] :

$$\text{prox}_{\psi_m} \eta_m = \mu_m + \frac{\eta_m - \mu_m - \omega + \sqrt{(\eta_m - \omega - \mu_m)^2 + 4\kappa}}{2} \quad (\text{D.16})$$

Notons que dans cette approche la positivité de la solution n'est plus garantie par le choix du potentiel. Une contrainte de positivité sur chaque composante de la CAT a donc été ajoutée,

définissant ainsi le sous-ensemble convexe fermé  $C$ , de sorte que  $f_2 = \iota_C \circ F^* + \Psi \circ F^*$ . L'application de la propriété de l'équation (D.9) pour le débruitage des sinogrammes donne :

$$\text{prox}_{\gamma f_2} = \text{prox}_{\gamma(\Psi + \iota_C) \circ F^*} = \text{Id} + \nu^{-1} F \circ (\text{prox}_{\nu\gamma(\Psi + \iota_C)} - \text{Id}) \circ F^* \quad (\text{D.17})$$

Il est alors nécessaire d'utiliser une autre propriété des opérateurs proximaux, dont les conditions sont vérifiées dans ce cas (Proposition 12, [Combettes et Pesquet, 2007]) :

$$\text{prox}_{\iota_{C_m} + \psi_m} = P_{C_m} \circ \text{prox}_{\psi_m} \quad (\text{D.18})$$

avec  $P_{C_m}$  projection sur le convexe  $C_m$  (correspondant ici à la troncature des valeurs négatives).

*Fonction de coût  $f_1$  d'a priori*

Les fonctions de potentiel pour l'*a priori* sont les mêmes que dans l'approche sinogramme, il suffit donc de se reporter aux équations (D.12), (D.13) et (D.14) pour le calcul de la valeur de l'opérateur proximal correspondant.





# Bibliographie

- Ahn, S., Fessler, J. A., 2003. *Globally convergent image reconstruction for emission tomography using relaxed ordered subsets algorithms*. IEEE Trans. Med. Imag. 22 (5), 613–626.
- Alessio, A. M., Kinahan, P. E., Lewellen, T. K., 2006. *Modeling and incorporation of system response functions in 3-D whole body PET*. IEEE Trans. Med. Imag. 25 (7), 828–837.
- Alpert, N. M., Reilhac, A., Chio, T. C., Selesnick, I., 2006. *Optimization of dynamic measurement of receptor kinetics by wavelet denoising*. Neuroimage 30 (2), 444–451.
- Anderson, C. D., 1933. *The positive electron*. Phys. Rev. 43 (6), 491–494.
- Anscombe, F. J., 1948. *The transformation of poisson, binomial and negative-binomial data*. Biometrika 35, 246–254.
- Association, N. M., 1994. *NEMA standards publication NU 2-1994*. Tech. rep., Washington, DC : National Electrical Manufacturers Association.
- Association, N. M., 2001. *NEMA standards publication NU 2-2001*. Tech. rep., Washington, DC : National Electrical Manufacturers Association.
- Badawi, R. D., Ferreira, N. C., Kohlmyer, S. G., Dahlbom, M., Marsden, P. K., Lewellen, T. K., 2000. *A comparison of normalization effects on three whole-body cylindrical 3d pet systems*. Phys. Med. Biol. 45 (11), 3253–3266.
- Badawi, R. D., Marsden, P. K., 1999. *Developments in component-based normalization for 3D PET*. Phys. Med. Biol. 44 (2), 571–594.
- Bai, B., Li, Q., Holdsworth, C. H., Asma, E., Tai, Y. C., Chatziioannou, A., Leahy, R. M., 2002. *Model-based normalization for iterative 3D PET image reconstruction*. Phys. Med. Biol. 47 (15), 2773–2784.
- Bailey, D., Karp, J. S., Surti, S., 2003. *Physics and Instrumentation in PET*. Springer, Ch. 1, pp. 41–67.
- Barker, W., Liow, J.-S., Rodriguez, M., Thada, S., Iano-Fletcher, A., Lenox, M., Michel, C., Johnson, C., Carson, R., 2004. *Randoms estimation for list-mode reconstruction for the ECAT HRRT*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 6, 3510–3513.
- Baron, J. C., Bousser, M. G., Comar, D., Soussaline, F., Castaigne, P., 1981a. *Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo. potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders*. Eur. Neurol. 20 (3), 273–284.
- Baron, J. C., Bousser, M. G., Rey, A., Guillard, A., Comar, D., Castaigne, P., 1981b. *Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15O positron emission tomography*. Stroke 12 (4), 454–459.
- Baron, J. C., Comar, D., Zarifian, E., Agid, Y., Crouzel, C., Loo, H., Deniker, P., Kellershohn, C., 1985a. *Dopaminergic receptor sites in human brain : Positron emission tomography*. Neurology 35 (1), 16–24.
- Baron, J. C., Samson, Y., Comar, D., Crouzel, C., Deniker, P., Agid, Y., 1985b. *Etude in vivo des ré-*

- cepteurs sérotoninergiques centraux chez l'homme par tomographie à positons.* Rev. Neurol. (Paris) 141 (8-9), 537–545.
- Barrett, H. H., Myers, K. J., 2004. *Foundations of Image Science.* John Wiley & Sons, Inc.
- Barrett, H. H., White, T., Parra, L. C., 1997. *List-mode likelihood.* J. Opt. Soc. Am. A. Opt. Image Sci. Vis. 14 (11), 2914–2923.
- Barrett, H. H., Wilson, D. W., Tsui, B. M. W., 1994. *Noise properties of the EM algorithm. i. theory.* Phys. Med. Biol. 39 (5), 833–846.
- Bartzakos, P., Thompson, C., 1991. *A depth-encoded pet detector.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 38, 732–738.
- Basser, P. J., Mattiello, J., LeBihan, D., 1994. *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging.* Biophys. J. 66 (1), 259–267.
- Bataille, F., 2007. *Evaluation d'une méthode de restitution de contraste basée sur le guidage anatomique de la reconstruction des images cérébrales en tomographie par émission de positons.* Ph.D. thesis, Thèse de Doctorat ès Sciences, Université Paris-Sud.
- Bataille, F., Bataille, F., Comtat, C., Jan, S., Sureau, F. C., Trebossen, R., 2007. *Brain PET partial-volume compensation using blurred anatomical labels.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 54 (5), 1606–1615.
- Battle, G., 1987. *A block spin construction of ondelettes. Part I : Lemarié functions.* Commun. Math. Phys. 110, 601–615.
- Belliveau, J. W., Kennedy, D. N., McKinsty, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., Vevea, J. M., Brady, T. J., Rosen, B. R., 1991. *Functional Mapping of the Human Visual Cortex by Magnetic Resonance Imaging.* Science 254, 716–719.
- Bendriem, B., de Dreuille, O., 1998. *Positron detection : principles and instrumentation.* RBM-Revue Europeenne de Technologie Biomedicale 20 (7), 114–122, keywords : emission ; detection ; coincidence ; transmission.
- Bera, A., Jarque, C., 1981. *Efficient tests for normality, heteoskedasticity and serial independence of regression residuals : Montecarlo evidence.* Economics Letter 7, 313–318.
- Bergstrom, M., Eriksson, L., Bohm, C., Blomqvist, G., Greitz, T., Litton, J., Widen, L., 1982. *A procedure for calibrating and correcting data to achieve accurate quantitative values in positron emission tomography.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 29 (1), 555–557.
- Beringer, R., Montgomery, C. G., 1942. *The angular distribution of positron annihilation radiation.* Phys. Rev. 61 (5-6), 222–224.
- Bernardo, J., Smith, A. F., 2000. *Bayesian theory.* John Wiley and sons, LTD.
- Berr, C., Wancata, J., Ritchie, K., 2005. *Prevalence of dementia in the elderly in Europe.* Eur. Neuropsychopharmacol. 15 (4), 463–471.
- Bloch, F., Hansen, W., Packard, M., 1946. *Nuclear induction.* Phys. Rev. 69 (3-4), 127.
- Bowsher, J., Johnson, V., Turkington, T., Jaszczak, R., Floyd, Jr., C., Coleman, R., 1996. *Bayesian reconstruction and use of anatomical a priori information for emission tomography.* IEEE Trans. Med. Imag. 15 (5), 673–686.
- Bracewell, R. N., Riddle, A. C., 1967. *Inversion of fan-beam scans in radio astronomy.* The Astrophysical Journal 150, 427–434.
- Brix, G., Zaers, J., Adam, L. E., Bellemann, M. E., Ostertag, H., Trojan, H., Haberkorn, U., Doll, J., Oberdorfer, F., Lorenz, W. J., 1997. *Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol. national electrical manufacturers association.* J. Nucl. Med. 38 (10), 1614–1623.
- Brooks, R. A., Di Chiro, G., 1976. *Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging.* Phys. Med. Biol. 21 (5), 689–732.

- Brownell, G. L., Sweet, W. H., 1953. *Localization of brain tumors with positron emitters*. Nucleonics 11, 40–45.
- Buchert, R., Bohuslavizki, K. H., Fricke, H., Mester, J., Clausen, M., 2000. *Performance evaluation of pet scanners : testing of geometric arc correction by off-centre uniformity measurement*. Eur J Nucl Med 27 (1), 83–90.
- Buonocore, M. H., Brody, W. R., Macovski, A., 1981. *A natural pixel decomposition for two-dimensional image reconstruction*. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-28 (2), 69–78.
- Burnham, C. A., Brownell, G. L., 1972. *A multi-crystal positron camera*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 19 (3), 201–205.
- Byars, L. G., Sibomana, M., Burbar, Z., Jones, J., Panin, V., Barker, W. C., Liow, J.-S., Carson, R. E., Michel, C., 2005. *Variance reduction on randoms from coincidence histograms for the HRRT*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 5, 2622–2626.
- Byrne, C. L., 1993. *Iterative image reconstruction algorithms based on cross-entropy minimization*. IEEE Trans. Imag. Proc. 2, 96–103.
- Byrne, C. L., 1996. *Block-iterative methods for image reconstruction from projections*. IEEE Trans. Image Process. 5 (5), 792–794.
- Carr, H. Y., Purcell, E. M., 1954. *Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments*. Phys. Rev. 94 (3), 630–638.
- Casey, M. E., Nutt, R., 1986. *A multicrystal two-dimensional BGO detector system for positron emission tomography*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 33, 460–463.
- Cepeda, C., Menini, C., Naquet, R., Mestelan, G., Crouzel, C., Comar, D., 1982. *Positron emission tomography in a case of experimental focal epilepsy in the baboon*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 54 (1), 87–90.
- Chaux, C., Combettes, P. L., Pesquet, J.-C., Wajs, V. R., 2007. *A variational formulation for frame-based inverse problems*. Inverse Problems 23, 1495–1518.
- Chen, M., Michel, C., Panin, V. Y., Burbar, Z., Lenox, M., Casey, M. E., 2004. *Statistical normalization of 3D panel PET detector*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 5, 2868–2871.
- Chesler, D. A., 1972. *Positron tomography and three dimensional reconstruction techniques*. Dans : Proc. Symp. Radionuclide Tomograph. pp. 176–183.
- Cho, Z., Chan, J., Eriksson, L., Singh, M., Graham, S., MacDonald, N., Yano, Y., 1975. *Positron ranges obtained from biomedical important positron-emitting radionuclides*. J. Nucl. Med. 16, 1174–1176.
- Choi, Y., Koo, J.-Y., Lee, N.-Y., 2001. *Image reconstruction using the wavelet transform for positron emission tomography*. IEEE Trans. Med. Imag. 11, 1188–1193.
- Coakley, K. J., Llacer, J., 1991. *Use of cross-validation as a stopping rule in emission tomography image reconstruction*. Dans : Schneider, R. H. (Ed.), Proceedings of SPIE, Medical Imaging V : Image Physics. Vol. 1443. pp. 226–233.
- Coifman, R., Donoho, D. L., 1995. *Lecture Notes in Statistics : Wavelets and Statistics*. New York : Springer-Verlag, Ch. Translation invariant de-noising, pp. 125–150.
- Coifman, R. R., Wickerhauser, M. V., 1992. *Entropy-based algorithms for best basis selection*. IEEE Trans. Inf. Theory 38, 713–718.
- Colombino, P., Fiscella, B., Trossi, L., 1965. *Study of positronium in water and ice from 22 to -144C by annihilation quanta measurements*. Nuovo Cimento 10, 707–723.
- Colsher, J. G., 1977. *Iterative three-dimensional image reconstruction from tomographic projections*. Comput. Graphics Image Process. 6, 513–537.

- Colsher, J. G., 1980. *Fully three-dimensional positron emission tomography*. Phys. Med. Biol. 25 (1), 103–115.
- Comar, D., Maziere, M., Cepeda, C., Godot, J. M., Menini, C., Naquet, R., 1981. *The kinetics and displacement of [11C]-flunitrazepam in the brain of the living baboon*. Eur. J. Pharmacol. 75 (1), 21–26.
- Comar, D., Zarifian, E., Verhas, M., Soussaline, F., Maziere, M., Berger, G., Loo, H., Cuche, H., Keller-shohn, C., Deniker, P., 1979. *Brain distribution and kinetics of 11C-chlorpromazine in schizophrenics : positron emission tomography studies*. Psychiatry Res. 1 (1), 23–29.
- Combettes, P., Pesquet, J.-C., 2007. *A Douglas-Rachford splitting approach to nonsmooth convex variational signal recovery*. IEEE J. Sel. Topics Sign. Proc. 1, 564–574.
- Comtat, C., Bataille, F., Michel, C., Jones, J., Sibomana, M., Janeiro, L., Trebossen, R., 2004. *OSEM-3D reconstruction strategies for the ECAT HRRT*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 6, 3492–3496.
- Cormack, A. M., 1963. *Representation of a function by its line integrals with some radiological application*. J. App. Phys. 34, 2722–2727.
- Crouse, M., Nowak, R., Baraniuk, R., 1997. *Wavelet-based statistical signal processing using hidden markov models*. IEEE Trans. on Sign. Proc. 46, 886–902.
- Cselényi, Z., Olsson, H., Farde, L., Gulyás, B., 2002. *Wavelet-aided parametric mapping of cerebral dopamine d2 receptors using the high affinity PET radioligand [11C]FLB 457*. Neuroimage 17 (1), 47–60.
- Damadian, R., 1971. *Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance*. Science 171 (3976), 1151–1153.
- Daube-Witherspoon, M. E., Muehllehner, G., 1986. *An iterative image space reconstruction algorithm suitable for volume ECT*. IEEE Trans. Med. Imag. 5 (2), 61–66.
- Daube-Witherspoon, M. E., Muehllehner, G., 1987. *Treatment of axial data in three-dimensional PET*. J. Nucl. Med. 28 (11), 1717–1724.
- Daubechies, I., 1992. *Ten Lectures on Wavelets*. SIAM.
- Daubechies, I., Defrise, M., De Mol, C., 2004. *An iterative thresholding algorithm for linear inverse problems with a sparsity constraint*. omm. on Pure and Applied Math. 57, 1413–1457.
- de Hevesy, G., 1923. *The absorption and translocation of lead by plants*. Biochem. J. 17, 439–445.
- de Jong, H., Knoess, C., Lammertsma, A., Lenox, M., Vollmar, S., Casey, M., Wienhard, K., Heiss, W.-D., Boellaard, R., 2004. *Performance characteristics of the high resolution research tomograph comparison of three prototypes*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 6, 3437–3439.
- de Jong, H. W. A. M., van Velden, F. H. P., Kloet, R. W., Buijs, F. L., Boellaard, R., Lammertsma, A. A., 2007. *Performance evaluation of the ECAT HRRT : an LSO-LYSO double layer high resolution, high sensitivity scanner*. Phys. Med. Biol. 52 (5), 1505–1526.
- De Pierro, A., 1993. *On the relation between the ISRA and the EM algorithm for positron emission tomography*. IEEE Trans. Med. Imag. 12 (2), 328–333.
- De Pierro, A. R., 1995. *A modified expectation maximization algorithm for penalized likelihood estimation in emission tomography*. IEEE Trans. Med. Imag. 14 (1), 132–137.
- Defrise, M., Clack, R., Townsend, D., 1993. *Solution to the three-dimensional image reconstruction problem from two-dimensional parallel projections*. J. Opt. Soc. Am. A 10 (5), 869.
- Defrise, M., Kinahan, P. E., Townsend, D. W., Michel, C., Sibomana, M., Newport, D. F., 1997. *Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data*. IEEE Trans. Med. Imag. 16 (2), 145–158.
- Defrise, M., Townsend, D. W., Clack, R., 1989. *Three-dimensional image reconstruction from complete projections*. Phys. Med. Biol. 34 (5), 573–587.

- Defrise, M., Townsend, D. W., Deconinck, F., 1990. *Statistical noise in three-dimensional positron tomography*. Phys. Med. Biol. 35 (1), 131–138.
- Delforge, J., Pappata, S., Millet, P., Samson, Y., Bendriem, B., Jobert, A., Crouzel, C., Syrota, A., 1995. *Quantification of benzodiazepine receptors in human brain using PET, [<sup>11</sup>C]-flumazenil, and a single-experiment protocol*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 15 (2), 284–300.
- Delforge, J., Spelle, L., Bendriem, B., Samson, Y., Bottlaender, M., Papageorgiou, S., Syrota, A., 1996. *Quantitation of benzodiazepine receptors in human brain using the partial saturation method*. J. Nucl. Med. 37 (1), 5–11.
- Dempster, A. P., Laird, N. M., Rubin, D. B., 1977. *Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm*. J. of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological) 39 (1), 1–38.
- Derenzo, S. E., 1979. *Precision measurement of annihilation point spread distributions for medically important positron emitters*. Dans : Proceedings of the V international conference on positron annihilation. pp. 819–823.
- Derenzo, S. E., 1980. *Method for Optimizing Side Shielding in Positron-Emission Tomographs and for Comparing Detector Materials*. J. Nucl. Med. 21 (10), 971–977.
- Derenzo, S. E., Budinger, T. F., Cahoon, J. L., Huesman, R. H., Jackson, H. G., 1977. *High resolution computed tomography of positron emitters*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 24 (1), 544–558.
- Derenzo, S. E., Zaklad, H., Budinger, T. F., 1975. *Analytical Study of a High-Resolution Positron Ring Detector System for Transaxial Reconstruction Tomography*. J. Nucl. Med. 16 (12), 1166–1173.
- Derlon, J. M., Bourdet, C., Bustany, P., Chatel, M., Theron, J., Darcel, F., Syrota, A., 1989. *[<sup>11</sup>C]L-methionine uptake in gliomas*. Neurosurgery 25 (5), 720–728.
- Dirac, P., 1931. *Quantised singularities in the electromagnetic field*. Proc. R. Soc. London, Ser. A 133, 60–72.
- Dollery, C. T., West, J. B., 1960. *Metabolism of oxygen-15*. Nature 187, 1121.
- Donoho, D. L., 1993. *Unconditional bases are optimal bases for data compression and for statistical estimation*. Applied and Computational Harmonic Analysis 1 (1), 100–115.
- Donoho, D. L., Johnstone, I. M., 1994. *Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage*. Biometrika 81 (3), 425–455.
- Donoho, D. L., Johnstone, I. M., 1995. *Adapting to unknown smoothness via wavelet shrinkage*. J. Amer. Stat. Assoc. 90, 1200–1224.
- Dunn, R. T., Willis, M. W., Benson, B. E., Repella, J. D., Kimbrell, T. A., Ketter, T. A., Speer, A. M., Osuch, E. A., Post, R. M., 2005. *Preliminary findings of uncoupling of flow and metabolism in unipolar compared with bipolar affective illness and normal controls*. Psychiatry Res 140 (2), 181–198.
- Dyson, N. A., 1960. *The annihilation coincidence method of localizing positron-emitting isotopes, and a comparison with parallel counting*. Phys. Med. Biol. 4 (4), 376–390.
- Edholm, P. R., M., L. R., Lindholm, B., 1986. *Novel properties of the fourier decomposition of the sinogram*. Int. Workshop on Physics and Engineering of Computerized Multidimensional Imaging and Processing, IEEE SPIE Proc. 671, 8–18.
- El Fakhri, G., Santos, P. A., Badawi, R. D., Holdsworth, C. H., Van Den Abbeele, A. D., Kijewski, M. F., 2007. *Impact of acquisition geometry, image processing, and patient size on lesion detection in whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET*. J. Nucl. Med. 48 (12), 1951–1960.
- Eriksson, L., Wienhard, K., Eriksson, M., Casey, M. E., Knoess, C., Bruckbauer, T., Hamill, J., Schmand, M., Gremillion, T., Lenox, M., Conti, M., Bendriem, B., Heiss, W. D., Nutt, R., 2002. *The ECAT HRRT : NEMA NEC evaluation of the HRRT system, the new high-resolution research tomograph*.

- IEEE Trans. Nucl. Sci. 49, 2085–2088.
- Ezzeddine, M. A., Lev, M. H., McDonald, C. T., Rordorf, G., Oliveira-Filho, J., Aksoy, F. G., Farkas, J., Segal, A. Z., Schwamm, L. H., Gonzalez, R. G., Koroshetz, W. J., 2002. *CT angiography with whole brain perfused blood volume imaging : Added clinical value in the assessment of acute stroke*. Stroke 33 (4), 959–966.
- Feldkamp, L. A., Davis, L. C., Kress, J. W., 1984. *Practical cone-beam algorithm*. J. Opt. Soc. Am. A 1 (6), 612–619.
- Fessler, J., Hero, A., 1994. *Space-alternating generalized expectation-maximization algorithm*. IEEE Trans. Signal Proc. 42 (10), 2664–2677.
- Fessler, J., Rogers, W., 1996. *Spatial resolution properties of penalized-likelihood image reconstruction : space-invariant tomographs*. IEEE Trans. Image Process. 5 (9), 1346–1358.
- Frese, T., Bouman, C., Sauer, K., 2002. *Adaptive wavelet graph model for bayesian tomographic reconstruction*. IEEE Trans. Imag. Proc. 11, 756–770, iIEEE Trans. on Image Processing, in review 2001.
- Frigo, M., Johnson, S. G., 2005. *The design and implementation of FFTW3*. Proc. IEEE 93, 216–231.
- Fryzlewicz, P., Nason, G. P., 2004. *a Haar-Fisz algorithm for poisson intensity estimation*. J. Comp. Graph. Stat. 13, 621–638.
- Gabillard, R., 1951. *Mesure du temps de relaxation T2 en présence d'une inhomogénéité de champ magnétique supérieur à la largeur de raie*. Dans : Comptes Rendus Hebdomadaires de l'Académie des Sciences. pp. 1551–1553.
- Garroway, A., Grannell, P., Mansfield, P., 1974. *Image formation in NMR by a selective irradiative process*. J. of Physics C Solid State Physics 7, L457–L462.
- Gordon, R., Bender, R., Herman, G. T., 1970. *Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography*. J. Theor. Biol. 29 (3), 471–481.
- Grangeat, P., 1991. *Mathematical methods in tomography*. Berlin, Springer, Ch. vol. 1497, pp. 66–97.
- Grangeat, P. (Ed.), 2002. *La tomographie. Fondements mathématiques, imagerie microscopique et imagerie industrielle*. Hermès Science Publications.
- Grenander, U., 1981. *Abstract inference*. John Wiley & Sons, Inc.
- Gunn, R. N., Lammertsma, A. A., Hume, S. P., Cunningham, V. J., 1997. *Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model*. Neuroimage 6 (4), 279–287.
- Haacke, E., Brown, R., Thompson, M., Venkatesan, R., 1999. *Magnetic Resonance Imaging. Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & sons, Ch. 4, p. 54.
- Hadamard, J., 1902. *Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique*. Dans : Princeton University Bulletin. pp. 49–52.
- Hahn, E. L., 1950. *Spin echoes*. Phys. Rev. 80 (4), 580–594.
- Hebert, T., Leahy, R., 1989. *A generalized EM algorithm for 3-D bayesian reconstruction from poisson data using gibbs priors*. IEEE Trans. Med. Imag. 8 (2), 194–202.
- Herholtz, K., 1988. *Non-stationary spatial filtering and accelerated curve fitting for parametric imaging with dynamic PET*. Eur. J. Nucl. Med. 14, 477–484.
- Herman, G. T., Meyer, L. B., 1993. *Algebraic reconstruction techniques can be made computationally efficient*. IEEE Trans. Med. Imag. 12 (3), 600–609.
- Hoffman, E. J., Huang, S. C., Phelps, M. E., 1979. *Quantitation in positron emission computed tomography : 1. effect of object size*. J. Comput. Assist. Tomogr. 3 (3), 299–308.
- Hoh, C. K., 2007. *Clinical use of FDG PET*. Nucl. Med. Biol. 34 (7), 737–742.

- Hounsfield, G. N., 1973. *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. description of system.* Br. J. Radiol. 46 (552), 1016–1022.
- Hudson, H., Larkin, R., 1994. *Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data.* IEEE Trans. Med. Imag. 13 (4), 601–609.
- Huesman, R., Salmeron, E., Baker, J., 1989. *Compensation for crystal penetration in high resolution positron tomography.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 36 (1), 1100–1107.
- Iannetti, G. D., Wise, R. G., 2007. *Bold functional mri in disease and pharmacological studies : room for improvement ?* Magn. Reson. Imaging 25 (6), 978–988.
- ICRU, 1989. *Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement.* ICRU Report 44.
- Ido, T., Wan, C., Casella, V., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Reivich, M., Kuhl, D., 1978. *Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. F-18 labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and C-14 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose.* J. Labeled Compounds and Radiopharm. 14, 175–184.
- INSERM, 2007a. *Expertise collective, Maladie d'Alzheimer, Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux,* 363–378.
- INSERM, 2007b. *Expertise collective, Maladie d'Alzheimer, Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux,* 501–580.
- Jackson, J., Meyer, C., Nishimura, D., Macovski, A., 1991. *Selection of a convolution function for fourier inversion using gridding.* IEEE Trans. Med. Imag. 10 (3), 473–478.
- Jagust, W., 2004. *Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease.* NeuroRx 1 (2), 206–212.
- Jagust, W. J., 1994. *Functional imaging in dementia : an overview.* J. Clin. Psychiatry 55 Suppl, 5–11.
- James, F., Winkler, M., 2004. <http://www.cern.ch/minuit>. Tech. rep., CERN.
- Johnson, C., Yuchen, Y., Carson, R. E., Martino, R. L., Daube-Witherspoon, M. E., 1995. *A system for 3D reconstruction of retracted-septa PET data using the EM algorithm.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 42, 1223–1227.
- Joliot, F., 1933. *Preuve expérimentale de l'annihilation des électrons positifs.* Dans : Comptes Rendus Hebdomadaires de l'Académie des Sciences. pp. 1622–1625.
- Jones, J., Jones, W., Kehren, F., Newport, D., Reed, J., Lenox, M., Baker, K., Byars, L., Michel, C., Casey, M., 2003. *SPMD cluster-based parallel 3D OSEM.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 50 (5), 1498–1502.
- Jones, T., Bailey, D., 2003. *Historical Development of Functional In Vivo Studies Using Positron-emitting Tracers.* Springer, Ch. 1, pp. 3–40.
- Jones, T., Chesler, D., Ter-Pogossian, M., 1976. *The continuous inhalation of oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man.* Br. J. Radiol. 49 (580), 339–343.
- Joseph, P. M., 1982. *An improved algorithm for reprojecting rays through pixel images.* IEEE Trans. Med. Imag. 1 (3), 192–196.
- Jucaite, A., Odano, I., Olsson, H., Pauli, S., Halldin, C., Farde, L., 2006. *Quantitative analyses of regional [<sup>11</sup>C]-PE2I binding to the dopamine transporter in the human brain : a PET study.* Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 33 (6), 657–668.
- Just, M., Thelen, M., 1988. *Tissue characterization with T1, T2, and proton density values : results in 160 patients with brain tumors.* Radiology 169 (3), 779–785.
- Juweid, M. E., Cheson, B. D., 2006. *Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy.* N. Engl. J. Med. 354 (5), 496–507.
- Kalender, W., 2000. *Computed Tomography : Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications.* Wiley & Sons : New York.



- Kalender, W. A., 2006. *X-ray computed tomography*. Phys. Med. Biol. 51 (13), R29–R43.
- Kamasak, M. E., Bouman, C. A., Morris, E. D., Sauer, K., 2005. *Direct reconstruction of kinetic parameter images from dynamic pet data*. IEEE Trans. Med. Imaging 24 (5), 636–650.
- Kao, C.-M., Yap, J., Mukherjee, J., Wernick, M., 1997. *Image reconstruction for dynamic PET based on low-order approximation and restoration of the sinogram*. IEEE Trans. Med. Imag. 16 (6), 738–749.
- Katsevich, A., 2001. *An inversion algorithm for spiral CT*. Dans : Proc. Int. Conf. on Sampling Theory and Applications, ed A I Zayed. pp. 261–265.
- Khalidov, I., Unser, M., 2006. *From differential equations to the construction of new wavelet-like bases*. IEEE Trans. on Sign. Proc. 54, 1256–1267.
- Kinahan, P. E., Rogers, J. G., 1989. *Analytic 3D image reconstruction using all detected events*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 36, 964–968.
- Glück, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., feng Huang, G., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A., Långström, B., 2004. *Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B*. Ann. Neurol. 55 (3), 306–319.
- Knoess, C., Rist, J., Michel, C., Burbar, Z., Eriksson, L., Panin, V., Byars, L., Lenox, M., Wienhard, K., Heiss, W.-D., Nutt, R., 2003. *Evaluation of single photon transmission for the HRRT*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 3, 1936–1940.
- Kumar, A., Welti, D., Ernst, R. R., 1975. *NMR Fourier zeugmatography*. J. Magn. Reson. 18, 69–83.
- Legendijk, R., Biemond, J., Boekee, D., 1988. *Regularized iterative image restoration with ringing reduction*. IEEE Trans. Acoust., Speech, Signal Process. 36 (12), 1874–1888.
- Lammertsma, A. A., Hume, S. P., 1996. *Simplified reference tissue model for PET receptor studies*. Neuroimage 4 (3 Pt 1), 153–158.
- Landweber, L., 1951. *An iteration formula for Fredholm integral equations of the first kind*. Amer. J. Math. 73, 615–624.
- Lange, K., Carson, R., 1984. *EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography*. J. Comput. Assist. Tomogr. 8, 306–16.
- Lartzien, C., Kinahan, P. E., Comtat, C., 2004. *A lesion detection observer study comparing 2-dimensional versus fully 3-dimensional whole-body PET imaging protocols*. J. Nucl. Med. 45 (4), 714–723.
- Lauterbur, P., 1973. *Image formation by induced local interactions : Examples employins nuclear magnetic resonance*. Nature 242, 190–191.
- Lazaro, D., Bitar, Z. E., Breton, V., Hill, D., Buvat, I., 2005. *Fully 3D monte carlo reconstruction in SPECT : a feasibility study*. Physics in Medicine and Biology 50 (16), 3739–3754.
- Leroy, C., Comtat, C., Trébossen, R., Syrota, A., Martinot, J. L., Ribeiro, M. J., 2007. *Assessment of <sup>11</sup>c-pe2i binding to the neuronal dopamine transporter in humans with the high-spatial-resolution pet scanner HRRT*. J. Nucl. Med. 48, 538–546.
- Levin, C. S., Hoffman, E. J., 1999. *Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution*. Phys. Med. Biol. 44 (3), 781–799.
- Lewitt, R. M., 1992. *Alternatives to voxels for image representation in iterative reconstruction algorithms*. Phys. Med. Biol. 37 (3), 705–716.
- Lu, H., Nagae-Poetscher, L. M., Golay, X., Lin, D., Pomper, M., van Zijl, P. C. M., 2005. *Routine clinical brain MRI sequences for use at 3.0 tesla*. J. Magn. Reson. Imaging 22 (1), 13–22.
- Lucy, L. B., 1974. *An iterative technique for the rectification of observed distributions*. Astron. J. 79,

- 745–754.
- MacDonald, L. R., Dahlbom, M., 1998. *Parallax correction in PET using depth of interaction information*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 45, 2232–2237.
- Mallat, S. G., 1989. *A theory for multiresolution signal decomposition : The wavelet representation*. IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. 11 (7), 674–693.
- Mangin, J. F., Rivière, D., Cachia, A., Duchesnay, E., Cointepas, Y., Papadopoulos-Orfanos, D., Collins, D. L., Régis, J., 2004. *Object-based morphometry of the cerebral cortex*. IEEE Trans. Med. Imag. 23, 968–982.
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., Rauch, S. L., 2000. *Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance*. Biol. Psychiatry 48 (2), 99–109.
- Matej, S., Herman, G. T., Narayan, T. K., Furuie, S. S., Lewitt, R. M., Kinahan, P. E., 1994. *Evaluation of task-oriented performance of several fully 3D PET reconstruction algorithms*. Phys. Med. Biol. 39 (3), 355–367.
- Matthews, J., Bailey, D., Price, P., Cunningham, V., 1997. *The direct calculation of parametric images from dynamic PET data using maximum-likelihood iterative reconstruction*. Phys. Med. Biol. 42 (6), 1155–1173.
- Matthews, P. M., Honey, G. D., Bullmore, E. T., 2006. *Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice*. Nat. Rev. Neurosci. 7 (9), 732–744.
- Mawlawi, O., Martinez, D., Slifstein, M., Broft, A., Chatterjee, R., Hwang, D. R., Huang, Y., Simpson, N., Ngo, K., Heertum, R. V., Laruelle, M., 2001. *Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography : I. accuracy and precision of D(2) receptor parameter measurements in ventral striatum*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 21 (9), 1034–1057.
- Mazoyer, B., Trébossen, R., Deutch, R., Casey, M., Blohm, K., 1991. *Physical characteristics of the ECAT 953B/31 : a new high resolution brain positron tomograph*. IEEE Trans. Med. Imag. 10, 499–504.
- Meikle, S. R., Matthews, J. C., Cunningham, V. J., Bailey, D. L., Livieratos, L., Jones, T., Price, P., 1998. *Parametric image reconstruction using spectral analysis of PET projection data*. Phys. Med. Biol. 43 (3), 651–666.
- Melcher, C., Schweitzer, J., 1992. *Cerium-doped lutetium oxyorthosilicate : a fast, efficient new scintillator*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 39 (4), 502–505.
- Meltzer, C. C., Smith, G., DeKosky, S. T., Pollock, B. G., Mathis, C. A., Moore, R. Y., Kupfer, D. J., Reynolds, C. F., 1998. *Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease : the emerging role of functional imaging*. Neuropsychopharmacology 18 (6), 407–430.
- Metting, Z., Rödiger, L. A., Keyser, J. D., van der Naalt, J., 2007. *Structural and functional neuroimaging in mild-to-moderate head injury*. Lancet Neurol. 6 (8), 699–710.
- Michel, C., Liu, X., Sanabria, S., Lonneux, M., Sibomana, M., Bol, A., Comtat, C., Kinahan, P. E., Townsend, D. W., Defrise, M., 1999. *Weighted schemes applied to 3D-OSEM reconstruction in PET*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 3, 1152–1157.
- Mikulis, D. J., Roberts, T. P. L., 2007. *Neuro MR : protocols*. J. Magn. Reson. Imaging 26 (4), 838–847.
- Millet, P., Ibáñez, V., Delforge, J., Pappata, S., Guimón, J., 2000. *Wavelet analysis of dynamic PET data : application to the parametric imaging of benzodiazepine receptor concentration*. Neuroimage 11 (5 Pt 1), 458–472.
- Moore, S., El Fakhri, G., Badawi, R., Van den Abbeele, A., Zimmerman, R., 2000. *Relative lesion detec-*

- tability in 3D vs. 2D dedicated multi-ring PET.* IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 3, 17/18–17/22.
- Moses, W. W., Derenzo, S. E., 1990. *Effect of depth of interaction measurement resolution on radial elongation in PET.* J. Nucl. Med. 31, 749.
- Moses, W. W., Derenzo, S. E., 1993. *Empirical observation of resolution degradation in positron emission tomographs utilizing block detectors.* J. Nucl. Med. 34, 101P.
- Mumcuoglu, E., Leahy, R., Cherry, S., Hoffman, E., 1996a. *Accurate geometric and physical response modelling for statistical image reconstruction in high resolution pet.* Dans : IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record. Vol. 3. pp. 1569–1573.
- Mumcuoglu, E., Leahy, R. M., Cherry, S., 1996b. *Bayesian reconstruction of PET images : methodology and performance analysis.* Phys. Med. Biol. 31, 1777–1807.
- Natterer, F., 1986. *Mathematics of Computerized Tomography.* Wiley, New York.
- Nguyen, M. K., Truong, T. T., 2002. *On an integral transform and its inverse in nuclear imaging.* Inverse Problems 18 (1), 265–277.
- Nichols, T. E., Qi, J., Asma, E., Leahy, R. M., 2002. *Spatiotemporal reconstruction of list-mode PET data.* IEEE Trans. Med. Imaging 21 (4), 396–404.
- Noo, F., Defrise, M., Clackdoyle, R., 1999. *Single-slice rebinning method for helical cone-beam CT.* Phys. Med. Biol. 44 (2), 561–570.
- Norris, D. G., 2006. *Principles of magnetic resonance assessment of brain function.* J. Magn. Reson. Imaging 23 (6), 794–807.
- Nowak, R., Kolaczyk, E., 2000. *A statistical multiscale framework for poisson inverse problems.* IEEE Trans. Inf. Theory 46 (5), 1811–1825.
- Nuyts, J., 2002. *On estimating the variance of smoothed MLEM images.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 49 (3), 714–721.
- Nuyts, J., P., D., Mortelmans, L., 1997. *Iterative reconstruction of transmission sinograms with low signal to noise ratio.* Dans : Warwick, K., Karny, M. (Eds.), *Computer Intensive Methods in Control and Signal Processing : The Curse of Dimensionality.* Birkhauser, pp. 237–248.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., Glynn, P., 1990. *Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields.* Magn. Reson. Med. 14 (1), 68–78.
- Oh, J., Cha, S., Aiken, A. H., Han, E. T., Crane, J. C., Stainsby, J. A., Wright, G. A., Dillon, W. P., Nelson, S. J., 2005. *Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema.* J. Magn. Reson. Imaging 21 (6), 701–708.
- Oldendorf, W. H., 1961. *Isolated flying spot detection of radiodensity discontinuities—displaying the internal structural pattern of a complex object.* Ire Trans. Biomed. Electron. BME-8, 68–72.
- Orlov, S. S., 1975. *Theory of three-dimensional reconstruction. I. conditions of a complete set of projections.* Sov. Phys. Crystallogr. 20, 312–314.
- O’Sullivan, F., 1995. *A study of least squares and maximum likelihood for image reconstruction in positron emission tomography.* The Annals of Statistics 4, 1267–1300.
- O’Sullivan, F., Pawitan, Y., Haynor, D., 1993. *Reducing negativity artifacts in emission tomography : post-processing filtered backprojection solutions.* IEEE Trans. Med. Imag. 12 (4), 653–663.
- O’Sullivan, J. D., 1985. *A fast sinc function gridding algorithm for fourier inversion in computer tomography.* IEEE Trans. Med. Imag. 4 (4), 200–207.
- Palmer, M., Brownell, G., 1992. *Annihilation density distribution calculations for medically important positron emitters.* IEEE Trans. Med. Imag. 11 (3), 373–378.

- Panin, V. Y., Kehren, F., Michel, C., Casey, M., 2006. *Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements*. IEEE Trans. Med. Imag. 25 (7), 907–921.
- Parra, L., Barrett, H., 1998. *List-mode likelihood : EM algorithm and image quality estimation demonstrated on 2-D PET*. IEEE Trans. Med. Imag. 17 (2), 228–235.
- Patlak, C. S., Blasberg, R. G., Fenstermacher, J. D., 1983. *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 3 (1), 1–7.
- Pesquet-Popescu, B., Pesquet, J.-C., 2001. *Ondelettes et applications*. Techniques de l'Ingénieur, traité Telecoms TE. 5215, 1–25.
- Phelps, M. E., 2000. *Inaugural article : positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97 (16), 9226–9233.
- Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Coleman, R. E., Welch, M. J., Raichle, M. E., Weiss, E. S., Sobel, B. E., Ter-Pogossian, M. M., 1976. *Tomographic Images of Blood Pool and Perfusion in Brain and Heart*. J. Nucl. Med. 17 (7), 603–612.
- Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Mullani, N. A., Ter-Pogossian, M. M., 1975. *Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography*. J. Nucl. Med. 16 (3), 210–224.
- Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maselko, J., Phillips, M. R., Rahman, A., 2007. *No health without mental health*. Lancet 370 (9590), 859–877.
- Purcell, E. M., Bloembergen, N., Pound, R. V., 1946. *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a single crystal of  $CaF_2$* . Phys. Rev. 70 (11-12), 988.
- Qi, J., 2003. *A unified noise analysis for iterative image estimation*. Phys. Med. Biol. 48 (21), 3505–3519.
- Qi, J., Huesman, R. H., 2005. *Effect of errors in the system matrix on maximum a posteriori image reconstruction*. Phys. Med. Biol. 50 (14), 3297–3312.
- Qi, J., Leahy, R., 1998. *A theoretical study of the contrast recovery and variance of MAP reconstructions with applications to the selection of smoothing parameters*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 3, 2078–2085.
- Qi, J., Leahy, R., Hsu, C., Farguhar, T., Cherry, S., 1998a. *Fully 3D bayesian image reconstruction for the ECAT EXACT HR+*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 45, 1096–1103.
- Qi, J., Leahy, R. M., 2006. *Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography*. Phys. Med. Biol. 51 (15), R541–R578.
- Qi, J., Leahy, R. M., Cherry, S. R., Chatziioannou, A., Farquhar, T. H., 1998b. *High-resolution 3D Bayesian image reconstruction using the microPET small-animal scanner*. Phys. Med. Biol. 43 (4), 1001–1013.
- Radon, J., 1917. *Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte langs gewisser Mannigfaltigkeiten*. Ber. Verh. Sach. Akad. 69, 262–277.
- Rafecas, M., Boning, G., Pichler, B., Lorenz, E., Schwaiger, M., Ziegler, S., 2001. *A Monte Carlo study of high-resolution PET with granulated dual-layer detectors*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 48, 1490–1495.
- Raheja, A., Dhawan, A. P., 2000. *Wavelet based multiresolution expectation maximization image reconstruction algorithm for positron emission tomography*. Comput Med Imaging Graph 24 (6), 359–376.
- Raheja, A., Doniere, T., Dhawan, A., 1999. *Multiresolution expectation maximization reconstruction algorithm for positron emission tomography using wavelet processing*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 46 (3), 594–602.
- Rahmim, A., Cheng, J.-C., Blinder, S., Camborde, M.-L., Sossi, V., 2005a. *Statistical dynamic image reconstruction in state-of-the-art high-resolution PET*. Phys. Med. Biol. 50 (20), 4887–4912.
- Rahmim, A., Cheng, J.-C., Sossi, V., 2005b. *Improved noise propagation in statistical image reconstruc-*

- tion with resolution modeling. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 5, 2576–2578.
- Rahmim, A., Lenox, M., Michel, C., Reader, A., Sossi, V., 2003. *Space-variant and anisotropic resolution modeling in list-mode EM reconstruction*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 5, 3074–3077.
- Raichle, M., Larson, K., Phelps, M., Grubb RL, J., Welch, M., Ter-Pogossian, M., 1975. *In vivo measurement of brain glucose transport and metabolism employing glucose-11C*. Am. J. Physiol. 228 (6), 1936–1948.
- Ramakrishnan, R. S., Mullick, S. K., Rathore, R. K. S., Subramanian, R., 1979. *Orthogonalization, Bernstein polynomials, and image restoration*. Appl. Opt. 18, 464–468.
- Reader, A., Julyan, P., Williams, H., Hastings, D., Zweit, J., 2003. *EM algorithm system modeling by image-space techniques for PET reconstruction*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 50 (5), 1392–1397.
- Reader, A., Sureau, F., Comtat, C., Buvat, I., Trebossen, R., 2005. *List-mode reconstruction with system modeling derived from projections*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 3, 1832 – 1836.
- Reader, A. J., Erlandsson, K., Flower, M. A., Ott, R. J., 1998. *Fast accurate iterative reconstruction for low-statistics positron volume imaging*. Phys. Med. Biol. 43 (4), 835–846.
- Reader, A. J., Sureau, F. C., Comtat, C., Trébossen, R., Buvat, I., 2006. *Joint estimation of dynamic PET images and temporal basis functions using fully 4D ML-EM*. Phys. Med. Biol. 51 (21), 5455–5474.
- Reivich, M., Kuhl, D., Wolf, A., Greenberg, J., Phelps, M., Ido, T., Casella, V., Fowler, J., Hoffman, E., Alavi, A., Som, P., Sokoloff, L., 1979. *The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man*. Circ. Res. 44 (1), 127–137.
- Riou, O., 1993. *A discrete-time multiresolution theory*. Signal Processing, IEEE Transactions on [see also Acoustics, Speech, and Signal Processing, IEEE Transactions on] 41 (8), 2591–2606.
- Rodriguez, M., Liow, J.-S., Thada, S., Sibomana, M., Chelikani, S., Mulnix, T., Johnson, C., Michel, C., Barker, W., Carson, R., 2007. *Count-rate dependent component-based normalization for the HRRT*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 54 (3), 486–495.
- Rogers, J., Moisan, C., Hoskinson, E., Andreaco, M., Williams, C., Nutt, R., 1996. *A practical block detector for a depth-encoding PET camera*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 43 (6), 3240–3248.
- Rougemont, D., Baron, J. C., Collard, P., Bustany, P., Comar, D., Agid, Y., 1984. *Local cerebral glucose utilisation in treated and untreated patients with parkinson's disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 47 (8), 824–830.
- Roy, C. S., Sherrington, C. S., 1890. *On the regulation of the blood-supply of the brain*. J. Physiol. 11 (1-2), 85–158.17.
- Ruttimann, U., Unser, M., Rawlings, R., Rio, D., Ramsey, N., Mattay, V., Hommer, D., Frank, J., Weinberger, D., 1998. *Statistical analysis of functional MRI data in the wavelet domain*. IEEE Trans. Med. Imag. 17, 142–154.
- Ruttimann, U., Unser, M., Thevenaz, P., Lee, C., Rio, D., Hommer, D., 1996. *Wavelets in Medicine and Biology*. Ch. Statistical analysis of image differences by wavelet decomposition, pp. 115–144.
- Samson, Y., Hantraye, P., Baron, J. C., Soussaline, F., Comar, D., Mazière, M., 1985. *Kinetics and displacement of [11C]RO 15-1788, a benzodiazepine antagonist, studied in human brain in vivo by positron tomography*. Eur. J. Pharmacol. 110 (2), 247–251.
- Sanchez-Crespo, A., Andreo, P., Larsson, S. A., 2004. *Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution*. Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag. 31, 44–51.
- Schoenheimer, R., Rittenberg, D., 1935. *Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism*. J. Biol. Chem. 111, 163–168.
- Schomberg, H., Timmer, J., 1995. *The gridding method for image reconstruction by fourier transforma-*

- tion. *IEEE Trans. Med. Imag.* 14 (3), 596–607.
- Schultz, W., 2000. *Multiple reward signals in the brain*. *Nat. Rev. Neurosci.* 1 (3), 199–207.
- Selivanov, V., Picard, Y., Cadorette, J., Rodrigue, S., Lecomte, R., 2000a. *Detector response models for statistical iterative image reconstruction in high resolution PET*. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 47 (3), 1168–1175.
- Selivanov, V. V., Lecomte, R., 2000. *Fast PET image reconstruction based on SVD decomposition of the system matrix*. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 2*, 234–238.
- Shidahara, M., Ikoma, Y., Seki, C., Fujimura, Y., K, Y., Ito, H., Suhara, T., Kanno, I., 2006. *Wavelet denoising of dynamic PET data : Application to the parametric imaging of peripheral benzodiazepine receptor*. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.* 6, 3217–3220.
- Siddon, R. L., 1985. *Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array*. *Med. Phys.* 12 (2), 252–255.
- Sánchez-Crespo, A., Andreo, P., Larsson, S. A., 2004. *Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution*. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 31, 44–51.
- Sánchez-Crespo, A., Larsson, S. A., 2006. *The influence of photon depth of interaction and non-collinear spread of annihilation photons on pet image spatial resolution*. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 33 (8), 940–947.
- Snyder, D., Miller, M., Thomas, L. J., Politte, D., 1987. *Noise and edge artifacts in maximum-likelihood reconstructions for emission tomography*. *IEEE Trans. Med. Imag.* 6, 228–238.
- Snyder, D. L., 1984. *Parameter estimation for dynamic studies in. emission-tomography systems having list-mode data*. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 31, 925–931.
- Soares, J. C., Innis, R. B., 1999. *Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia*. *Biol. Psychiatry* 46 (5), 600–615.
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Rosiers, M. H. D., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., Sakurada, O., Shinohara, M., 1977. *The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat*. *J. Neurochem.* 28 (5), 897–916.
- Soret, M., Bacharach, S. L., Buvat, I., 2007. *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. *J. Nucl. Med.* 48 (6), 932–945.
- Sossi, V., de Jong, H., Barker, W., Bloomfield, P., Burbar, Z., Camborde, M.-L., Comtat, C., Eriksson, L., Houle, S., Keator, D., Knob, C., Kraiss, R., Lammertsma, A., Rahmim, A., Sibomana, M., Teras, M., Thompson, C., Trebossen, R., Votaw, J., Walker, M., Wienhard, K., Wong, D., 2005. *The second generation HRRT - a multi-centre scanner performance investigation*. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 4*, 2195–2199.
- Soussaline, F., Campagnolo, R., Verrey, B., Bendriem, B., Bouvier, A., Lecomte, J. L., Comar, D., 1984. *Physical characterization of a time-of-flight positron emission tomography system for whole-body quantitative studies*. *J. Nucl. Med.* 25(5), P46.
- Srinivasan, A., Goyal, M., Azri, F. A., Lum, C., 2006. *State-of-the-art imaging of acute stroke*. *Radiographics* 26 Suppl 1, S75–S95.
- Stark, H., Woods, J., Paul, I., Hingorani, R., 1981. *Direct fourier reconstruction in computer tomography*. *IEEE Trans. Acoust., Speech, Signal Process.* 29 (2), 237–245.
- Stazyk, M. W., Rogers, J. G., Harrop, R., 1992. *Full data utilization in pvi using the 3d radon transform*. *Phys. Med. Biol.* 37 (3), 689–704.
- Stearns, C., Fessler, J., 2002. *3D PET reconstruction with FORE and WLS-OS-EM*. Dans : *IEEE Nucl.*

- Sci. Symp. Conf. Record. Vol. 2. pp. 912–915vol.2.
- Stearns, C. W., Crawford, C. R., Hu, H., 1994. *Oversampled filters for quantitative volumetric PET reconstruction*. Phys. Med. Biol. 39 (3), 381–387.
- Sunaert, S., 2006. *Presurgical planning for tumor resectioning*. J. Magn. Reson. Imaging 23 (6), 887–905.
- Ter-Pogossian, M. M., Eichling, J. O., Davis, D. O., Welch, M. J., 1970. *The measure in vivo of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15*. J. Clin. Invest. 49 (2), 381–391.
- Ter-Pogossian, M. M., Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Mullani, N. A., 1975. *A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT)*. Radiology 114 (1), 89–98.
- Ter-Pogossian, M. M., Powers, W. E., 1957. *The use of radioactive oxygen-15 in the determination of oxygen content in malignant neoplasms*. Dans : 1st (UNESCO) International Conference on Radioisotopes in Scientific Research (Paris).
- Thibaud, J., 1933. *L'annihilation des positrons au contact de la matière et la radiation qui en résulte*. Dans : Comptes Rendus Hebdomadaires de l'Académie des Sciences. pp. 1629–1632.
- Tomic, N., Thompson, C., Casey, M., 2005. *Investigation of the "Block Effect" on spatial resolution in PET detectors*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 52 (3), 599–605.
- Turkheimer, F. E., Aston, J. A. D., Asselin, M.-C., Hinz, R., 2006. *Multi-resolution bayesian regression in pet dynamic studies using wavelets*. Neuroimage 32 (1), 111–121.
- Turkheimer, F. E., Aston, J. A. D., Banati, R. B., Riddell, C., Cunningham, V. J., 2003. *A linear wavelet filter for parametric imaging with dynamic PET*. IEEE Trans. Med. Imaging 22 (3), 289–301.
- Turkheimer, F. E., Brett, M., Aston, J. A., Leff, A. P., Sargent, P. A., Wise, R. J., Grasby, P. M., Cunningham, V. J., 2000. *Statistical modeling of positron emission tomography images in wavelet space*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 20 (11), 1610–1618.
- Turkheimer, F. E., Brett, M., Visvikis, D., Cunningham, V. J., 1999. *Multiresolution analysis of emission tomography images in the wavelet domain*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 19 (11), 1189–1208.
- van Velden, F., Kloet, R., de Jong, H., Lammertsma, A., Boellaard, R., 2006. *Quantitative experimental comparison of HRRT versus HR+ PET brain studies*. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 5, 3097–3099.
- van Velden, F. H. P., Kloet, R. W., van Berckel, B. N. M., Molthoff, C. F. M., de Jong, H. W. A. M., Lammertsma, A. A., Boellaard, R., 2008. *Impact of attenuation correction strategies on the quantification of High Resolution Research Tomograph PET studies*. Phys. Med. Biol. 53 (1), 99–118.
- Vandenberghe, S., D'Asseler, Y., Kolthammer, J., Van de Walle, R., Lemahieu, I., Dierckx, R. A., 2002. *Influence of the angle of incidence on the sensitivity of gamma camera based PET*. Phys. Med. Biol. 47 (2), 289–303.
- Vardi, Y., Shepp, L. A., Kaufman, L., 1985. *A statistical model for positron emission tomography*. J Amer Stat Assoc 80, 8–20.
- Veklerov, E., Llacer, J., 1987. *Stopping rule for the MLE algorithm based on statistical hypothesis testing*. IEEE Trans. Med. Imag. 6, 313–319.
- Veklerov, E., Llacer, J., Hoffman, E., 1988. *MLE reconstruction of a brain phantom using a Monte Carlo transition matrix and a statistical stopping rule*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 35 (1), 603–607.
- Venneti, S., Lopresti, B. J., Wiley, C. A., 2006. *The peripheral benzodiazepine receptor (translocator protein 18kda) in microglia : from pathology to imaging*. Prog Neurobiol 80 (6), 308–322.
- Verhaeghe, J., Ville, D. V. D., Khalidov, I., Unser, M., D'Asseler, Y., Lemahieu, I., 2007. *Reconstruction*

- of dynamic PET data using spatio-temporal wavelet  $l(1)$  regularization.* Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2007, 6540–6543.
- Wada, R., Aviv, R. I., Fox, A. J., Sahlas, D. J., Gladstone, D. J., Tomlinson, G., Symons, S. P., 2007. *CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage.* Stroke 38 (4), 1257–1262.
- Watson, C., Newport, D., M.E., C., 1996. A single scatter simulation technique for scatter correction in 3D PET. eds P. Grangeat and J-L. Amans, Dordrecht : Kluwer Academic Publishers.
- Whalley, H. C., Simonotto, E., Moorhead, W., McIntosh, A., Marshall, I., Ebmeier, K. P., Owens, D. G. C., Goddard, N. H., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., 2006. *Functional imaging as a predictor of schizophrenia.* Biol. Psychiatry 60 (5), 454–462.
- Wienhard, K., Schmand, M., Casey, M., Baker, K., Bao, J., Eriksson, L., Jones, W., Knoess, C., Lenox, M., Lercher, M., Luk, P., Michel, C., Reed, J., Richerzhagen, N., Treffert, J., Vollmar, S., Young, J., Heiss, W., Nutt, R., 2000. *The ECAT HRRT : performance and first clinical application of the new high resolution research tomograph.* IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 3, 17/2–17/6.
- Wienhard, K., Schmand, M., Casey, M. E., Baker, K., Bao, J., Eriksson, L., Jones, W. F., Knoess, C., Lenox, M., Lercher, M., Luk, P., Michel, C., Reed, J. H., Richerzhagen, N., Treffert, J., Vollmar, S., Young, J. W., Heiss, W. D., Nutt, R., 2002. *The ECAT HRRT : performance and first clinical application of the new high resolution research tomograph.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 49, 104–110.
- Willet, R., Nowak, R., 2003. *Platelets : a multiscale approach for recovering edges and surfaces in photon-limited medical imaging.* IEEE Trans. Med. Imag. 22 (3), 332–350.
- Wilson, D., Tsui, B., 1993. *Noise properties of filtered-backprojection and ML-EM reconstructed emission tomographic images.* IEEE Trans. Nucl. Sci. 40 (4), 1198–1203.
- Wilson, D. W., Tsui, B. M. W., Barrett, H. H., 1994. *Noise properties of the EM algorithm. ii. Monte Carlo simulations.* Phys. Med. Biol. 39 (5), 847–871.
- Wise, R. G., Rogers, R., Painter, D., Bantick, S., Ploghaus, A., Williams, P., Rapeport, G., Tracey, I., 2002. *Combining fMRI with a pharmacokinetic model to determine which brain areas activated by painful stimulation are specifically modulated by remifentanyl.* Neuroimage 16 (4), 999–1014.
- World Health Organization, 2006. *Chapter 2 : Global burden of neurological disorders, estimates and projections.* Neurological disorders : public health challenges - WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 27–39.
- Wrenn, Frank R., J., Good, M. L., Handler, P., 1951. *The Use of Positron-emitting Radioisotopes for the Localization of Brain Tumors.* Science 113 (2940), 525–527.
- Yavuz, M., Fessler, J., 2000. *Maximum likelihood emission image reconstruction for randoms-precorrected PET scans.* Dans : IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record. Vol. 2. pp. 15/229–15/233vol.2.
- Zbijewski, W., Beekman, F. J., 2004. *Characterization and suppression of edge and aliasing artefacts in iterative x-ray CT reconstruction.* Phys. Med. Biol. 49 (1), 145–157.
- Zbijewski, W., Beekman, F. J., 2006. *Comparison of methods for suppressing edge and aliasing artefacts in iterative x-ray ct reconstruction.* Physics in Medicine and Biology 51 (7), 1877–1889.
- Zhao, H., Reader, A. J., 2004. *Fast ray-tracing technique to calculate line integral paths in voxel arrays.* IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record 4, 2808–2812.





# Table des figures

I.1	Plans de coupe cérébraux . . . . .	7
I.2	Décomposition du cerveau en cinq grandes régions . . . . .	8
I.3	Schéma d'un neurone . . . . .	9
I.4	Coupe anatomique transversale au niveau du thalamus et des noyaux gris centraux . . . . .	9
I.5	Etapes de la transmission synaptique au niveau d'une synapse chimique . . . . .	10
I.6	Lobes cérébraux, tronc cérébral et cervelet . . . . .	11
I.7	Représentation des aires cérébrales . . . . .	12
I.8	Géométries d'acquisition en TDM dans les années 1970 . . . . .	15
I.9	Principe de l'acquisition spiralee et de l'acquisition multicoupes . . . . .	16
I.10	Images cérébrales par TDM : de 1970 à 2000 . . . . .	16
I.11	Images cérébrales par TDM et angiographie TDM : hémorragie . . . . .	16
I.12	Images cérébrales par TDM et angiographie TDM : ischémie . . . . .	17
I.13	Précession du spin du proton selon ses deux niveaux d'énergie . . . . .	19
I.14	Image $T_1$ transversale au niveau du thalamus et des noyaux gris centraux . . . . .	22
I.15	Tumeur avec IRM $T_1$ et agent de contraste gadolinium . . . . .	22
I.16	Principe d'un protocole IRMf . . . . .	24
I.17	Exemple de suivi d'action thérapeutique en IRMf . . . . .	25
I.18	Premières images cérébrales en TEP . . . . .	26
I.19	Images cérébrales de perfusion et d'extraction du $\text{NH}_3$ réalisées en 1976 . . . . .	27
I.20	Premières images cérébrales de $^{18}\text{F}$ -FDG . . . . .	28
I.21	Comparaison d'images cérébrales obtenues sur les différents scanners PET CTI . . . . .	29

I.22	Etapes d'un examen TEP . . . . .	31
I.23	Acquisition en TEP . . . . .	32
I.24	Principe de la détection d'une coïncidence . . . . .	33
I.25	Bloc détecteur en TEP . . . . .	35
I.26	Paramétrisation d'une LOR . . . . .	35
I.27	Parcours dans l'eau de positrons émis par [ <sup>18</sup> F] . . . . .	37
I.28	Effet de l'acolinéarité sur le positionnement de l'annihilation . . . . .	37
I.29	Exemple de coïncidences diffusée, multiple et fortuite . . . . .	39
I.30	Effet d'arc et angle solide . . . . .	40
I.31	Effet des espaces entre blocs sur l'efficacité de détection dans une géométrie circulaire . . . . .	40
I.32	Effet de l'interférence des cristaux . . . . .	41
I.33	Effet de la mesure de profondeur d'interaction sur l'erreur de parallaxe . . . . .	43
I.34	Effet d'étalement d'un objet 2D convolué par un noyau gaussien de LMH variable . . . . .	43
I.35	Effet de l'échantillonnage sur la quantification . . . . .	44
I.36	Exemples de CAT pour un examen [ <sup>18</sup> F]-FDG réalisé sur caméra HR+ avec prélèvement artériel . . . . .	46
I.37	Modèle classique de liaison ligand-récepteur à 4 compartiments . . . . .	47
I.38	Image oncologique TEP-TDM d'un examen corps entier utilisant le [ <sup>18</sup> F]-FDG . . . . .	49
I.39	Etude IRM (T1, T2) et TEP [ <sup>18</sup> F]-FDG pour un sujet épileptique . . . . .	49
I.40	Examen [ <sup>18</sup> F]-FDG d'un patient sain et d'un patient Alzheimer. . . . .	50
I.41	Quelques radiotraceurs utilisés pour cibler différentes molécules intervenant dans le système dopaminergique. . . . .	50
I.42	Exemple de résultats obtenus pour un protocole sur les addictions utilisant le [ <sup>11</sup> C]-PE2I . . . . .	51
I.43	Exemple de détermination du rythme de prise d'un médicament en utilisant la TEP . . . . .	52
I.44	Exemple d'étude de toxicité en TEP . . . . .	52
II.1	Système d'axe pour les projections 2D. . . . .	57
II.2	Principe de la reconstruction par épandage. . . . .	58
II.3	Exemple de reconstruction par rétroprojection . . . . .	59
II.4	Principe du théorème de la coupe centrale . . . . .	60

II.5	Reconstruction utilisant l'approche par maillage . . . . .	62
II.6	Exemple de reconstruction par rétroprojection filtrée . . . . .	65
II.7	Illustration de la troncature en mode d'acquisition 3D . . . . .	66
II.8	Système d'axes pour la reconstruction 3D . . . . .	66
II.9	Représentation des données mesurées sur la sphère unité pour une géométrie d'acquisition cylindrique . . . . .	68
II.10	Exemple de reconstruction par l'algorithme MLEM . . . . .	85
II.11	Erreur quadratique moyenne entre objet reconstruit et objet simulé en fonction du nombre d'itérations de l'algorithme MLEM . . . . .	87
III.1	HRRT sans son carter, illustrant la disposition orthogonale des têtes et des cartes d'acquisition . . . . .	95
III.2	Evolution des blocs de cristaux au cours des années 1990 . . . . .	96
III.3	Effet de la mesure de DOI sur la résolution spatiale . . . . .	97
III.4	Michelogramme pour le Span 3 et le Span 9 . . . . .	99
III.5	Fantôme utilisé pour la simulation Monte-Carlo (MC) visant à évaluer l'intérêt de la modélisation de la résolution pour l'HRRT . . . . .	113
III.6	Régions intervenant dans le système dopaminergique et voies dopaminergiques . . . . .	119
III.7	Action de la cocaïne dans le système dopaminergique . . . . .	120
III.8	Chaîne de traitements pour l'analyse des données PE2I . . . . .	121
III.9	Plans transversaux du fantôme Monte-Carlo illustrant l'apport de la modélisation de la résolution . . . . .	123
III.10	Résolution et inhomogénéités en fonction du nombre d'itérations dans le fantôme Monte-Carlo . . . . .	124
III.11	Profils des modèles de résolution ajustés après convolution avec le point source . . . . .	125
III.12	Influence de la troncature du noyau de convolution sur les images reconstruites . . . . .	125
III.13	Vitesses de convergence de l'algorithme RM-OP-OSEM pour les trois points sources . . . . .	126
III.14	Evaluation de l'hypothèse de stationnarité de la résolution avec des points sources . . . . .	127
III.15	Reconstruction du fantôme de résolution avec inserts chauds centré avec et sans modélisation de la résolution . . . . .	128
III.16	Reconstruction du fantôme de résolution avec inserts chauds décentré axialement de 4 cm et 8 cm avec et sans modélisation de la résolution . . . . .	129
III.17	Reconstruction du fantôme de résolution avec inserts froids avec et sans modélisation de la résolution . . . . .	129
III.18	Profil sur le fantôme de résolution avec les inserts froids . . . . .	130

III.19	Reconstructions préliminaires du fantôme Jaszczak avec et sans modélisation de la résolution . . . . .	131
III.20	Evolution dans le Jaszczak du CRC et des inhomogénéités pour les plus petites sphères chaudes et froides en fonction du nombre d'itérations et du type d'algorithmes . . . . .	132
III.21	Influence de la modélisation de la résolution sur le CRC des sphères et le niveau de bruit dans le fond . . . . .	133
III.22	Images moyennes et de variance sur les 36 réalisations indépendantes du fantôme . . . . .	133
III.23	Covariance au niveau d'un voxel sur des plans sommés du fond homogène . . . . .	134
III.24	Convergence de l'algorithme RM-OP-OSEM pour les volumes d'intérêt définis dans l'étude PE2I . . . . .	134
III.25	Fusion des images IRM et TEP moyennées temporellement pour l'étude PE2I . . . . .	135
III.26	Images moyennées temporellement pour un patient de l'étude PE2I . . . . .	135
III.27	Intervalle de temps reconstruit pour un patient de l'étude PE2I . . . . .	136
III.28	Courbes Activité-Temps pour un patient de l'étude PE2I . . . . .	137
III.29	Convergence de l'estimation des BP pour les volumes d'intérêt définis dans l'étude PE2I . . . . .	137
III.30	Images paramétriques pour un patient de l'étude PE2I . . . . .	138
III.31	Images moyennes pour un patient de l'étude FMZ . . . . .	139
III.32	Frame obtenue entre 40 et 45 minutes post-injection pour un patient de l'étude FMZ . . . . .	139
III.33	Corrélations spatiales et temporelles dans les images FMZ reconstruites sans RM . . . . .	140
III.34	Corrélations spatiales et temporelles dans les images FMZ reconstruites avec RM . . . . .	141
III.35	Vitesse de convergence de l'algorithme RM-OP-OSEM dans une frame tardive pour différentes structures anatomiques . . . . .	141
III.36	Corrélations spatiales et temporelles dans les images FMZ reconstruites avec RM et sieve . . . . .	142
III.37	Comparaison des corrélations spatiales et temporelles dans les images FMZ reconstruites avec les différentes méthodes . . . . .	143
III.38	Images paramétriques du Bmax et KdVR pour un patient avec les différentes méthodes . . . . .	144
III.39	Courbes activité-temps pour les VOI anatomiques de l'étude FMZ reconstruite avec RM-OP-OSEM . . . . .	144
IV.1	Ondelettes de Battle-Lemarié et fonctions d'échelles associées . . . . .	154
IV.2	Exemple de décomposition et reconstruction d'un signal sur 2 niveaux de résolution utilisant des bancs de filtres d'analyse et de synthèse . . . . .	155
IV.3	Fantôme elliptique utilisé pour la simulation Monte-Carlo . . . . .	166

IV.4	Courbes activités temps de la simulation Monte-Carlo . . . . .	167
IV.5	Concentration d'activité émise au niveau de chaque région . . . . .	177
IV.6	Nombre d'émissions dans des voxels appartenant à chaque région . . . . .	178
IV.7	Sinogramme moyen sur 300 réplicats . . . . .	178
IV.8	Reconstruction d'un réplicat de la simulation . . . . .	179
IV.9	Décomposition d'un voxel de l'image reconstruite dans DR2 et DR3 . . . . .	179
IV.10	Test de Jarque-Bera avant et après transformation des données . . . . .	180
IV.11	Impact de la normalisation des TAC sur la modélisation . . . . .	181
IV.12	Exemple d'histogramme des coefficients de bord pour les décompositions DR2 et DR3	181
IV.13	Exemple d'ajustement effectuée sur une sous-bande de la décomposition DR2 . . . . .	182
IV.14	Évolution au cours des itérations de la fonction de coût pour le débruitage des sino- grammes . . . . .	182
IV.15	Sinogramme des biais moyens pour différentes méthodes de débruitage . . . . .	183
IV.16	Sinogramme des variances moyennes pour différentes méthodes de débruitage . . . . .	183
IV.17	Biais et variance moyens par frame . . . . .	183
IV.18	Résultats de différentes approches de débruitage pour deux bins de sinogramme . . . . .	185
IV.19	Sinogramme des biais moyens pour les approches <i>ssT</i> et <i>sous-bande</i> . . . . .	186
IV.20	Sinogramme des variances moyennes pour les approches <i>ssT</i> et <i>sous-bande</i> . . . . .	186
IV.21	Variation de la log-Vraisemblance au cours des itérations pour l'algorithme RM-OP- OSEM et WLS-OSEM . . . . .	187
IV.22	Vitesse de convergence des valeurs pour tout l'examen dans les ROI pour les algo- rithmes RM-OP-OSEM et WLS-OSEM . . . . .	187
IV.23	Reconstruction d'un réplicat débruité avec différentes méthodes pour trois différentes frames . . . . .	188
IV.24	Biais moyen dans les images reconstruites à partir des sinogrammes débruités . . . . .	190
IV.25	Variance moyenne dans les images reconstruites à partir des sinogrammes débruités . . . . .	190
IV.26	Valeurs moyennes dans les régions tumorale et artérielles après reconstruction des sinogrammes débruités . . . . .	192
IV.27	Valeurs moyennes dans la régions tumorale pour les reconstructions <i>ssT</i> et les recons- tructions avec LS-OSEM . . . . .	193
IV.28	Valeurs au niveau d'un réplicat dans les régions tumorale et artérielles après recons- truction des sinogrammes débruités . . . . .	194
IV.29	Valeurs dans les images moyennes d'un pixel de la région tumorale . . . . .	195

IV.30	Valeurs dans les images moyennes d'un pixel de la région artérielle de 10 mm . . . . .	195
IV.31	Valeurs d'un pixel de la région tumorale pour un réplikat . . . . .	195
IV.32	Valeurs d'un pixel de la région artérielle de 10 mm pour un réplikat . . . . .	196
IV.33	Evolution de la moyenne et de l'écart type au cours de l'examen, mesuré dans la matière blanche . . . . .	196
IV.34	Dépendance entre moyenne et variance calculées sur le log des images . . . . .	197
IV.35	Histogrammes des valeurs dans la matière blanche pour chacune des frames . . . . .	197
IV.36	Exemple d'ajustement avec une distribution gamma du bruit dans les images reconstruites . . . . .	198
IV.37	Evolution de la fonction de coût pour l'approche dans l'image . . . . .	198
IV.38	Vérification de la convergence pour un faible gamma . . . . .	199
IV.39	Reconstruction de trois frames pour les différentes méthodes de débruitage dans l'image	200
IV.40	Représentation du biais moyen dans les images pour les approches de débruitage dans l'image. . . . .	201
IV.41	Représentation de la variance moyenne dans les images pour les approches de débruitage dans l'image . . . . .	201
IV.42	Valeurs des CAT artérielles et tumorale dans les images moyennes pour différentes approches de débruitage dans les images . . . . .	202
IV.43	Valeurs des CAT artérielles et tumorale pour un réplikat pour différentes approches de débruitage dans l'image . . . . .	203
IV.44	Valeurs des CAT artérielles et tumorale pour un réplikat pour différentes approches de débruitage dans l'image . . . . .	204
A.1	Modèle classique de liaison ligand-récepteur à 4 compartiments . . . . .	218
A.2	Modèle simplifié avec région de référence . . . . .	219
A.3	Représentation de l'analyse de Scatchard obtenue pour un examen [ $^{11}\text{C}$ ]-FMZ avec méthode de saturation partielle . . . . .	222

# Liste des tableaux

I.1	Estimation de la densité et des coefficients d'atténuation linéique pour différents tissus	13
I.2	Densité de protons et paramètres de relaxation à 1.5 T pour différentes structures du cerveau	20
I.3	Caractéristiques des principaux radioéléments utilisés en TEP	31
I.4	Quelques traceurs utilisés en TEP	32
I.5	Caractéristiques des principaux scintillateurs utilisés en TEP	34
II.1	Filtres d'apodisation utilisés pour la rétroprojection filtrée	64
III.1	Volume des sphères utilisées dans le fantôme de type Jaszczak	116
III.2	Pourcentage d'activité en périphérie du point source	126
III.3	Exemples de temps de reconstruction pour l'algorithme RM-OP-OSEM	126
III.4	Valeurs moyennes de BP dans les structures anatomiques pour tous les sujets (avec leur écart-type respectif)	137
IV.1	Taille des structures utilisées dans le fantôme elliptique	167
IV.2	Présentation des différents algorithmes de débruitage utilisés	174
IV.3	Présentation des différents algorithmes de reconstruction	174
IV.4	Entropie de différentes décompositions en ondelettes	180
IV.5	Résultats du débruitage des sinogrammes sur l'ensemble des bins de plus de 10 coïncidences	184
IV.6	Résultats du débruitage des sinogrammes sur l'ensemble des bins de plus de 10 coïncidences, pour les méthodes <i>ssT</i> et <i>sous-bande</i>	184
IV.7	Biais et variance dans les images, pour les différentes approches de débruitage des sinogrammes	189
IV.8	Résultats du débruitage des images, calculés à partir d'un masque du cerveau	199





# Liste des acronymes et symboles

## Acronymes

2D	Deux Dimensions
3D	Trois Dimensions
3DRP	3D ReProjection algorithm, algorithme de reprojection 3D
ART	Algebraic Reconstruction Technique, technique de reconstruction algébrique
BGO	Germanate de Bismuth
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent, dépendant du niveau d'oxygénation sanguin
BP	Binding Potential, potentiel de liaison d'un ligand à son récepteur
BPF	Back-Projection Filtered, filtrage des rétroprojections
CAT	Courbe Activité Temps
CEA	Commissariat à l'Énergie Atomique
CRC	Coefficient de récupération de contraste
DALY	Disabled-Adjusted Life Years ou années de vie ajustées sur l'incapacité
DAT	Dopamine Transporter, transporteur de la dopamine
DOI	Depth of Interaction, profondeur d'interaction
DV	Distribution volume, volume de distribution
ECAT	Emission Computer Assisted Tomography, tomographie d'émission assistée par ordinateur
EM-ML	Expectation Maximization of Maximum Likelihood, algorithme de maximisation de l'espérance pour obtenir le maximum de vraisemblance
EM	Expectation Maximization, Maximisation de l'Espérance
EM	Expectation Maximization, algorithme de maximisation de l'espérance
EVP	Effets de Volume Partiel
FBP	Filtered Back Projection, rétroprojection filtrée
FBP	Filtered Back-Projection, rétroprojection filtrée
FDG	2-désoxy-2-fluoro-D-glucose

FORE	FOurier REbinning algorithm, algorithme de ré-arrangement dans le domaine de Fourier
FR	Fonction de Réponse, ou réponse impulsionnelle
<i>FV</i>	Fraction Volumique
HRRT	High Resolution Research Tomograph, tomographe de recherche à haute résolution spatiale
HRRT	High Resolution Research Tomograph, tomographe de recherche à haute résolution
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISRA	Image-Space Reconstruction Algorithm, algorithme de reconstruction dans l'espace image
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDH	Largeur au Dixième de Hauteur
LMH	Largeur à Mi-Hauteur
LOR	Line of Response, ligne de réponse
LSO	Orthosilicate de Lutetium
LV	Log-Vraisemblance
MAP	Maximum <i>a posteriori</i>
MC	Monte-Carlo
MCP	Moindres carrés pondérés
MIP	Maximum Intensity Projection
ML	Maximum Likelihood, maximum de vraisemblance
Pixel	PICTure ELeMent, élément d'une image
MV	Maximum de Vraisemblance
Voxel	VOlumetric piXEL, élément d'un volume
OP	Ordinary Poisson, modèle de l'acquisition conservant la nature poissonienne des données (moyenne des corrections intégrées dans le modèle)
OSEM	Ordered Subsets Expectation Maximization, méthode des sous-ensembles ordonnés pour la maximisation de l'espérance
rCBF	regional Cerebral Blood Flow, débit sanguin cérébral régional
rCBV	regional Cerebral Blood Volume, volume sanguin cérébral régional
rCMRglu	regional Cerebral Metabolic Rate of GLUcose, métabolisme cérébral régional du glucose
rCMRO <sub>2</sub>	regional Cerebral Metabolism Rate of dioxygen, taux de consommation métabolique d'oxygène régional
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RM	Resolution Modeling, modélisation de la résolution spatiale

ROI	Region of Interest, région d'intérêt
SHFJ	Service Hospitalier Frédéric Joliot
SIRT	Simultaneous Iterative Reconstruction Technique, technique de reconstruction itérative simultanée
SNK	théorème de l'échantillonnage (Shannon-Nyquist-Kotelnikov)
SNR	Signal to Noise Ratio, rapport signal à bruit
SSRB	Single Slice ReBinning algorithm, algorithme de ré-arrangement en simple coupe
TDM	TomoDensitoMétrie
TEP	Tomographie par Émission de Positrons
VOI	Volume Of Interest, volume d'intérêt
Voxel	VOlume ELement, élément de volume
VR	Volume de Réaction
WLS	Weighted Least Squares, moindres carrés pondérés

### Symboles : reconstruction TEP

$\mathbf{A}$	matrice diagonale contenant les coefficients d'atténuation des LOR
BF	Niveau de bruit dans le fond
CRC	Coefficient de récupération de contraste
$\delta$	Delta de Dirac
$\mathcal{F}_n$	Transformée de Fourier nD
$\mathcal{F}_n^{-1}$	Transformée inverse de Fourier nD
$\mathcal{H}$	Opérateur de transformation de $f$ a $g$
$\mathcal{R}_n^{-1}$	Transformée inverse de Radon nD
$\mathcal{R}_n$	Transformée de Radon nD
$f$	Fonction représentant les propriétés désirées de l'objet
$g$	Fonction représentant les données mesurées
$h$	Noyau de l'opérateur $\mathcal{H}$
$\mathbf{N}$	matrice diagonale contenant les coefficients d'efficacité relative des LOR
$\phi$	Angle de projection
$s$	Distance radiale de la LOR
$S_f$	Support de $f$
$S_g$	Support de $g$
$\mathbf{H}_{atten}$	Matrice d'atténuation
$\mathbf{H}_{géom}$	Matrice projeteur

$\mathbf{H}_{rés}$	Matrice des phénomènes de résolution
$\mathbf{H}$	Matrice système
$\mathbf{H}_{sens}$	Matrice de la sensibilité des détecteurs
$\mathbf{R}$	Matrice de rotation
$\epsilon$	vecteur contenant le bruit additif
$f_{MCP}$	Solution des moindres carrés pondérés
$f_{MC}$	Solution des moindres carrés
$f_{MV}$	Solution du maximum de vraisemblance
$f^+$	Solution inverse généralisée
$\mathbf{V}$	Vraisemblance

### Symboles : analyse paramétrique

$B_{max}$	Concentration de récepteurs ( $pmole/ml_{tissu}$ )
$BP$	Binding Potential, potentiel de liaison d'un ligand à son récepteur
$C_{lns}$	Concentration de ligand dans le compartiment libre et non-spécifique de la région spécifique ( $pmole/ml_{tissu}$ )
$C_p$	Concentration de ligand dans le plasma ( $pmole/ml_{plasma}$ )
$C_r$	Concentration de ligand dans le compartiment libre et non spécifique de la région de référence ( $pmole/ml_{tissu}$ )
$C_s$	Concentration de ligand dans le compartiment spécifique ( $pmole/ml_{tissu}$ )
$C_t$	Concentration de ligand dans le compartiment tissulaire dans la région spécifique ( $pmole/ml_{tissu}$ )
$DV$	Distribution volume, volume de distribution
$FV$	Fraction Volumique
$K_1$	constante cinétique liée au flux de ligand libre du plasma entrant dans la région spécifique ( $ml_{plasma}/min/ml_{tissu}$ )
$K_{1r}$	constante cinétique liée au flux de ligand libre du plasma entrant dans la région de référence ( $ml_{plasma}/min/ml_{tissu}$ )
$k_2$	constante cinétique liée au flux de ligand libre sortant de la région spécifique ( $min^{-1}$ )
$k_3$	constante cinétique liée au flux de ligand libre se liant au récepteur ( $min^{-1}$ )
$k_4$	constante cinétique liée au flux de ligand lié se dissociant du récepteur ( $min^{-1}$ )
$k_{2r}$	constante cinétique liée au flux de ligand libre sortant de la région spécifique ( $min^{-1}$ )
$K_d$	constante de dissociation du ligand lié au récepteur à l'équilibre ( $min^{-1}$ )
$k_{off}$	constante de dissociation du ligand lié au récepteur ( $min^{-1}$ )
$k_{on}$	constante d'association bimoléculaire du ligand avec le récepteur ( $ml/pmole/min$ )
$\Omega$	ensemble des directions définies par $(\theta, \phi)$ mesurées

$R_1$	Différence relative de distribution du ligand libre par le compartiment sanguin entre la région spécifique et la région de référence
$VR$	Volume de Réaction, quantité représentant le rapport à l'équilibre entre la concentration de ligand libre moyenne et la concentration de ligand libre près des récepteurs ( $ml_{tissu}/ml_{tissu}$ )

**Symboles : IRM**

$\vec{B}_0$	Champ magnétique statique
$\vec{B}_1$	Champ magnétique de radiofréquences
$\gamma$	Caractéristique gyromagnétique d'un atome
$G_x, G_y, G_z$	Gradient magnétique selon x, y ou z
$\vec{M}_\perp$	Composante transverse de l'aimantation
$\vec{M}_z$	Composante selon $\vec{z}$ de l'aimantation
$\vec{M}_0$	Valeur d'équilibre de l'aimantation
$\mu(x, y, z)$	Coefficient d'atténuation linéique au point [x,y,z]
$\omega$	Vitesse angulaire
$\rho$	Densité de protons
$T1$	Temps de relaxation spin-réseau
$T2$	Temps de relaxation spin-spin
$TE$	Temps d'écho d'une séquence IRM
$TR$	Temps de répétition d'une séquence IRM

**Symboles : Ondelettes**

$a_j[k]$	coefficients d'échelle (ou approximation) au niveau de résolution $j$
$\alpha$	inverse du facteur d'échelle, facteur de contraction de l'ondelette mère
$b$	facteur de translation de l'ondelette mère
$c_j[k]$	coefficients d'ondelettes (ou détail) au niveau de résolution $j$
DaubN	ondelettes de Daubechies de support $N$ avec $N/2$ moments nuls
DRN	ondelettes de Daubechies sur l'intervalle de support $2N$ avec $N$ moments nuls
$K$	nombre total d'échantillons temporels du signal(nombre de frames)
$\Phi$	ondelette père ou fonction d'échelle, dans une analyse multirésolution
$\Psi$	ondelette-mère, d'où sont dérivées des fonctions $\Psi_{\alpha,b}$ (transformation continue) ou $\Psi_{jk}$ (cas multirésolution)

## Index et définitions

- acolinéarité** : caractérise la trajectoire de photons émis à un angle différent de  $180^\circ$  lors d'une annihilation ; contribue à la résolution intrinsèque en TEP, **37**
- atténuation** : phénomène d'absorption des photons par la matière suite à des interactions qui leur font perdre de l'énergie, **38**
- bin** : élément de la matrice sinogramme, correspondant à un ensemble de projections (ou couples de détecteurs), **36**
- cinétique artérielle** : courbe d'activité temps du sang artériel, généralement mesurée par cathétérisation, **46**
- cinétique plasmatique** : courbe d'activité temps du plasma sanguin ; correspond à la cinétique artérielle corrigée du ligand métabolisé et lié à des protéines dans le sang, **46**
- coïncidence diffusée** : coïncidence où l'un des photons a subi une modification de sa direction de propagation par interaction avec la matière, **38**
- coïncidence fortuite** : lorsque les deux photons détectés ne proviennent pas de la même annihilation, **38**
- coïncidence multiple** : lorsque plus de deux photons sont détectés pendant la fenêtre de coïncidence, **38**
- coefficient d'échelle** : approximations basses-fréquences du signal à un niveau de résolution donné, **154**
- coefficient d'ondelette** : détails d'un signal perdus entre deux niveaux de résolutions consécutifs, **154**
- courbe activité temps** : courbe décrivant l'évolution temporelle de l'activité dans un voxel ou une région de l'image donnée, **45**
- effet de volume partiel** : effet lié à la résolution spatiale des images et à l'échantillonnage conduisant à des biais de quantification d'autant plus importants que la structure est de faible taille et avec de nombreuses frontières, **42**
- fenêtre d'apodisation** : filtre passe-bas utilisé en rétroprojection filtrée avec le filtre rampe pour éviter d'amplifier le bruit lors de la reconstruction ; caractérisé par une fréquence de coupure jouant sur le compromis entre bruit et résolution ; forme de régularisation du problème tomographique, **63**
- filtrage des rétroprojections** : opération de rétroprojection puis filtrage permettant d'inverser la transformée de Radon en 2D et rayons X en 3D sous condition de séparabilité du filtre 3D, **63**
- fonction de réponse** : réponse d'un système à une impulsion ( $\delta$  de Dirac) localisée en un point ; par défaut varie spatialement ou temporellement, **41**
- fonction de transfert** : transformée de Fourier d'une fonction de réponse stationnaire, **56**
- frame** : intervalle de temps d'un examen, généralement reconstruit indépendamment des autres intervalles de temps, **45**
- largeur à mi-hauteur** : caractérise une fonction ; correspond à la distance séparant les deux points

où la fonction vaut la moitié de son maximum, **37**

**largeur au dixième de hauteur** : caractérise une fonction ; correspond à la distance séparant les deux points où la fonction vaut le dixième de son maximum, **37**

**ligne de réponse** : ligne reliant le centre de deux détecteurs sur laquelle on estime souvent que l'annihilation a eu lieu, **32**

**michelogramme** : tableau 2D décrivant la compression axiale de données ré-échantillonnées, **98**

**mode-liste** : format de sauvegarde des données TEP de type évènementiel ; les identifiants des détecteurs intervenant dans chaque coïncidence sont sauvegardés et des étiquettes temporelles régulièrement insérées, **35**

**parcours du positron** : chemin parcouru par le positron avant son annihilation ; contribue à la résolution intrinsèque en TEP, **36**

**pixel** : surface rectangulaire élémentaire d'une image 2D, **73**

**problème bien posé** : problème possédant une unique et stable solution, **56**

**problème mal posé** : problème qui n'est pas bien posé, **56**

**projection droite** : projection à un angle co-polaire nul (équivalent à une projection 2D dans un plan axial), **70**

**projection** (en tomographie) : ensemble d'intégrations linéiques des propriétés d'un objet (atténuation linéique, activité...) le long d'une direction, équivalent à un ensemble de LOR de même angle azimuthal en 2D et même angles azimuthal et co-polaire en 3D ; décrit par extension l'action de calculer ces intégrations pour un objet, **14, 57, 65**

**projeteur ray driven** : projeteur utilisant la position d'une LOR dans l'espace image et une interpolation dans l'espace image pour obtenir une valeur de projection ou rétroprojection, **76**

**projeteur** : matrice permettant la projection des données en utilisant des calculs géométriques, **75**

**régularisation** : transformation d'un problème mal posé en problème bien posé, **80, 87-88**

**réponse impulsionnelle**, voir fonction de réponse, fonction de transfert

**résolution spatiale de l'image reconstruite** : caractérise une image, et est due aux effets de résolution intrinsèque, à l'algorithme de reconstruction et à d'éventuels traitements après reconstruction (lissage), **41**

**résolution spatiale intrinsèque** : caractérise la résolution spatiale d'un système d'acquisition, due à un ensemble de phénomènes physiques venant dégrader la résolution, **41**

**rétroprojection filtrée** : opérations successives de filtrage des projections et de rétroprojection permettant l'inversion de l'opérateur de projection (transformée de Radon ou en rayons X respectivement en 2D ou 3D), **62, 68**

**rétroprojection** : opération adjointe de la projection qui consiste à propager dans une image les valeurs mesurées d'une projection ; fonction d'une ou deux variables respectivement en 2D et 3D (distance radiale + distance axiale en 3D), **58**

**single** : détection d'un seul photon dans la couronne de détecteurs, **33**

**sinogramme** : format de sauvegarde des données TEP de type matriciel ; l'espace des projections est échantillonné *a priori*, de façon régulière et chaque coïncidence induit l'incrément de l'élément correspondant du sinogramme, **36**

**sous-bande** : ensemble des coefficients d'ondelettes  $c_j[k]$  à un niveau  $j$  de résolution donné, **154**

**span** : compression axiale des données, telle que décrite dans le michelogramme, **98**

**transformée de Radon** : opérateur consistant en l'intégration des propriétés d'un objet (atténuation linéique, activité...) sur un hyperplan (ligne en 2D ou plan en 3D) orthogonal à une direction donnée ; coïncide avec la projection en 2D, **57, 67**

**transformée en rayons X 3D** : opérateur consistant en l'intégration linéique des propriétés d'un objet (atténuation linéique, activité...) le long d'une direction définie par deux angles (azimuthal, co-polaire) ; c'est une projection en 3D, **66**



**voxel** : volume parallépipédique élémentaire d'une image 3D, **44, 73**

**TITRE** Exploitation de corrélations spatiales et temporelles en tomographie par émission de positrons

---

**RESUME** Nous proposons, implémentons et évaluons dans cette thèse des algorithmes permettant d'améliorer la résolution spatiale dans les images et débruiter les données en tomographie par émission de positrons. Ces algorithmes ont été employés pour des reconstructions sur une caméra à haute résolution (HRRT) et utilisés dans le cadre d'études cérébrales, mais la méthodologie développée peut être appliquée à d'autres caméras et dans d'autres situations. Dans un premier temps, nous avons développé une méthode de reconstruction itérative intégrant un modèle de résolution spatiale isotropique et stationnaire dans l'espace image, mesuré expérimentalement. Nous avons évalué les apports de cette méthode sur simulation Monte-Carlo, examens physiques et protocoles cliniques en la comparant à un algorithme de reconstruction de référence. Cette étude suggère une réduction des biais de quantification, en particulier dans l'étude clinique, et de meilleures corrélations spatiales et temporelles au niveau des voxels. Cependant, d'autres méthodes doivent être employées pour réduire le niveau de bruit dans les données. Dans un second temps, une approche de débruitage maximum a posteriori adaptée aux données dynamiques et permettant de débruiter temporellement les données d'acquisition (sinogrammes) ou images reconstruites a été proposé. L'a priori a été introduit en modélisant les coefficients dans une base d'ondelettes de l'ensemble des signaux recherchés (images ou sinogrammes). Nous avons comparé cette méthode à une méthode de débruitage de référence sur des simulations répliquées, ce qui illustre l'intérêt de l'approche de débruitage des sinogrammes.

---

**DISCIPLINE** Physique

**SPECIALITE** Imagerie Médicale

---

**MOTS-CLEFS** Tomographie par émission de positrons, problèmes inverses, reconstruction, modélisation de la résolution, débruitage, ondelettes

---

**LABORATOIRES D'ACCUEIL** Laboratoire d'Imagerie Moléculaire Expérimentale (LIME). CEA/SHFJ. 4 place du Général Leclerc, 91401 Orsay Cedex.

**TITLE**    Utilisation of spatial and temporal correlations in positron emission tomography

---

**ABSTRACT**    In this thesis we propose, implement, and evaluate algorithms improving spatial resolution in reconstructed images and reducing data noise in positron emission tomography imaging. These algorithms have been developed for a high resolution tomograph (HRRT) and applied to brain imaging, but can be used for other tomographs or studies. We first developed an iterative reconstruction algorithm including a stationary and isotropic model of resolution in image space, experimentally measured. We evaluated the impact of such a model of resolution in Monte-Carlo simulations, physical phantom experiments and in two clinical studies by comparing our algorithm with a reference reconstruction algorithm. This study suggests that biases due to partial volume effects are reduced, in particular in the clinical studies. Better spatial and temporal correlations are also found at the voxel level. However, other methods should be developed to further reduce data noise. We then proposed a maximum a posteriori denoising algorithm that can be used for dynamic data to denoise temporally raw data (sinograms) or reconstructed images. The a priori modeled the coefficients in a wavelet basis of all the signals without noise (in an image or sinogram). We compared this technique with a reference denoising method on replicated simulations. This illustrates the potential benefits of our approach of sinogram denoising.