



HAL
open science

Quantification de la perfusion myocardique en imagerie de perfusion par résonance magnétique : modèles et classification non-supervisée

Clément Daviller

► **To cite this version:**

Clément Daviller. Quantification de la perfusion myocardique en imagerie de perfusion par résonance magnétique : modèles et classification non-supervisée. Ingénierie biomédicale. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1208 . tel-02454381

HAL Id: tel-02454381

<https://theses.hal.science/tel-02454381v1>

Submitted on 24 Jan 2020

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 NNT: 2019LYSE1208

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
L'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° ED-205
(Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé)

Spécialité de doctorat : ingénierie biomédicale, biotechnologie

Soutenue publiquement le 18/10/2019, par :
Clément DAVILLER

**Quantification de la perfusion myocardique
en imagerie de perfusion par résonance
magnétique : modèles et classification non
supervisée**

Devant le jury composé de :

DACHER , Jean-Nicolas	Professeur des Universités, Praticien hospitalier	Université de Rouen	Rapporteur
KACHENOURA , Nadja	Chargé de Recherche	Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris	Rapporteur
LALANDE , Alain	Maître de Conférences - Praticien Hospitalier	Laboratoire Electronique Informatique et Image, Dijon	Rapporteur
BEAUMONT , Marine	Ingénieure de Recherche	Centre d'Investigation Clinique Innovation Technologique, CHRU, Nancy	Examineur
JANIER , Marc	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier	LAGEPP UMR CNRS 5007 - Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
BEUF , Olivier	Directeur de Recherche	CREATIS UM5220, INSERM 1206	Examineur
VIALON , Magalie	Physicienne médicale	CREATIS – Dpt Radiologie CHU Saint-Etienne	Directrice de thèse
CROISILLE , Pierre	Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Chef de service, Chef du pôle IMOFON	CREATIS - Dpt de Radiologie du CHU de Saint-Etienne	Codirecteur de thèse
GRENIER , Thomas	Maître de Conférences	CREATIS UM5220, INSERM 1206,	invité
VALLEE , Jean-Paul	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier	Hôpital Universitaire de Genève	invité

Remerciements

Au bout de plus de trois années de thèse passionnantes, que de monde à remercier pour leur soutien, leur aide et leur patience grâce auxquels ces travaux ont pu aboutir. Dans ces quelques lignes j'essaie de n'oublier personne, mais la liste est si longue que j'espère que tous s'y reconnaîtront.

Je tiens bien sûr à remercier mes encadrants Magalie Viallon et Pierre Croisille pour vos conseils, et vos encouragements si précieux lorsque le moral n'y était pas. A Magalie je te remercie spécialement pour ton entrain à toute épreuve qui y est certainement pour beaucoup dans cet accomplissement, pour la confiance que tu m'as accordée dès notre première entretien, et pour les connaissances en RMN que tu m'as transmises, elles sont nombreuses. A Pierre un grand merci pour tes encouragements, pour le temps que tu m'as accordé pour m'aider à comprendre les aspects médicaux inhérents à cette thèse, et aux nombreuses heures d'utilisations de ce fameux logiciel de perfusion que nous avons développé. Vos précieux conseils m'ont grandement aidé à le concevoir.

Je souhaite également remercier les membres de mon jury de thèse d'avoir accepté de prendre le temps de lire ce manuscrit et d'échanger sur mes travaux lors de ma soutenance. Merci donc à Mmes Nadja Kachenoura, Marine Beaumont et MM Jean-Nicolas Dacher, Alain Lalande, et Marc Janier. Je souhaite aussi remercier particulièrement M Jean-Paul Vallée qui a pris le temps de suivre régulièrement ces travaux notamment en participant à l'ensemble de mes comités de suivi de thèse.

Je voudrais aussi remercier le Labex PRIMES qui a financé ces travaux, et en particulier Jean-Baptiste Mourgues et Béatrice Rayet pour leur travail.

Je souhaite aussi remercier les nombreuses personnes qui ont collaboré pour les études résumées dans les chapitres qui suivent. Merci d'abord à Thomas Grenier pour les longues conversations que nous avons eues autour des techniques de traitement d'images et de m'avoir aidé à mener à bien cette étude sur la segmentation des lésions ischémiques. Merci ensuite à Hélène Ratiney pour ses immenses connaissances en RMN et dans de si nombreux domaines de la physique et d'avoir pris le temps de m'en expliquer une partie, ces échanges étaient précieux. Merci à Thomas Troalen pour ces allers-retours entre Saint-Etienne et Lyon pendant lesquels j'en ai peut-être autant appris en IRM qu'en kitesurf. Merci aussi pour ton

Remerciements

temps et ton aide qui nous ont permis d'accéder aux séquences d'acquisition. Enfin merci à Timothé Boutelier pour t'être investi dans mes travaux en m'expliquant les arcanes de la quantification de la perfusion avec cette fameuse approche Bayésienne. J'en profite pour remercier le personnel d'Olea Medical pour leur accueil à La Ciotat. Merci au personnel du service d'IRM de Saint-Etienne (l'IRMAS) pour leur accueil stéphanois si chaleureux.

Je voudrais remercier les membres du CREATIS et en particulier l'équipe 5 dans laquelle j'ai suivi mon parcours et où j'ai découvert une extraordinaire humanité et une si grande diversité. Merci pour cette leçon de vie. Merci donc à Olivier, pour tes conseil avisés, à Kévin pour ta constante bienveillance et pour m'avoir accompagné aux sessions grimpe et à Hélène pour tes encouragements. Merci à Sylvie, Marion et Sophie, à Bruno, Denis, Laurent, Raphaël, Simon et Benjamin pour les bons moments passés en salle de pause et aux séances de mots fléchés. Au-delà de l'équipe 5, je voudrais remercier Fabien Millioz pour tes lumières sur le traitement du signal et le temps que tu m'as accordé. Merci à Éric pour les séances de course à pieds avec Jabrane. Merci à toi Lorena, ma colocataire de bureau, pour nos grandes discussions sur tout et pour tes conseils.

Merci aux inséparables doctorantes qui sont passées avant moi Pauline, Laure et Isabelle et qui m'ont accueilli à bras ouverts. Merci d'avoir insufflé dans l'équipe une formidable ambiance au sein de l'équipe. Merci à Angéline et Eloïse doctorantes avec qui j'ai passé 3 années passionnantes et tellement riches en échanges.

Depuis mon arrivée beaucoup de nouveaux doctorants sont arrivés. Je n'ai certainement pas eu le temps de vous connaître tous autant que je l'aurais souhaité, mais pour ceux avec qui j'ai passé un peu de temps merci à vous. A Jabrane je pense que tu vois parfaitement ce que je signifie si je te dis que ça a été avec un grand plaisir d'avoir fait un bon bout de chemin avec toi, (même si c'était dans la boue). Mathilde, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse, et tes gâteaux à la crème de marrons. Et merci à vous Charly, Hamza, Pilar, Manju, et William. Courage à vous.

En remontant encore dans le temps je souhaiterais aussi remercier les copains d'école Mehdi, Ayham et Brune, Bertrand, Kévin, Anouk, Amélie et du lycée Adrien, Maxime, Julien, Thomas, Jonathan, Marie-Laure et Geoffrey. A cette époque, qui aurait imaginé que je me lancerais dans cette aventure? Merci aussi à Gérald et Marion de m'avoir parfois changé les idées, en me proposant des sorties rando.

Remerciements

Merci à mes chères sœurs Perrine et Laura, à Aurélien et Emilien ainsi qu'à mes neveux Augustin et Gaspard qui rendent la vie plus heureuse. Merci à mes nombreux cousins et cousines et en particulier à toi Olivier, j'ai hâte de préparer la prochaine expédition. Merci à ma grand-mère, exemple de persévérance et de ténacité. J'espère que j'ai un peu hérité de ces qualités. Merci à Claire pour ta générosité, tu as égaillé ma jeunesse et aujourd'hui tu me manques. Merci à ma mère Françoise pour les valeurs de générosité, de persévérance et de curiosité que tu m'as transmises. Peut-être un tout petit peu moins pour m'avoir aussi transmis l'art de faire des phrases si longues que j'en oublie ce que je voulais raconter. Merci à mon père, d'une manière ou d'une autre, je sais que tu étais là le jour de cette soutenance.

Sans toutes ces personnes, ma thèse n'aurait sans doute pas abouti, mais si j'en suis arrivé au bout c'est surtout grâce à ton soutien de tous les jours, les bons comme les mauvais. MERCI Hélène qui m'accompagne et qui m'a soutenu tous les jours pendant cette thèse, quel bonheur de t'avoir un jour rencontrée. Enfin, à Aurélia et Nils, mes enfants je vous remercie pour le bonheur, l'insouciance et l'inspiration que vous nous apportez par le simple fait d'être à nos côtés. Pour vous l'aventure commence, je vous la souhaite merveilleuse.

Résumé

Les maladies cardiovasculaires et en particulier les maladies coronariennes représentent la principale cause de mortalité mondiale avec 17,9 millions de décès en 2012. L'IRM cardiaque est un outil particulièrement intéressant pour la compréhension et l'évaluation des cardiopathies, notamment ischémiques. Son apport diagnostique est souvent majeur et elle apporte des informations non accessibles par d'autres modalités d'imagerie. Les travaux menés pendant cette thèse portent plus particulièrement sur l'examen dit de perfusion myocardique qui consiste à étudier la distribution d'un agent de contraste au sein du muscle cardiaque lors de son premier passage. En pratique clinique cet examen est souvent limité à la seule analyse visuelle du clinicien qui recherche un hyposignal lui permettant d'identifier l'artère coupable et d'en déduire le territoire impacté. Cependant, cette technique est relative et ne permet pas de quantifier le flux sanguin myocardique. Au cours de ces dernières années, un nombre croissant de techniques sont apparues pour permettre cette quantification et ce à toutes les étapes de traitement, depuis l'acquisition jusqu'à la mesure elle-même.

Nous avons dans un premier temps établi un pipeline de traitement afin de combiner ces approches et de les évaluer à l'aide d'un fantôme numérique et à partir de données cliniques. Nous avons pu démontrer que l'approche Bayésienne permettait de quantifier la perfusion cardiaque et sa supériorité à évaluer le délai d'arrivée du bolus d'indicateur par rapport au modèle de Fermi. De plus l'approche Bayésienne apporte en supplément des informations intéressantes telles que la fonction de densité de probabilité de la mesure et l'incertitude sur la fonction résidu qui permettent de connaître la fiabilité de la mesure effectuée notamment en observant la répartition de la fonction de densité de probabilité de la mesure.

Enfin, nous avons proposé un algorithme de segmentation des lésions myocardiques, exploitant les dimensions spatiotemporelles des données de perfusion. Cette technique permet une segmentation objective et précise de la région hypoperfusée permettant une mesure du flux sanguin myocardique sur une zone de tissu dont le comportement est homogène et dont la mesure du signal moyen permet une augmentation du rapport contraste à bruit. Sur la cohorte de 30 patients, la variabilité des mesures du flux sanguin myocardique effectuées sur les voxels détectés par cette technique était significativement inférieure à celle des mesures effectuées sur les voxels des zones définies manuellement (différence moyenne=0.14, 95% CI [0.07, 0.2]) et de celles effectuées sur les voxels des zones définies à partir de la méthode bullseye (différence moyenne =0.25, 95% CI [0.17, 0.36]).

Mots clés : perfusion myocardique ; flux sanguin myocardique ; imagerie cardiaque par résonance magnétique ; maladies cardiovasculaires ; lésions ischémiques ; fonction de Fermi ; quantification Bayésienne ; croissance de région spatio-temporelle ; Segmentation ; Microcirculation

Abstract

Cardiovascular diseases and in particular coronary heart disease are the main cause of death worldwide with 17.9 million deaths in 2012. Cardiac MRI is a particularly interesting tool for understanding and evaluating heart disease, including ischemic heart disease. Its diagnostic contribution is often major and it provides information that is not accessible by other imaging modalities. The work carried out during this thesis focuses more specifically on the so-called myocardium perfusion test, which consists in studying the distribution of a contrast agent within the heart muscle during its first passage. In clinical practice, this examination is often limited to the clinician's visual analysis, allowing him to identify the culprit artery and deduce the impacted territory. However, this technique is relative and does not quantify myocardial blood flow. In recent years, an increasing number of techniques have emerged to enable this quantification at all stages of processing, from acquisition to the measurement itself.

We first established a treatment pipeline to combine these approaches and evaluate them using a digital phantom and clinical data. We demonstrated that the Bayesian approach is able to quantify myocardium perfusion and its superiority in evaluating the arrival time of the indicator bolus compared to the Fermi model. In addition, the Bayesian approach provides additional interesting information such as the probability density function of the measurement and the uncertainty of the residual function, which makes it possible to know the reliability of the measurement carried out, in particular by observing the distribution of the probability density function of the measurement.

Finally, we proposed an algorithm for segmentation of myocardial lesions, using the spatial and temporal dimensions of infusion data. This technique allows an objective and precise segmentation of the hypoperfused region allowing a measurement of myocardial blood flow over an area of tissue which behavior is homogeneous and which average signal measurement allows an increase in the contrast-to-noise ratio. In the cohort of 30 patients, the variability of myocardial blood flow measurements performed on voxels detected by this technique was significantly lower than that of measurements performed on voxels in manually defined areas (mean difference=0.14, 95% CI[0.07, 0.2]) and those performed on voxels in areas defined using the bullseye method (mean difference=0.25, 95% CI[0.17, 0.36]).

Keywords: myocardial perfusion; myocardial blood flow; cardiac magnetic resonance imaging; heart diseases; ischemic lesions; Fermi function; Bayesian quantification; Spatio temporal region growing; Segmentation; Microcirculation

Table des matières

Remerciements.....	2
Résumé.....	5
Abstract.....	6
Liste des abréviations.....	10
Introduction générale	12
Structure globale	15
Chapitre 1 - Microcirculation et perfusion myocardique.....	17
1.1 Perfusion cardiaque	17
1.2 Microcirculation	19
1.3 Ischémie myocardique.....	23
1.3.1 Ischémie myocardique par atteinte des gros vaisseaux épica-	23
cardiques	
1.3.2 Ischémie par dysfonction microvasculaire.....	28
1.4 Représentations anatomique en imagerie médicale	29
Conclusion	33
Chapitre 2 - Acquisition des images de perfusion en IRM.....	34
2.1 Expérience RMN : relaxations R_1 et R_2	35
2.2 Application des phénomènes de résonance magnétique nucléaire à l'imagerie	40
2.2.1 Séquence FLASH ou Echo de Gradient.....	41
2.2.2 Séquence Turbo FLASH avec préparation d'aimantation et pondération en T_1 renforcée	47
2.2.3 Mesure du temps de relaxation T_1 à partir de l'acquisition d'images avec une séquence turbo FLASH.....	49
2.3 Influence des agents de contraste à base de chélates de gadolinium en IRM et application à la perfusion	54
2.4 Acquisition des images pour l'étude de la cinétique de premier passage.....	57

Table des matières

2.5 Techniques d'imagerie parallèle, acquisition partielle de l'espace des k réciproque	61
2.5.1 Reconstruction dans l'espace image	62
2.5.2 Reconstruction dans l'espace des k.....	63
2.5.3 Choix de la technique d'acquisition pour l'imagerie de perfusion	64
2.6 Correction des inhomogénéités spatiales de sensibilités d'antenne.....	66
Conclusion	75
Chapitre 3 - Techniques de modélisation et de quantification de la perfusion myocardique ..	76
3.1 Analyse et quantification de la microcirculation	76
3.2 Approches modèle indépendantes.....	81
3.3 Approches paramétriques.....	85
Conclusion	89
Chapitre 4 – Etude comparative de deux approches de quantification de la perfusion myocardique : méthode Bayésienne et fonction de Fermi.....	93
Conclusion	131
Chapitre 5 – Segmentation automatique des lésions ischémiques myocardiques basée sur des séries d'images de perfusion.....	133
Conclusion	135
Conclusion générale.....	137
Perspectives.....	139
Annexes.....	141
A1 - Identification de la fonction résidu du modèle 2CXM	142
A2 – méthodes de convolution appliquées à la quantification de la perfusion myocardique	144
A2.1 Méthodes de calculs numériques du produit de convolution.....	146
A2.2 mesures expérimentales des temps et de la précision du produit de convolution.....	149
A3 - Pipeline de reconstruction et de quantification de la perfusion myocardique de premier passage.....	153
A3.1 Structure de l'interface utilisateur (UI).....	154

Table des matières

A3.2 Sauvegarde des données.....	158
A3.3 Conception d'un pipeline de quantification de la perfusion myocardique	159
A3.4 Réalisation d'un fantôme numérique	160
A3.5 Autres plugins et développement de nouvelles applications	163
A3.5.1 plugins additionnels	163
A3.5.2 Développement de plugins additionnels	165
A4 – champs DICOM nécessaires à la perfusion	168
Publications et communications	170
Revue internationale avec comité de lecture	170
Conférences internationales avec comité de lecture et publication des résumés.....	170
Conférences nationales avec comité de lecture	170
Références.....	172

Liste des abréviations

AHA : American heart association

AIF : arterial input function

ATL : angioplastie trans-luminale

CaO₂ : concentration artérielle en oxygène

CvO₂ : concentration veineuse en oxygène

CD : coronaire droite

CFR : coronary flow reserve

CMR : cardiovascular magnetic resonance (imaging)

CNN : convolutional neural network

CTO : chronic total occlusion

CX : artère circonflexe

ECG : électrocardiogramme

EES : extravascular and extracellular space

EGE : early gadolinium enhancement

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

FFR : fractional flow reserve

ICP : intervention coronaire percutanée

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IVA : artère interventriculaire

LDL : low density lipoprotein

LGE : late Gadolinium enhancement

LIC : liquide intra cellulaire

LEC : liquide extra cellulaire

LSI : linear shift invariant

MBF : myocardial blood flow

MTT : mean transit time

PS : produit perméabilité surface

Q_{cor} : débit coronarien

RC : réserve coronaire

RCB : rapport contraste sur bruit

RF : radiofréquence

SCA ST+ : syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Liste des abréviations

SCA ST- : syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST

SSFP : steady state free precession

GRE-EPI : gradient echo - echo planar imaging

TCG : tronc commun gauche

TD : temps de délai

TE : temps d'écho

TEP : tomographie par émission de positons

TR : temps de répétition

VO₂ : consommation maximale d'oxygène

V_p : volume plasmatique

WB : Wild Bootstrap

Introduction générale

La connaissance de l'état de la fonction micro vasculaire au sein du myocarde par une quantification absolue de la perfusion myocardique grâce une méthode non-invasive, robuste et reproductible, représente un intérêt majeur.

La **perfusion** décrit la quantité de sang délivrée à un organe par unité de temps. Elle se distingue du débit sanguin qui décrit les flux dans les artères principales [1]. Elle définit donc la qualité du réseau microcirculatoire au niveau des capillaires sanguins, laquelle dépend indirectement de l'état des vaisseaux et des artérioles en amont et reflète la capacité à apporter auprès des cellules les nutriments dont celle-ci a besoin pour assurer sa fonction. La connaissance des valeurs de référence de la perfusion cardiaque chez l'homme serait un outil de choix pour comprendre l'évolution de pathologies, pour comparer des cohortes de patients ayant subi des thérapies interventionnelles différentes, et donc faire progresser la prise en charge. Dans la pratique clinique, cet outil permettrait aussi d'objectiver de façon certaine le suivi longitudinal de la pathologie du patient. De plus, des études récentes effectuées sur plusieurs centres ont déjà démontré l'utilité de l'imagerie de perfusion quantitative pour l'aide au diagnostic de l'ischémie [2,3]. Des études portées sur des modèles porcins ont déjà évalué la précision de mesure du débit sanguin myocardique (MBF) comparativement aux mesures par microsphères radioactives [4]. Il a été démontré que la corrélation entre ces mesures effectuées sur un intervalle de valeurs important était bonne à excellente (le coefficient de corrélation r^2 variant de 0.79 à 0.95). Des mesures effectuées sur des individus sains ont conclu sur les mêmes résultats [5]. Disposer de valeurs quantitatives de perfusion cardiaque en IRM permettrait donc une prise en charge clinique du patient fondée sur un paramètre indépendant et objectif. Il offrirait une évaluation stratifiée du risque et du degré de dommages perfusionnels au sein du myocarde lors des bilans cardiaques faits sous IRM. Enfin il permettrait un suivi objectif des patients dans le temps, et un monitoring fiable de l'efficacité d'éventuels programmes thérapeutiques.

La **quantification absolue** revêt donc un immense intérêt dans le cadre de la recherche clinique. A ce titre, l'IRM rassemble de nombreux atouts, puisqu'elle constitue déjà la méthode de référence pour l'étude de la fonction cardiaque. Elle est la seule modalité à proposer une caractérisation avancée du tissu myocardique, de manière non-invasive, sans

irradiation et pour un coût relativement faible [2,6]. Cependant, de nombreux défis restent encore à relever pour porter cette application à la routine clinique.

Plusieurs modalités d'imagerie mini-invasives proposent déjà des moyens de visualisation de la perfusion cardiaque. Bien que répandue, la scintigraphie cardiaque, offre une faible résolution spatiale, de nombreux artefacts et une exposition substantielle à des radiations ce qui n'en fait pas un outil acceptable de suivi de la perfusion myocardique [7]. L'imagerie de tomographie par émission de positons (TEP) permet de combiner une résolution spatiale plus importante ainsi que des mesures quantitatives et a démontré l'intérêt crucial dans le choix de thérapie [3]. Tout comme la scintigraphie, la TEP est également irradiante.

A ce jour, l'imagerie par résonance magnétique de microperfusion n'est reconnue comme méthode de référence que pour le dépistage de l'ischémie myocardique, au même titre que la scintigraphie cardiaque, avec comme avantage majeur son absence totale d'irradiation. En routine clinique actuelle, l'IRM cardiaque de perfusion est non quantitative et permet de détecter visuellement des zones hypo-perfusées dans le territoire de l'artère coronaire inculpée et dont la sténose est responsable des symptômes cliniques observés chez le patient. Cependant, cet examen présente une faiblesse majeure : il est visuel et non quantitatif, ce qui rend la détection complexe en cas de sténoses multiples (patients tri-tronculaires, atteinte globale...). De plus si cet examen offre la possibilité d'un diagnostic, il ne permet pas le suivi longitudinal ou une médicalisation adaptée.

Des mesures semi-quantitatives simples telles que la pente de rehaussement maximale ou la surface initiale sous la courbe sont parfois utilisées et ont prouvé leur efficacité à améliorer la précision du diagnostic [8]. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ces mesures restent significativement inférieures à celles obtenues à partir de mesures quantitatives [3,9].

La quantification absolue de la perfusion requiert quant à elle la modélisation mathématique du signal de perfusion collecté et de la physiologie, pour permettre l'extraction par calcul de paramètres quantitatifs. La plupart des modèles nécessitent la connaissance de la fonction d'entrée artérielle (en anglais « arterial input function » AIF). Le signal dont l'AIF va être déduite est prélevé dans la cavité ventriculaire gauche, en prenant soin d'éviter les voxels contaminés par du volume partiel avec des structures non sanguines appartenant aux muscles papillaires et/ou aux trabéculations du ventricule. La forte concentration en agent de contraste dans cette région lors du premier passage entraîne également un effet de compression du signal, effet de « saturation » causant une réduction du signal par effet T2* [10] et une non-

Introduction générale

linéarité entre signal et concentration locale en produit de contraste, laquelle doit impérativement être minimisée et/ou corrigée. Il est important de comprendre que le compromis consistant à réduire la dose de produit pour éviter l'effet de saturation du signal, réduit également le signal dans le tissu myocardique à caractériser, et donc le contraste dans la région myocardique entre des zones bien perfusées, moins bien perfusées et mal perfusées.

L'utilisation de l'IRM pour quantifier la perfusion cardiaque est donc peu répandue, et réservée à quelques sites experts. Les post-traitements complexes et souvent chronophages font que cette quantification reste confidentielle, avec peu d'études cliniques reportées. Elle représente pourtant un enjeu majeur pour le domaine de la santé puisqu'elle peut apporter de nombreuses informations complémentaires à la quantification d'œdème [3] ou la fibrose offerte par l'IRM au sein d'un seul examen. De plus, cette prestation représente un coût inférieur à celui de la scintigraphie (~500€) ou TEP (~1200€) puisque celui-ci varie entre 242€ et 270€ selon le champ de l'IRM (1.5T ou 3T). Enfin, l'IRM n'expose pas le patient à un rayonnement ionisant, et est donc le seul à pouvoir offrir un suivi de la perfusion dans le temps.

Ce manuscrit résume les travaux conduits pendant mon parcours de doctorat qui s'est intéressé à faire progresser l'état des connaissances en IRM de perfusion dans un objectif de transfert clinique.

Structure globale

Ce manuscrit est composé de 2 parties :

La première partie décrit le contexte médical et technique de la quantification de la perfusion myocardique, donnant les clés et l'état de l'art pour la compréhension des problématiques liées à la perfusion. Le premier chapitre porte sur la physiologie et sur les techniques de modélisation de la micro perfusion. Le second présente les techniques d'acquisitions adaptées à l'imagerie de perfusion cardiovasculaire, et le troisième chapitre les méthodes de post-traitement.

La deuxième partie décrit nos contributions originales au domaine :

Dans le **chapitre IV**, nous rappelons la méthodologie que nous avons sélectionnée et son intégration dans **un pipeline logiciel de post traitement des images** de manière à quantifier la perfusion. Ce chapitre décrit aussi l'établissement d'un fantôme numérique permettant à la fois le processus de contrôle-qualité de notre pipeline et **l'étude comparative de méthodes de quantification de flux sanguin myocardique**. Enfin, cette méthodologie a été appliquée à la comparaison de deux algorithmes modèles-indépendants permettant de valider une approche Bayésienne contre le modèle le plus couramment utilisé de Fermi. Le chapitre présente donc les résultats in-silico et cliniques de cette étude.

Le **chapitre V** décrit notre seconde contribution originale au domaine : **une méthode de segmentation automatique des lésions**, exploitant les caractéristiques des courbes de perfusion et prenant en compte les spécificités spatio-temporelles de la perfusion myocardique. Cette méthode a été développée afin d'isoler les défauts de perfusion de manière automatique et objective, d'identifier, quantifier et caractériser les courbes de rehaussement des différentes lésions. La méthode a été validée sur une cohorte de 30 patients référés pour une détection d'ischémie par IRM de stress.

Partie A – Etat de l’art des techniques d’acquisition, d’analyse et de quantification de la perfusion myocardique

Chapitre 1 - Microcirculation et perfusion myocardique

La problématique médicale de la perfusion cardiaque en IRM requiert la connaissance et la compréhension de notions liées à l'anatomie, la physiologie et à la physiopathologie cardiaque. L'objectif de ce chapitre est de présenter la terminologie médicale cardiovasculaire, d'aborder la notion de microcirculation dans le muscle cardiaque et les phénomènes physiopathologiques conduisant aux maladies cardiaques notamment dans le cadre de la maladie coronaire.

Dans un second temps, nous nous intéresserons à la représentation anatomique du ventricule gauche divisé en un ensemble de segments spécifiques. Nous présenterons aussi les contraintes et les détails du protocole nécessaires pour l'étude de la perfusion.

Nous concluons ensuite ce chapitre en replaçant ces notions dans le contexte de l'IRM de perfusion cardiaque et de la quantification.

1.1 Perfusion cardiaque

Le myocarde est perfusé par 2 artères coronaires qui émanent de la racine aortique comme illustré sur la figure 1-1. La coronaire droite approvisionne normalement la partie droite du cœur. Le réseau coronaire gauche prend naissance dans le sinus de Valsalva antérogauche. Sa partie proximale est appelée tronc commun (TC) qui se divise en deux artères, l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et l'artère circonflexe (CX). Il existe de nombreuses variations anatomiques. Le réseau coronarien peut être équilibré, ou bien présenter une dominance droite ou gauche. Ainsi, certains segments myocardiques peuvent être perfusés par des artères différentes selon les individus.

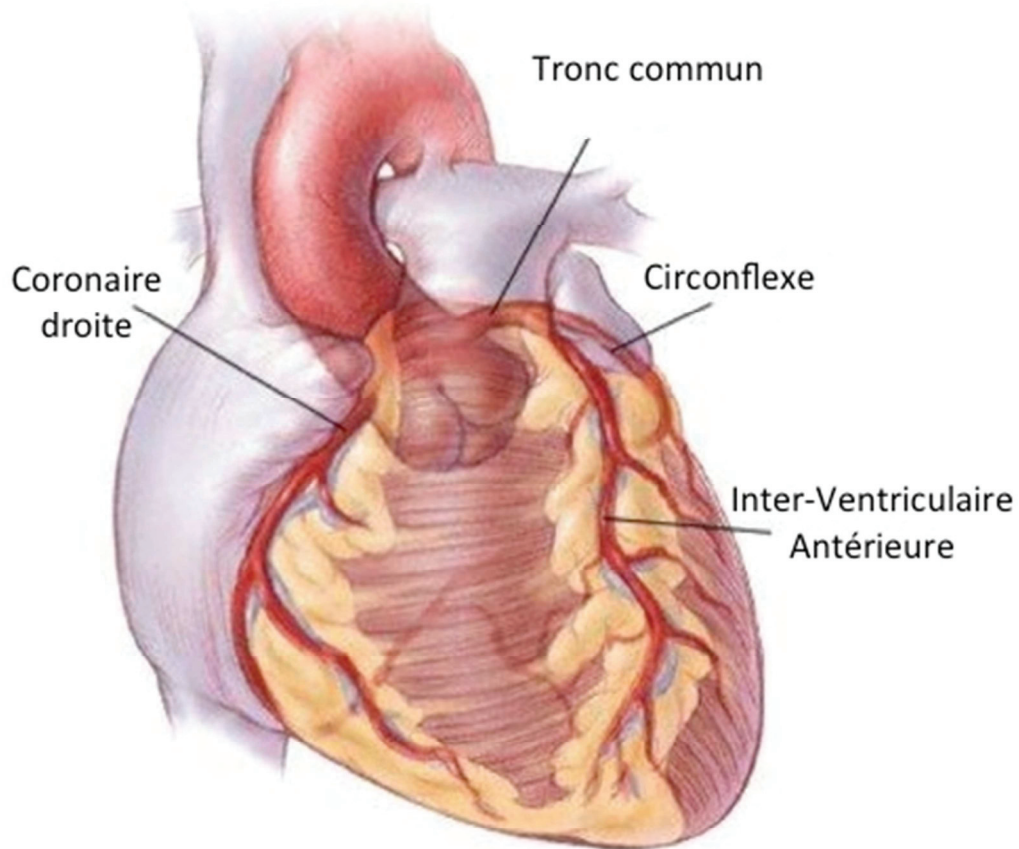


Figure 1-1 : Représentation de la vascularisation coronarienne avec les trois principales artères coronaires : Le tronc commun se divisant en circonflexe (CX) et inter-ventriculaire antérieure (IVA) pour la partie gauche du cœur. La partie droite du cœur est irriguée par la coronaire droite (CD).

Le débit de perfusion coronaire (Q_{cor}) est phasique. Au cours de la systole, les artères coronaires sont comprimées dans leur trajet au sein de l'endocarde. La perfusion coronarienne s'effectue donc essentiellement au cours de la diastole. Ceci concerne beaucoup moins le ventricule droit du fait d'une plus faible pression intraventriculaire qu'à gauche.

La consommation en O_2 du myocarde (VO_2) est égale au produit du Q_{cor} par la différence de concentration artérioveineuse en O_2 : $(Ca - Cv) O_2$.

$$VO_2 = ([O_2]_{arteriel} - [O_2]_{veineux}) * Q_{cor} \quad (1)$$

Lorsque les besoins du myocarde en O₂ sont accrus, l'augmentation de la VO₂ ne peut quasiment se faire qu'au travers d'une augmentation du débit coronarien Q_{cor} car l'extraction d'oxygène est déjà très élevée dans le cœur au repos (VO₂ = 120ml/L).

L'augmentation du Q_{cor} se fait en premier lieu par une modification de la résistance vasculaire. Dans des conditions physiologiques, la résistance des vaisseaux coronariens distaux peut diminuer jusqu'à un quart de sa valeur de repos et ainsi assurer des besoins en O₂ 4 à 5 fois supérieurs lors d'une activité physique intense.

1.2 Microcirculation

Le réseau microcirculatoire comprend les vaisseaux d'un diamètre inférieur à 200µm [11], soit les artérioles, les capillaires sanguins et les veinules. Le diamètre des capillaires est d'environ 5 à 8µm. Le diamètre moyen des globules rouges est d'environ 7µm. Ils circulent en ligne et doivent se déformer lors de leur passage à travers les capillaires. Le réseau capillaire d'un adulte s'étend sur 100000 km ce qui représente une surface totale de 1000 m² à travers laquelle s'effectuent les échanges entre le sang et les cellules via l'espace interstitiel (figure 1-2).

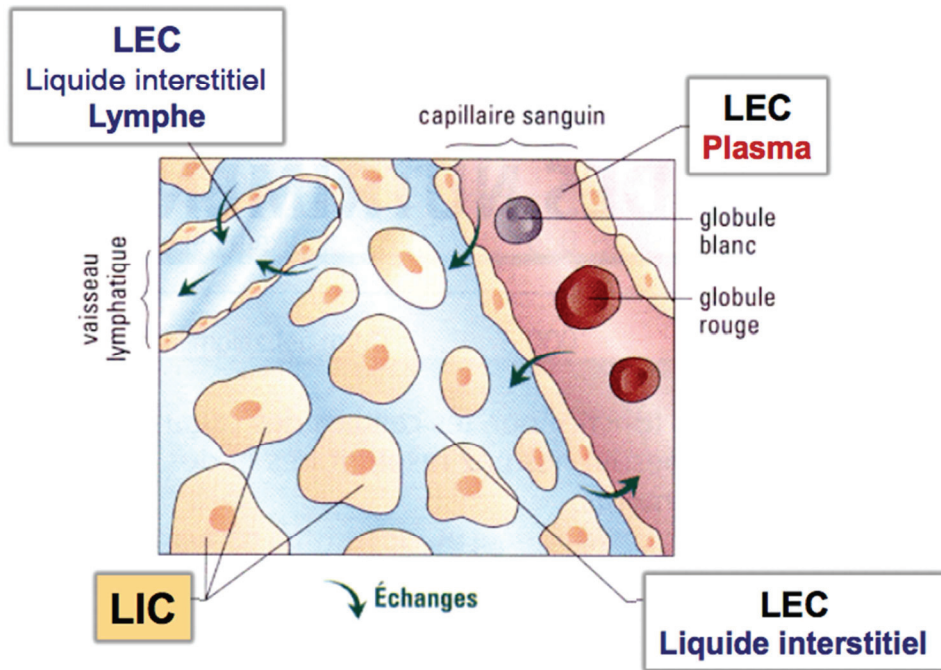


Figure 1-2 : Représentation des échanges plasmatiques entre les compartiments vasculaires et interstitiels (courtoisie : Pr Diane Godin-Ruibot Physiologie rénale Chapitre 5 – Université Joseph Fourier). (LIC : liquide intra cellulaire, LEC : liquide extra cellulaire)

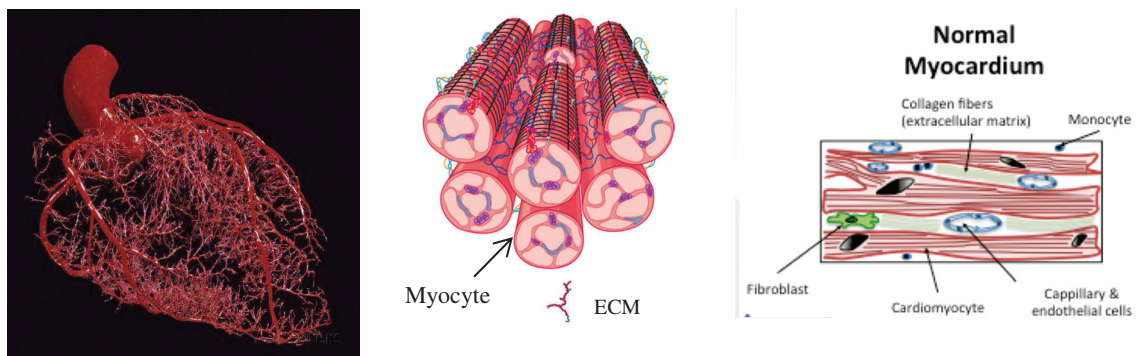


Figure 1-3: A gauche : réseau artériel du cœur (courtoisie : Australian heart research). Au centre : organisation des cellules musculaires cardiaque, myocytes (courtoisie : Brauwald 8th ed.). A droite : organisation du tissu musculaire cardiaque. On observera le cheminement des capillaires à travers les myocytes permettant l'apport en nutriments et en oxygène, la présence de fibroblastes producteurs de collagène (courtoisie : Mewton/Croisille review T1 mapping in Jacc.)

La paroi micro vasculaire est composée d'une couche unique de cellules endothéliales et peut-être entourée de quelques cellules contractiles, les péricytes (figure 1-4). Ceux-ci contrôlent les échanges en se contractant ou en se relâchant de manière à réguler le diamètre des artérioles et des capillaires et donc le débit sanguin microcirculatoire.

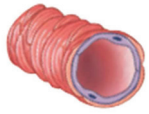


		Diamètre moyen	Epaisseur de la paroi
Artériole		30 μm	6 μm
Capillaire		5-8 μm	0.5 μm
Veinule		20 μm	1 μm

Figure 1-4 : Schéma et récapitulatif des tailles vaisseaux composant le réseau microcirculatoire sanguin.

Les échanges entre les tissus et le compartiment plasmatique ne sont possibles que dans le réseau capillaire où la paroi devient suffisamment perméable. Selon leurs caractéristiques physicochimiques, les composants du sang peuvent ou non franchir la paroi capillaire à travers ses pores où les jonctions entre les cellules endothéliales sont plus ou moins resserrées selon le tissu observé. Cette paroi possède des propriétés différentes, adaptées aux fonctions du tissu observé. Par exemple, le réseau capillaire cérébral sain est peu perméable, limitant l'échange aux petites molécules. Les macromolécules telles que les agents de contraste à base de chélate de gadolinium restent donc confinées dans l'espace vasculaire. Dans le muscle cardiaque, la perméabilité est toutefois plus importante, favorisant des fuites de l'agent de contraste à travers les pores des capillaires.

Différents processus pathologiques (cellules tumorales, inflammation, diabète, ischémie, ...) peuvent altérer l'architecture et les propriétés du réseau capillaire du tissu. Il est donc intéressant d'identifier et de caractériser les paramètres du réseau microcirculatoire d'un organe en déterminant ses paramètres physiologiques en vue d'un diagnostic ou d'une surveillance thérapeutique. La théorie de la cinétique des traceurs [12] est utilisée pour estimer ces paramètres. On distingue un certain nombre de propriétés :

Flux sanguin myocardique ou myocardial blood flow (MBF) :

Il correspond au débit traversant un volume de tissu myocardique. Il est très important de le différencier du débit sanguin dans des vaisseaux plus larges (veine ou artère) ce dernier exprimant la mesure d'une unité de volume de sang par unité de temps (ml/s). Dans le cadre de la perfusion, la mesure du flux sanguin myocardique exprime le débit sanguin par unité de temps et par unité de volume de tissu (ml/min/g ou $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$).

Volume plasmatique V_p ou fraction de volume sanguin :

Il représente le volume de capillaire sanguin contenu dans une unité de volume de tissu. Son unité est exprimée en ml/g ou en %.

Temps de transit moyen ou Mean Transit Time (MTT) :

Le temps de transit moyen MTT est la durée moyenne nécessaire à une particule pour traverser le réseau capillaire. Cette durée est exprimée en secondes et est exprimée par l'équation (2):

$$MTT = \frac{V_p}{MBF} \quad (2)$$

Produit de perméabilité surface PS :

Le produit de perméabilité-surface est le débit de molécules passant au travers des membranes capillaires dans un certain volume de tissu. Elle est exprimée en ml/min/g de tissu. PS ne dépend pas seulement des caractéristiques de la paroi capillaire, mais aussi de l'agent de contraste utilisé. PS est parfois aussi appelée K^{Trans} , mais en réalité PS ne correspond à K^{Trans} que sous des conditions très spécifiques.

Constante de transfert K^{Trans} :

Cette constante a été introduite avec le modèle de Tofts [13,14] et représente le produit du flux plasmatique F_p et de la fraction d'extraction E . E représente la fraction d'extraction d'indicateur vers l'espace extracellulaire et extravasculaire (extravascular and extracellular space EES). Elle est reliée à F_p et au produit de perméabilité surface.

$$K^{Trans} = EF_p \quad (3)$$

Volume extracellulaire et extravasculaire V_e :

Le volume EES ou le volume interstitiel est le volume de tissu dans lequel s'accumule l'agent de contraste.

Réserve de perfusion :

A la survenue d'un effort ou de l'induction d'un stress pharmacologique, le réseau vasculaire myocardique augmente son débit myocardique par vasodilatation afin de favoriser l'apport en nutriments nécessaire à l'augmentation de son métabolisme. Le rapport entre le débit basal et le débit maximal est appelé réserve de débit coronaire elle est de 4 à 4,5 chez le sujet normal. La réserve coronaire de perfusion est un indicateur utilisé pour une détection précoce des anomalies de perfusion.

1.3 Ischémie myocardique

1.3.1 Ischémie myocardique par atteinte des gros vaisseaux épicaux

L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde. Dans plus de 80% des cas, ce déséquilibre est lié à la présence d'athérosclérose sur les artères coronaires (figure 1-5).

La maladie athéromateuse coronarienne correspond au dépôt de plaques d'athérome sur la paroi des coronaires. Au début de la maladie, il existe une infiltration passive de « low density lipoprotein » (LDL) cholestérol dans l'intima, formant des stries lipidiques. Il se produit ensuite une oxydation du LDL cholestérol puis une adhésion des monocytes sanguins circulant sur l'endothélium. Ceux-ci pénètrent dans l'intima et se transforment en

macrophages. Les macrophages phagocytent des quantités importantes de LDL et se transforment en cellules spumeuses sédentaires. Ces phénomènes inflammatoires vont favoriser la migration des cellules musculaires lisses de la média vers l'intima et vont sécréter du collagène. Il en résulte la formation d'une chape fibreuse qui va rétrécir la lumière du vaisseau.

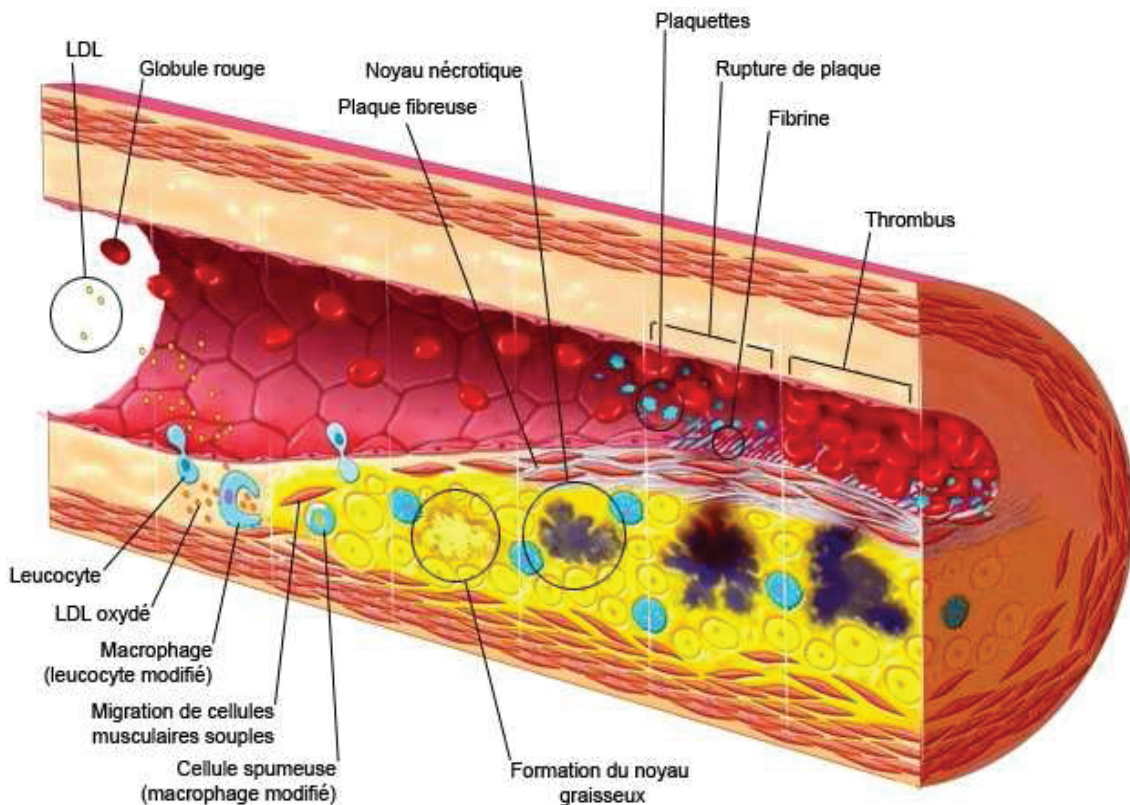


Figure 1-5 : représentation d'une plaque d'athérome due à l'accumulation de dépôt de cholestérol, cellules spumeuses et macrophages, fibrine et cellules musculaires lisses.

L'accumulation de dépôts athéromateux conduit à la formation de sténoses coronariennes qui peuvent compromettre l'approvisionnement du muscle myocardique en nutriments et en oxygène. Il en découle une diminution de l'apport sanguin ou **ischémie** dans le territoire concerné. Cette situation se révèle problématique lorsque les besoins en nutriments et oxygène dépassent les apports, comme c'est le cas lors d'un exercice physique, ou un stress physiologique ou pharmacologique.

Le déséquilibre entre les apports et la demande peut se traduire cliniquement par une douleur angineuse. Lorsque les douleurs sont stables pour un même type d'effort, on parle **d'angor stable**.

En cas de rupture de plaque, l'ischémie aiguë peut provoquer un **infarctus** myocardique par occlusion totale ou sub-totale de l'artère coronaire. On parle de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (**SCA ST+**) lorsque l'artère est occluse de façon totale. Lorsque l'occlusion n'est que partielle, on parle alors de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (**SCA ST-**). Cette terminologie correspond à des courants de lésion différents sur l'ECG et est illustrée figure 1-6.

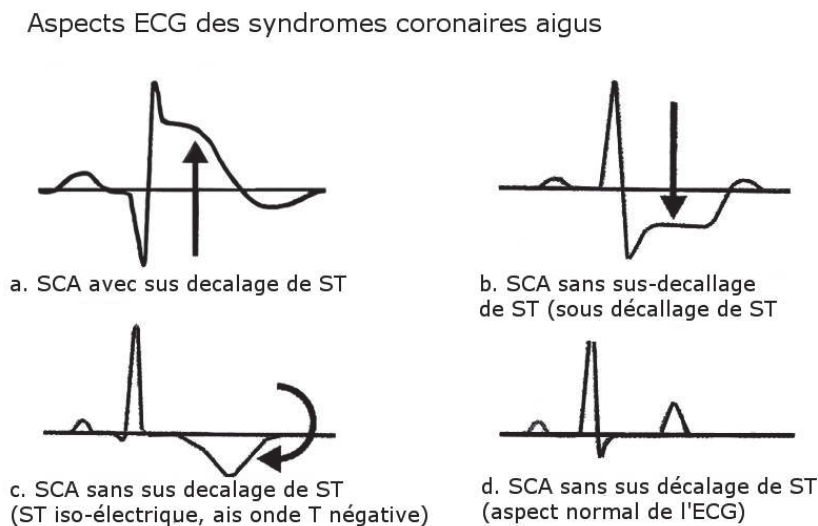


Figure 1-6 : ECG normal, et (courtoisie EFUrgence) Aspects ECG des syndromes coronariens aigus

L'ischémie peut aussi être **silencieuse**, comme c'est parfois le cas dans le diabète du fait de la neuropathie induite. C'est aussi le cas lorsque les lésions sont installées de façon chronique et très progressive, car un réseau vasculaire collatéral peut se développer, permettant une suppléance de la vascularisation. C'est pour cette raison que les infarctus chez le sujet âgé athéromateux depuis de nombreuses années sont souvent moins massifs que chez le sujet jeune qui n'a pas eu le temps de développer des collatérales.

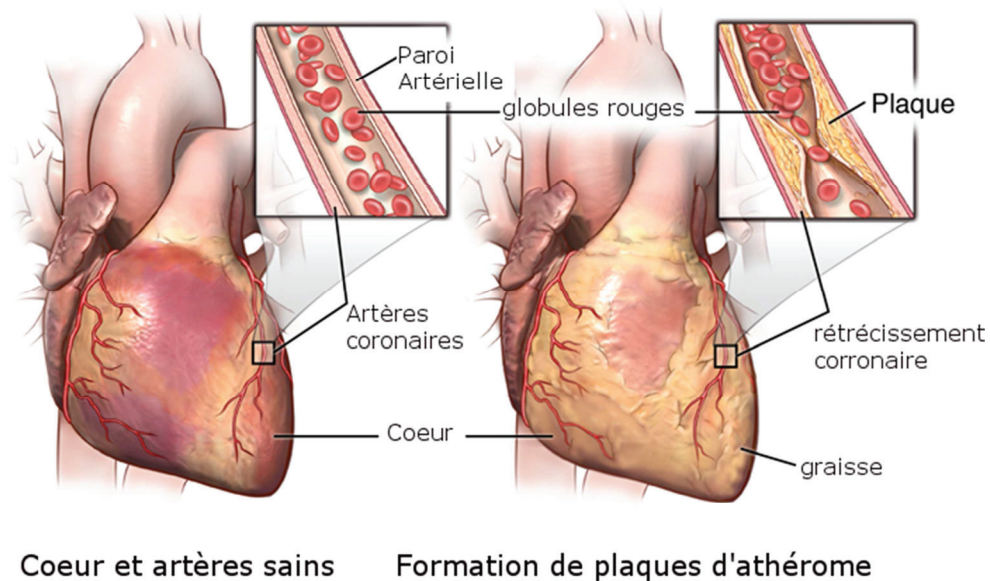


Figure 1-7 : (gauche) cœur sain et (droite) formation d'athérome dans l'artère coronaire interventriculaire antérieure IVA à l'origine d'une sténose provoquant l'ischémie. (Courtoisie : [John Hopkins Medicine](#))

Cependant, si le diamètre de l'artère n'est pas réduit de plus de 60% par la sténose, alors celle-ci n'est quasiment pas ressentie même dans des conditions d'effort. Elle n'affecte la circulation dans conditions de repos que si le diamètre de l'artère est réduit de plus de 83% [15]. Ce phénomène est dû à l'adaptation du système circulatoire en aval de la sténose puisant dans ses capacités de vasodilatation. Le graphique de la figure 1.8 permet de comprendre la relation entre la sévérité de la sténose et la réduction du flux sanguin maximum. La réserve coronaire (RC) correspond au ratio entre la mesure du débit coronaire maximal induit par une vasodilatation maximale, et celle mesurée au repos. Chez les individus sains, le rapport entre les débits coronaires sous effort et au repos est d'environ $RC=4$, tandis qu'une réserve coronaire de $RC=1$ signifie que le système circulatoire au repos atteint déjà sa capacité de vasodilatation maximale.

En 2009, Gould et al. [16] démontre que la forme de la sténose a un impact considérable sur le débit coronaire (voir figure 1-8). Ainsi, une maladie coronaire diffuse diminuant le diamètre de 38% sur toute la longueur de l'artère réduit la réserve coronaire à $RC=1.4$. Elle chute à $RC=1$ dans le cas de la présence d'une sténose de 60% éliminant ainsi toute capacité

d'augmentation d'approvisionnement artériel. **La mesure du flux sanguin myocardique est donc un outil de mesure essentiel pour déterminer les capacités vasculaires du patient, et pour sa prise en charge.**

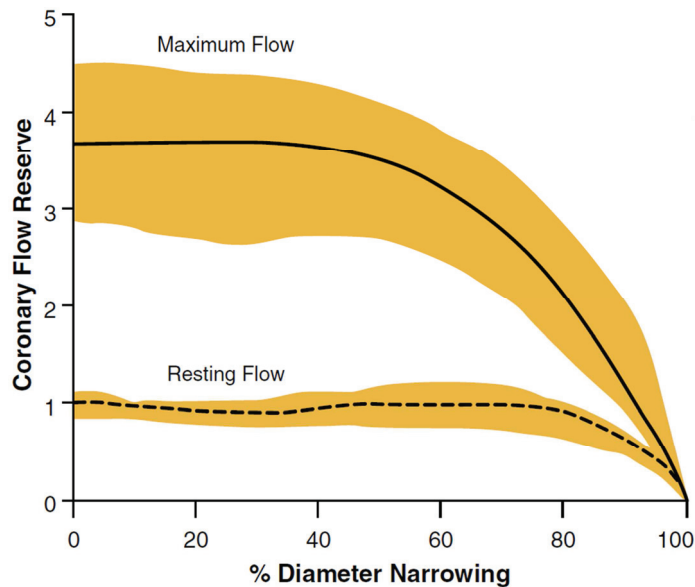


Figure 1-8 : figure extraite de [16]. Elle présente l'impact de la réduction relative du diamètre d'une artère sur son débit coronaire. Au repos, on observe une réduction du débit sanguin pour un rétrécissement supérieur à 80%. La mesure du débit sanguin sous stress permet une détection de la sténose plus précoce, puisque la diminution du débit sanguin maximal se manifeste de manière significative dès un rétrécissement supérieur à 60%.

Au delà de l'aspect anatomique de la sténose, il est surtout nécessaire d'évaluer le retentissement fonctionnel de celle-ci. En effet, la coronarographie qui est actuellement l'examen de référence pour visualiser les coronaires et les sténoses peut mettre en évidence des sténoses qui paraissent importantes mais n'ont en réalité pas de retentissement significatif. Il convient alors de ne pas traiter ces sténoses par angioplastie transluminale (ATL) et pose de stent . En plus de l'inutilité de l'intervention, revasculariser à tort une sténose expose le patient à la iatrogénie liée à la procédure : temps d'irradiation plus long, injection de plus grandes quantités de produits de contraste néphrotoxique, risque de thrombose de stent, modulation du traitement antiagrégant avec risque secondaire hémorragique etc. C'est pour évaluer au mieux le retentissement de la sténose que les coronarographistes mesurent la réserve coronaire grâce à la Fractional Flow Reserve (FFR). La technique est utilisée pour les sténoses intermédiaires (estimées entre 40 et 70%). Le principe de la FFR est basé sur une mesure de pression "transsténotique" pendant une vasodilatation maximale (hyperhémie).

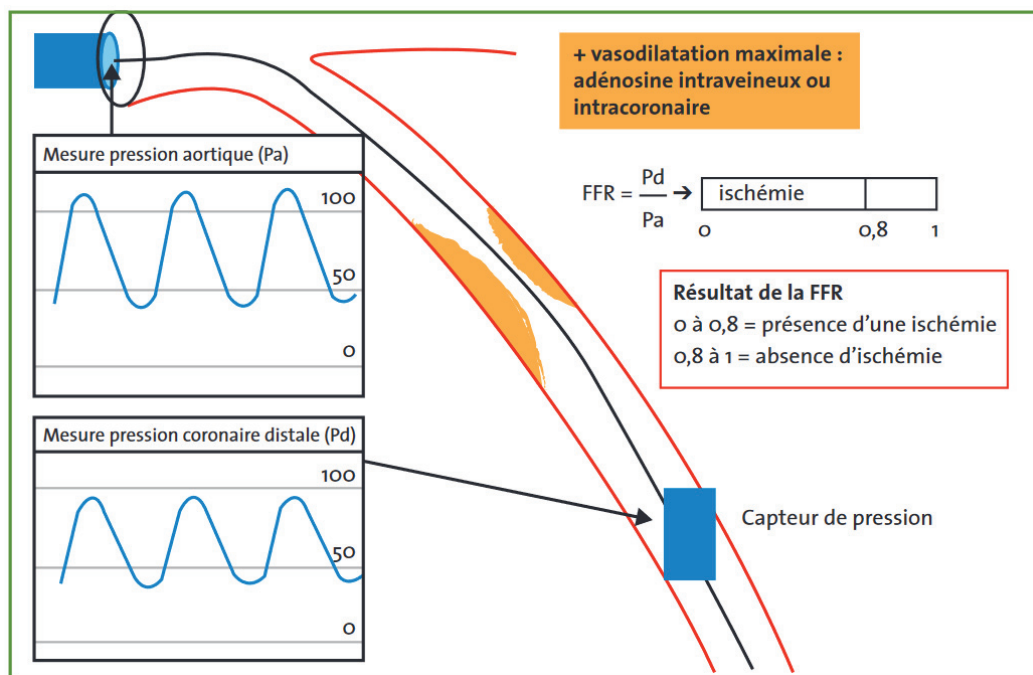


Figure 1-9 : Principe de mesure de la FFR [17] comme le ratio entre la pression en aval de la sténose et en amont de celle-ci. Si le ratio est compris entre 0 à 0,8, on conclut à une ischémie et il convient de traiter la lésion. Si le ratio se situe entre 0,8 à 1, on conclut à l'absence d'ischémie et on se limite à un traitement médical.

1.3.2 Ischémie par dysfonction microvasculaire

Dans la majorité des cas, une ischémie myocardique est secondaire à une atteinte athéromateuse des gros troncs épicaudiques. Néanmoins il existe des cas où on observe une diminution du flux coronaire maximal malgré des coronaires angiographiquement saines.

Par exemple suite à un infarctus, on peut assister à des anomalies de la perfusion et de la microcirculation malgré une revascularisation rapide de l'artère coupable et rétablissement d'un flux sanguin coronaire normal. Il s'agit de lésions de micro-obstruction vasculaire, aussi appelées « no-reflow ».

Les causes de no-reflow sont encore incomplètement élucidées et sans doute multifactorielles. La présence du no-reflow est corrélée à une taille d'infarctus plus importante, à une dysfonction ventriculaire gauche, et finalement au décès cardiovasculaire [18–20]. L'IRM de perfusion myocardique a donc révolutionné le processus de diagnostic du

no-reflow. En effet cette modalité permet désormais d'évaluer visuellement et directement la perfusion myocardique et l'état de la microcirculation. Le no-reflow se traduit par la réduction de la prise de contraste myocardique durant les 3 premières minutes suivant l'injection d'indicateur. Il est détecté sur l'imagerie par une zone d'hyposignal sur les premières acquisitions de l'examen de perfusion. L'intérêt de l'IRM dans le cas du no-reflow est d'autant plus grand qu'il présente l'avantage de pouvoir être réalisé plusieurs jours après l'infarctus du myocarde. Le no-reflow est un phénomène progressif qui a lieu pendant les premières 48h suivant l'apparition de l'infarctus.



Figure 1-10 : Images petit-axe obtenues chez un patient ayant subi un infarctus aigu du myocarde antérosepto-apical montrant une grande zone d'hypo densité correspondant à la zone d'obstruction microvasculaire sur les images **rehaussement précoce** (EGE : « Early Gadolinium enhancement » : obtenue immédiatement après la fin de l'injection du produit de contraste utilisé pour l'étude de la perfusion) et de **rehaussement tardif** (LGE : « Late Gadolinium enhancement » : obtenue 10min après l'injection du produit de contraste) entourée d'une zone d'hyperintensité sur les images de rehaussement tardif (LGE) et pondérée T2 correspondant à l'œdème post lésionel. (adaptée de Viallon et al, J Magn Reson Imaging. 2012 Feb;35(2):328-39)

1.4 Représentations anatomiques en imagerie médicale

L'exploration du muscle cardiaque peut-être réalisée par de nombreuses modalités d'imagerie telles que l'échographie, l'IRM et les techniques de tomographie. Ces modalités permettent d'évaluer l'état des artères coronaires, la capacité contractile du ventricule gauche, et en particulier la perfusion myocardique. Ces dernières peuvent aussi être combinées pour améliorer les performances d'analyse.

Cependant, les propriétés d'acquisition inhérentes à chaque technique d'acquisition (épaisseur de coupe, orientation du cœur, période d'échantillonnage, etc...) doivent être

prises en compte par les applications cliniques pour rendre possible leur combinaison. Les travaux menés par Cerqueira et al. [21] ont permis de définir un standard recommandé par l’American Heart Association en s’appuyant sur les critères suivant : (i) maintenir une cohérence avec les données anatomiques issues d’autopsies (ii) utiliser autant que possible les approches existantes et acceptées pour le nommage des segments myocardiques (iii) garantir la localisation précise en utilisant des repères anatomiques (iv) mettre à disposition des échantillons du ventricule gauche et de la distribution coronaire sans excéder les limites de résolution de la modalité ou de pertinence pour les applications cliniques et de recherche (v) assurer une cohérence entre les segments myocardiques et le réseau coronaire défini par l’angiographie.

Nous présentons dans ce qui suit les standards établis issus des recommandations définies pour les modalités d’imagerie cardiaque à des fins cliniques ou de recherche. Ces standards abordent notamment l’orientation du cœur, les noms des plans de coupes, le nombre et la nomenclature des segments myocardiques, la sélection et l’épaisseur des coupes.

L’orientation usuelle des coupes en imagerie médicale utilise des plans suivant l’orientation parallèle ou orthogonale à la direction du corps humain. Cette représentation n’est toutefois pas adaptée à l’imagerie cardiaque ne faisant pas transparaître avec précision les segments myocardiques du fait de l’orientation du cœur. Les plans d’orientation sont définis de manière à respecter cette orientation particulière avec les coupes dites long axe vertical, long axe horizontal et petit axe . Chacun de ces plans est orienté à 90° par rapport aux autres. La figure 1-11 présente ces plans d’orientation.

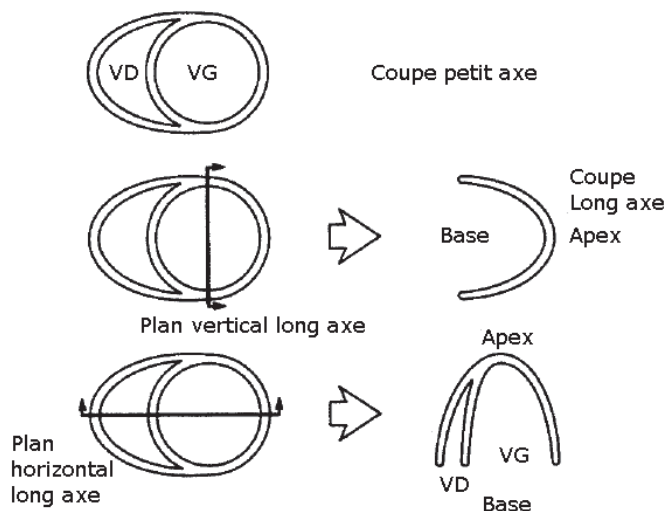


Figure 1-11 : (Figure extraite de [21])
Définition des plans d’orientation des coupes cardiaques

Le plan de coupe petit axe est le plan qui permet d'identifier la distribution du flux sanguin à travers le muscle cardiaque. Ce plan de coupe est donc primordial pour l'analyse et la quantification de la perfusion cardiaque. Les segments myocardiques ont été définis à partir d'études se référant à des autopsies sur des cœurs sains sectionnés en parties apicale, médiane et basale orthogonalement au long axe. Le standard définit un modèle de 16 segments repartis sur le trois coupes (basale, médiane et apicale) plus un 17^e segment correspondant à la zone apicale obtenu sur la coupe long axe vertical. Les coupes basales et médiane sont divisées en six segments de 60° chacun afin de couvrir l'intégralité de la région myocardique. Le repère anatomique de la jonction antérieure entre le ventricule gauche et le ventricule droit permet de définir la limite entre le segment antérieur et le segment antéro-septal. Ces segments sont représentés figure 1-12.

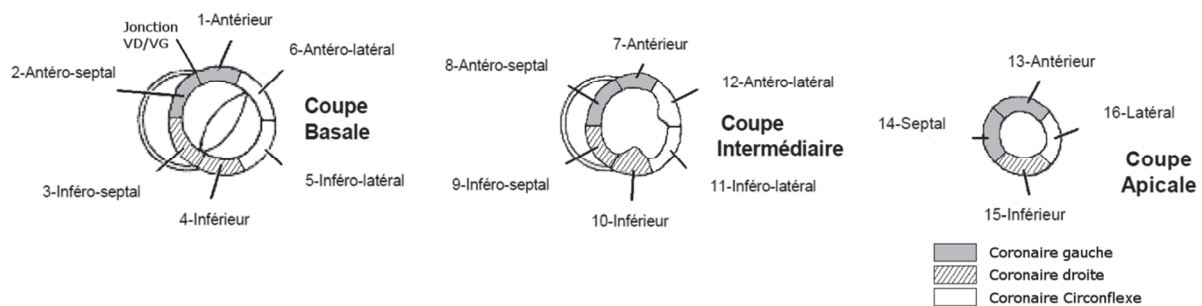


Figure 1-12 : (Figure extraite de [21]). Standard AHA des segments anatomiques représentés sur les plans d'orientation en coupes petit axe.

Ainsi chacune des trois artères coronaires principales est associée à chacun des segments. Les segments 1, 2, 7, 8, 13 et 14 sont assignés la coronaire antérieure gauche, les segments 3, 4, 9, 10 et 15 à la coronaire droite, enfin les segments 5, 6, 11, 12 et 16 à la coronaire circonflexe. Il est à noter que cette répartition est toutefois très théorique car le réseau artériel est anatomiquement très variant, en particulier pour le 17^{eme} segment qui peut être vascularisé par n'importe qu'elle des trois artères.

La figure suivante montre la localisation des territoires vasculaires et des types d'infarctus correspondant aux occlusions les plus fréquentes des artères coronaires, représentées ici par un trait noir perpendiculaire à l'artère dessinée en rouge.

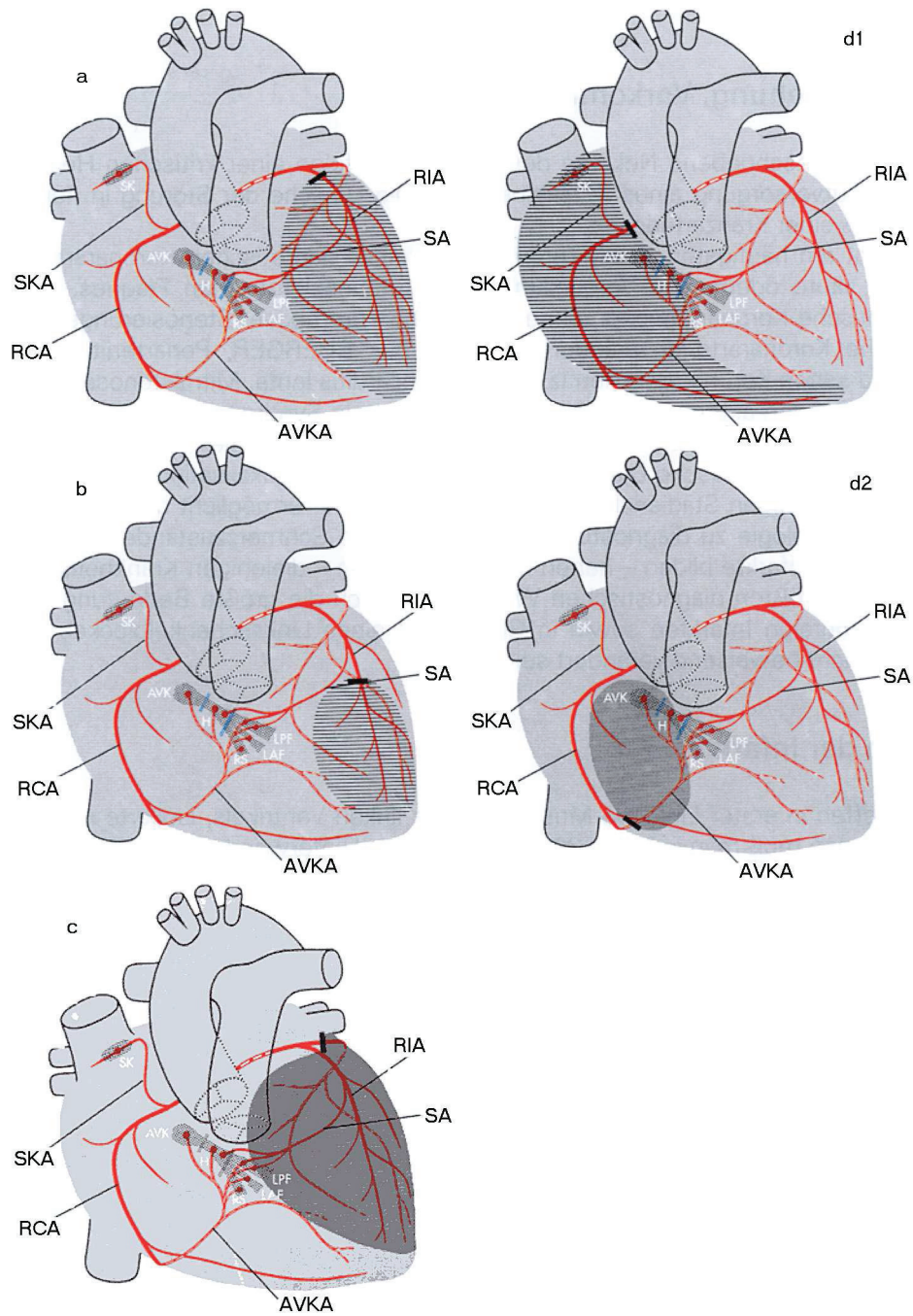


Figure 1-13: Représentation schématique des territoires vasculaires et des types d'infarctus correspondant aux occlusions les plus fréquentes des artères coronaires, représentées ici par des traits noirs perpendiculaires aux artères dessinées en rouge.

Conclusion

Ce chapitre nous a permis d'aborder la notion de perfusion myocardique en présentant le principe de la microcirculation, les échanges entre les différents compartiments au niveau microscopique ainsi que les marqueurs biologiques caractérisant ces échanges. Nous avons aussi présenté certains mécanismes conduisant aux dysfonctionnements de ces échanges et aux raisons de l'apparition d'ischémie. L'ischémie nécessite une prise en charge médicale soit par un traitement médicamenteux, soit par une intervention coronaire percutanée. Le choix de la prise en charge dépend de différents facteurs dont la sévérité de la sténose et de la transmuralité de l'infarctus. Ces deux critères peuvent être déterminés à l'aide de différentes modalités d'imagerie médicale et en particulier de l'IRM. L'imagerie de perfusion permet de localiser la zone ischémique et d'évaluer le territoire affecté par ce défaut d'afflux sanguin. Les attentes des cliniciens quant à une quantification de la perfusion par IRM sont grandes. En effet, cet examen permettrait d'apporter de nombreuses informations utiles pour le suivi longitudinal et le choix de la prise en charge ou pour déterminer la réponse d'un patient à une thérapie.

Ces notions de physiologie représentent les fondements nécessaires à la compréhension des principes abordés dans les chapitres suivants puisqu'ils traiteront de l'état de l'art des techniques d'acquisition adéquates à l'imagerie de perfusion en IRM, ainsi que de la modélisation et de la quantification de la perfusion cardiaque.

L'acquisition des images est déterminante pour l'analyse de la perfusion et fera l'objet du second chapitre. Elle exige le suivi rigoureux des recommandations établies dans le respect des spécificités anatomiques du cœur notamment pour l'orientation des plans de coupes qui permettent la visualisation et l'analyse des segments cardiaques selon les standards.

Chapitre 2 - Acquisition des images de perfusion en IRM

La formation d'une image en utilisant la résonance magnétique est un processus complexe reposant sur les propriétés magnétiques des composants des tissus, en particulier de l'hydrogène présent en grande quantité dans le corps humain. Le principe de l'IRM est d'exploiter le magnétisme du proton - le noyau de l'hydrogène - présent dans la molécule d'eau qui est l'élément fondamental qui constitue le vivant et en particulier le corps humain. Les images IRM sont obtenues à partir de séquences qui orchestrent dans le temps la mise en place d'impulsions radiofréquence (RF) (ou champ radiofréquence B_1), et de gradients de champs magnétique contrôlés en durée et en intensité. Ceux-ci sont déclenchés selon un timing très précis et vont exciter l'aimantation du proton, modifiant son alignement avec le champ magnétique imposé B_0 en tenant compte précisément de son temps d'évolution dans le milieu relativement à ses propriétés de réalignement avec le champ magnétique B_0 , et caractérisées par des temps de relaxation T_1 et T_2 (taux de relaxation $R_1 = 1/T_1$ et $R_2 = 1/T_2$). Toutes les séquences ont au moins en commun deux paramètres : le temps de répétition de l'expérience RMN TR, et le temps d'écho TE. Du choix du type séquence et de son paramétrage dépendent de manière radicale la formation du signal RMN et le contraste de l'image obtenue. Ce chapitre insiste sur la séquence d'acquisition d'écho de gradient ou FLASH [22] et la Turbo-FLASH. FLASH est probablement la séquence d'écho de gradient la plus populaire, et sa compréhension est cruciale pour appréhender les variantes de séquences d'écho de gradient plus complexes, dérivées et proposées ultérieurement. La séquence Turbo-FLASH a tout de suite suscité un intérêt majeur en imagerie de perfusion cardiaque puisqu'il s'agit d'une technique d'imagerie rapide favorisant la pondération T_1 qui est la propriété que l'on cherche à exploiter dans ce contexte d'injection d'un traceur (le Gadolinium) qui va justement modifier dans son volume de distribution le T_1 de la molécule d'eau.

Créer une image IRM consiste à amplifier les contrastes entre les différents tissus. On peut exploiter trois types de contrastes :

- Densité de protons (DP) : cette propriété est la plus simple à comprendre. Elle permet simplement de différencier les tissus en recueillant leur signal qui dépend comme son

nom l'indique de leur densité en protons. Avec ce type d'imagerie, on obtiendra plus de signal depuis un tissu riche en eau ou en graisse (les reins par exemple), qu'à partir d'un tissu ou la quantité d'hydrogène est moins importante comme les os ou les dents.

- L'imagerie pondérée T_1 exploite les propriétés de relaxation R_1 des tissus. Les tissus avec un T_1 court sont représentés par une forte intensité.
- L'imagerie pondérée T_2 exploite les propriétés de relaxation R_2 des tissus. A l'inverse de l'imagerie T_1 , ce sont les T_2 long qui sont représentés avec l'intensité la plus forte

Les images acquises en IRM sont toujours une combinaison des contributions de ces 3 types de contrastes. En utilisant différentes séquences et selon leur paramétrage, il est possible de favoriser la contribution de l'une ou l'autre de ces caractéristiques.

Dans notre cas, la séquence de perfusion est paramétrée pour optimiser la différence de signal dans le temps et dans l'espace liée directement à une variation de la quantité de traceur injecté.

2.1 Expérience RMN : relaxations R_1 et R_2

Les relaxations R_1 et R_2 peuvent être caractérisées par deux expériences RMN que nous décrivons dans ce qui suit. Le comportement magnétique d'un noyau d'hydrogène observé individuellement peut être expliqué par la mécanique quantique, mais on se réfère à la mécanique classique pour décrire l'évolution de l'aimantation d'un échantillon de spins plus large. Ici nous nous focaliserons sur la mécanique classique en utilisant les équations de Bloch [23] pour expliquer les principes d'excitation et de relaxation que nous exploitons pour la quantification de la perfusion.

Les protons, comme particules composites des noyaux atomiques sont dotés d'un moment angulaire j_n , auquel est relié un moment magnétique m_n par le rapport gyromagnétique γ

$$m_n = \gamma j_n \quad (4)$$

Le rapport gyromagnétique du noyau d'hydrogène est de $\gamma = 26.752 \cdot 10^7 \text{ rad} \cdot T^{-1} \cdot s^{-1}$

Ce moment magnétique indique que le noyau d'hydrogène produit naturellement un champ magnétique tournant de très faible intensité. Ce champ magnétique tournant est appelé spin et on parle de précession pour qualifier sa rotation qui se fait autour d'un axe. Dans un

échantillon de protons, l'orientation de cet axe pour chacun des spins est aléatoire. La résultante magnétique de cet ensemble est donc nulle. Si cet échantillon est plongé dans un champ magnétique B_0 suffisamment puissant, l'orientation de l'axe des spins se conforme à la direction de B_0 . Le sens de l'orientation peut être identique à B_0 , et on parle d'orientation parallèle, ou opposée à B_0 pour une orientation antiparallèle. Par convention, la direction et le sens de B_0 forme ceux de l'axe Z du repère spatial du laboratoire. La vitesse de précession des spins dite de Larmor, est contrôlée par l'intensité du champ et le rapport gyromagnétique.

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (5)$$

ω_0 représente la pulsation de résonance. On utilise plus communément la fréquence de résonance f_0 qui lui est associée. Nous avons vu que la rotation des spins forme un cône de précession autour de l'axe Z comme le présente la figure 2.1. Afin de simplifier les calculs par la suite, on introduit un repère (xyz) tournant autour de l'axe Z à la fréquence $f_0 = 2\pi \omega_0$. Pour un observateur placé dans ce référentiel, l'aimantation lui apparaît donc immobile.

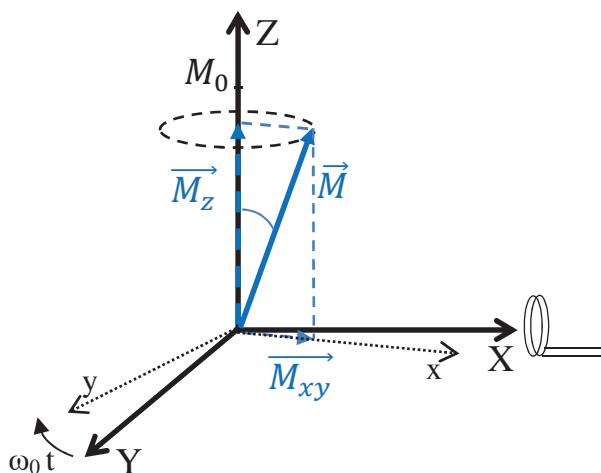


Figure 2. 1 : mouvement de précession de l'aimantation macroscopique M , et du référentiel tournant (xyz) autour du champ B_0 . Le repère du laboratoire est défini par les axes (XYZ) . M_z correspond à la composante de l'aimantation projetée sur l'axe Z, et M_{xy} à celle projetée dans le plan transverse. La bobine dans le prolongement de l'axe x permet de recueillir le signal émis par l'échantillon dans le plan transverse.

Si on introduit une impulsion RF orthogonale à Z de pulsation ω_0 dans ce système, l'impulsion sera alors perçue dans le référentiel tournant comme un champ statique B_1 orthogonal à B_0 . Dans ce référentiel tournant, cette impulsion RF va avoir pour effet de faire basculer \vec{M} en direction du plan transversal d'un angle $\theta = \gamma B_1 \tau_{B1}$, avec τ_{B1} la durée de l'impulsion. On parle d'impulsion 90° ou $\pi/2$ lorsque \vec{M} est complètement basculé dans le

plan transverse, et d'impulsion 180° ou π lorsque la durée de l'impulsion est doublée menant l'aimantation au sens opposé à l'axe de précession initial.

Un deuxième effet provoqué par l'impulsion B_1 est qu'il entraîne la précession des spins en cohérence de phase. En d'autres termes, chaque spin de l'échantillon se trouve à la même position sur le cercle de précession.

Lors de l'arrêt de l'impulsion B_1 , les spins vont progressivement retrouver leur état de précession d'équilibre autour du champ principal statique B_0 . Il s'agit de la précession libre (en anglais : « free induction decay »). La figure 2-2 illustre le phénomène de relaxation.

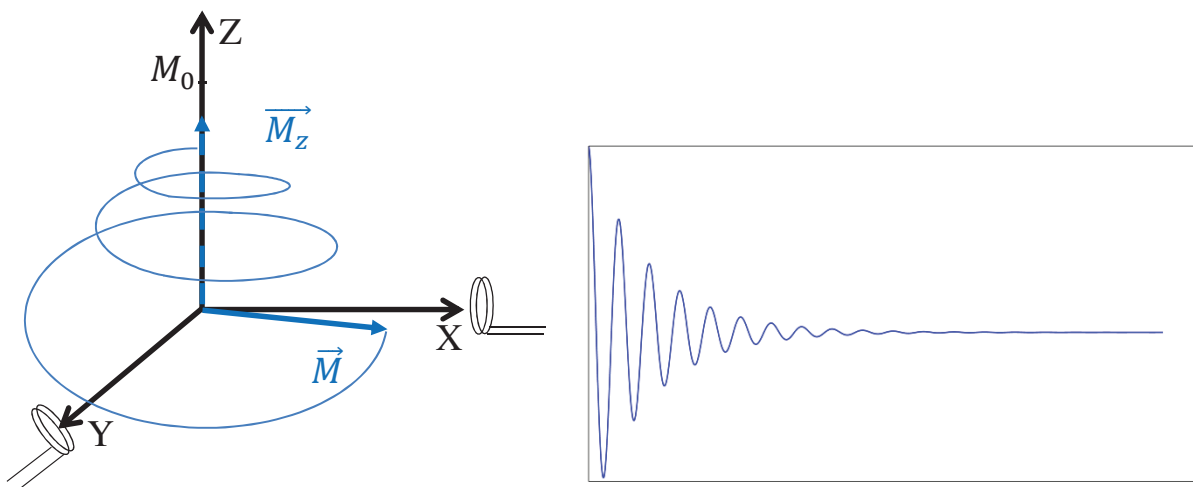


Figure 2-2 : phénomène de relaxation à la suite du relâchement de l'impulsion B_1 de 90° . Le vecteur macroscopique d'aimantation rejoint son état d'équilibre selon le mouvement de précession libre. La bobine (en X) dans le plan transverse permet de mesurer le signal émis par la relaxation de l'échantillon. La bobine placée très précisément sur l'axe Y permet de définir la phase

La composante transversale de \vec{M} diminue progressivement tandis que sa composante en Z augmente jusqu'à atteindre sa valeur initiale. En plaçant une bobine de réception dans le plan transverse, il est possible de détecter le signal macroscopique émis par la relaxation de l'échantillon. Ce phénomène de relaxation est décrit par les équations de Bloch [24]. On distingue deux types de relaxations : la relaxation longitudinale R_1 (ou spin-réseau) caractérisée par le temps de relaxation T_1 et la relaxation transversale R_2 (ou spin-spin) caractérisée par le temps de relaxation T_2 .

Relaxation longitudinale T1

La variation de la composante longitudinale de l'aimantation M_Z est décrite par l'équation différentielle

$$\frac{dM_Z}{dt} = -\frac{M_Z - M_0}{T_1} \quad (6)$$

La résolution de cette équation en tenant compte des conditions initiales permet de définir que le retour de M_Z à son état d'équilibre est régi par la loi

$$M_Z(t) = M_0 - (M_0 - M_Z(t \rightarrow 0)) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} \quad (7)$$

$$M_Z(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) + M_Z(t \rightarrow 0) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}}$$

La repousse du signal est donc contrôlée par le temps de relaxation T_1 . La figure 2-3 présente la simulation de la repousse T1 de l'aimantation selon l'axe Z pour différents échantillons de tissus avec des valeurs de T_1 différentes. Afin de bien distinguer les tissus entre eux sur des images pondérées en T_1 , le principe est de maximiser la différence de signal entre les tissus en exploitant leurs propriétés de T_1 . Ce principe sera abordé plus en détail lors de la description de la séquence turbo-FLASH.

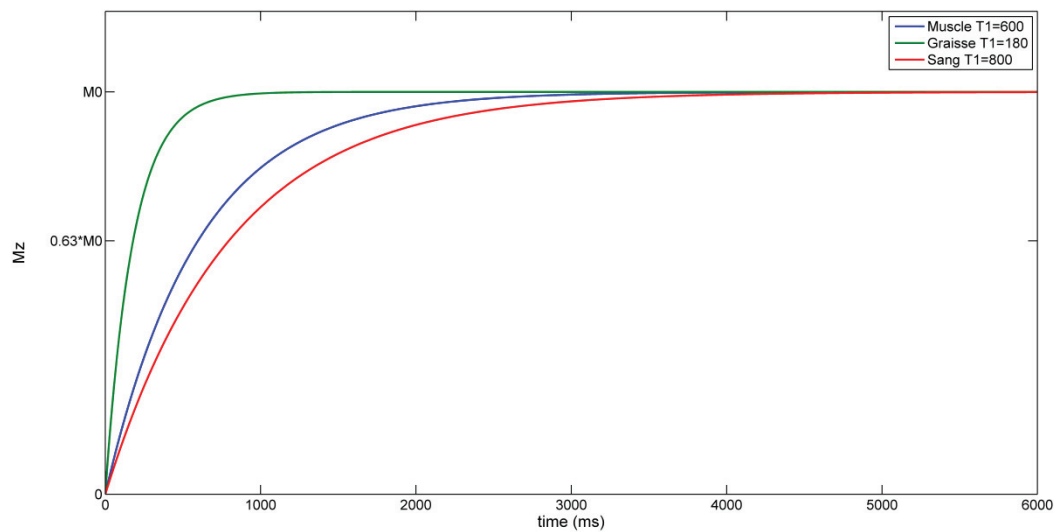


Figure 2-3 : simulation de la relaxation RI de l'aimantation de trois échantillons de spins avec des temps de relaxation $T_1 = 600\text{ms}$ (bleu), $T_1 = 180\text{ms}$ (vert), $T_1 = 800\text{ms}$ (rouge) après une impulsion de 90° . Ces temps de relaxation sont caractéristiques respectivement du muscle, du sang et de la graisse. A $t=T_1$ la valeur la composante Z de l'aimantation a retrouvé 63% de son aimantation à l'équilibre. Dans une image pondérée T1 ces différences de temps de relaxation T1 se caractérisent par une différence de signal qui sera plus élevé pour un T1 court, et plus faible à mesure que le T1 s'allonge.

Relaxation transversale T2

Nous avons vu que l'application d'une RF entraînait une cohérence de phases entre les spins de l'échantillon. Lors du relâchement du champ B_1 , les échanges d'énergie entre les noyaux de l'échantillon provoquent la perte rapide de cette cohérence. Dans le repère tournant (xyz) cette perte de cohérence est perçue comme un déphasage des spins dans les sens horaire et anti horaire. Ce phénomène est plus rapide que la relaxation longitudinale et est caractérisé par le temps de relaxation T_2 . De la même manière ce phénomène est régi par une équation différentielle du premier ordre :

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T_2} \quad (8)$$

Avec pour solution de cette équation

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (9)$$

2.2 Application des phénomènes de résonance magnétique nucléaire à l'imagerie

La section précédente a présenté la possibilité de recueillir le signal RMN émis par un échantillon après avoir reçu une excitation par radiofréquence. Cependant, le signal obtenu représente la synthèse des signaux émis par l'ensemble des spins, sans distinction spatiale. A ce stade, il n'est donc pas encore possible d'établir une image à partir de cette information. Dans cette section nous utilisons ce qui a été présenté précédemment pour l'appliquer à la formation d'une image. Cette technique est présentée à travers la séquence d'acquisition écho de gradient ou FLASH dont le diagramme est présenté figure 2-4. Avant de présenter la séquence, nous introduisons quelques notions élémentaires, nécessaires pour la compréhension de l'imagerie par résonance magnétique.

Gradient : variation linéaire additionnelle au champ statique B_0 dans une direction donnée (unité : mT/m). Les gradients permettent de modifier la fréquence de précession des spins en fonction de leurs positions spatiale. Dans un IRM, les bobinages des gradients G_x , G_y , et G_z sont disposés selon les axes spatial avec G_z dans l'alignement du champ B_0 . La direction des gradients peut cependant être réalisée dans toutes les directions de l'espace par combinaison des trois bobinages. Ceci permet une acquisition des images dans toutes les orientations sans nécessité de déplacer le patient.

Moment de gradient : le moment de gradient est le produit de l'amplitude du gradient par la durée pendant laquelle est appliqué le gradient. La notion de moment de gradient permet de contrôler la phase des spins en jouant sur ces deux facteurs. Ainsi un même déphasage des spins peut être obtenu soit avec une grande amplitude et une courte durée, soit avec une plus faible amplitude et une durée plus longue.

Espace des k ou espace de Fourier : espace fréquentiel dans lequel est représenté la distribution des fréquences d'une image. C'est dans cet espace que sont collectés les signaux RMN. Le passage de la représentation de l'espace des k au domaine spatial est effectué en utilisant la transformée de Fourier.

Coupe : une coupe représente le plan de la zone spatiale du patient à imager. En IRM, la coupe possède une épaisseur. De plus, contrairement à certaines modalités comme la

tomodensitométrie, l'orientation des coupes peut prendre toutes les orientations de l'espace possible.

2.2.1 Séquence FLASH ou Echo de Gradient

Afin de bien comprendre les mécanismes impliqués dans le principe d'acquisition d'une image IRM, il est très important de bien garder à l'esprit que lors de l'encodage de chaque ligne, c'est la **contribution des signaux de l'ensemble des protons de la coupe qui est recueillie**. On distingue trois étapes principales dans la séquence de d'écho de gradients dont le chronogramme est présenté figure 2-4. .

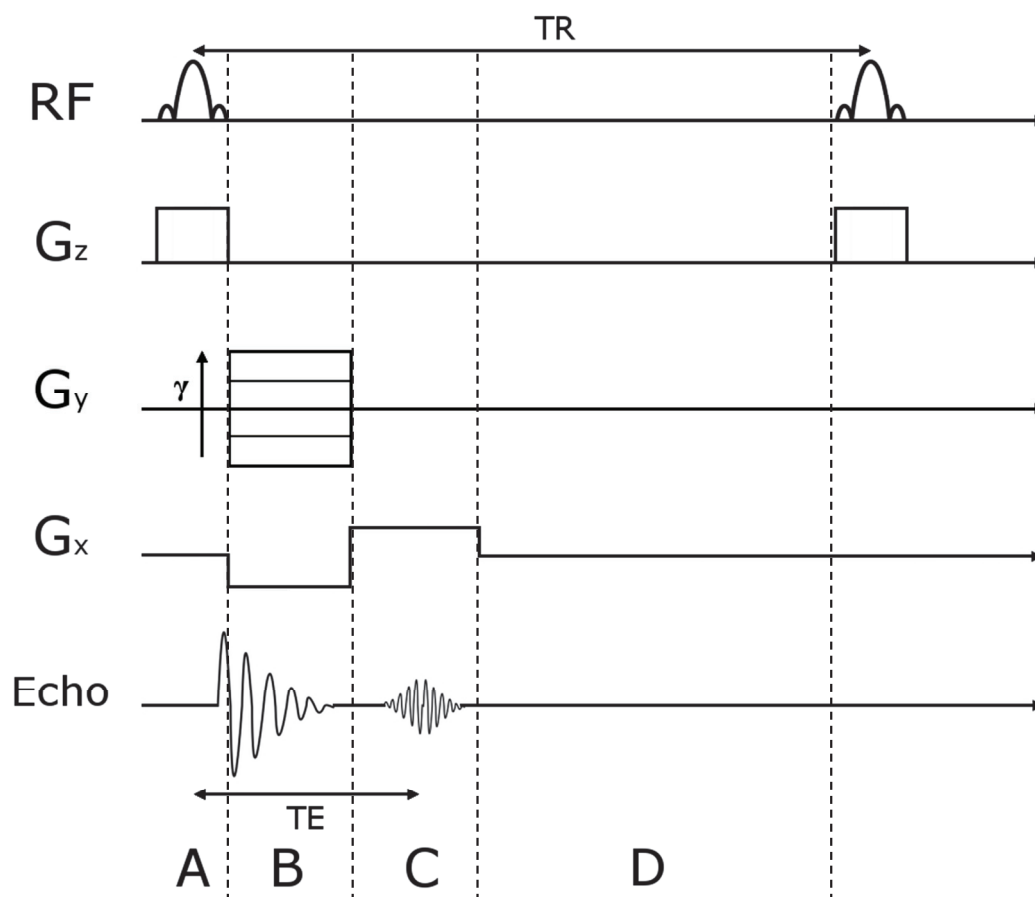


Figure 2-4 : diagramme de séquence d'imagerie par écho de gradient. Les trois étapes principales de la séquence sont indiquées par les lettres A, B, C et D.

- A. L'application du gradient de coupe G_z permet de fixer une vitesse de précession des spins appartenant à la coupe à la fréquence de Larmor tout en accélérant ou en ralentissant les spins à l'extérieur de la coupe. De cette manière seuls les spins au sein

de la coupe sont sensibles à l'application du pulse RF émis pendant la durée d'activation de G_z .

- B. Le gradient d'encodage de phase G_Y est activé simultanément dans une direction orthogonale à la sélection de coupe. On note qu'à chaque répétition nécessaire à l'encodage de chaque ligne de l'espace des k , l'amplitude du gradient G_Y est différente. Cette variation d'amplitude est ici représentée par le facteur γ , avec $-1 \leq \gamma \leq 1$. Le gradient d'encodage de fréquence est aussi appliqué dans la troisième direction x . Les spins sont donc momentanément plongés dans un champ dont la valeur dépend de leur position spatiale dans le plan de coupe. Une représentation simplifiée de la valeur du champ en fonction de la position dans la coupe est illustrée par la figure 2-5. Leur vitesse de précession est donc dépendante de la force du champ local et donc de leur position. Cet effet provoque un déphasage des spins. L'angle de déphasage dépend de l'amplitude du gradient et de sa durée, cette notion est résumée par l'appellation moment de gradient, définit précédemment.
- C. Lors de l'acquisition du signal, un gradient G_X de moment équivalent au double de celui utilisé lors de l'étape 2 avec une amplitude plus faible, et avec une polarité inversée, est activé. Les spins ayant eu une vitesse de précession supérieure sont ralentis, et inversement pour ceux dont la vitesse de précession était plus faible. Cette inversion permet d'aboutir à un rephasage (d'où le nommage de cette séquence « gradient echo ») lors de l'équilibre des moments de gradients, qui permet d'obtenir l'écho de signal de lecture représentant une ligne de l'espace des k .
- D. Une fois la ligne de l'espace des k acquise, les gradients sont tous désactivés et les spins poursuivent leurs relaxations R_1 et R_2 pour rejoindre leur état de précession à l'équilibre. Cette phase dure jusqu'à $t = TR$, où la séquence est répétée pour l'acquisition de la ligne suivante. On comprend donc que le contraste T_1 entre les tissus est conditionné par le choix du TR. En effet un TR court limitera la repousse de la composante M_z pour des tissus avec un T_1 long. Lors des répétitions suivantes, le signal de ces tissus sera donc plus faible. Sur l'image finale, l'intensité de ces tissus sera donc elle aussi plus faible. Le temps d'écho TE doit lui aussi être court pour éviter les effets de relaxation T_2 .

Le choix de l'angle de basculement est aussi primordial puisque c'est ce paramètre qui va déterminer la portion de M_z basculée dans le plan transverse. Cette portion d'aimantation est

aussi celle sur laquelle la relaxation longitudinale est effectuée. Ainsi un angle important permettra une dynamique importante favorisant le contraste entre les tissus.

L'angle de Ernst α_E [25] permet la maximisation de l'intensité du signal tout en minimisant la durée d'acquisition.

$$\alpha_E = \cos^{-1} e^{-\frac{TR}{T1}} \quad (10)$$

2ε_y	$B_0 + 2 \gamma \varepsilon_y - 2 \varepsilon_x$	$B_0 + 2 \gamma \varepsilon_y - \varepsilon_x$	$B_0 + 2 \gamma \varepsilon_y + \varepsilon_x$	$B_0 + 2 \gamma \varepsilon_y + 2 \varepsilon_x$
ε_y	$B_0 + \gamma \varepsilon_y - 2 \varepsilon_x$	$B_0 + \gamma \varepsilon_y - \varepsilon_x$	$B_0 + \gamma \varepsilon_y + \varepsilon_x$	$B_0 + \gamma \varepsilon_y + 2 \varepsilon_x$
-ε_y	$B_0 - \gamma \varepsilon_y - 2 \varepsilon_x$	$B_0 - \gamma \varepsilon_y - \varepsilon_x$	$B_0 - \gamma \varepsilon_y + \varepsilon_x$	$B_0 - \gamma \varepsilon_y + 2 \varepsilon_x$
-2ε_y	$B_0 - 2 \gamma \varepsilon_y - 2 \varepsilon_x$	$B_0 - 2 \gamma \varepsilon_y - \varepsilon_x$	$B_0 - 2 \gamma \varepsilon_y + \varepsilon_x$	$B_0 - 2 \gamma \varepsilon_y + 2 \varepsilon_x$
G_y G_x	-2ε_x	-ε_x	ε_x	2ε_x

Figure 2-5 : représentation de l'intensité des champs additionnels à B_0 , appliqués par les gradients G_x et G_y lors de l'étape 2 de la séquence gradient écho, sur une matrice de 4×4 voxels. ε_x et ε_y représentent les « unités » d'incrément d'intensité de champ additionnels d'un voxel au suivant appliqués par G_x et G_y .

L'expérience décrite ci-dessus permet le remplissage d'une seule ligne de l'espace des k , et doit donc être répétée autant de fois que la matrice d'acquisition comporte de lignes qui correspondront au pas de codage de phase, c'est à dire d'applications d'amplitude de gradient de codage de phase différentes. Il faut donc bien noter que pour chaque ligne, l'amplitude du

gradient G_y doit être modifiée. C'est la modification de cette amplitude de gradient qui permet d'obtenir un signal différent à chaque excitation RF et de coder séquentiellement l'espace pour toutes les fréquences.

Dans cet exemple l'acquisition de l'espace des k est cartésienne, c'est-à-dire que les trajectoires des lignes acquises sont horizontales et parallèles. La première ligne est acquise en partant du bas du plan de Fourier, la seconde est celle juste au-dessus et ce processus est répété jusqu'au remplissage complet de l'espace des k . A chaque répétition, γ prend une valeur supérieure en partant de -1 jusqu'à atteindre 1 en respectant le pas imposé par le nombre de lignes de l'image, permettant ainsi de contrôler le moment de gradient.

Les gradients peuvent donc être vus comme un moyen de déplacement dans l'espace de Fourier au préalable de l'acquisition pour se placer au début de la ligne à acquérir, et pendant l'acquisition pour se déplacer le long de cette ligne. En utilisant l'équation de Larmor (5) on peut définir les coordonnées k_x et k_y de la position dans l'espace des k à partir des moments de gradients et du rapport gyromagnétique [26]:

$$\begin{aligned}k_x &= \gamma G_x t \\k_y &= \gamma G_y t\end{aligned}\tag{11}$$

Cette représentation est illustrée par la figure 2-6, où les gradients sont activés et maintenus constants durant toute la durée de leur application, ce qui permet si l'on néglige les durées d'activation transitoires d'obtenir des trajectoires rectilignes.

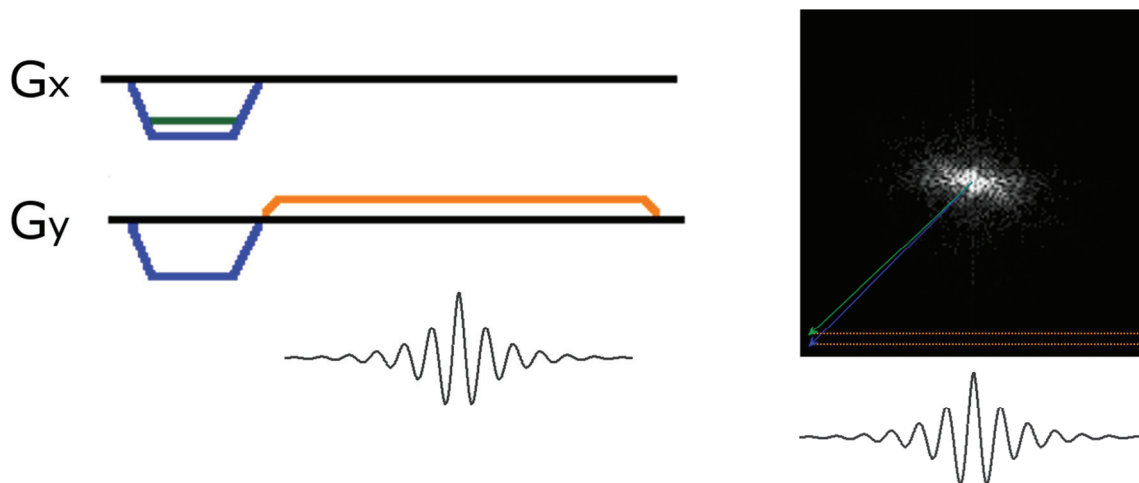


Figure 2-6 : déplacement dans l'espace des k à partir des gradients. Le gradient G_y est d'abord activé simultanément au gradient G_x (bleu) permettant de se placer au début de la première ligne (flèche bleue). G_x ensuite activé lors de la phase de lecture (orange en pointillés) pour activer le déplacement le long de la ligne. La lecture de la seconde ligne est effectuée en répétant l'opération mais en utilisant un gradient de moment magnétique plus faible (vert), pour ajuster le placement dans l'espace des k (flèche verte). Les pointillés de la ligne orange marquent le fait que l'acquisition de l'espace des k est discrète.

La matrice issue de l'acquisition est, comme il a été dit plusieurs fois précédemment, une représentation de l'image dans l'espace fréquentiel dit espace des k . Cet espace représente la distribution des fréquences de l'image. Les basses fréquences, qui concentrent l'information en contraste, sont représentées au centre de l'image, les hautes fréquences proches des bords de l'image décrivent les contours des formes. La figure 2-7 illustre la manière dont est stockée l'information dans l'espace des k . La transformée de Fourier est l'opération mathématique qui permet de basculer de cet espace réciproque à l'espace direct.

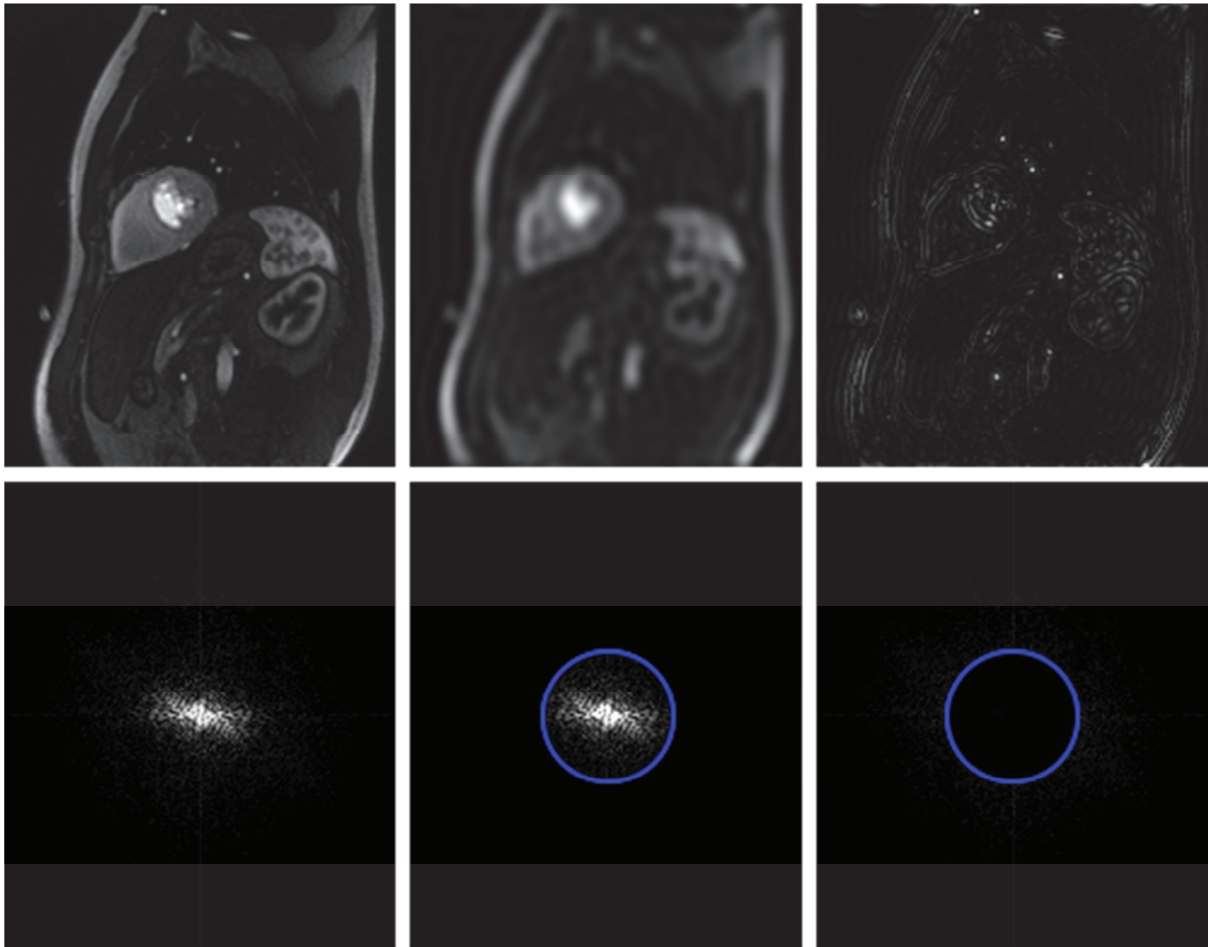


Figure 2-7 : (colonne de gauche) image de perfusion dans la représentation spatiale (haut) et dans le domaine de Fourier (bas). (colonne du milieu) seule la partie centrale de l'espace des k (intérieur du cercle bleu) a été conservée avant le passage dans le domaine spatial ou seul le contraste est présent. (colonne de droite) à l'inverse, la partie centrale de l'espace des k est annulée dans le domaine de Fourier, correspondant aux détails dans la représentation spatiale.

Nous avons aussi vu que l'espace des k est acquis et stocké dans une matrice discrète, ce qui a des conséquences importantes et de laquelle résultent des propriétés fondamentales, en particulier concernant la fréquence d'échantillonnage. En effet le théorème de Shannon-Nyquist établit que la fréquence maximale f_{\max} d'un signal ne peut être acquise sans ambiguïté que sous la condition d'être inférieure à fréquence d'échantillonnage f_e divisée par 2. Si cette condition n'est pas respectée, alors les fréquences supérieures à $f_e/2$ seront repliées sur le signal, on parle d'artefact de repliement ou d'aliasing. La fréquence d'échantillonnage définit donc la largeur de bande dans laquelle le signal que l'on acquiert doit se trouver.

$$f_{\max} \leq \frac{f_e}{2} \quad (12)$$

Puisque le signal est acquis dans le domaine fréquentiel avant d'être converti dans le domaine spatial, la largeur de bande correspond donc aux dimensions de l'image ou à son champ de vue que l'on définit par L_x et L_y . Ces quantités peuvent être considérées comme les périodes spatiales de l'image. En conséquence directe du théorème Shannon-Nyquist, la largeur de bande est donc définie par les pas d'échantillonnage Δk_x et Δk_y de l'espace des k .

$$L_x = \frac{1}{\Delta k_x}$$

$$L_y = \frac{1}{\Delta k_y}$$
(13)

2.2.2 Séquence Turbo FLASH avec préparation d'aimantation et pondération en T1 renforcée

Nous avons vu précédemment que la relaxation R1 exprimait la repousse de l'aimantation après le relâchement de l'impulsion RF, et que la maximisation de la différence de signal entre les tissus en utilisant leurs différences de temps de relaxation longitudinal T_1 permettait d'améliorer le contraste sur les images pondérées T_1 . Dans cette section, nous abordons cette notion essentielle pour la compréhension de l'imagerie de perfusion cardiaque en IRM à travers la séquence turbo-FLASH avec préparation d'aimantation. Le diagramme de cette séquence est présenté figure 2-8.

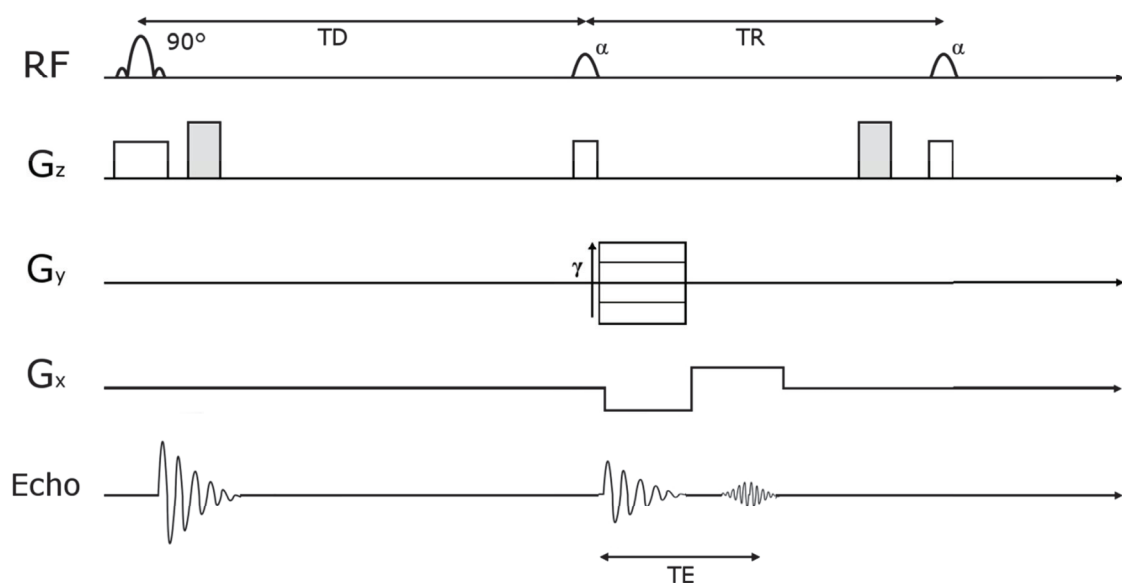


Figure 2-8 : diagramme de séquence turbo-FLASH

Cette séquence est simplement une séquence d'acquisition d'écho de gradient ultra rapide avec des TR très courts et un faible angle de basculement, précédée d'une impulsion de préparation de 90°. Cette impulsion dite de saturation peut aussi être remplacée par une impulsion d'inversion de 180°, cependant elle rend la séquence plus sensible à la variabilité des intervalles de battements cardiaques [27]. Dans ce qui suit, nous décrivons donc l'évolution de l'aimantation suite à une saturation, mais le principe avec une impulsion d'inversion reste très similaire. Deux spoilers sont aussi ajoutés à la suite de la préparation (impulsion de 90°) et à la fin de la séquence permettant d'éliminer les composantes transverses. Lors d'une acquisition turbo-FLASH, l'acquisition est effectuée pendant un état transitoire de la repousse de l'aimantation selon Z. Nous avons vu précédemment (figure 2-3 - repousse MZ) que le principe de la pondération des images T₁ reposait sur la maximisation de la différence entre les composantes M_z du signal RMN de deux tissus de différents T₁. Le pulse de préparation dans cette séquence est précisément établi pour cet effet. La figure 2-9 présente l'évolution de l'aimantation M_z de deux échantillons de tissus au cours du temps après l'application d'une impulsion RF de 90°, et pendant l'acquisition de l'image. Lors de l'acquisition, soit après le temps de saturation-récupération TD. La repousse de la composante longitudinale de l'aimantation de l'échantillon avec le T₁ plus court supérieure au second échantillon.

La valeur de M_z à t = TD est donnée par l'équation (14) :

$$M_z(t = TD) = M_0 \cdot (1 - e^{-\frac{TD}{T_1}}) \quad (14)$$

Ainsi, même l'utilisation d'un faible angle basculement ($\alpha \sim 10^\circ$) permet d'acquérir des signaux dans le plan transverse dont l'intensité est suffisamment différentes pour obtenir un contraste satisfaisant entre les deux tissus sur l'image finale, tout en réduisant de manière considérable le temps de répétition TR, et donc la durée d'acquisition. Le temps d'acquisition dépend de TD, du nombre de lignes acquises dans l'espace des k et du temps de répétition TR.

$$T_{acq} = TD + N_{PE} TR \quad (15)$$

On appelle temps d'inversion TI le temps de précession libre entre la fin du pulse de préparation et l'instant d'acquisition du centre de l'espace des k. Dans le cas d'une acquisition linéaire TI est donné par l'équation (16)

$$TI = TD + \frac{N_{PE}}{2} TR \quad (16)$$

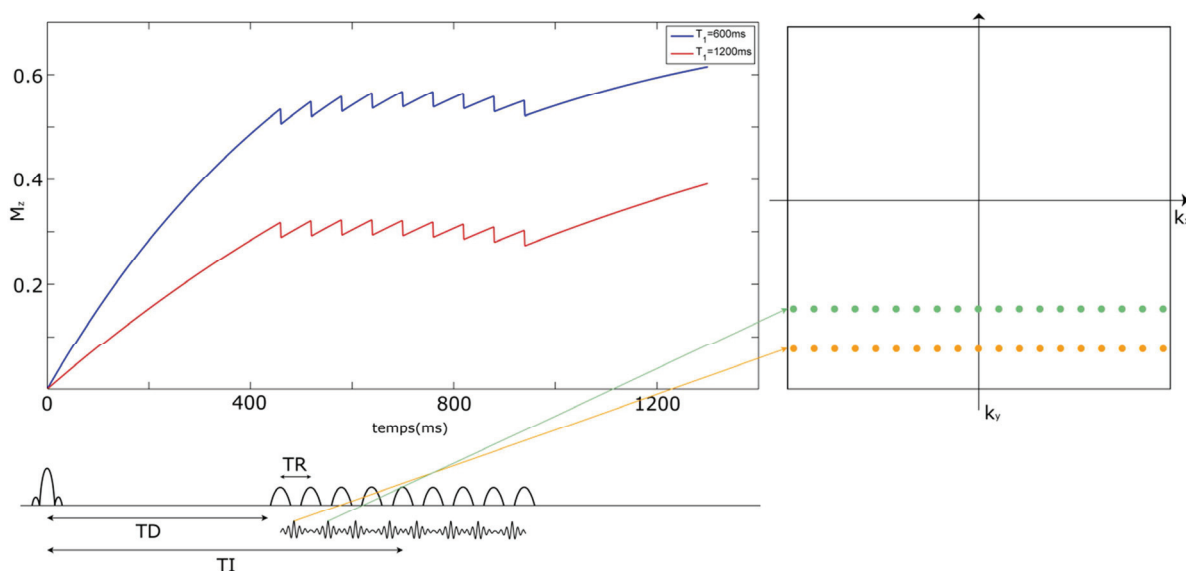


Figure 2-9 : Préparation de l'aimantation à partir d'une séquence turbo-FLASH. A $t = 0$ le pulse de présentation est relâché. Les composantes M_z des aimantations des deux échantillons de tissus évoluent vers leur état d'équilibre pendant la durée TD. La rapidité de la repousse est conditionnée par leurs T_1 respectifs. L'acquisition de type single-shot permet d'acquérir l'ensemble de l'espace des k avec une seule préparation. La différence d'aimantation au moment de l'acquisition permet d'utiliser des angles de basculement très faible tout en préservant le contraste entre les tissus.

2.2.3 Mesure du temps de relaxation T1 à partir de l'acquisition d'images avec une séquence turbo FLASH

Comme nous venons de le voir, la séquence Turbo FLASH est adaptée à la perfusion cardiaque du fait de sa rapidité d'acquisition et de sa préparation permettant la pondération T_1 , et de son rapport contraste sur bruit élevé du fait de la préparation de l'aimantation.

La pondération T_1 des images est importante pour la perfusion en raison du produit de contraste utilisé. Le gadolinium permet en effet de réduire de manière significative le temps de relaxation T_1 [28,29] de l'eau à son contact. C'est cette propriété qu'on exploite en

perfusion myocardique, et c'est la raison pour laquelle on s'intéresse ici à la relation entre le T_1 et le signal de l'image.

Nous décrivons dans ce qui suit l'évolution de M_z pendant l'acquisition d'une image de N lignes de phases acquises avec n pulses de lecture d'angle α avec $0 \leq n \leq N$. L'équation (14) permet d'indiquer l'état de l'aimantation à $t = TD$, soit pendant la période de précession libre avant le début de la lecture.

$$M_z(TD) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{TD}{T_1}}\right) \quad (17)$$

Soient $M_z(n)^{(-)}$ et $M_z(n)^{(+)}$ les états de l'aimantation longitudinale juste avant et juste après la l'impulsion de lecture $n + 1$. Dans ce qui suit, on définit : $c_\alpha = \cos(\alpha)$, $E = e^{-\frac{TR}{T_1}}$, et $a = E \cdot c_\alpha$. La variation de l'aimantation à l'instant suivant une RF de lecture entre ces deux instants peut être exprimée par

$$M_z^{(+)}(n) = M_z^{(-)}(n) c_\alpha \quad (18)$$

Suite au relâchement de la RF de lecture, M_z poursuit son retour à l'état d'équilibre selon (7) pendant la durée TR . On peut donc décrire l'évolution de M_z pendant cette période.

$$M_z^{(-)}(n + 1) = M_0 - \left(M_0 - M_z^{(+)}(n)\right) E \quad (19)$$

$$M_z^{(-)}(n + 1) = M_0 (1 - E) + M_z^{(+)}(n) E$$

L'état de l'aimantation à l'instant suivant la première RF de lecture est donc :

$$M_z^{(+)}(0) = M_z(TD) c_\alpha \quad (20)$$

Puis, on peut poursuivre la description de son évolution en alternant 12 et 13.

$$M_z^{(-)}(1) = M_0(1 - E) + M_z^{(-)}(0)a$$

$$M_z^{(+)}(1) = M_z^{(-)}(1) \cdot c_\alpha$$

$$\begin{aligned} M_z^{(-)}(2) &= M_0(1 - E) + \left[\left(M_0(1 - E) + M_z^{(-)}(0)a \right) \cdot c_\alpha \right] E \\ &= M_0(1 - E) + \left[M_0(1 - E) \cdot c_\alpha + M_z^{(-)}(0)a \cdot c_\alpha \right] E \\ &= M_0(1 - E) + M_0(1 - E)a + M_z^{(-)}(0)a^2 \end{aligned}$$

$$M_z^{(+)}(2) = M_z^{(-)}(2) \cdot c_\alpha \tag{21}$$

$$\begin{aligned} M_z^{(-)}(3) &= M_0(1 - E) + \left[\left(M_0(1 - E) + M_0(1 - E)a + M_z^{(-)}(0)a^2 \right) \right] E \\ &= M_0(1 - E) + M_0(1 - E)a + M_0(1 - E)a^2 \\ &\quad + M_z^{(-)}(0)a^3 \end{aligned}$$

...

$$M_z^{(-)}(n) = M_0(1 - E)(1 + a + \dots + a^{n-1}) + M_z^{(-)}(0)a^n$$

M_z est donc décrite par une suite géométrique qu'on peut réécrire :

$$\begin{aligned} M_z(n) &= M_0(1 - E) \sum_{q=0}^{n-1} a^q + M_z(TD) \\ &= M_0(1 - E) \frac{1 - a^n}{1 - a} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{TD}{T_1}} \right) a^n \end{aligned} \tag{22}$$

A chaque RF de lecture, une partie de l'aimantation est basculée dans le plan transverse. C'est ce signal qui sera effectivement recueilli par l'antenne au bout d'une durée TE pendant laquelle les effets T_1 et surtout T_2^* évoluent librement

$$M_z(n) = \Omega M_0 \left[(1 - E) \frac{1 - a^n}{1 - a} + \left(1 - e^{-\frac{TD}{T_1}}\right) a^n \right] \sin(\alpha) e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \quad (23)$$

En utilisant un TE très faible devant T_2^* , cet effet peut être négligé. L'angle de basculement étant constant, le signal acquis dans le plan transverse est donc le reflet de la composante longitudinale à une constante multiplicative Ω près. Cette constante caractérise les inhomogénéités d'antennes et sera traitée en profondeur dans le paragraphe 2.6 .

Ce développement permet donc de retrouver la forme de l'équation permettant d'estimer l'intensité du signal au centre de l'espace des k [30,31] :

$$M_z\left(n = \frac{N}{2}\right) = \Omega M_0 \left[(1 - E) \frac{1 - a^{\frac{N}{2}}}{1 - a} + \left(1 - e^{-\frac{TD}{T_1}}\right) a^{\frac{N}{2}} \right] \quad (24)$$

Sous l'hypothèse que I_{xy} , reconstruite dans le domaine spatial correspond au module de la transformée de Fourier de l'espace des k, alors cette image donne une représentation de l'aimantation M_z , en tous points de l'image à une constante multiplicative Ω près.

$$I_{x,y} = \Omega |TF(I_{kx,ky})| \quad (25)$$

De plus, comme nous l'avons indiqué dans la section précédente, le signal au centre de l'espace des k détermine le contraste général de l'image. Ainsi, pour des paramètres α , N , TD , et TR fixés et en négligeant l'influence de l'effet T_2^* , l'intensité du signal de chaque voxel d'une image issue d'une acquisition Turbo FLASH est proportionnelle au module de l'aimantation.

$$I_{x,y}(t) = f(\Omega, M_0, N, \alpha, TD, TR, T_1(x, y)) \quad (26)$$

Cette relation indique que l'intensité des voxels de l'image est une représentation du T_1 local. Cependant, il suffit d'observer l'équation (24) pour constater que la variation du signal en fonction de T_1 n'est pas linéaire [32]. La variation du signal en fonction de T_1 et pour différentes valeurs de TD est présentée sur la figure 2-10.

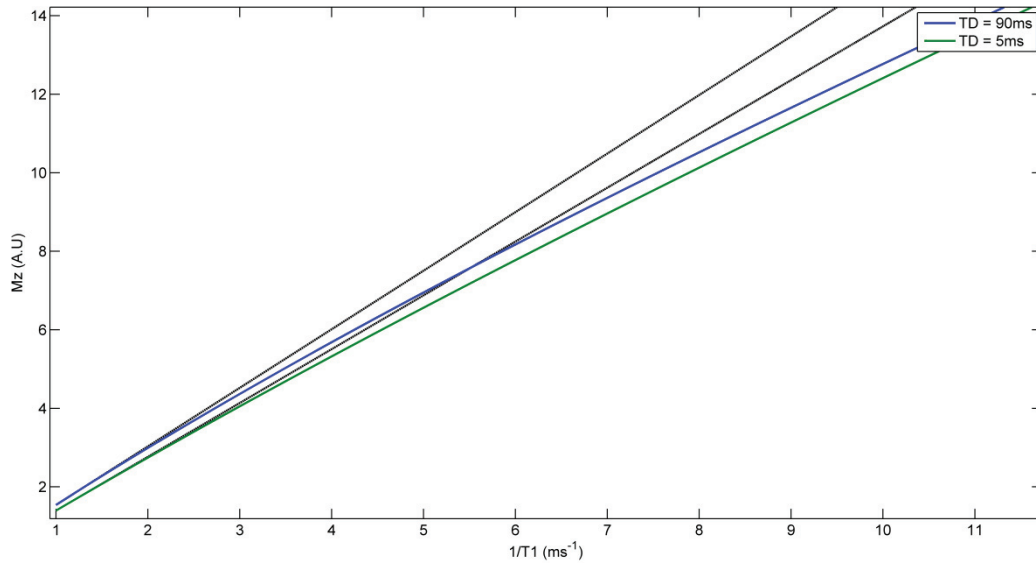


Figure 2-10 : simulation de l'état de l'aimantation du signal en fonction de la relaxation $R1$ lors de l'acquisition du centre de l'espace des k avec la séquence d'acquisition turbo-FLASH, pour des temps de délai $TD = 5ms$ (en vert) et $TD = 10ms$ (en bleu) avec $TR = 2ms$, $\alpha = 12^\circ$ et $N = 40$. Les droites en pointillés représentent les tangentes à l'origine des courbes vertes et bleues. On observe une relation pseudo linéaire de l'intensité du signal pour les faibles valeurs de $R1$. Rapidement la saturation du signal conduit à une déviation de la linéarité. L'utilisation d'un TD plus court permet de maintenir la linéarité pour de plus grandes valeurs de $R1$.

L'utilisation d'un agent de contraste faisant varier les propriétés de relaxation T_1 doit donc tenir compte de cette non linéarité pour correctement analyser l'évolution de la microcirculation à travers le muscle cardiaque.

2.3 Influence des agents de contraste à base de chélates de gadolinium en IRM et application à la perfusion

Le gadolinium est un métal avec une susceptibilité paramagnétique forte, du fait qu'il possède sept électrons appariés [8,28]. Cet effet paramagnétique altère le champ magnétique local et de ce fait accélère la relaxation de l'aimantation des protons à proximité suffisante des atomes de gadolinium. Il est toxique sous la forme naturelle d'ion Gd^{3+} . On l'utilise donc sous forme de chélate dans un ligand tel que le DOTA ou le DTPA qui sont les plus répandus et dont la cavité est bien adaptée à la taille de l'ion Gd^{3+} . Leur poids d'environ 500 Daltons leur permet une distribution rapide dans les espaces interstitiels. Le complexe peut s'extraire de l'espace vasculaire pour pénétrer dans l'espace extracellulaire, mais ne peut pas pénétrer à l'intérieur des cellules. Chez les patients à fonction rénale normale, la demi-vie plasmatique est d'environ 90min [33], ce qui signifie qu'il devient non détectable dans le corps au bout de 6h [34].

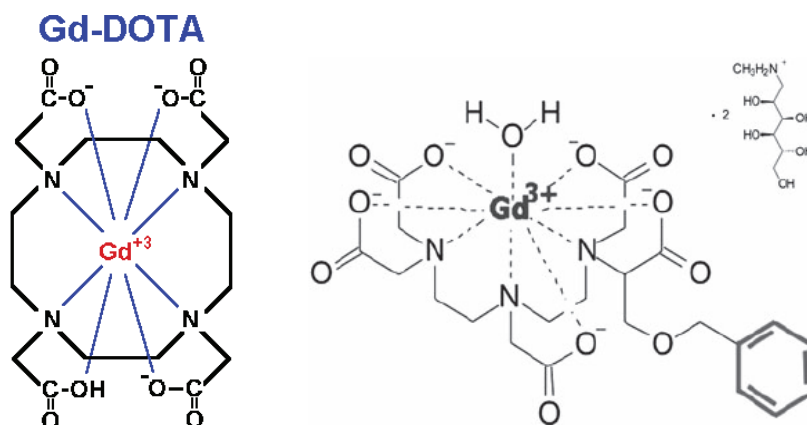


Figure 2-11 : Complexes de Gadolinium avec les ligands DOTA (à gauche) et BOPTA (à droite) commercialisé respectivement sous les noms de DOTAREM (Guerbet© , France) et MultiHance (Bracco Imaging, France)

Sous l'effet d'un champ magnétique extérieur B_0 , un matériau paramagnétique fait apparaître une aimantation orientée dans la direction de B_0 . L'effet paramagnétique du gadolinium provoque donc une inhomogénéité de champ sur les protons voisins et fait décroître leurs temps de relaxation T_1 et T_2 . Pour une concentration inférieure à 0.5mmol/kg qui est la dose habituellement utilisée en clinique [35], le temps T_1 est principalement raccourci. La

variation de T_1 dépend de la relaxivité r_1 du chélate et de sa concentration Gd. Elle est donnée par l'équation (27)

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1,0}} + r_1[Gd] \quad (27)$$

Avec $T_{1,0}$ le temps de relaxation longitudinale initial. La relaxivité r_1 dépend du produit et est précisée par le fabricant. Le tableau 2-1 [36] indique les principales caractéristiques du chélate DOTAREM distribué par Guerbet.

Tableau 2-1 : Caractéristiques des chélates de gadolinium produits pas Guerbet (DOTAREM) et par GE (Omniscan, Gadodiamide).

	DOTAREM (Gd-DOTA)	Omniscan, Gadodiamide (Gd-DTPA-BMA)
Fabricant	Guerbet	GE Healthcare
Dose (mmol/kg)	0.1	0.1
Concentration (M)	0.5	0.5
Osomolalité à 37°C (mOsm/kg H₂O)	1350	1110
Viscosité à 37°C (mPas)	2	2
Relaxivités r1/r2 plasma bovin à 37°C à 1.5T (L mmol⁻¹s⁻¹)	3.6/4.3	4.7/5.2
Relaxivités r1/r2 plasma bovin à 37°C à 3T (L mmol⁻¹s⁻¹)	3.5/4.9	4.5/5.9
Clairance	rénale	rénale

La théorie des indicateurs de dilution [37] qui permet de modéliser mathématiquement la perfusion au sein d'un organe, repose sur la variation de signal induite par l'injection d'un traceur, nécessite l'injection intraveineuse d'un agent de contraste exogène en bolus et d'une imagerie dynamique sensible à ce traceur pour en capter les variations de concentration. La

majorité des études cliniques mesurant la perfusion en IRM utilisent ces agents de contraste à base de chélates de gadolinium.

Il existe d'autres techniques d'imagerie très prometteuses permettant d'analyser la perfusion telles que l'ASL [38–40]. Brièvement, le principe de l'ASL est de marquer par radio fréquence les spins des protons présents dans le plasma avant leur entrée dans le tissu, puis d'acquérir des images représentatives du flux sanguin après un délai. Cette technique offre l'avantage d'être répétable mais au prix d'un faible rapport signal sur bruit [30] et n'a pas été étudiée dans le cadre de cette thèse.

2.4 Acquisition des images pour l'étude de la cinétique de premier passage

L'analyse et la quantification de la perfusion sur les images IRM sont effectuées à partir d'une série d'images acquises à chaque battement cardiaque et synchronisées au signal de l'électrocardiogramme (ECG) lors de l'injection du produit de contraste.

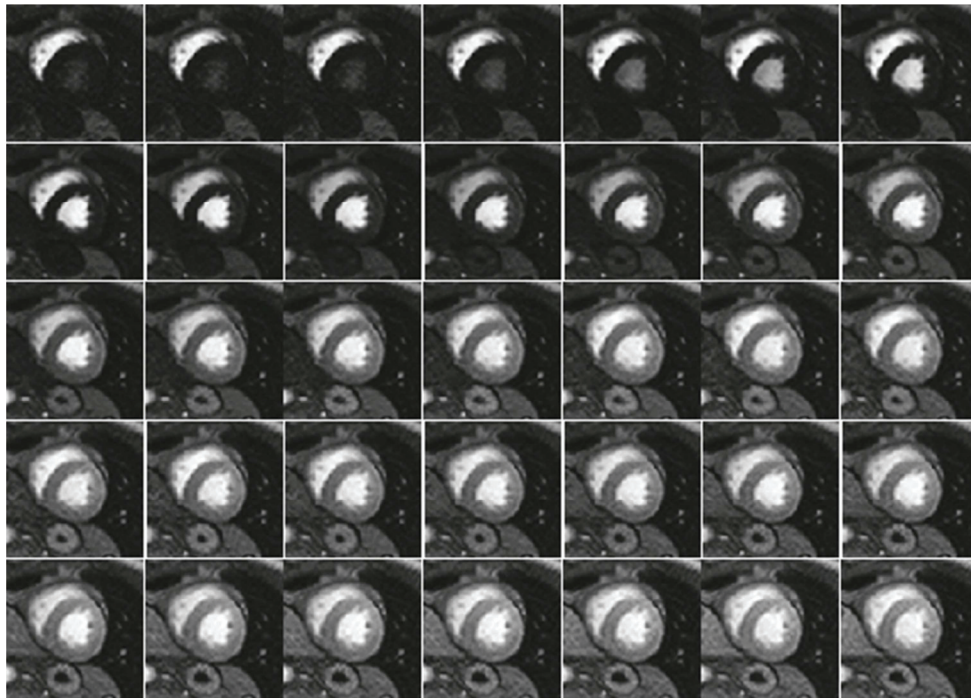


Figure 2-12 : série d'acquisitions d'une coupe petit axe du ventricule gauche lors du passage de l'agent de contraste. (En haut à gauche) l'agent de contraste est présent dans la cavité du ventricule droit avant de passer (en haut à droite) dans la cavité du ventricule gauche où la fonction d'entrée artérielle est généralement prélevée puis (acquisitions suivantes) dans le myocarde.

Cette série permet d'analyser l'arrivée du traceur dans les cavités puis au niveau du myocarde et permet d'apprécier visuellement la cinétique de la microcirculation dans le territoire myocardique et la distribution de l'agent de contraste. On comprend que la localisation d'un hyposignal sur une imagerie injectée d'un produit de contraste sur un territoire vasculaire précis et dénonce l'artère coupable, permettant de signaler la présence d'une sténose significative (revoir aussi la Figure 1-13: Représentation schématique des territoires vasculaires et des types d'infarctus correspondant aux occlusions les plus fréquentes des

artères coronaires, représentées ici par des traits noirs perpendiculaires aux artères dessinées en rouge.).

Ces images sont acquises sur une période dont le début de l'acquisition précède l'arrivée du traceur injecté en bolus par voie veineuse et sur une durée d'environ 2 minutes. La résolution temporelle est fixée par le rythme cardiaque du patient. Cette période permet donc de couvrir le premier passage du produit de contraste de l'ordre d'une dizaine de secondes et de sa recirculation. Ces acquisitions sont réalisées sur un maximum de coupes afin de couvrir au mieux le ventricule gauche, tout en tenant compte de la fréquence cardiaque limitant le nombre d'acquisitions par battement. Le nombre de coupes varie habituellement entre 3 et 7, 3 étant le nombre minimum pour couvrir l'ensemble des 16 segments de la représentation « bullseye »[21]. Le 17^{ème} segment apical étant obtenu par une coupe long axe est généralement ignoré.

Comme abordé dans le chapitre 1, l'étude de la réserve coronaire impose de réaliser cette opération une première fois au repos, puis une seconde sous stress pharmacologique. Le stress pharmacologique est induit par un agent vasodilatateur dont les deux les plus couramment utilisés sont le dipyridamole, et le régadénoson. Les mécanismes d'action de ces deux produits sont différents. Le dipyridamole inhibe le captage de l'adénosine par les plaquettes, les cellules endothéliales et les hématies. L'adénosine agit sur les récepteurs α_2 causant la dilatation artérielle. Le régadénoson est un agoniste du récepteur de l'adénosine et par conséquent, un vasodilatateur coronaire. Le maximum de la vasodilatation est obtenu 2 à 4 minutes après l'injection pour une durée d'environ 30 minutes. L'acquisition au repos est donc effectuée en premier. Le stress induit par un effort physique est cependant plus physiologique et apparaît plus pertinent dans l'analyse de la perfusion cardiaque. En effet, le stress [41] physiologique augmente le flux coronaire par une vasodilatation dépendante de la fonction endothéliale. La vitesse d'écoulement du sang lors de l'effort est responsable du *shear stress* qui est à l'origine d'une sécrétion endothéliale de monoxyde d'azote. Ce dernier entraîne la vasodilatation propice à l'augmentation des besoins en nutriments et oxygène du muscle cardiaque. Au contraire, l'injection de substances vasodilatatrices comme le dipyridamole entraîne une vasodilatation coronaire directe, sans faire intervenir l'endothélium. Or, il est maintenant admis [42] que la dysfonction endothéliale précède l'apparition de plaques et aggrave le pronostic des coronariens. Il est possible de produire un effort physique en utilisant un ergomètre compatible inséré sur la table de l'IRM. Cette technique est toutefois rarement employée du fait de la complexité de mise en œuvre.

La plupart des méthodes d'analyse quantitative de la perfusion requièrent l'utilisation d'une fonction d'entrée artérielle (Arterial Input function (AIF)), qu'elles soient dépendante d'un modèle ou proposent une analyse multi-compartimentale. L'AIF est habituellement prélevée dans la cavité du ventricule gauche. Cependant, la section 2.2.3 a montré que la variation du signal n'était pas une représentation linéaire de la variation du temps T1. Nous avons aussi vu que le temps de délai TD permettait d'optimiser le contraste des images selon les valeurs de T1 des tissus. Cependant, dans le cas de la perfusion on cherche à analyser une variation temporelle du T1 or, la concentration en agent de contraste au sein de la cavité est beaucoup plus importante que dans le myocarde, rendant les variations des temps T₁ de ces deux compartiments très différentes. L'utilisation d'un TD long favoriserait la différence de contraste dans le myocarde pour laquelle la récupération longitudinale est plus lente, mais provoquerait la saturation du signal au sein de la cavité, son T1 étant beaucoup plus court. Le pic de l'AIF serait donc écrêté comme présenté sur la figure 2-13.

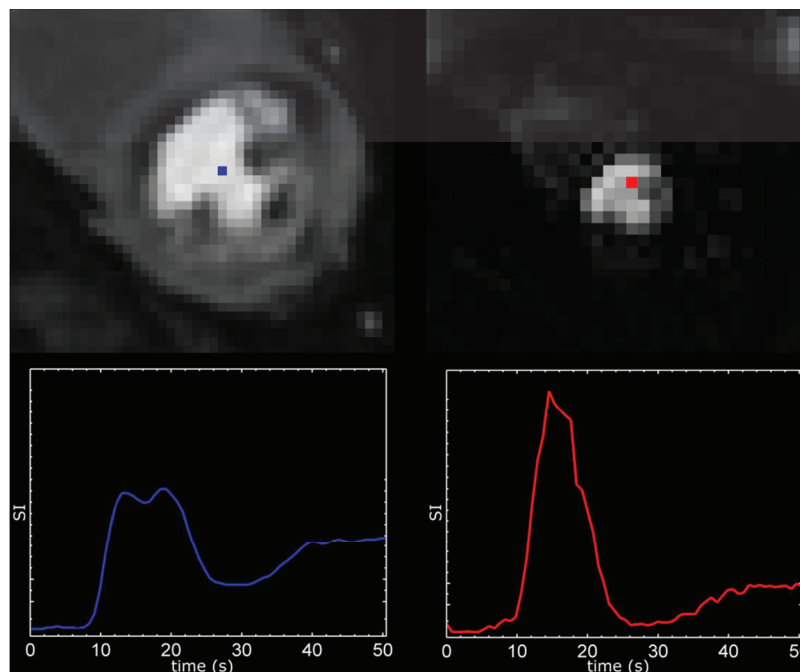


Figure 2-13 : courbes temporelles d'intensité extraites de série d'images de perfusion acquises avec (à gauche) $TD = 90ms$ et (à droite) $TD = 5 ms$. Les points bleu et rouge indiquent la position du voxel où a été prélevé le signal. Le TR et le nombre de lignes d'encodage de phase ayant été aussi modifiés, cette figure n'a qu'une valeur illustrative et les unités sur les ordonnées ont volontairement été supprimées. Elle permet observer l'écrêtage du signal au pic sur la courbe bleue indiquant l'effet de saturation. La courbe rouge n'est pas affectée par cette saturation.

Plusieurs techniques ont été développées afin de contourner cette difficulté :

TI-FARM

Le T1-Fast Acquisition Relaxation Mapping (T1-FARM)[43], calcul d'une cartographie T1 à partir du remplissage de deux espaces des k dont l'une est acquis sans préparation et l'autre avec une préparation de 180°. Cette technique permet à partir de la variation de T1 de déduire la concentration en agent de contraste. Cependant cette technique requiert l'acquisition de deux espaces des k limitant le nombre de coupes possibles pendant l'acquisition et n'offre qu'un faible rapport signal sur bruit.

Injection duale

L'injection duale [44–46] consiste à injecter un premier bolus de faible dose d'agent de contraste (habituellement 0.05 mmol/kg) permettant l'estimation de l'AIF, suivi d'un second à plus forte dose (0.5mmol/kg) pour tracer la cinétique dans le myocarde. Le rapport entre les deux doses doit être connu et précis car il permet par la suite de redimensionner l'AIF avant l'étape de quantification [30]. Le nombre possible de coupes est donc préservé avec cette technique. En revanche, elle impose un protocole complexe, repose sur des hypothèses fortes de linéarité et d'invariance du système circulatoire, enfin est considérée comme peu reproductible [27].

Acquisition à temps d'inversion duale

Le principe de l'acquisition à temps d'inversion (TI) duale [47] est de réaliser une première image avec un TD de 20ms suivi d'une série d'acquisition de coupes avec un TD de 600ms. Cette technique permet ainsi d'éviter les distorsions de l'AIF sur la première série, puis de collecter le signal myocardique sur la seconde. Cette approche permet donc d'éviter la saturation du signal dans la cavité en conservant une dynamique de contraste optimale dans le tissu myocardique au prix d'une acquisition supplémentaire pour l'image AIF.

Acquisition à temps d'inversion duale avec faible résolution des images AIF dite « dual acquisition »

Cette approche repose sur le même principe que la précédente [27]. Elle en diffère toutefois en réduisant significativement la résolution des images AIF à 64x64 voxels, partant du principe que la sélection des voxels formant le signal de l'AIF ne nécessite pas une précision spatiale importante. Une attention doit toutefois être portée pour éviter les voxels contaminés par le volume partiel.

Tableau 2-2 : résumé des points forts et des faiblesses des méthodes d'acquisition de la perfusion

	Reproductibilité	Rapidité	SNR
T1-FARM	++	--	--
Dual bolus	---	-	++
Dual Inversion time	++	+	++
Dual acquisition	++	+++	++

Comme le montre le tableau 1, la méthode d'acquisition duale est donc à ce jour la plus performante, en particulier parce qu'elle fait face à toutes les contraintes rencontrées dans un contexte d'imagerie cardiaque. Cette méthode a donc été sélectionnée pour les travaux décrits dans ce manuscrit. La figure 2-14 illustre le principe d'acquisition de cette méthode.

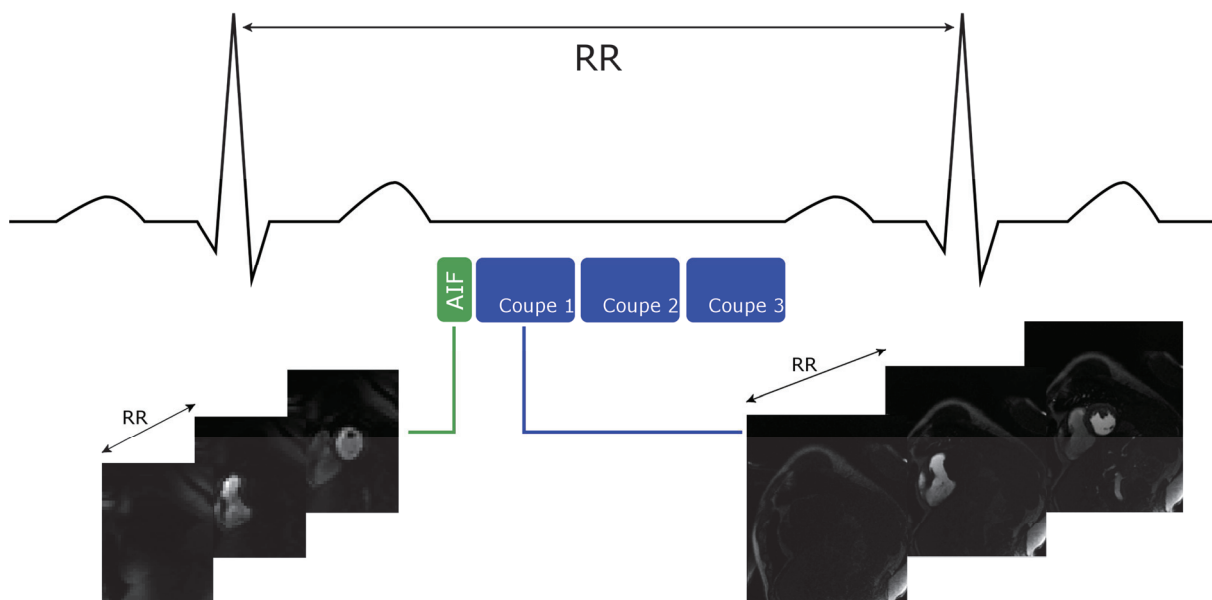


Figure 2-14 : Diagramme d'acquisition duale. L'image AIF est acquise en premier, suivie des images de chaque coupe. La séquence est répétée tous les RR sur une période couvrant le premier passage de l'agent de contraste.

2.5 Techniques d'imagerie parallèle, acquisition partielle de l'espace des k réciproque

Si l'augmentation des champs statiques et des puissances des gradients a permis de réduire de façon relative les temps d'acquisition des images, cette stratégie orientée sur le matériel a vite

présenté des limites. En premier lieu les variations trop rapides des champs induisent dans les tissus des courants des échauffements allant au-delà de la tolérance physiologique du corps humain. Depuis la fin des années 90, de nouvelles techniques orientées sur le remplissage partiel de l'espace des k et la reconstruction par interpolation des données manquantes ont permis de réduire de manière considérable les durées d'acquisition [48]. Ces techniques d'acquisition parallèles sont souvent regroupées en deux familles selon que le principe de reconstruction est réalisé dans l'espace direct ou réciproque. Dans les deux cas, ces techniques tirent parti du fait que les antennes sont constituées de plusieurs bobinages organisés en réseau matriciel. Pour une imagerie classique l'utilisation de ces réseaux d'antennes matriciels permet une augmentation du rapport signal sur bruit, et ainsi soit d'augmenter la résolution, ou la couverture spatiale

En tenant compte du profil de sensibilité des antennes il est possible de reconstituer les zones manquantes de l'espace des k . Ces approches ont aussi en commun les données acquises avec un sous échantillonnage de facteur R dans la direction de l'espace des K . En pratique ces techniques de reconstruction sont indépendantes des séquences. On peut donc les adapter pour tout type de séquence.

2.5.1 Reconstruction dans l'espace image

Cet ensemble de techniques est le plus simple, et regroupe les techniques SENSE[49], PILS ou ASSET. La reconstruction est établie à partir des images produites indépendamment par chaque antenne en ayant une connaissance préalable de leur profil de sensibilité.

Le nombre de lignes d'encodage de phase de l'espace des k est réduit, induisant une réduction du champ de vue et un repliement lors du passage de l'image dans l'espace direct. En ayant connaissance du facteur de sous échantillonnage il est alors possible de connaître le nombre de lignes sur lesquelles le repliement est effectif. En utilisant les profils de sensibilité de chaque antenne et en supposant que ceux-ci sont linéaires, il est alors possible de reconstituer les contributions du repliement.

Le profil de sensibilité de l'antenne peut être effectué soit par acquisition préalable c'est le cas de la technique SENSE [49], soit par auto calibration en mesurant une partie des lignes manquantes au centre de l'espace des k (technique mSENSE), ou encore par entrelacement des lignes acquises dans le cas d'acquisitions successives pour la technique tSENSE [50].

2.5.2 Reconstruction dans l'espace des k

Pour ce groupe d'approches, la reconstitution des données manquantes est effectuée dans l'espace réciproque, avant la transformée de Fourier inverse. La technique GRAPPA[51] est en fait la dernière génération des techniques SMASH [52,53], AUTO SMASH [54] et VD-AUTO-SMASH [55]. Le principe de la technique SMASH, est de reconstruire les lignes manquantes de l'espace des k à partir des signaux acquis par chaque composant de l'antenne en les pondérant selon la sensibilité locale du composant. Les poids attribués à chaque composant sont estimés pour que la combinaison des signaux acquis avec ces poids permettent la génération d'une sensibilité de profils composites représentant les signaux des lignes d'encodage absentes. Un facteur de réduction R impliquera le calcul de $R-1$ harmoniques. La technique SMASH requiert donc une estimation précise de la sensibilité individuelle de chaque composant pour déterminer les poids de chaque bobine. Les variations de sensibilité étant multiples cette information est difficile à déterminer.

Pour résoudre ce problème, la technique AUTO-SMASH acquiert quelques lignes supplémentaires dites d'auto-calibration du signal ACS [54]. Ces lignes de référence sont acquises à des positions intermédiaires de celles utilisées pour le remplissage de l'espace des k . Elles sont ensuite utilisées au préalable de la reconstruction SMASH pour ajuster les poids associés aux composants d'antennes. L'apport de l'approche « variable density » (VD)-AUTO-SMASH repose sur l'idée que les lignes aux centres de l'espace des k peuvent être acquises avec une meilleure précision que d'autres. Le nombre de lignes mesurées dans cette zone est donc augmenté, rendant la reconstruction plus robuste aux artéfacts.

Enfin, l'acquisition GRAPPA [51] généralise le principe de la méthode VD-AUTO-SMASH à chaque composant de l'antenne. Un espace réciproque est donc reconstitué pour chaque composant du réseau et les lignes manquantes sont calculées à partir de plusieurs lignes acquises dans l'espace réciproque après une auto-calibration préalable basée sur l'utilisation de plusieurs lignes ACS. Les lignes manquantes des espaces réciproques sont reconstituées à partir de la contribution des lignes voisines acquises par chaque composant pondérées par un poids déterminé lors de l'auto-calibration. Les images issues de chaque composant d'antenne sont ensuite combinées en utilisant une méthode de reconstruction conventionnelle [56], comme si l'espace des k avait pas été acquis en intégralité.

2.5.3 Choix de la technique d'acquisition pour l'imagerie de perfusion

Les deux sections précédentes ont brièvement présenté les différentes techniques d'accélération. Dans cette section nous cherchons à déterminer la technique la plus adaptée à l'imagerie de perfusion myocardique. Ce type d'imagerie requiert :

- Une rapidité d'acquisition suffisamment importante pour obtenir le plus grand nombre possible de coupes sur une durée inférieure à celle du cycle cardiaque. En général un cycle cardiaque est inférieur à 1s.
- La préservation du contraste sur lequel repose les étapes cruciales de conversion du signal en concentration en agent de contraste
- Une robustesse aux artefacts de repliement
- Le principe de ces techniques reposant sur l'utilisation des sensibilités d'antennes et la présence de tissus multiples dans la région imagée (notamment des poumons dont la densité en protons est faible) impose l'utilisation d'une méthode particulièrement robuste aux inhomogénéités.

Dans son étude sur les différentes techniques d'acquisition parallèle, Blaimer et al. [57] identifient les contextes pour lesquels une approche est plus favorable par rapport à l'autre. En particulier il démontre la supériorité de la technique GRAPPA sur les reconstructions de type SMASH en prenant l'exemple d'une acquisition sur une coupe cardiaque petit axe présentée figure 2-15. Cette supériorité est due au processus de reconstructions indépendantes par composants d'antenne, inhérent à GRAPPA qui élimine les défauts d'annulation de signal. Cette même étude distingue aussi les applications pour lesquelles l'approche GRAPPA ou SENSE est la plus adaptée. Si la technique SENSE et la plus courante, GRAPPA se révèle très avantageux pour les acquisitions rapides de type temps réel [58] et de type single-shot [59]. De plus, GRAPPA est particulièrement propice aux acquisitions de parties anatomiques où les cartographies de sensibilités d'antenne sont difficiles à estimer du fait que l'information de sensibilité soit extraite depuis l'espace réciproque[60]. Enfin l'acquisition des lignes autour du centre de l'espace des k où se trouvent les basses fréquences spatiales, comme réalisé par la technique GRAPPA assure la préservation du contraste dans l'image. Cette technique de reconstruction répond donc toutes les conditions imposées par la perfusion cardiaque et doit donc être privilégié pour ce type d'imagerie.

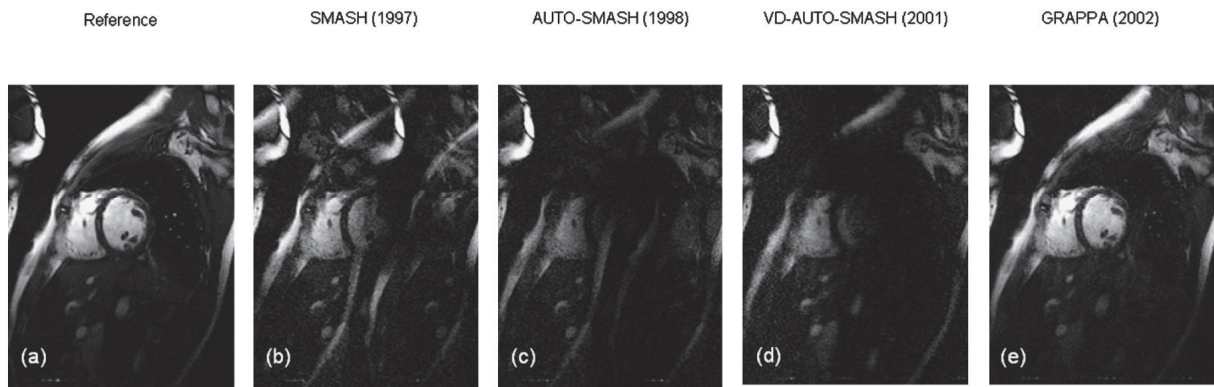


Figure 2-15 : (Courtoisie Blaimer et al. [57]) comparaison des résultats de reconstruction d'imagerie parallèle de facteur $R=2$ sur une acquisition de cœur humain en coupe petit axe avec les techniques (b) SMASH, (c) AUTO-SMASH, (d) VD-AUTO-SMASH et (e) GRAPPA. La technique GRAPPA présente des résultats très supérieurs aux autres méthodes, sans artefact résiduel et avec un RCB convenable en comparaison à l'image de référence (a).

2.6 Correction des inhomogénéités spatiales de sensibilités d'antenne

La quantification absolue de la perfusion reflète la cinétique d'un agent de contraste à travers un tissu. Elle se base sur l'analyse de la variation d'intensité du signal dans un organe lors du premier passage de l'indicateur. On comprend aisément que la présence d'artefacts pourrait perturber l'analyse de ces images et par effet de cascade, induit des erreurs de mesure quantitatives [61–63].

L'artefact de sensibilité d'antennes est imputé aux imperfections liées au processus d'acquisition. Les premiers travaux sur ce sujet remontent aux années 1980 [64,65], et sont depuis le sujet de nombreuses publications. Vovk et al. [66] classent les sources d'inhomogénéités en deux catégories :

- la première regroupe les sources d'inhomogénéités concernant les caractéristiques physiques de l'IRM [67] (inhomogénéités de champs B0, le filtrage de bande passante et principalement les inhomogénéités d'émission et de réception des radiofréquences). La stratégie de correction est basée sur l'amélioration des protocoles d'acquisition comme l'utilisation des techniques de shimming, de séquences spécifiques à un type d'acquisition, ou par calibration de l'IRM avec un fantôme.
- La seconde concerne les caractéristiques propres de l'objet imagé comprenant sa forme, son orientation, ou ses propriétés de perméabilité magnétique spécifiques. Ces inhomogénéités souvent plus difficiles à traiter. L'augmentation linéaire de la fréquence nécessaire à l'excitation des protons avec le champ magnétique statique provoque des effets d'ondes stationnaires et d'artefact de pénétration [68]. De ce fait, les inhomogénéités sont d'autant plus présentes que le champ B0 est important.

Dans tous les cas, ces techniques supposent que l'image acquise avec une inhomogénéité d'antenne peut être décomposée mathématiquement. La forme la plus courante et la plus simple est donnée par l'équation (28)

$$S_{réel}(x, y) = S(x, y) \cdot b(x, y) + \eta(x, y) \quad (28)$$

Avec $S_{réel}$ l'intensité du signal de l'image observée. Celle-ci correspond à une combinaison du signal théorique S qui serait mesuré dans un cas idéal sans inhomogénéités, multiplié par une composante de biais et accompagné d'un bruit additif η . Dans l'idéal, le bruit additif est sensé suivre une distribution Ricienne [69], mais une distribution gaussienne est souvent acceptée si le RCB est suffisamment élevé [70]. D'autres modèles prennent en compte le bruit « biologique » qui correspond à l'inhomogénéité au sein du tissu, ou choisissent de traiter la correction du bruit après transformation de l'équation (28) par un logarithme permettant de traiter le biais comme additif au signal théorique [71] :

$$\log(S_{réel}(x, y)) = \log(S(x, y)) + \log(b(x, y)) + \eta(x, y) \quad (29)$$

Dans ce modèle, le bruit additif est toujours assumé Gaussien.

La plupart des études s'accordent sur le fait que l'inhomogénéité d'antenne se manifeste sous la forme d'un gradient d'intensité régulier dans l'image. Il est aussi décroissant avec la distance par rapport à l'antenne, spécialement dans le cas des antennes à canaux multiples[72] utilisées pour l'acquisition parallèle. Cette hypothèse peut toutefois limiter les performances des corrections proposées, en particulier dans le cas des hauts champs pour lesquels cette hypothèse est difficilement tenable [68,73].

Les approches visant à réduire les inhomogénéités interviennent donc soit en amont de l'acquisition à l'aide de processus de calibration, ou en améliorant les séquences d'acquisition, on parle alors de méthodes prospectives, soit en aval se basant uniquement sur l'information donnée par les images acquises et il s'agit dans ce cas de méthodes de correction rétrospectives. Dans ce qui suit nous détaillons les méthodes couramment utilisées pour la perfusion cardiaque avant de présenter celle qui nous semble être la plus adaptée au pipeline de quantification que nous avons développé.

Correction basée sur un fantôme

Des images sont acquises sur un fantôme dont les caractéristiques sont parfaitement connues et très homogènes. Les images acquises sont filtrées avec un filtre passe bas pour augmenter le RCB. Une cartographie de sensibilité est ensuite calculée à partir des images acquises. Si cette technique offre la possibilité de mesurer une cartographie avec précision, elle n'est en

revanche pas applicable à la clinique puisqu'elle ne tient pas compte des inhomogénéités induites par le patient.

Correction par antennes multiples

Le principe de cette correction est de tirer avantage des propriétés de plusieurs antennes. Les antennes de surface ont en général un RCB élevé, mais sont sujettes à de fortes inhomogénéités. A l'inverse, les antennes corps entier sont plus homogènes mais présentent un faible RCB. Certaines méthodes préconisent donc la combinaison des images issues deux types d'antennes. De cette manière, l'image finale dispose d'une inhomogénéité réduite au profil de l'antenne corps entier mais avec un RCB comparable à celui d'une antenne de surface. Cependant, ces approches nécessitent l'acquisition de deux images ce qui augmente la durée d'acquisition, ce qui est un compromis difficilement acceptable en imagerie de perfusion cardiaque. De plus, l'inhomogénéité de l'antenne corps entier reste présente dans l'image.

Normalisation des courbes temporelles d'intensité

Une technique répandue en imagerie quantitative de perfusion est d'utiliser le signal des images de référence (ligne de base) dans le myocarde avant l'arrivée de l'agent de contraste [5]. Kremers et al. [74] suggère une approche similaire en normalisant l'intensité du signal en se référant à l'intensité moyenne du signal relevé dans les segments myocardiques. L'auteur suppose que la sensibilité d'antenne varie linéairement en fonction de la distance de la région imagée. Ainsi celle-ci peut être approximée par ajustement d'une fonction sinusoïdale sur les mesures d'intensité moyenne dans chaque segment du myocarde en coupe petit axe dont la forme est circulaire. Les résultats de cette même étude montrent que cette technique présente des performances inférieures aux méthodes basées sur des acquisitions en densité de protons qui seront présentées dans la section suivante. La raison évoquée est fait que l'hypothèse de circularité du ventricule gauche n'est pas tout à fait correcte. L'ajustement effectué induit donc une variation spatiales des lignes de base se répercutant sur les mesures de quantification. Si cette méthode corrige en partie l'inhomogénéité d'antenne, les méthodes reposant sur la normalisation des scans en densité de proton semblent plus efficaces.

Utilisation de séquences spécifiques

L'utilisation de séquences spécifiques au préalable de la séquence d'acquisition est aussi un moyen de calculer la cartographie d'inhomogénéité. Dans ce cadre des images supplémentaires doivent être acquises pour alimenter le modèle d'estimation des inhomogénéités. Mihara et al. [75] propose une correction d'image basée sur l'acquisition de deux images obtenues avec deux angles de basculement dont le second équivaut au double du premier. Mais encore une fois, l'acquisition de deux images n'est pas compatible avec la perfusion cardiaque où la durée d'acquisition est déjà limitée par la pulsation cardiaque. Le développement des techniques d'acquisition parallèle a aussi nécessité l'établissement de cartographies de sensibilité de haute précision.

En perfusion cardiaque Hsu et al. [76,77] recommandent l'acquisition préalable d'images additionnelles pondérées en DP acquises sans pulse de saturation et avec un faible angle de basculement avant le passage de l'agent de contraste pour évaluer la sensibilité d'antennes. Cette technique est probablement la plus courante [30,78], et a démontré son efficacité [74]. Vallespin et al.[79] ont d'ailleurs récemment conçu une variante de cette technique. Cette approche part du principe que les images de acquises avec une lecture « steady state free precession » (SSFP) rend un meilleur RCB que l'imagerie FLASH et en « gradient echo - echo planar imaging » (GRE-EPI). Mais le fait que les images en densité de protons SSFP présentent des artefacts d'off-resonance limite la correction des inhomogénéités. Les auteurs de ces travaux ont donc remplacé le mode d'acquisitions des images DP par une acquisition FLASH.

Correction des inhomogénéités d'antennes à l'aide d'images en densité de protons

L'approche proposée par Cernicanu et al. [80], basée elle aussi sur l'acquisition préalable des images en DP permet l'estimation du T_1 local en s'affranchissant non seulement de l'inhomogénéité d'antennes, mais aussi de la connaissance de l'aimantation longitudinale locale à l'équilibre. Ces aspects en font une méthode particulièrement adaptée à l'imagerie quantitative de perfusion cardiaque.

Le principe repose sur le calcul théorique de l'évolution du signal à partir des équations de Bloch dans les cas de l'acquisition des images en densité de proton et de celles pondérées en T_1 . Il reprend l'hypothèse émise dans le paragraphe 2.2.3 que le signal effectif correspond à l'aimantation transverse à l'instant ou le centre de l'espace des k . On peut donc modéliser la

normalisation théorique du signal pondéré en T_1 , S_{T1} par celui pondéré en densité de protons S_{DP} avec l'équation (30) :

$$S(T1, TR, TD, \alpha_{T1}, \alpha_{PD}, f, N) = \frac{S_{T1}}{S_{PD}}$$

$$= \frac{\Omega M_0 \left[\left(1 - (1-f)e^{-\frac{TD}{T1}} \right) \left(e^{-\frac{TR}{T1}} \cos(\alpha_{T1}) \right)^{\frac{N-1}{2}} + \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}} \right) \frac{1 - \left(e^{-\frac{TR}{T1}} \cos(\alpha_{T1}) \right)^{\frac{N-1}{2}}}{1 - \left(e^{-\frac{TR}{T1}} \cos(\alpha_{T1}) \right)} \right]}{\Omega M_0 \left[\left(e^{-\frac{TR}{T1}} \cos(\alpha_{PD}) \right)^{\frac{N-1}{2}} + \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}} \right) \frac{1 - \left(e^{-\frac{TR}{T1}} \cos(\alpha_{PD}) \right)^{\frac{N-1}{2}}}{1 - \left(e^{-\frac{TR}{T1}} \cos(\alpha_{PD}) \right)} \right]} \quad (30)$$

Avec N le nombre de pulses de lecture pour l'acquisition totale de l'image, α_{T1} et α_{DP} les angles de basculement des images pondérées T_1 et en densité de protons. Le facteur f correspond à la fraction d'aimantation longitudinale M_0 restante après application du pulse de saturation (dans un cas idéal, la saturation est complète, et $f = 0$). Comme nous l'avons vu dans l'équation (24), Ω représente le facteur du profil d'inhomogénéité d'antenne et reste inconnue au même titre que le paramètre M_0 . Mais ces deux paramètres apparaissant tous les deux comme facteurs au numérateur et au dénominateur, ils peuvent donc être simplifiés. En connaissant les paramètres d'acquisition de la séquence, il devient donc possible de déduire une mesure de T_1 à partir du rapport S_{T1}/S_{PD} et de l'équation (30), et donc indirectement de la concentration locale en indicateur à partir de l'équation (27).

Afin de valider cette technique dans les conditions de nos travaux, nous avons réalisé un fantôme physique composé de 12 échantillons contenant des chélates de Gadolinium (DOTAREM) dilués dans une solution saline. Chaque échantillon de concentration en gadolinium variant de 0 à 10 mmol/L a été versé dans un tube, puis ces tubes ont été plongés dans une solution d'Agar-Agar pour les maintenir (figure 2-15). Des mesures de T_1 ont ensuite été réalisées à l'aide de la séquence MOLLI et de la méthode d'acquisition duale décrite dans le paragraphe 2.4. Dans le cas de l'approche d'acquisition duale Turbo FLASH, la mesure a été réalisée à partir des images basses résolution - TD court et haute résolution - TD long. Les résultats des mesures de T_1 pour chaque méthode ont ensuite été confrontés aux T_1 théoriques. Ces valeurs théoriques ont été déduites des concentrations en gadolinium des échantillons à l'aide de l'équation (27). La valeur de référence $T_{1,0}$ a été fixée à partir de la

mesure de T_1 réalisée par la technique MOLLI sur l'échantillon 12, constitué uniquement de solution saline.



Figure 2-16 : fantôme composé de 12 tubes de solution de gadolinium plongés dans de l'Agar durant sa préparation. A la fin de la préparation, les tubes ont été totalement recouverts d'Agar.

Sur les images, des régions d'intérêt ont ensuite été définies afin d'effectuer les relevés de mesure de T_1 dans les tubes. La figure 2-16 indique les régions d'intérêt sur une image du fantôme.

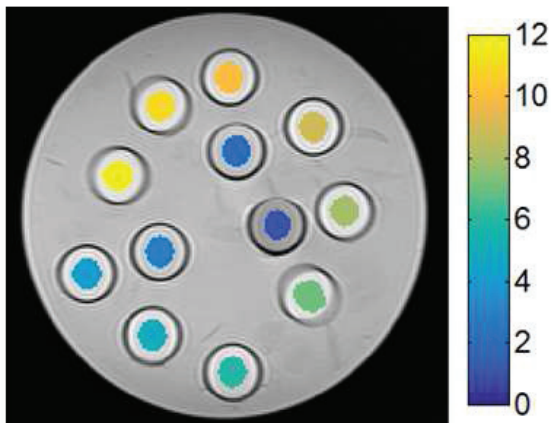


Figure 2-17 : masques des régions d'intérêt définies pour la réalisation des mesures. L'échelle de couleur permet de localiser les tubes numérotés de 1 ([Gd] = 10mmol/L) à 12 ([Gd] = 0 mmol/L)

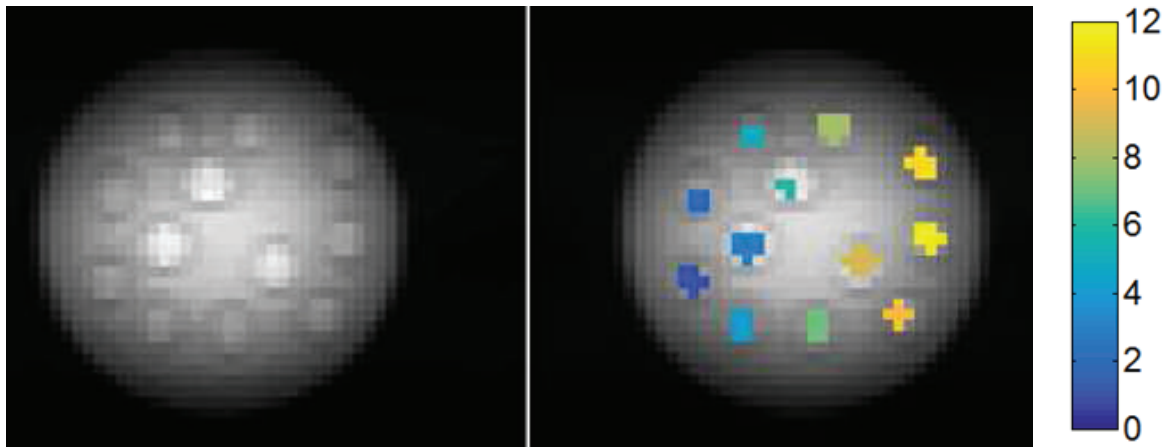


Figure 2-18 : images issue de l'acquisition TD court basse résolution (à gauche) et masques des zones pour la réalisation des mesures. Les échantillons au centre sont fortement concentrés en Gadolinium donc relativement bien contrastés malgré la présence de volume partiel important. Les échantillons moins concentrés sont en revanche très peu contrastés.

Le tableau 2-2 présente le résultat des mesures selon les méthodes. Les diagrammes de Bland-Altman associés sont présentés en figures 2-18.

Les diagrammes comparant les T1 mesurés à partir des images basse résolution TD court n'ont pris en compte que les valeurs de T1 faibles. En effet, les mesures des échantillons de concentration en agent de contraste trop faible (échantillons 6 à 12) présentent une marge d'erreur importante. Cette erreur est en partie due à la faible qualité de l'image offerte par la méthode comme l'indique la figure 2-18. La taille moyenne du masque permettant de prélever le signal d'un échantillon est d'environ 4 voxels, il est donc difficile d'être précis. Notons que cette méthode de mesure est conçue pour mesurer le T1 de la fonction d'entrée artérielle (AIF), prélevée dans cavité du ventricule gauche. Cette région représente une surface suffisamment importante pour prélever correctement le signal et le produit de contraste y est très concentré durant le premier passage. La faible qualité de l'image et le fait que les mesures de T1 a des faibles concentrations ne représentent donc pas une contrainte forte pour la mesure de l'AIF.

Tableau 2-2 : mesures de T_1 sur les échantillons de solutions à différentes concentrations en DOTAREM. La mesure de T_1 en gras correspond à la valeur de référence utilisée pour le calcul des valeurs de T_1 théoriques.

<i>Echantillon</i>	[Gd] mmol/L	T1 théorique (ms)	T1 MOLLI (ms)	T1 TFL TD court	T1 TFL TD long
<i>1</i>	10.00	27	23	28	5
<i>2</i>	6.000	45	33	44	5
<i>3</i>	3.000	89	76	102	5
<i>4</i>	1.000	173	139	86	144
<i>5</i>	0.750	328	274	288	269
<i>6</i>	0.500	465	407	185	438
<i>7</i>	0.250	800	728	581	717
<i>8</i>	0.100	1411	1263	365	1317
<i>9</i>	0.050	1891	1778	623	1690
<i>10</i>	0.0250	2279	2201	1528	2046
<i>11</i>	0.0100	2599	2289	1286	2163
<i>12</i>	0.0000	2868	2868	2570	3225

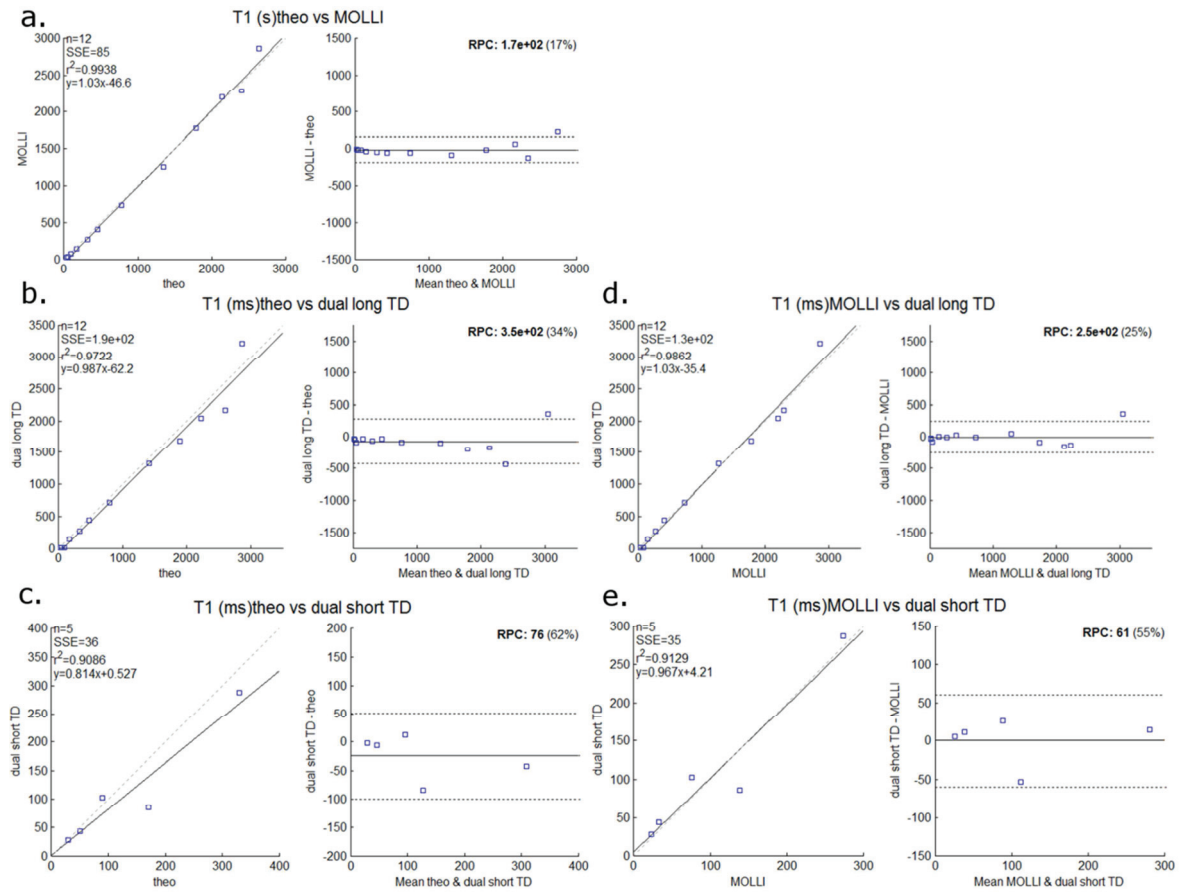


Figure 2-19 : graphiques de Bland-Altman de comparaison des mesures de T_1 avec les techniques d’acquisition MOLL et l’approche duale en basse résolution court TD court (BR-CTD), et haute résolution long TD (HR-LTD). (a) comparaison des mesures MOLL et théorique. (b-d) comparaison des mesures HR-LTD avec MOLL et les valeurs théoriques (c-e) comparaison des mesures BR-CTD avec MOLL et les valeurs théoriques

Tableau 2-3 : coefficients de corrélation et de régression linéaire, issues des comparaisons entre les mesures de T_1 théoriques, MOLL, et à partir des images d’acquisition duales.

	MOLL		HR-LTD		BR-CTD	
	ρ	Reg. linéaire	ρ	Reg. linéaire	ρ	Reg. linéaire
théorie	0.9938	$Y = 1.03 X + 46.6$	0.9722	$Y = 0.987 X - 62.2$	0.9086	$Y = 0.814 X - 0.53$
MOLL			0.9862	$Y = 1.03 X - 35.4$	0.9129	$Y = 0.967 X + 4.21$

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons parcouru l'ensemble des étapes d'acquisition et de prétraitement requises avant de pouvoir envisager de quantifier la perfusion. Pour chaque étape, nous avons présenté les différentes approches possibles en analysant les avantages et les faiblesses en regard des contraintes inhérentes au contexte de la perfusion cardiaque.

Nous avons présenté le principe de la formation d'une image en IRM à l'aide des séquences d'écho de gradient et Turbo FLASH. Cette dernière permet en particulier d'acquérir des images pondérées en T_1 tout en répondant à la contrainte de rapidité d'acquisition, imposée par le cycle cardiaque. Cette contrainte est d'autant plus satisfaite avec l'usage de la technique d'acquisition GRAPPA.

L'utilisation de ce kernel de préparation et de lecture permet l'acquisition de séries d'images sur plusieurs coupes pendant le passage d'un agent de contraste à base de chélates de gadolinium. Cet agent de contraste permet de modifier les propriétés de relaxation du tissu, en particulier de la relaxation T_1 . La concentration locale de cet indicateur peut ensuite être déduite indirectement de ces variations en appliquant les équations de Bloch. Le choix de l'usage de la concentration locale plutôt que le signal est guidé par le fait qu'il existe une relation non linéaire entre la concentration et le signal. Cette non linéarité est d'autant plus marquée que la concentration en agent de contraste est importante. Dans la pratique, les distorsions du signal sont aussi dues aux inhomogénéités d'antennes qui doivent être prises en compte afin de se situer dans des conditions optimales pour la quantification.

Afin de limiter les distorsions du signal au sein de la cavité où est prélevée la fonction d'entrée artérielle, une séquence d'acquisition duale a été considérée optimale et choisie pour l'acquisition des données dans le contexte de ces travaux. Cette séquence offre la possibilité d'acquérir une première série d'images dont les paramètres sont spécifiquement fixés pour éviter la saturation du signal dans la cavité. Celle-ci permet l'extraction du signal de fonction d'entrée artérielle qui sera par la suite utilisée pour la quantification de la perfusion que nous abordons dans le chapitre suivant. Cette première série est suivie des séries d'images de coupes dont les paramètres permettent l'acquisition du signal dans le myocarde avec une résolution plus élevée, et un contraste adapté

Chapitre 3 - Techniques de modélisation et de quantification de la perfusion myocardique

Les chapitres 1 et 2 ont présenté les mécanismes de la microcirculation sanguine au sein du myocarde et des techniques d'acquisition des données de perfusion cardiaque, dont la technique d'acquisition duale a été retenue pour la quantification de la perfusion. Ce chapitre présente les différentes approches permettant de mesurer le flux sanguin et les indices de perfusion en général à partir des données cliniques à la suite des prétraitements de corrélation, de correction des inhomogénéités d'antennes et de conversion du signal en concentration locale en indicateur. Dans un premier temps nous présentons la méthode employée pour représenter l'écoulement du système microcirculatoire, nous présentons ensuite les deux principales familles d'approches utilisées pour la quantification.

3.1 Analyse et quantification de la microcirculation

De nombreuses méthodes ont été développées pour l'étude de la microcirculation et la mesure de ces paramètres. La méthode la plus couramment utilisée est celle de l'imagerie de rehaussement de contraste dynamique (Dynamic Contrast Enhancement DCE). Le principe est d'introduire une substance détectable dans le volume de tissu qu'on souhaite étudier pendant une série d'acquisitions d'images d'une même coupe placée sur l'organe. On distingue deux types d'agents de contraste [14]:

- l'indicateur [81] : une substance détectable introduite dans un système physiologique
- le traceur : substance identique à celle étudiée mais détectable séparément.

Ainsi l'eau marquée magnétiquement (Arterial Spin Labelling) correspond à un traceur alors que le chélate de gadolinium est un indicateur. Dans ce manuscrit seul le DOTAREM (Guerbet, Villepinte France) ayant été utilisé, seuls les termes agent de contraste ou indicateur seront utilisés.

L'analyse de l'évolution du contraste pendant le passage de la substance permet de décrire l'état du système micro circulatoire.

L'évolution temporelle du contraste permet d'analyser la cinétique de l'indicateur et d'en déduire des informations sur l'état microcirculatoire. Le DOTAREM, comme la plupart des

indicateurs autorisés est diffusible, c'est-à-dire qu'il se propage dans le volume EES. Il est donc important de bien comprendre les deux mécanismes intrinsèquement liés :

- La perfusion : elle correspond au passage du sang à travers le tissu dans le volume étudié sans échange avec le volume interstitiel. Ce phénomène est rapide, puisque l'indicateur ne fait que transiter dans le tissu.
- Fuite de l'agent de contraste dans le volume interstitiel : comme expliqué plus haut, la paroi capillaire étant perméable, l'indicateur peut se propager dans le volume extra cellulaire (ou secteur interstitiel) provoquant son accumulation dans le tissu. Son élimination est beaucoup plus lente car le composant du traceur doit à nouveau pénétrer dans le volume plasmatique avant d'être extrait de la région d'observation.

Une analyse minutieuse des composantes des courbes de rehaussement permet donc de décrire l'état du système microcirculatoire :

- Rehaussement du contraste à l'arrivée du bolus : A l'arrivée de l'indicateur dans la zone d'intérêt, le contraste commence à se rehausser. Les deux phénomènes de perfusion et d'extravasation sont très intriqués lors de cette phase. La concentration en indicateur augmente rapidement au sein du volume plasmatique. La pénétration de l'indicateur dans la fraction de volume interstitiel est proportionnelle à la différence de concentration entre le volume capillaire et le volume interstitiel. L'élévation de la concentration dans cette fraction du volume est donc plus progressive que dans le volume plasmatique. La concentration tissulaire C_t de la région est quant à elle la somme des deux concentrations C_p et C_e pondérées par leurs fractions de volume respectives v_p et v_e . Elles représentent les ratios des volumes plasmatique V_p et interstitiel V_e par le volume de tissu V_t .

$$C_t(t) = v_p C_p(t) + v_e C_e(t) \quad (31)$$

Avec :

$$v_p = \frac{V_p}{V_t} \quad (32)$$

$$v_e = \frac{V_e}{V_t} \quad (33)$$

La pente de la courbe temporelle de concentration tissulaire est donc un bon indicateur du flux plasmatique.

- Le rehaussement de la courbe tissulaire se termine par un maxima appelé pic de rehaussement. Dans le cas d'un agent de contraste non diffusible, ce pic serait caractéristique du volume plasmatique. Dans le cas plus classique d'un indicateur diffusible, la valeur du pic de rehaussement dépend aussi de la contribution de la concentration C_e et donc indirectement du taux d'écoulement et du produit de perméabilité surface.
- Lorsque le pic du rehaussement est passé, la concentration d'indicateur dans le volume plasmatique décroît rapidement et devient inférieure à celle présente dans le volume extra cellulaire. La direction de la propagation de l'agent de contraste accumulé s'inverse. C'est le «wash-out». Cette composante de la courbe se traduit par une lente décroissance caractéristique du produit de perméabilité surface.

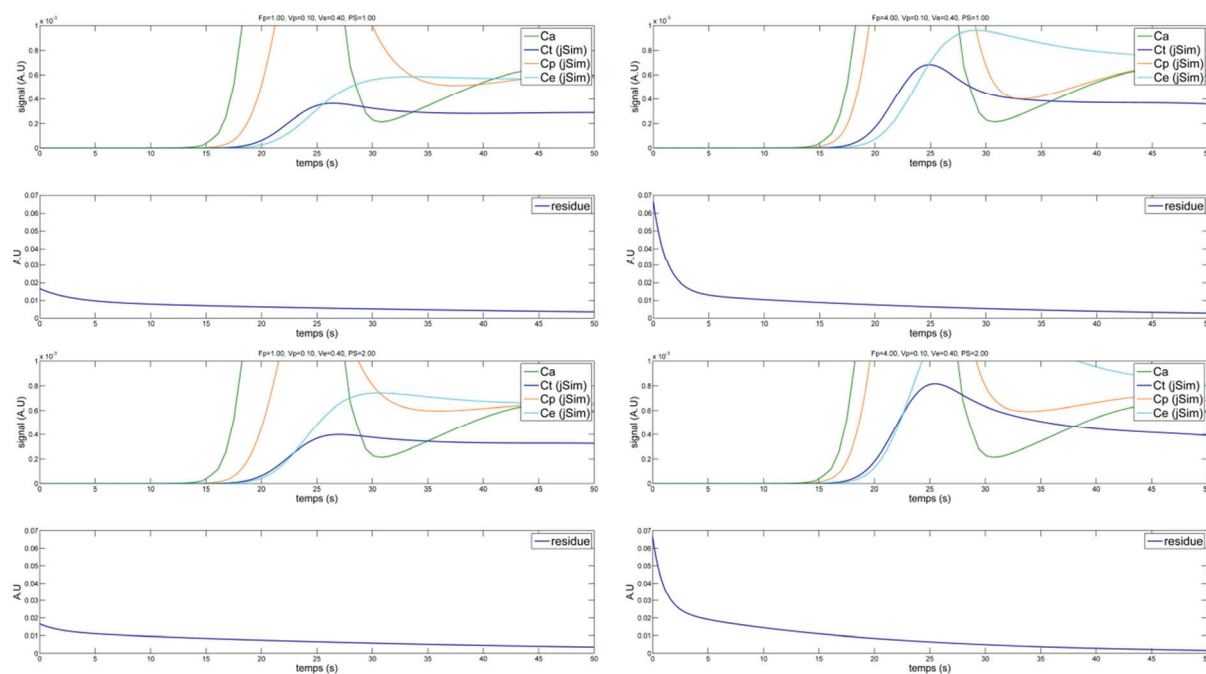


Figure 3-1 : Simulation de courbes temporelles de concentration calculées à partir d'une AIF mesurée sur un patient et du modèle 2CXM. Les lignes 1 et 3 présentent les courbes temporelles de concentration de l'AIF (vert) au sein des volumes plasmatique (orange) et extracellulaire (cyan), et au sein du tissu (bleu). Les lignes 2 et 4 représentent les fonctions résidu du système microcirculatoire du tissu. Les paramètres de perfusion ont été fixés avec $v_p = 0.1$, $v_e = 0.4$, $F_p = 1$ ml/min/g (colonne de gauche) $F_p = 4$ ml/min/g (colonne de droite), et $PS = 1$ ml/min/g (ligne 1) $PS = 2$ ml/min/g (ligne 3)

La figure 3-1 présente les résultats de simulation obtenus avec le modèle 2 compartiment exchange model **2CXM** avec échange entre les volumes plasmatique et interstitiel avec le logiciel jSIM (projet physiome) [82] (la visualisation est gérée avec Matlab 2013b). Les valeurs de volume plasmatique v_p et v_e ont été respectivement fixées à $v_p = 0.1$ et $v_e = 0.4$. Le

flux plasmatique a été fixé à $F_p = 1.0\text{ml/min/g}$ sur les résultats de la colonne de gauche, et à $F_p = 4.0\text{ml/g/min}$ dans la colonne de droite. Enfin le produit de perméabilité surface capillaire a été établi à $PS = 1\text{ml/min/g}$ pour la ligne supérieure et a $PS = 2\text{ml/min/g}$ pour la ligne inférieure. La fonction d'entrée artérielle (courbe verte) est identique pour toutes les simulations. La courbe bleue dans le graphique supérieur indique la concentration tissulaire. Les courbes en cyan et orange représentent les concentrations en agent de contraste dans les volumes plasmatique et interstitiel. La concentration plasmatique $C_p(t)$ présente une évolution rapide et un pic de concentration élevé, traduisant un temps de transit court dans cet espace. La concentration dans l'espace interstitiel $C_e(t)$ observe une croissance plus progressive, puisque l'extravasation du produit de contraste dans ce compartiment est contrôlée par le produit de perméabilité surface. Ces quantités ne peuvent être distinguées in-vivo puisque l'échelle d'observation en IRM ne permet pas la séparation de ces compartiments. La courbe en bleu sur les graphiques inférieurs est la fonction résidu obtenue par simulation. L'observation de ces courbes permet de vérifier les remarques précédentes. En effet, on remarque facilement l'influence du flux sanguin sur la pente lors du premier passage, et sur la valeur au pic. On remarque aussi l'influence de PS sur l'élimination du produit de contraste après le pic de rehaussement. L'affichage des courbes des fonctions résidus permettent de visualiser le comportement du système avec décroissance rapide correspondant au passage de l'agent de contraste dans les capillaires, suivie d'une décroissance plus lente qui traduit l'évacuation du produit de contraste ayant pénétré dans le volume extracellulaire.

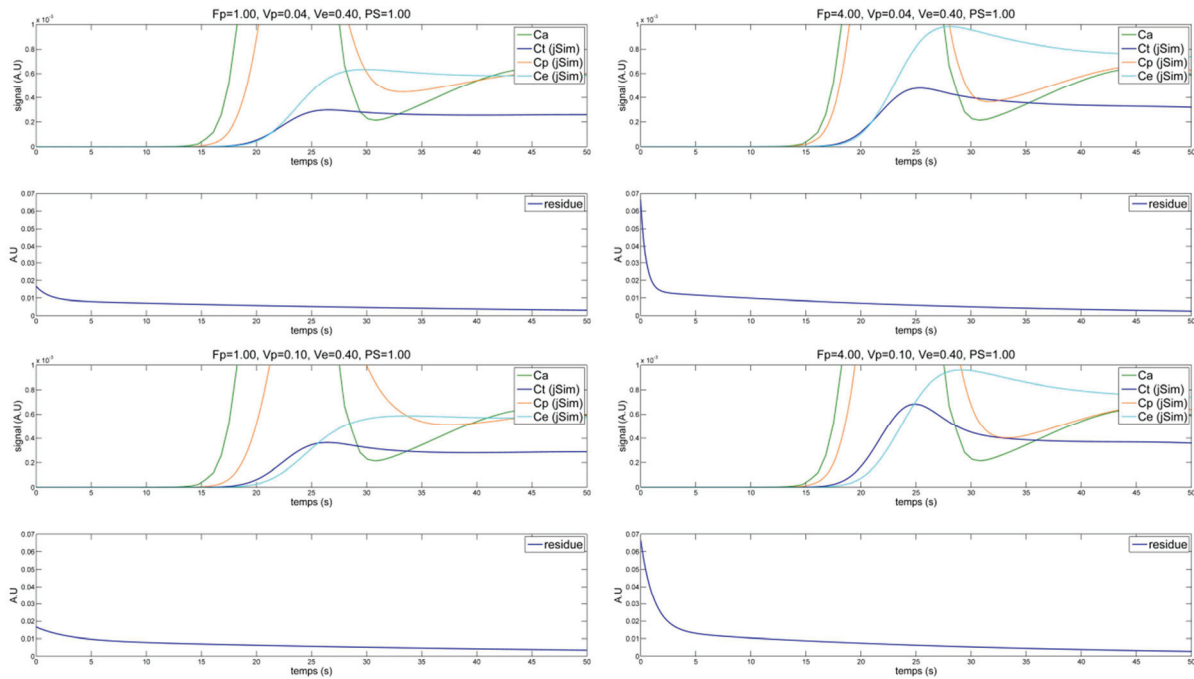


Figure 3-2 : Simulation de courbes temporelles de concentration calculées à partir d'une AIF mesurée sur un patient et du modèle 2CXM. Les lignes 1 et 3 présentent les courbes temporelles de concentration de l'AIF (vert) au sein des volumes plasmatique (orange) et extracellulaire (cyan), et au sein du tissu (bleu). Les lignes 2 et 4 représentent les fonctions résidus du système microcirculatoire du tissu. Les paramètres de perfusion ont été fixés avec $v_e = 0.4$, $PS = 0.1\text{ml/min/g}$, $F_p = 1\text{ml/min/g}$ (colonne de gauche) $F_p = 4\text{ml/min/g}$ (colonne de droite), et $v_p = 0.04$ (ligne 1) $v_p=0.1$ (ligne 3)

La figure 3-2 présente les résultats de simulation, en faisant varier la fraction de volume plasmatique v_p à la place du produit de perméabilité surface PS. F_p prend les mêmes valeurs que dans la figure précédente. Le volume plasmatique normalisé prend les valeurs $v_p = 0.04$ sur la colonne de gauche et $v_p = 0.1$ sur la colonne de droite. On peut visualiser l'influence du volume plasmatique sur le pic, quelle que soit la valeur de F_p . Si la valeur au pic de la courbe de concentration tissulaire est principalement influencée par F_p , celle-ci dépend donc aussi volumes des compartiments et de perméabilité à moindre échelle. Dans le cadre d'une expérience in-vivo, la contribution de chacun des volumes à la concentration tissulaire est inconnue, et s'il est possible d'établir des hypothèses sur les valeurs de certains paramètres dans un tissu sain, celles-ci ne sont pas ou difficilement applicables dans un contexte pathologique [30].

L'extraction de paramètres semi-quantitatifs tels que la pente maximale ou la valeur au pic du rehaussement lors du premier passage apportent donc une aide pour la compréhension de la

pathologie. Ces paramètres simplement mesurables ont déjà prouvé leur supériorité en clinique [11,83] pour l'établissement du diagnostic par rapport à l'analyse strictement qualitative. Cependant, comme il a été vu plus haut, ces caractéristiques observées sur les courbes de rehaussement lors du premier passage ne permettent pas de déduire avec précision les paramètres de perfusion du système micro circulatoire.

La quantification absolue de ces paramètres repose sur la théorie de la cinétique des traceurs. Elle tient compte de l'AIF ce qui permet de comparer les paramètres d'un patient par rapport à un autre ou d'un même patient au cours de différents examens.

Il existe un très grand nombre d'approches pour quantifier la perfusion que l'on classe généralement en deux catégories[7,84] :

- Les approches dites modèles indépendantes où le système circulatoire est vu comme une boîte noire. On cherche dans ce cas à déterminer la réponse impulsionnelle du système de manière numérique, à partir des observations des signaux prélevés en entrée et dans le tissu.
- Les approches paramétriques pour lesquelles on cherche à ajuster les propriétés du système circulatoire pour obtenir une courbe de rehaussement tissulaire la plus proche de celle observée. Ces modèles sont souvent complexes et permettent de décrire avec précision l'écoulement des fluides au sein des différents compartiments du tissu. Cette précision se fait souvent au prix d'un problème inverse mal posé qui impose de faire des hypothèses fortes pour contraindre le problème afin d'en déduire une solution unique.

3.2 Approches modèle indépendantes

Les approches modèle indépendantes ou linaires et invariantes (en anglais LSI pour « linear shift invariant ») sont les plus utilisées. Elles nécessitent de faire les hypothèses que la réponse du système circulatoire observé est linéaire, et invariante dans le temps. Autrement dit, si deux bolus d'indicateur sont injectés simultanément, l'assimilation par le tissu équivaudra à la somme des assimilations de chacun de ces deux bolus s'ils avaient été injectés séparément. De même, si l'injection d'un bolus est retardée, alors l'assimilation est aussi retardée par un délai identique. Cette hypothèse est raisonnable dans la mesure où ce délai est de l'ordre de la durée de l'observation. La sortie de ce type d'approche est une fonction de transfert appelée fonction résidu $R(t)$ de laquelle on peut extraire les paramètres de flux, de volume et de temps de transit moyen. Le tissu observé peut être représenté comme

un système avec des entrées et sorties par lesquelles entre et sort l'indicateur. La figure 3-3 représente un tel système simple composé d'un compartiment.

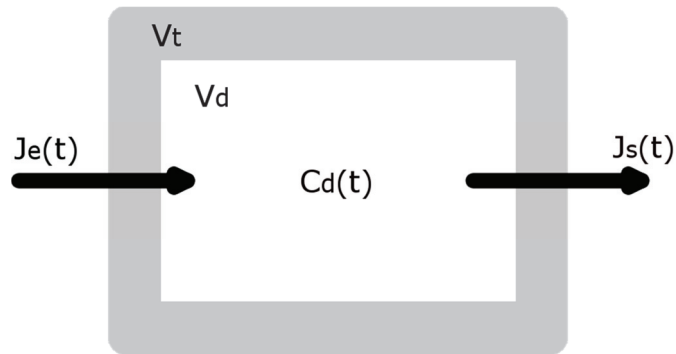


Figure 3-3: illustration schématique d'un échantillon de tissu (gris) composé d'un volume de distribution (blanc) dans lequel se propage l'indicateur. Le flux d'indicateur entrant est matérialisé par $J_e(t)$ et le flux sortant par $J_s(t)$.

Nous choisissons le plasma comme substance de référence car elle se propage dans l'espace interstitiel sans pénétrer dans le volume cellulaire. La concentration en indicateur tissulaire au sein de l'échantillon $C_t(t)$ est le rapport entre la quantité d'indicateur n présente dans le tissu et le volume de distribution de l'indicateur V_d .

$$C_t(t) = \frac{n}{V_t} \quad (34)$$

Avec V_t le volume tissulaire.

La concentration $C_d(t)$ dans le volume de distribution est

$$C_d(t) = \frac{n}{V_d} \quad (35)$$

Pour simplifier les calculs par la suite, on normalise les volumes par le volume de l'échantillon. Ainsi le volume de tissu normalisé $v_t = 1$ et le volume de distribution normalisé v_d varie entre 0 et 1.

$$v_d = \frac{V_d}{V_t} \quad (36)$$

A partir des équations (35) et (36) on a

$$C_t(t) = \frac{V_d C_d(t)}{V_t} = v_d C_d(t) \quad (37)$$

Une particule d'indicateur peut prendre différents chemins pour entrer et sortir du tissu, ayant ainsi un temps de transit au sein du volume de distribution qui lui est propre. Soit $H(t)$ la fonction de probabilité du temps de transit dont l'espérance représente le temps de transit moyen T . Le flux d'indicateur J est la quantité instantanée d'indicateur passant à travers une entrée ou une sortie. Par convention, J est aussi normalisé par le volume tissulaire V_t . Le principe de conservation des masses stipule qu'il n'y a pas de création ou de destruction d'indicateur dans le tissu au cours de l'expérience. Dans ces conditions, la variation de la concentration en indicateur dans le volume de distribution est égale à la différence des flux entrants et sortants

$$\frac{dC_d(t)}{dt} = J_e(t) - J_s(t) \quad (38)$$

Avec e les entrées et s les sorties de l'échantillon.

Les hypothèses de linéarité et de stationnarité du système réalisées précédemment permettent de poser que la somme des flux d'indicateurs sortants est en fait la somme des produits de convolution entre les flux entrants et les fonctions de probabilités des temps de transits liés à chaque entrée.

$$J_s(t) = J_e(t) * H(t) = \int_0^t H(u) J_e(t-u) du \quad (39)$$

En introduisant (39) dans l'équation (38) (le principe du produit de convolution et notamment dans le cas de signaux discret est présenté dans l'annexe A2) :

$$\frac{dC_d(t)}{dt} = J_e(t) - J_e(t) * H(t) \quad (40)$$

Et l'intégration de cette équation permet d'aboutir à la relation entre $C_d(t)$ $H(t)$ et le flux d'indicateur entrant J_e

$$C_d(t) = \int_0^t J_e(t) - J_e(t) * H(t) dt \quad (41)$$

$$C_d(t) = \int_0^t (\delta(t) - H(t)) * J_e dt \quad (42)$$

Avec δ représentant la distribution de Dirac. On peut enfin utiliser les propriétés de la dérivée du produit de convolution suivante

$$(f * g)' = f' * g = f * g' \quad (43)$$

Ce qui permet d'obtenir :

$$C_d(t) = \left(\int_0^t \delta(t) - H(t) dt \right) * J_e \quad (44)$$

$$C_d(t) = (1 - \int_0^t H(t) dt) * J_e = R(t) * J_e(t) \quad (45)$$

La fonction résidu $R(t)$ est sans unité. Si l'intégralité des particules était introduite simultanément dans le volume, $R(t)$ représente la portion encore présente à t . L'intégrale de $H(t)$ étant égale à 1 du fait de ses propriétés de fonction de densité de probabilité, $R(t)$ est une fonction décroissante qui tend vers 0. La quantité d'indicateur restant dans le tissu après un temps t est donc définie par $R(t)$ (46)

$$R(t) = 1 - \int_0^t H(u) du \quad (46)$$

Ou

$$H(t) = -\frac{dR(t)}{dt} \quad (47)$$

Comme on l'a dit précédemment, le temps de transit moyen T des particules de l'indicateur équivaut à l'espérance de $H(t)$ qui peut être remplacé par l'équation 47

$$T = \int_0^{\infty} t H(t) dt \quad (48)$$

L'intégration par parties de l'équation (48) permet d'obtenir

$$T = \left[t \int_0^t H(u) du \right]_0^\infty - \int_0^\infty \left(\int_0^t H(u) du \right) dt \quad (49)$$

L'intégrale d'une fonction de densité de probabilité étant égale à 1

$$T = [t]_0^\infty - \int_0^\infty \left(\int_0^t H(u) du \right) dt \quad (50)$$

Le temps de transit moyen est donc aussi égal à l'aire sous la courbe de la fonction résidu.

$$T = \int_0^\infty \left[1 - \int_0^t H(u) du \right] dt = \int_0^\infty R(t) dt \quad (51)$$

3.3 Approches paramétriques

Les approches paramétriques permettent d'obtenir une forme analytique de la fonction résidu $R(t)$ en décrivant la propagation de l'indicateur au sein des compartiments du volume de distribution. Un compartiment est une portion non discernable de l'échantillon observé rassemblant des propriétés de volume, et d'échange de particules avec les autres compartiments. On suppose que la concentration d'indicateur au sein d'un compartiment est homogène. De plus le flux de sortie J_s d'un compartiment est proportionnel à la concentration du volume.

$$J_s(t) = C_d(t)F \quad (52)$$

La constante F est appelée la clairance [14,81], et J_s est normalisé par le volume de tissu.

Dans ce qui suit, nous abordons les modèles mono-compartimental et bi-compartimental avec échange (2CXM).

Modèle mono-compartmental

Le modèle mono-compartmental est le plus simple des modèles et est illustré en figure 3-4.

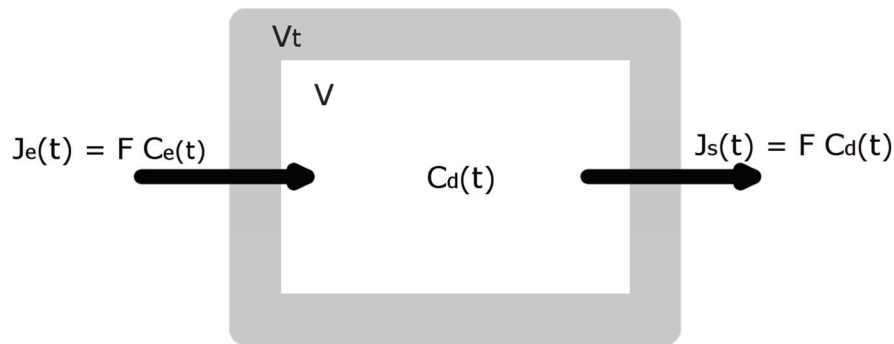


Figure 3-4 : représentation schématique du modèle mono compartmental. Les flux d'indicateurs d'entrée et de sortie sont exprimés par le produit de leurs clairances respectives et de la concentration en indicateur en entrée et en sortie du compartiment.

Comme indiqué sur cette figure, les flux d'entrée et de sortie peuvent être exprimés par le produit de la clairance F par la concentration d'indicateur. En reprenant l'équation (38) et en utilisant cette propriété on obtient une équation différentielle de premier ordre

$$\frac{dC_d(t)}{dt} = FC_e(t) - FC_d(t) \quad (53)$$

Sa résolution permet d'établir la fonction résidu $R(t)$ dont la forme est décroissante de façon mono-exponentielle

$$R(t) = e^{-\frac{t}{T}} \quad (54)$$

Modèle bi-compartmental

Au sein d'un modèle multi-compartmental, chaque compartiment peut échanger dans les conditions posées par le système avec ses voisins. Une entrée de l'un peut-être la sortie de l'autre. Dans ce cas, la description de l'évolution de la concentration dans chacun des compartiments et plus généralement la concentration tissulaire revient à résoudre un système de n d'équations différentielles d'ordre 1. Les modèles bi-compartmentaux sont souvent utilisés pour décrire la cinétique d'un traceur diffusible dans un tissu. Dans la plupart des

cas, les particules d'indicateurs sont convoyées jusqu'à la région d'intérêt par le réseau capillaire, sont extravasées à travers la paroi capillaire dans le volume EES V_e avant d'être réabsorbées dans le volume plasmatique V_p et enfin extraites de l'échantillon. Le modèle 2CXM [12,14,85] est présenté par la figure 3-6.

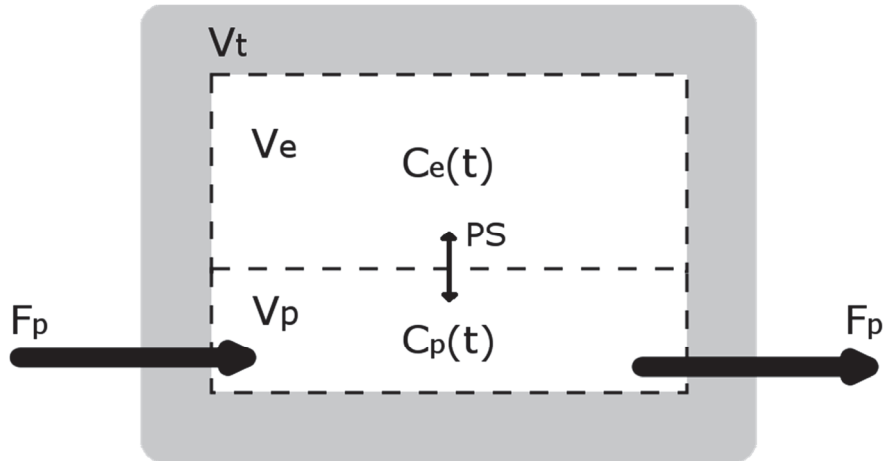


Figure 3-6 : représentation schématique du modèle bi-compartimental 2CXM. Il est caractérisé par un flux entrant et un flux sortant dans le volume plasmatique V_p . Le volume EES V_e est alimenté par l'échange en produit de contraste depuis le volume plasmatique.

On définit v_e et v_p les volumes EES et plasmatique normalisés. La concentration tissulaire est la somme des concentrations de chacun des volumes C_e et C_p pondérées par leur volumes normalisés respectifs.

$$C_t(t) = v_e C_e(t) + v_p C_p(t) \quad (55)$$

Le flux de plasma entrant est égal au flux de plasma sortant et est caractérisé par F_p . La concentration d'indicateur sortant $C_s(t)$ est égale à la concentration plasmatique. La concentration en entrée est $C_a(t)$. L'échange d'indicateur entre les volumes V_p et V_e est contrôlé par la constante du produit de perméabilité-surface PS qui représente l'état de perméabilité de la paroi capillaire séparant les deux espaces. Cette constante peut être assimilée à un flux dont elle porte l'unité. L'évolution temporelle de la concentration en indicateur dans les volumes V_p et V_e peuvent être décrites de manière interdépendante, donnant lieu à un système de deux équations différentielles du premier ordre.

$$v_p \frac{dC_p(t)}{dt} = FC_a(t) - PS C_p(t) + PS C_e(t) - FC_p(t) \quad (56)$$

$$v_e \frac{dC_e(t)}{dt} = PS [C_p(t) - C_e(t)] \quad (57)$$

Ces équations peuvent être résolues dans le domaine de Laplace dont le détail est donné dans l'annexe (Identification de la fonction résidu du modèle 2CXM). Leurs solutions temporelles permettent d'aboutir à la fonction résidu $R(t)$ du système:

$$R(t) = \frac{(T\sigma_+ - 1) \sigma_- e^{-t\sigma_-} + (1 - T\sigma_-) \sigma_+ e^{-t\sigma_+}}{\sigma_+ - \sigma_-} \quad (58)$$

Avec

$$\sigma_{\pm} = \frac{(T + T_e) \pm \sqrt{(T + T_e)^2 - 4T_c T_e}}{2 T_c T_e} \quad (59)$$

Où T , T_e et T_c représentent respectivement les temps de transit moyens global, du compartiment EES et plasmatique

$$T = \frac{v_p + v_e}{F_p}; \quad T_e = \frac{v_e}{PS}; \quad T_c = \frac{v_p}{F_p} \quad (60)$$

Fonction de Fermi

La forme analytique de la fonction de Fermi proposée par Leon Axel [86] est l'une des approches les plus populaires [5,77,87] du fait de sa simplicité. Elle permet de décrire une fonction résidu $r(t)$ sous la forme analytique suivante :

$$R(t) = \frac{1}{e^{\left(\frac{t-\mu}{k}\right)} + 1} \quad (61)$$

Où les paramètres μ et k n'ont aucune signification physiologique et ne sont utilisés que pour optimiser l'ajustement de la fonction résidu. Le paramètre μ permet d'établir un délai avant la décroissance de la fonction. Ce délai correspond à la période pendant laquelle les particules d'indicateur n'ont pas encore quitté le compartiment. Lorsque ce dernier commence à être évacué la fonction décroît selon un taux qui sera contrôlé par le paramètre k . Du fait du nombre limité de paramètres, cette fonction peut facilement être optimisée à l'aide d'une approche non linéaire. Elle présente toutefois quelques limitations. Notamment le fait que sa décroissance soit décrite par une fonction mono exponentielle lui permet de décrire précisément la première phase de décroissance rapide de la concentration en agent de contraste, mais pas la seconde qui décrit les échanges entre les espaces vasculaires et extra cellulaires.

Conclusion

L'étude de la perfusion et de la microcirculation myocardique contribue à la prise en charge des patients et au suivi longitudinal de la maladie coronarienne. En effet, de nombreuses études récentes s'intéressent à démontrer l'intérêt d'une intervention coronaire percutanée (ICP) contre une thérapie médicale dans le cas d'une occlusion chronique. Le choix d'une ICP est fait dans une minorité des cas, principalement en raison du challenge technique qu'elle représente et du risque de complications élevé par rapport à une thérapie médicamenteuse [88]. Le récent essai clinique DECISION-CTO a démontré que la thérapie médicamenteuse n'était pas inférieure à l'ICP, mais ces résultats sont discutés notamment en raison du nombre élevé de cross-over, et parce que l'évaluation de la viabilité ou de l'ischémie ne faisait pas partie des critères d'inclusion. L'étude randomisée EURO-CTO a démontré un taux de succès des interventions percutanées de 86% et une supériorité de l'ICP par rapport à la stratégie médicamenteuse douze mois après l'intervention et une meilleure qualité de vie [89]. L'étude randomisée EXPLORE (Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI) s'est intéressée à comparer la revascularisation d'une artère occluse de façon chronique (CTO), non responsable du SCA, au cours de la semaine suivant un SCA ST+ versus un traitement médical. Henriques et al. [90] a montré que l'intervention sur la CTO n'améliorait pas le remodelage ni la fraction

d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Cependant, les auteurs de cette étude ont indiqué que les patients présentant une occlusion chronique totale localisée dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) ayant bénéficié d'une ICP présentaient une FEVG plus importante.

D'autre part les études COURAGE et BARI 2D ont montré que les patients présentant un risque d'évènement cardiovasculaire faible à modéré ne bénéficiaient pas d'une réduction du risque d'évènement cardiovasculaire après une intervention sur une artère occluse de façon chronique [91]. Cependant comme dans l'étude DECISION-CTO, les patients assignés à une stratégie initiale de thérapie médicamenteuse ont pu bénéficier d'une revascularisation basée sur indication clinique, entraînant de nombreux cross-over. La principale conclusion tirée de ces études est qu'une thérapie médicamenteuse devrait être prescrite en première intention, jusqu'à ce que l'ensemble des symptômes impose une revascularisation. Mais les conclusions de ces études ne permettent pas de tirer un consensus parfaitement clair sur la prise en charge de ces patients.

L'imagerie cardiovasculaire par résonance magnétique (CMR) peut aborder la question physiopathologique de la viabilité et de l'ischémie par différentes approches. De nombreux critères sont évaluables par cette modalité. La transmuralité de l'infarctus est un critère référence pour le pronostic du remodelage de la fonction systolique après ICP. En effet, une amélioration est observée chez les patients dont l'étendue du rehaussement tardif (LGE) était inférieure à 25%, mais n'apportait aucune amélioration fonctionnelle pour un LGE supérieur à 75% [92–94]. Concernant l'ischémie, Vincenti et al. [95] ont établi qu'une charge ischémique présente sur plus 1.5 segment augmentait par un facteur 8 le risque d'évènements cardiovasculaires défavorables (décès cardiaque, infarctus, ICP).

Si ces indicateurs permettent d'améliorer le pronostic vital, ceux-ci restent parfois incomplets. Par exemple, Vincenti et al. ne précisent pas comment est définie la charge ischémique. De même que Pica et al., précisent que la réouverture d'une artère occluse de façon chronique se justifie par le fait que le territoire myocardique est toujours viable mais souffre d'ischémie [88]. Dans ces deux cas, la sévérité de l'ischémie n'est en revanche pas quantifiée, et laissée à la considération du clinicien. Or, une mesure absolue du flux sanguin myocardique moyen de la région observée dans chaque segment, accompagnée d'un seuil de tolérance permettrait simplement de répondre à cette question.

De nombreuses études ont prouvé la possibilité de quantifier le flux sanguin myocardique à partir d'images de perfusion en IRM [7,30] de manière reproductible [91] et la supériorité de cette modalité par rapport à la TEP et à la scintigraphie [2,96]. Les travaux de Li et al. [3] ont permis d'identifier les patients présentant un risque de maladie coronaire intermédiaire comme ceux bénéficiant le plus de cet examen, et notamment pour les patients symptomatiques donc l'électrocardiogramme n'est pas interprétable. Cependant, dans le cas de maladies microvasculaires, l'ischémie peut être sous-estimée [16].

Nous avons vu dans ce qui précède, que la mesure du flux sanguin myocardique est un problème inverse mal posé, où les différentes quantités physiologiques peuvent influencer le résultat [87], soulignant clairement le défi que représente la mesure des indices de perfusion. Enfin, les approches numériques sont sensibles au bruit augmentant avec la réduction de l'échelle d'observation pour lesquelles l'introduction de petites erreurs peut conduire à un biais de mesure important.

La quantification de la perfusion revêt donc un intérêt majeur pour la prise de décision clinique, même si l'établissement de cette mesure reste un protocole complexe. La fidélité de la mesure finale dépend du protocole et de la précision des techniques employées en amont dont la maîtrise est cruciale. Le choix et le paramétrage de la séquence d'acquisition, les méthodes de post-traitement pour la correction du signal nécessitent la plus grande rigueur pour permettre une quantification fidèle à la réalité physique observée. De plus, nous avons vu que de nombreuses méthodes de quantification de la perfusion sont proposées et qu'une grande variabilité de mesures a été observée entre ces dernières.

Les chapitres qui suivent présentent les contributions scientifiques menés au cours de cette thèse, visant à optimiser la précision et la reproductibilité des mesures à travers deux stratégies. La première est une étude comparative évaluant la précision et la reproductibilité des mesures entre deux approches à l'aide d'un fantôme numérique et sur des données cliniques. La seconde, cherchant à optimiser l'échelle d'observation à l'aide d'une méthode de segmentation automatique des lésions, et permettant ainsi d'améliorer le RCN de la courbe temporelle moyenne de la région observée.

Partie B – Contributions méthodologiques pour l'analyse et la quantification de la perfusion myocardique

Chapitre 4 – Etude comparative de deux approches de quantification de la perfusion myocardique : méthode Bayésienne et fonction de Fermi

Nous avons vu dans le chapitre 1 que la mesure des indices de perfusion était d'un intérêt médical majeur pour la compréhension de la pathologie, et pour le choix de la stratégie de traitement de l'ischémie chronique. De nombreuses techniques ont été élaborées à cet effet, mais la quantification absolue de la perfusion impose un protocole de reconstruction complexe et il existe une grande variabilité dans les mesures obtenues avec les différentes approches. De plus ces méthodes peuvent être sensibles au bruit [97] ou au délai d'arrivée du bolus [98,99] dans la région analysée. Enfin, les méthodes d'acquisition adaptées à la perfusion telle que la séquence d'acquisition duale ne sont pas encore commercialisées. Pour ces raisons, les techniques de quantification ne sont pas encore très répandues en pratique clinique.

Les travaux réalisés dans l'article présenté dans ce chapitre visent à élaborer un protocole d'évaluation objective des méthodes de quantification de la perfusion. Cette évaluation est réalisée à l'aide d'un fantôme numérique composé d'un ensemble de courbes temporelles dont les paramètres de perfusion sont connus et générées par le modèle 2CXM [14] (2 compartiments échange). Ce fantôme permet d'évaluer les performances d'une technique de mesure en comparant ses paramètres aux résultats de mesures obtenus avec cette dernière. En complément de cette évaluation in-silico, une évaluation sur des données cliniques a été réalisée. L'article détaille la conception du fantôme ainsi que les résultats de mesures obtenus avec la fonction de Fermi largement validée en perfusion cardiaque, et une approche Bayésienne récente [84], initialement développée et utilisée en imagerie de perfusion cérébrale. Cette approche est caractérisée par son approche probabiliste rendant le résultat de mesure robuste, en particulier pour son insensibilité au bruit et au délai d'arrivée du bolus dans le myocarde.

Les performances des méthodes ont été évaluées in-silico en comparant les résultats de mesures à différents niveaux de bruit et pour différents délais, ainsi que leur variabilité en répétant les mesures avec différentes réalisations de bruit.

Sur des données cliniques, les performances ont été évaluées en analysant les cartographies de mesure de MBF et leur répartition, en particulier les distributions de MBF dans les zones ischémiques et distantes de la lésion définies manuellement par un expert ayant à disposition les séries d'images de perfusion. De plus la robustesse au bruit a été testée à nouveau en utilisant une approche wild bootstrap WB [100].

Les résultats indiquent une très bonne corrélation ($r > 0.9$) entre les mesures de MBF et les valeurs utilisées pour la génération du fantôme dans toutes les conditions de bruit et de délais. Si l'approche Bayésienne a prouvé une excellente robustesse par rapport au délai d'arrivée du traceur, le MBF est sous-estimé par la fonction de Fermi en présence de ce même délai. L'analyse in vivo a révélé une meilleure capacité de l'approche Bayésienne à distinguer les tissus sains des régions hypo-perfusées.

Cette étude a donc permis de démontrer la capacité de l'approche Bayésienne à mesurer le flux sanguin myocardique avec précision.

1 **Direct comparison of Bayesian and Fermi deconvolution approaches**
2 **for myocardial blood flow quantification: in silico and clinical**
3 **validations**

4 **Clément Daviller^{1*} MSc, Timothé Boutelier² PhD, Shivraman Giri³ PhD, Hélène Ratiney¹ PhD,**
5 **Marie-Pierre Jolly⁴ PhD, Jean-Paul Vallée⁵ MD,PhD, Pierre Croisille^{6,7} MD,PhD, Magalie**
6 **Viallon PhD^{6,7}**

7 ¹ Univ. Lyon, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UJM-Saint Etienne, CNRS, Inserm,
8 CREATIS UMR 5520, U1206, F-69621, VILLEURBANNE, France

9 ² Department of Research and Innovation of Olea Medical, 13600 La Ciotat, France

10 ³ Department of Research and Innovation of Olea Medical, 13600 La Ciotat, France

11 ⁴ Siemens Medical Solutions USA, Inc. Boston, USA

12 ⁵ Siemens Healthineers Princeton, New Jersey, USA

13 ⁶ Division of Radiology, Geneva University Hospitals, University of Geneva, Faculty of Medicine,
14 Geneva, Switzerland

15 ⁷ Radiology Dept. CHU de Saint Etienne, Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, F-42023, SAINT-
16 ETIENNE, France

17

18 **Correspondence:**

19 Corresponding Author

20 clement.daviller@creatis.insa-lyon.fr

21 **Keywords: Myocardial perfusion quantification; myocardial blood flow; cardiovascular**
22 **magnetic resonance; Bayesian; perfusion-weighted imaging; heart disease; ischemic lesion;**
23 **cardiovascular microcirculation.**

24 **Abstract**

25 Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion imaging (CMR-MPI) can detect coronary artery
26 disease (CAD) and is an alternative to single-photon emission computed tomography (SPECT) or
27 positron emission tomography (PET). However, the complex, nonlinear MR signal and the lack of
28 robust quantification of myocardial blood flow (MBF) have hindered its widespread clinical
29 application thus far. Recently, a new Bayesian approach was developed for brain imaging and

30 evaluating perfusion indexes [101]. While providing accurate perfusion measurements, this
31 probabilistic approach appears more robust, particularly due to insensitivity to bolus arrival delays.

32 We assess the performance of this approach against a well-known and deployed model independent
33 of the Fermi function for CMR-MPI. The methods were first evaluated for accuracy and precision
34 using a digital phantom to test against the ground truth and then were applied in a CAD patient
35 group.

36 The digital phantom comprised a set of synthetic time concentration curve combinations generated
37 with a 2-compartment exchange model (2CXM) and a realistic combination of perfusion indexes, an
38 arterial input function (AIF), noise and delays collected from the clinical dataset.

39 The MBF estimated with both methods yielded an excellent correlation coefficient ($r^2 > 0.9$) under all
40 noise and delay conditions. The Bayesian approach showed excellent robustness to bolus arrival
41 delays, with a similar performance to Fermi modeling, provided delays are taken into account. Delays
42 were better estimated with the Bayesian approach than with Fermi modeling. An in vivo analysis of
43 CAD patients revealed excellent capability for the Bayesian approach to distinguish abnormal and
44 normal tissues, with increased sensitivity to discriminate not only flows but also delays by offering a
45 clear enlarged range in the distribution of the physiologic parameters.

46

47 **Introduction**

48 Coronary artery disease (CAD) and microvascular dysfunction are the major mechanisms leading to
49 perfusion abnormalities. Microvascular dysfunction is responsible for true ischemic signs despite
50 nearly normal coronary arteries, which makes its diagnosis very challenging. In CAD, clinical
51 decision making relies on the relationship between symptoms and the degree of coronary lesions. In
52 all these scenarios, cardiac magnetic resonance myocardial perfusion imaging (CMR-MPI) has been
53 proposed as an important detection tool and a gatekeeper for invasive diagnostic procedures and
54 percutaneous coronary interventions.

55 The added value of truly quantitative measures of perfusion has been discussed in recent papers and
56 avoids discordance with the angiographic indexes [7,102]. Measures of myocardial blood flow
57 (MBF) not only contribute to unraveling the specific pathophysiological mechanisms underlying
58 preclinical conditions but also provide a more reliable characterization of CAD burden [103].

59 Compared to single-photon emission computed tomography (SPECT) or positron emission
60 tomography (PET), CMR has several advantages: no radiation exposure, no attenuation artifacts and
61 a high spatial resolution. In multicenter trials, CMR has been validated against SPECT with better
62 results for the detection of CAD lesions [2,104] and a higher accuracy when using the fractional flow
63 reserve (FFR) method [3]. Despite these results, routine CMR still has great potential for
64 improvement, and several papers have already listed the difficulties of optimal quantification of
65 perfusion parameters by CMR [7,16,30,78,97,105].

66 Briefly, absolute quantification of myocardial perfusion requires the integration of MR developments
67 from image acquisition to measures of hemodynamic parameters. Each step combines complex
68 techniques to overcome constraints of cardiac and respiratory motions, coil inhomogeneity,
69 nonlinearity between MR signals and local contrast agent concentrations.

70 Regarding pure kinetic modeling, various methods have been proposed to determine regional MBF in
71 myocardial sectors or pixelwise maps. These methods are commonly classified into two categories:
72 parametric-indicator kinetic models and model-independent approaches. Compartment models
73 describe the temporal evolution of contrast agent concentrations in distinct spaces with specific
74 features. The model properties need to be adjusted to optimize the fitted tissue concentration-time
75 curve $C_t(t)$. Depending on the expected level of accuracy, the chosen model may rely on an

76 inflationary number of parameters requiring assumptions that are hardly sustainable, especially in
77 pathophysiological conditions. Furthermore, the quantification of perfusion is an ill-posed inverse
78 problem, and a larger number of parameters corresponds to a larger number of solution combinations,
79 sometimes leading to considerable estimation errors [87]. Hence, one may have to compromise the
80 accuracy of tissue behavior for the assumptions that must be made to lead to a unique solution.

81 Model-independent approaches rely on the indicator dilution theory introduced by Zierler
82 [37,106,107]. This principle considers a system composed of a single inlet and a single outlet through
83 which circulates a volume V of fluid at a constant rate of flow F . Its internal structure offers multiple
84 pathways so that a particle of fluid entering into the system can then use different ways to reach the
85 outlet with a variable dwell time inside the system; we let T be the mean transit time of a particle. By
86 assuming that the circulatory system is linear and time invariant (i.e., the probability function of the
87 particle dwell time does not change with time, and the flow of indicator particles is representative of
88 the observed flow), this theory enables the deduction of F , V and T from the local concentration-time
89 curve $C_i(t)$ of the fluid at the outlet of the circulatory system. The principle consists of numerical
90 deconvolution of the concentration-time curves to obtain the tissue response function and extract
91 perfusion parameters. The most famous are the sparse singular value decomposition method (sSVD
92 [108]) and Tikhonov regularization [109]. These methods are usually faster than model-dependent
93 methods and are usually preferable for quantifying the MBF, although large differences between the
94 results of these methods have been reported [98]. In addition, these techniques are sensitive to noise
95 and contrast agent (CA) arrival delay to the myocardium [97]. Efforts have been made to increase the
96 robustness of these techniques, as proposed by M. Jerosch-Herold et al. [4], by combining SVD with
97 Tikhonov regularization and B-splines. More recently, Wu et al. [110] proposed an SVD variant
98 (oSVD), which automatically truncates the singular value matrix to enhance the robustness to noise,
99 and by replacing the arterial input function (AIF) matrix with a block-circulant matrix, makes the
100 method less sensitive to bolus arrival delay in the cerebellum.

101 In brief, all the uncertainties and issues resulting from a complex model involving recirculation, AIF
102 dispersion during transportation from the estimated location to the point of measurement, and partial-
103 volume and saturation effects have made the accurate estimation of hemodynamic parameters
104 challenging, thus impeding the identification of true, reliable and useful quantitative myocardial
105 perfusion markers for routine clinical use.

106 Since the Bayesian approach has been shown to overcome most of the issues pertaining to the
107 different estimation methods in brain perfusion [84,101], our goal was to provide and test this

108 promising alternative approach to estimate the MBF under the standard perfusion model. The first
109 objective of this study was to compare the in silico performance of the Bayesian approach for
110 myocardial tissue perfusion estimation to that of the Fermi function. The Fermi function is
111 considered the most popular and fully validated constrained deconvolution method [87,106].
112 Therefore, it is most often “clinically” used despite a long processing time due to the number of
113 processed convolutions needed to converge toward an acceptable solution. The second objective was
114 to compare the Bayesian and Fermi MBF estimates in routine clinical settings in a pilot CAD
115 population. For this purpose, we designed a digital phantom composed of concentration-time curves
116 generated with the 2-compartment exchange model (2CXM) and variable realistic ground truth
117 perfusion parameters. The accuracy of the Bayesian and Fermi approaches were then assessed against
118 this digital phantom. Second, the performance of both methods were compared by using clinical data.

119 1. Material and methods

120 1.1 Digital phantom synthesis

121 To evaluate the Bayesian approach and Fermi function, a numerical phantom dataset structure was
122 created by generating tissue concentration-time curves $C_i(t)$ based on the approach proposed by Kudo
123 et al. [98], reflecting the true values for the MBF and the plasmatic volume values in myocardial
124 diseases under stress and rest conditions. Synthetic datasets (performed at three different observation
125 scale levels) were generated using a 2CXM [12] [14]. This model assumes that the exchange is
126 controlled in both directions by the permeability surface product $P \times S$. The evolution of the CA
127 concentration in both compartments are described by differential equations (1) and (2)

$$128 \frac{dC_p(t)}{dt} = F_p \frac{C_a(t) - C_p(t)}{V_p} + P \times S \cdot \frac{C_{isf}(t) - C_p(t)}{V_p} \quad (1)$$

$$129 \frac{dC_{isf}(t)}{dt} = P \times S \cdot \frac{C_p(t) - C_{isf}(t)}{V_{isf}} \quad (2)$$

130 where F_p , V_p and C_p represent the plasma flow, plasma volume and plasma concentration,
131 respectively.

132 The synthetic $C_i(t)$ curves were generated from input sets made with the following:

- 133 • A standard synthetic AIF designed as a combination of 2 Gaussian curves in accordance with
134 features observed in patient datasets (baseline length, peak concentration, time to peak (TTP),
135 and dispersion) and extracted from the true acquired Cardiovascular Magnetic Resonance
136 Myocardial Perfusion (CMRMP) datasets to match those observed clinically.
- 137 • A fixed value for the interstitial fluid volume ($V_{isf} = 0.2$ ml/g).
- 138 • A fixed value for the capillary permeability surface $P \times S$ constant ($P \times S = 0.95$ ml/min/g).
- 139 • A combination of 10 plasmatic flow and 10 plasmatic volume values ranging from
140 0.48 ml/min/g to 3.9 ml/min/g [16] and from 0.04 ml/g to 0.1 ml/g, respectively.
- 141 • Delays of $\tau = 0$ s, $\tau = 1.4$ s, $\tau = 2.8$ s, and $\tau = 3.5$ s chosen in the range of previously reported
142 values in pigs [111] or humans [112].

143 The $C_i(t)$ were generated over a time interval of 60 s, with a temporal resolution of 0.7 s as the
144 average temporal resolution measured on clinical data. For numerical accuracy, all convolution
145 operations described in this paper involved oversampling by linear interpolation.

146 The digital phantom structure is similar to that described by Kudo et al. [98]. It is composed of a 3D
147 (F_p , V_p , time) array of tiles where each tile is a subarray component of size $10 \times 10 \times \text{time}$ in which the
148 $C_i(t)$ curves are generated with identical perfusion parameters and added to centered Gaussian noise
149 [4]. The noise standard deviation was set based on the observations obtained from our clinical dataset
150 at 3 representative scales: the global myocardium (for fast and global grading), the American Heart
151 Association (AHA) myocardial segment, and the voxel levels. From our measurements, the standard
152 deviations of the noise were $\sigma_{\text{myo}} = 7.57 \cdot 10^{-6}$, $\sigma_{\text{segment}} = 7.83 \cdot 10^{-6}$, and $\sigma_{\text{voxel}} = 1.33 \cdot 10^{-5}$.

153 Therefore, 3 different phantoms were generated with the noise features matching each of the 3
154 observation scales. In this case, MBF was considered equal to the plasma flow F_p since no hematocrit
155 was involved in the simulation. Figure 1 illustrates the whole process of digital phantom generation
156 and MBF measurement.

157 **1.2 Study population and CMR acquisitions**

158 Seventeen patients referred for known or suspected CAD with chest pain were examined with
159 perfusion CMR. As explained below in detail, clinical data were used both to ensure the realistic
160 calibration of in silico simulations and for the assessment in clinical settings. The study was
161 performed with the approval of the institutional research ethics committee, and written informed
162 consent was obtained from all the subjects. Patients were excluded if they had metallic implants or
163 implanted cardiac devices incompatible with CMR, a glomerular filtration rate ≤ 30 ml/min, a high
164 degree of atrioventricular (AV) block, severe chronic obstructive pulmonary disease or
165 claustrophobia. Patients were asked to abstain from caffeine-containing products for ≥ 12 hours prior
166 to the CMR examination.

167 Perfusion imaging was acquired using a prototype dual-acquisition sequence as described by
168 Gatehouse et al.[27] on a 3T MAGNETOM Prisma (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)
169 using an 18-element surface coil. A standard protocol was used with cardiac localization, steady-state
170 free precession cine images acquired to cover the heart from the base to the apex. Vasodilation was
171 obtained with a 0.4 ml bolus injection of regadenoson (Rapiscan, GEMS) 1 minute before imaging.
172 Perfusion acquisition was then performed at 3 to 5 short-axis locations for every heartbeat with a

173 bolus injection (6 ml/s) of gadoterate meglumine (0.2 mmol/kg) (Dotarem, France). The sequence
174 acquired the first 3 proton density (PD)-weighted scans planned for signal spatial normalization (flip
175 angle of 5°) before imaging 3 to 5 T1-weighted frames. T1 weighting was obtained with a
176 nonselective SR pulse train followed by saturation recovery time, defined as the duration between the
177 end of the saturation pulse and the beginning of k-space acquisition. The acquisition kernel was a 2D
178 single-shot turbo-fast low angle shot (FLASH) sequence. The main acquisition parameters of the
179 high-resolution images were as follows: spatial resolution = $1.98 \times 1.98 \text{ mm}^2$, flip angle $\alpha = 10^\circ$,
180 repetition time (TR) = 2 ms, echo time (TE) = 0.95 ms, a long saturation recovery time = 43 ms,
181 parallel acquisition (TPAT) mode using generalized autocalibrating partially parallel acquisitions
182 (GRAPPA) with an acceleration factor = 3, and linear k-space reordering. The main MR parameters
183 of the AIF images were as follows: spatial resolution $5.94 \times 5.94 \text{ mm}^2$, flip angle $\alpha = 8^\circ$, TR = 1.3
184 ms, TE = 0.74 ms, a short saturation recovery time = 5 ms, and centric k-space reordering. For both
185 acquisitions, the slice thickness = 8 mm, and the field of view (FOV) = $380 \times 380 \text{ mm}^2$.

186 **1.3 Perfusion image preprocessing**

187 Twelve patients were included among the initial 17 patients (5 were excluded due to
188 electrocardiogram (ECG) and acquisition synchronization issues). Perfusion-weighted (PW) images
189 were registered offline using the Siemens motion correction (MOCO) algorithm embedded in our
190 custom MATLAB© (R2013b, MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) postprocessing pipeline.
191 For the high-resolution PW images, surface coil inhomogeneity correction and conversion from
192 signal time-intensity curves $S_t(t)$ to concentration-time curves $C_t(t)$ were performed using the
193 approach proposed by Cernicanu et al. [105]. This method demonstrates the possibility of calibrating
194 the signal within the PW-image acquisitions by normalizing it with the PD-weighted images acquired
195 at the beginning of the scan. Then, local CA concentration-time curves $C_t(t)$ are deduced from the
196 myocardial time-intensity curves $S_t(t)$ that were extracted from the long TI acquisition [27] with the
197 use of look-up tables generated according to previously reported methodology [105] and acquisition
198 parameters. For each patient, the hematocrit value was quantified on site at the time of the CMR
199 scan, and we assumed that tissue and blood hematocrit were equal.

200 The AIF time-intensity curve $S_a(t)$ was automatically extracted from the low TI acquisitions. Voxels
201 considered for the AIF were identified according to the following criteria: being located inside the
202 left ventricular (LV) cavity and having a peak signal value greater than a percentage of the maximum

203 voxel signal peak value. Voxels with signal trapped in the papillary muscle were excluded as
204 proposed by Jacobs et al. [113].

205 $S_a(t)$ was converted to $C_a(t)$ similarly to the myocardial $C_i(t)$ except that R_1 was calculated according
206 to the relationship[114]:

$$207 \quad S_N(R_1) = S_0(1 - e^{-T D \cdot R_1}) \quad (3)$$

208 where S_0 is assumed to be equal to the PD-weighted signal obtained from the mean of the initial PD
209 scans.

210 **1.4 Perfusion quantification**

211 Perfusion indexes were then estimated with the following approaches:

212 Bayesian deconvolution, described by Boutelier et al. [84], was originally for cerebral blood flow
213 estimation and is model independent (i.e., no strong assumption is made on the analytical form of the
214 residue function). In this approach, the deconvolution is regularized by setting some prior
215 information on the residue function: (i) it must be smooth and (ii) equal to 1 when the CA enters the
216 voxel. The latter is naturally transferred into a Dirac probability for the prior on $R(t = \tau_d)$: $P(R(t =$
217 $\tau_d) \propto \delta(R(\tau_d) - 1)$, where τ_d is the arterial delay. The first prior information can be expressed as a
218 condition on the second derivative that must remain small. It can be expressed as a prior probability
219 with a Gaussian prior on the residue function $R(t > \tau_d)$, with a mean of 0 and a covariance matrix
220 corresponding to the second derivative operator. The smoothness prior is weighted by a new
221 hyperparameter called ε that controls the strength of the smoothness and that needs to be estimated
222 similar to any other parameter. Noninformative priors are used for the other parameters of the model.
223 The posterior probability is computed by combining prior probabilities and the likelihood of the
224 model by following Bayes' rule. Each parameter of the model can be computed as the mean of the
225 posterior, e.g., for MBF:

226 $MBF_{est} = \int MBF \times p(\theta) d\theta$, where $\theta = [MBF, \varepsilon, \tau_d, R(t), \sigma]$ are all the parameters of the model.
227 Boutelier et al. showed that the integral over $R(t)$ and the noise σ can be calculated analytically, so
228 the posterior reduces to a probability distribution function that depends on only 3 parameters: BF, θ ,
229 and ε . Then, the remaining integrals on BF, θ and ε are computed numerically in a deterministic
230 manner by sampling the posterior in the 3D parameter space (BF, θ , ε) on a realistic range of values.
231 Once BF, θ , and ε have been estimated, Boutelier et al. showed that the residue function can be

232 estimated analytically by knowing those parameters. The mean transit time (MTT) is computed as the
233 area under the estimated residue function, and the myocardial blood volume (MBV) is computed
234 using the central volume theorem. Since the method is designed to solve the standard perfusion
235 model, no assumption is made about the organ where it is applied, as long as the perfusion can be
236 described as a convolution between a delayed AIF and a residue function. Hence, the same
237 implementation can be used for brain or cardiac applications.

238 Fermi modeling was introduced in 1983 by L. Axel [86] and has been widely used in myocardial
239 perfusion analyses. This technique has been described in numerous studies, and its mathematical
240 description has several variants according to the authors [30,76,87,115,116]. We chose to include in
241 our study the mathematical description used by M. Jerosh-Herold without [30] (Fermi) and with
242 management of bolus arrival time (BAT) delay [87] (called Fermi- δ in the following). Their
243 descriptions are given by equations (4) and (5), respectively:

$$r(t) = \frac{A}{1 + e^{(t-\tau_0) \times k}} \quad (4)$$

$$r(t) = \frac{A}{1 + e^{(t-\tau_0-\tau_d) \times k}} \times \prod (\tau_d) \quad (5)$$

244 Where \prod represents the unit step function, which equals 0 for $\tau_d < t$ and 1 for $\tau_d > t$. By optimizing
245 the parameters A, k, τ_0 , and τ_d and by convolving the resulting $r(t)$ function with $Ca(t)$, one can
246 obtain a fit of the concentration-time curve $C_t(t)$. The perfusion index MBF can then be estimated as
247 the maximum amplitude of $r(t)$ contributing to the observed curve $C_t(t)$. Attention should be paid to
248 the convolution technique. A digital convolution with a large sample period, as in myocardial
249 perfusion contrast enhanced (CE)-MRI, can lead to numerical errors. For this reason, the AIF and
250 residue time curves $r(t)$ were linearly interpolated to reduce the sampling period by 20.

251 Only the first portion of the curve before the recirculation was considered to avoid increasing the bias
252 in MBF estimation [87]. The time window used to fit the curves was defined as the time between $t=0$
253 s and the date where $C_a(t)$ reached its lowest value between the first-pass peak and the recirculation.
254 Optimization was carried out by nonlinear least squares fitting with the Levenberg-Marquardt
255 algorithm, and the convolution operation was carried out in the Fourier domain to minimize the
256 processing time. All processing was performed using MATLAB© on a personal computer with an
257 Intel (Santa Clara, California, USA) Core i7 processor and 32 GB of RAM.

258

259 **1.5 Data and statistical analysis**

260 The data were screened for normality using the D'Agostino-Pearson omnibus K2 test and reported as
261 medians and interquartile ranges (IQRs), except where otherwise stated, because the normality
262 assumption was not met.

263 **Digital phantom data analysis**

264 The agreement between the estimated MBF values calculated by the Bayesian, Fermi and Fermi- δ
265 approaches was compared to the true reference MBF values that were also used as the input in the
266 numeric phantom generation (figure 2 shows the spatial representation, and figure 3 shows the
267 regression plots of the same data). The accuracy and precision of the estimates were quantified by
268 Lin's method. The Lin concordance correlation coefficient (CCC) is an accuracy measure and is the
269 product of the Pearson correlation coefficient r , which measures how far each observation deviates
270 from the best-fit line, a measure of precision, and C_b , a bias correction factor that measures how far
271 the best-fit line deviates from the identity function. The precision was also evaluated by calculating
272 the relative error as the standard deviation σ of measurements of the 100 curves stored in each digital
273 phantom tile divided by the target MBF value and by storing them into maps for visual analyses.

274 **In vivo data analysis**

275 Both processing approaches were then applied to the patient-level perfusion CMR datasets. For each
276 patient, a pixelwise analysis was carried out on the basal, mid-cavity and apical slices after manual
277 segmentation of the myocardium. The analysis was driven by only the left ventricular wall voxels,
278 aiming at reducing the processing time. After estimation, the MBF maps were then displayed as an
279 overlay on the corresponding image series for visual analysis. The MBF measurement repartition was
280 also displayed as a histogram. The histogram class amplitude was set to 0.2 ml/min/g. An expert
281 analyzed the dynamic perfusion images and manually delineated normal and abnormal regions. From
282 this analysis, we performed a statistical analysis on these two types of regions to compare the MBF
283 measurements between the two areas.

284 Because reference values were not available in the in vivo dataset, the accuracy could not be
285 evaluated. However, the precision was measured based on the wild bootstrap (WB) approach
286 previously described in detail [100]

287 The principle of a WB analysis is briefly described here:

- 288 • Calculate the residual e^* vectors as the difference between $C_t(t)$ and the fitted $\hat{C}_t(t)$.

289
$$e^* = C_t(t) - \hat{C}_t(t) \quad (6)$$

- 290 • Modify the residual e^* vectors to generate the WB residuals.

291
$$e_i^{(WB)} = a_i + \lambda_i + e^* \quad (7)$$

292 where a_i is the weighting factor included to produce the heteroscedasticity-consistent covariance
293 matrix estimator and λ_i is the variable generated from a Rademacher distribution.

- 294 • A total of 1000 versions of WB residuals are generated.

- 295 • Each version of $e_i^{(WB)}$ is added to the fitted $\hat{C}_t(t)$.

296
$$c_i^{(wb)} = \hat{C}_t(t) + e_i^{(WB)} \quad (8)$$

- 297 • The set of generated time curves, $c_i^{(wb)}$, are then processed by the tested approach. The
298 average and standard deviation of MBF_{WB} are calculated.

299 The standard deviation of MBF_{WB} is considered to be the precision of the measurement.

300 For technical reasons, the WB method was not used on all the voxels $C_t(t)$ but on only the most
301 representative $C_t(t)$ of the normal and abnormal regions of each slice and patient. The most
302 representative $C_{t,rep}(t)$ was defined as follows:

303
$$C_{t,rep}(t) = \arg \min_{C_t(t) \in R} \sum_{t=0}^{T_{max}} (\overline{C_{t,r}(t)} - C_t(t))^2 \quad (9)$$

304 where R is the set of voxels' $C_t(t)$ of a region of interest (ROI), T_{max} is the maximum acquisition time
305 value, and $C_{t,r}(t)$ is the average region concentration-time curve.

306 Comparisons among the methods (Bayesian, Fermi and Fermi- δ) in normal and lesion regions were
307 performed using the Friedman test with Dunn's post hoc tests. Unpaired comparisons (normal vs.
308 lesion regions) were obtained using the Mann-Whitney U test with the Hodges-Lehmann estimate of
309 the difference between medians and 95% confidence intervals (95% CIs).

*Direct comparison of Bayesian and Fermi deconvolution approaches for myocardial blood flow quantification: in silico and clinical validations- Submitted to **Frontiers in physiology**.*

310 The statistical analysis was conducted using GraphPad Prism 7 (GraphPad, San Diego, USA) or Stata
311 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). For all analyses, $p < 0.05$ indicated statistical
312 significance.

313 2. Results

314 2.1 Performance of the methods on synthetic datasets (accuracy and 315 precision)

316 Figure 2 shows the MBF and plasmatic volume maps used for phantom generation and the MBF
317 maps measured by both methods for the 3 different levels of noise, with and without delays of $\tau=1.4$
318 s and $\tau=2.8$ s.

319 A visual analysis of simulated maps is very useful for rapidly identifying the differences between the
320 real and synthetic data and the differences between the approaches. When there is no delay, the
321 estimation maps of all the methods show a vertical gradient. This effect is clearer for higher values of
322 the MBF located on the right sides of the maps. This finding suggests that the MBF measurement is
323 influenced by the plasmatic volume V_p . Indeed, one can observe that for the same theoretical MBF
324 values (phantom maps), the MBF estimates are smaller when V_p is smaller (top right corner) and
325 increase as V_p increases (bottom right corner). This effect can be observed in the results of each
326 method. However, the measurement remains fairly insensitive to the noise level.

327 The introduction of delays in $C_t(t)$ ($\tau = 1.4$ s or 2.8 s) revealed clear differences among the methods.
328 We observed a clear measurement underestimation with the Fermi function with no delay
329 management, especially in the higher MBF values. This underestimation is related to the combination
330 of the delay and the variation in V_p , as shown above. The use of the BAT delay parameter in the
331 Fermi- δ function enabled us to handle this issue and gave estimations results comparable to those
332 obtained without delay introduction. The Bayesian measurement also remains fairly stable. One can,
333 however, observe a slight increase in the vertical gradient.

334 The quantitative analyses of the same data are provided in figure 3 and in table 1. Without delay and
335 under all noise conditions, the Bayesian estimates showed a regression slope (an estimate of the
336 proportional differences with reference values) near the identity (equal to 0.98). The intercept (an
337 estimate of the systematic differences) was close to 0.34, meaning there was a slight but constant
338 overestimation of the MBF values. The Fermi function with no delay management showed a slope of
339 1.21 and systematic differences equal to 0.21. The Fermi- δ function yielded a slope of 1.01 and an

340 intercept of 0.23. Hence, under these noise and delay conditions, all approaches show excellent
341 fidelity to the ground truth parameters.

342 The introduction of delays ($\tau = 1.4$ s and $\tau = 2.8$ s) led the Bayesian estimates to a slight reduction in
343 the correlation coefficient r^2 ($r^2 = 0.97$ and 0.91 , respectively). Regarding the regression line, no
344 noticeable changes were observed in the slope and intercept values. The Fermi function with no delay
345 management estimates showed a marked decrease in the linear regression slopes, down to 0.74 and
346 0.63 , respectively. This result indicates a proportional underestimation with increasing MBF values.
347 This underestimation is clearly visible in the MBF maps in figure 2 and in the regression line plots in
348 figure 3. In contrast, the Fermi- δ function with the management of delays remains stable as the
349 correlation remains almost constant under all noise and delay conditions. Delays lead to a small
350 reduction in the slope of the regression line and an increase in the systematic error. Therefore, the
351 introduction of delay management in the Fermi function leads to a better accuracy for the MBF
352 measurements when the BATs are taken into account.

353 Table 2 shows Lin's CCC analysis and the minimal impact of various scales and delays on both the
354 precision and accuracy of the Bayesian estimates of the numerical phantom data. While the Fermi- δ
355 function shows a similar pattern, the Fermi function without delay management (middle) exhibits a
356 clear loss of accuracy with increasing time delays since C_b is decreasing overall from 0.92 to 0.73 .

357 Table 3 summarizes the average and maximum relative error of the MBF index estimations of the
358 curves stored in each tile generated with the identical perfusion index values. The average and
359 maximum relative errors were lower with the Fermi model without delay management, with the
360 average relative error ranging from 0.7% to 1.9% but with the maximum relative error ranging from
361 3.1% to 10.1% . The relative error slightly increased with increasing noise to reach a maximum
362 relative error of 14.3% . The use of the Fermi- δ function results in an increase in the average relative
363 error (from 1.5% up to 2.2%), but the maximum relative error was lower, ranging between 4.8% and
364 6.5% .

365 The Bayesian average and maximum relative errors ranged from 2.3% to 4.2% and from 9.6% to
366 13.2% , respectively. With this method, we observed a slight increase in the average relative error by
367 introducing noise and delay, but the maximum relative errors remained stable.

368 These results against the simulated data show, among other points, the importance of BAT delay
369 introduction in the Fermi function to the accuracy. In the following section, the study further focuses
370 on only the Bayesian approach and the Fermi- δ function with delay management.

371 **2.2 Comparison of the Fermi- δ and Bayesian results and precision on** 372 **the clinical datasets**

373 Figure 4 shows the estimations of the delays given by the Fermi- δ and Bayesian approaches against
374 the simulated data. For $\tau=0$ s, the Bayesian technique tends to slightly overestimate the delay for
375 lower MBF values but remains very stable and accurate beyond a threshold value of 1 ml/min/g. The
376 reason for this overestimation is the low enhancement of the concentration-time curves. Conversely,
377 the Fermi- δ function showed a maximum overestimation for higher values of flow, decreasing with
378 the MBF and V_p . The influence of perfusion parameters is even more trivial in maps with delays of
379 $\tau=1.4$ s and $\tau=2.8$ s. When delays are introduced ($\tau=1.4$ s and $\tau=2.8$ s), the Bayesian approach stays
380 extremely stable except for the combinations of the MBF and V_p in the top right-hand corner, where
381 the high MBF values are combined with moderate plasmatic volume values. In this area, the
382 underestimation remains constant and lower than on the maps obtained with Fermi modeling.

383 Figure 5 shows the pixelwise MBF estimation with Fermi- δ modeling and the Bayesian approach for
384 the basal, mid-cavity and apical slices of a specific patient. This patient was referred for chronic
385 infero-septal inducible ischemia. One can observe a gradient from the center of the lesion to the
386 normal region, suggesting a better capability of the Bayesian technique to differentiate fine MBF
387 variations.

388 Figure 6-a shows the $C_t(t)$ curves selected from the normal and abnormal regions in figure 5 and their
389 fitted values with the Bayesian technique. The fill plots around the fit and residue functions indicate
390 the CIs within which the temporal values of functions were estimated. Unitary residue function
391 behaviors indicate a biexponential decrease with a steeper slope in the first part of the time interval
392 that flattens in the second part before decreasing to 0. The latter behavior occurs because the residue
393 function was assumed to reach zero after a maximum time elapse of $t = 40$ s. This value was
394 empirically defined by the optimization of a digital phantom dataset. One can also notice delays
395 occurring between $C_a(t)$ and $C_t(t)$ in both regions. The delays were measured as the time elapsed
396 between the instance for which $C_a(t)$ reaches 10% of the peak value of the first pass and the moment

397 for which $C_i(t)$ reaches 10% of its own peak value. In this example, delays in the normal and
398 abnormal regions were found to be $\tau_{\text{normal}} = 2.8$ s and $\tau_{\text{abnormal}} = 5.4$ s.

399 Figure 6-b shows $C_i(t)$ and the fitted and unitary residue functions selected from the previous voxels
400 output by the Fermi- δ method. The residue functions were normalized for the sake of visualization.
401 In both the normal and abnormal regions, the shape of the residue function describes a monotonic
402 decay at a near-exponential rate and disables this approach to accurately describe exchanges between
403 plasmatic and extracellular and extravascular spaces. It also displays the respective MBF probability
404 distribution for these functions, where the mean corresponds to the estimated MBF value.

405 For all patients and in the normal regions, there were significant differences among the methods
406 ($\chi^2(3)=16.24$, $p<0.001$). While the normal Bayesian MBF median values were close but slightly
407 higher than the Fermi- δ MBF estimates (2.59 [2.20, 3.60] ml/min/g vs 2.53 [1.95, 3.27] ml/min/g,
408 respectively, $p=0.65$), the Fermi MBF estimates were significantly lower (1.94 [1.54, 2.87] ml/min/g)
409 than both the Fermi- δ ($p=0.02$) and Bayesian ($p=0.0002$) MBF estimates. In abnormal regions, we
410 observed significant differences among the methods ($\chi^2(3)=24.63$, $p<0.001$). The Bayesian MBF
411 median values (1.19 [0.51, 1.9] ml/min/g) were significantly higher than both the Fermi- δ (0.64
412 [0.39, 1.02]) and Fermi MBF values (0.60 [0.47, 0.88]) (both $p<0.001$). The methods showed
413 significant differences between the normal and abnormal regions (all $p<0.0001$),

414 Figure 7 displays the MBF maps (in ml/min/g) and the delay maps obtained with the Fermi- δ and
415 Bayesian methods. These maps are displayed over the peak image of the mid-cavity slice from four
416 different patients, with normal (cyan) and abnormal (orange) regions drawn by a medical expert. The
417 MBF map values are also shown as a histogram, and the values corresponding to normal and
418 abnormal regions are highlighted with their respective colors over the global myocardium histogram
419 (gray) to facilitate the visualization of the region repartitions. The maps provide good information on
420 the spatial repartition of the MBF values over the LV myocardium, enabling the appropriate
421 localization of an abnormal perfusion defect. The histogram provides additional information on the
422 repartition of MBF values in both regions, highlighting the visual difference between regions while
423 offering an appreciation of the value of the hyperemic MBF and its variability among subjects.

424 Figure 8 plots the mean MBF values (in ml/min/g) obtained with the (A) Fermi- δ and (B) Bayesian
425 methods in normal and abnormal regions for all the enrolled subjects obtained by a WB analysis
426 carried out on the most representative single pixel $C_i(t)$ of the ROIs defined by a medical expert. The

427 Bayesian estimates of the MBF in not only normal but also abnormal regions were globally higher
428 than the MBF estimated with the Fermi- δ method. In ischemic regions, the difference among the
429 methods was more pronounced and coherent with simulations that showed an underestimation of the
430 Fermi- δ algorithm in the case of delays. As expected, by using the Bayesian approach, there was a
431 marked difference in the BAT between the normal and abnormal regions with a median delay in the
432 normal regions of 1.04 s [0.61, 2.14] and in abnormal/hypoperfused regions of 5.79 s [3.25, 6.99]
433 (figure 8-d). The median difference was 4.23 s [1.6, 5.8] with $p < 0.001$. The Fermi- δ approach, on the
434 other hand, failed to extract differences in the BAT between the normal regions and the hypoperfused
435 regions ($p = 0.38$), with delays of 1.83 s [1.36, 2.33] and 2.20 s [1.41, 3.1], respectively (figure 8-c).

436

437 **3 Discussion**

438 This work introduces a new method to obtain robust cardiac perfusion indexes and has the ability to
439 clarify the capability and/or bias of the available Fermi variants, which, despite being considered the
440 gold standard in previous clinical studies, exhibit a large variation in terms of implementation and
441 mathematical description [30,76,87,115,116]. The new Bayesian approach evaluated here does not
442 exhibit a better performance in our in silico study than the Fermi methods but clearly offers much
443 more convincing results in vivo with a clear superiority to reveal differences in the MBF and delays
444 in myocardial tissue, especially the ischemic lesions of crucial interest explored in our cohort of
445 patients. All the results are further discussed in detail below.

446 **3.1 Performance of the in silico and in vivo methods**

447 Using in silico modeling of myocardial perfusion regimens to account for a broad range of conditions
448 encountered in clinical scenarios and including perfusion delays, we assessed the reliability of the
449 MBF estimates using the Bayesian approach. The main finding, from a clinical perspective, was that
450 the MBF estimates provided by the Bayesian approach are remarkably stable throughout the whole
451 range of perfusion regimens and even at high MBF values with a systematic bias of less than 0.5
452 ml/min/g while remaining insensitive to CA arrival delay to the myocardium. On the other hand, we
453 showed that a Fermi function without introduction of a delay variable appears to be very sensitive to
454 perfusion delays and, under these conditions, suffers from proportionally biased measures with a
455 severe MBF underestimation. The introduction of a BAT delay parameter τ_d is then necessary to
456 yield accurate MBF measurements.

457 From a clinical translation perspective, the in vivo results obtained in a small exploratory cohort
458 clarify these in silico findings and show how a comparison between the Bayesian and Fermi- δ
459 estimates within normal and abnormal regions in CAD subjects can turn into differences with a true
460 clinical impact. Of interest is the significance of the CA arrival time delays (with a median value of
461 5.8 s in abnormal regions up to a maximum of 7.6 s, see figure 8) and the real importance of
462 introducing a delay in Fermi modeling without which the MBF measurements are strongly
463 underestimated. CA arrival time delays remain insufficiently considered in cardiac perfusion analysis
464 workflows and have been identified as useful markers of collaterality that also help predict the flow
465 capacity [111,112]. Delay maps not only contain intrinsic pathophysiological information on vascular

466 bed function but could also serve as quality control in the clinical use of Fermi perfusion maps to
467 warn of delays that cannot be dismissed. The similar trends in the results obtained when applying
468 MBF calculations using different approaches are summarized in figure 8 in both normal and
469 abnormal ROIs; these trends are very reassuring regarding the stability of the postprocessing at all
470 noise levels, demonstrating an independence with regards to the signal-to-noise ratio (SNR)/carrier-
471 to-noise ratio (CNR) of the estimation using a simple model.

472 In the current study, we objectively compared the accuracy and reliability of the two linear shift-
473 invariant approaches (Fermi- δ vs Bayesian algorithms) by assessing their performance on an
474 especially designed digital phantom based on the widely accepted indicator kinetic theory. We
475 implemented real condition noise levels in the myocardium that we extracted from clinical datasets in
476 which the true values of the MBF, the plasmatic volume V_p , the capillary permeability surface area
477 product $P \times S$, and the indicator arrival delay τ are known variables, with perfusion parameter ranges
478 based on recent cardiovascular imaging literature [16,87]. The comparisons between the theoretical
479 and estimated maps allow one to rapidly visualize the errors in the MBF and the differences in their
480 distribution as a function of coupled MBF and V_p pairs prior to generating more detailed regression
481 line plots and performing correlation analyses.

482 Figures 2 and 3 reveal that the Bayesian approach tends to overestimate the MBF index and shows
483 the sensitivity of the Fermi approach to delay CA arrival when the latter is not considered. The
484 regression line coefficients also calculated on regression line plots give good information on the
485 measured linearity against the range of MBF values. These results agree with previous observations
486 but highlight the dramatic loss in estimated linearity by the Fermi model when a time delay is
487 introduced and not considered in the model. In contrast, the Bayesian method remained very stable to
488 time delay introduction.

489 Fermi residue function decay is based on a single exponential parametric function with an initial
490 “shoulder” that allows us to address the period during which the CA has not yet left the compartment.
491 However, the tissue’s physiological behavior is a fast decay during a first-pass representative portion
492 of the plasmatic transit followed by a slower decay, describing the dwelling of a portion of the CA in
493 electron-electron scattering (EES). We reduced the $C_a(t)$ and $C_t(t)$ time interval analysis from the
494 beginning of the baseline to the end point set as the minimum CA concentration between the first and
495 second pass in the blood pool to compensate for this phenomenon [30]. In the case of a slowly rising
496 curve, the peak value can be reached after this time interval, leading to a dramatic underestimation of

507 the MBF. The Bayesian approach is not exposed to this problem since the residue function shape is
508 not constrained by an analytical expression. Hence, as described in figure 6, the Bayesian residue
509 function provides a more realistic description of physiological tissue behaviors and could even
500 provide information on the surface product permeability and EES.

501 Figures 2 and 3 also highlight the plasmatic volume influence on the MBF measurements for all
502 methods as a vertical gradient emphasized on the MBF estimation maps in the bottom corner of the
503 figures. This observation was expected since it has already been shown and discussed by Kudo et al.
504 in a similar study¹⁹. We also demonstrated that the Bayesian and Fermi- δ methods were robust to
505 noise, as attested by the correlation coefficient r^2 ($0.97 \leq r^2 \leq 0.98$ with the Fermi function, and
506 $0.91 \leq r^2 \leq 0.98$ with the Bayesian technique). In a similar study, Kudo¹⁸ considers that a good
507 correlation is reached when the Pearson's correlation coefficient r^2 reaches values greater than 0.9.
508 This noise insensitivity may be due to the injected CA dose of 0.2 mmol/kg, as a lower dose^{13,29,36} is
509 usually injected in similar studies.

510 Figure 6-a also shows the oscillation in the residue function for the Ct(t) curve associated with voxels
511 in abnormal regions. The Bayesian algorithm is a nonparametric deconvolution approach, for which
512 the monotonicity and positivity constraints are not implemented. In contrast, the Fermi model uses an
513 analytical function and naturally "embeds" such constraints through the choice of the model. The
514 oscillating or negative residue function can be returned by the Bayesian algorithm. This phenomenon
515 is a defect of most nonparametric deconvolution algorithms, such as the well-known SVD family of
516 algorithms. This effect is more likely to appear when the noise or some artifacts affect the
517 concentration-time curve. A careful observation of the whole time-intensity curves systematically
518 reveals slight oscillations after a BAT delay, probably due to limitations resulting from the motion
519 correction algorithms, which are impossible to simulate and are not considered here (these
520 oscillations introduce "noise" that may not be considered Gaussian but are unaddressed intrinsically
521 by our simulations). These limitations most likely explain the oscillations in the residue function
522 estimated by the Bayesian technique and are better revealed at a low SNR, thus are pixels located in
523 the hypo-enhanced region of the ischemic myocardium.

524 The Bayesian approach provided further worthwhile information such as the probability density
525 function of the MBF measurements and the temporal uncertainty of both the fitted and residue
526 function, as shown in figure 6-a. This information allows a simple evaluation of the measurement
527 reliability and is particularly useful at the voxel-level observation scale, where the concentration-time

528 curves may be contaminated by errors introduced by image calibration and registrations. However,
529 this information is provided by only this method.

530 The in vivo results confirmed the in silico simulations as previously discussed and as illustrated in
531 figure 8. The results corroborate the hypothesis that the delays are likely to explain the differences
532 observed in the clinical data between the two algorithms. Note that in our sample of patients referred
533 for CAD detection, our results suggested heterogeneity in the MBF maps that was related to variable
534 delays among and within regions, as shown in figure 7, which is information that is typically not
535 accessible in clinical scenarios with the visual inspection of images at peak intensity. In practice, and
536 from a clinical perspective, the influence of CA arrival time delays with the Fermi- δ approach
537 requires delay management to avoid the proportional underestimation of the MBF with increasing
538 flow and delays, which means potentially misleading results for midrange to high-range MBF levels
539 and therefore an overestimation of disease severity for a constant delay across regions. It also
540 suggests that MBF together with delay maps are likely valuable tools for accurate MBF estimation in
541 ischemic patients referred for CAD detection, which becomes crucial in patient populations where
542 perfusion will more strongly depend on collateralized segments, such as after myocardial infarction
543 or in patients with chronic total occlusion. The effects of $P \times S$ and V_{isf} were not studied in this paper
544 because of the volume of data required but would be of great interest in a future work.

545 **3.2 Clinical data extraction for phantom generation**

546 The synthetic AIF concentration-time curve $C_a(t)$ used for dataset generation was designed from
547 observations made on a set of patients. Only a few voxels were selected for AIF extraction,
548 considering that the rest of the LV blood pool was contaminated by partial-volume effects. Note that
549 the volume from low-resolution image voxels is equivalent to that of approximately 4-fold voxels
550 from the high-resolution images, giving a reasonably high CNR for the measurement of features
551 (baseline length, TTP, and maximum peak value). The average CA concentration at the peak value
552 was 5.86 mmol/L at stress, which was slightly more substantial than that observed by Kellman et al.³⁶
553 but is consistent since only a dose of 0.05 mmol/kg was injected at a rate of 6 mL/s in this study
554 instead of a full dose of 0.2 mmol/kg injected at a rate of 4 mL/s. In their study³⁷, which used a 3T
555 scanner similar to ours, Papanastasiou et al. measured AIF peak values ranging from 5.5 mmol/L to
556 6.5 mmol/L with identical injection parameters as was done in Kellman's study [117]. The noise
557 parameters were measured at the base of the LV myocardium at the different observation scale levels.

558 In conclusion, the Bayesian method can be considered an appropriate model-independent method to
559 be used when myocardial perfusion quantification is needed. Our mixed in silico evaluation coupled
560 with a preliminary clinical study shows its efficiency, relying on its independence to CA delays, and
561 its capability to distinguish normal from abnormal myocardial regions, while being a fast and robust,
562 unbiased method.

563 Fast MBF estimations and delay maps obtained by the Bayesian approach could be a crucial clinical
564 outcome since an increasing number of trials [104,119,120] have shown that stress-only MBF has a
565 better diagnostic and predictive performance than coronary flow reserve (CFR) for the detection of
566 stenosis. In addition, the availability of this index for routine clinical use could further enable
567 hierarchical or more complex modeling in which the MBF will still be a model parameter of
568 paramount importance. It is beyond the scope of this paper to further investigate how fast and
569 accurate estimations with the Bayesian method would allow a more precise prior knowledge to refine
570 the MBF initial range when fed into more complex models, which would probably also increase the
571 accuracy. Future work could further address this hypothesis. Our in vivo results provided confidence
572 in the method's capabilities to improve myocardial perfusion quantification, especially in the
573 presence of indicator arrival delays with pixelwise precise spatial information and an excellent
574 repeatability of the estimation.

575

576 **Units and symbols**

- 577 $S_t(t)$: signal intensity curve
- 578 $S_a(t)$: arterial input time-intensity curve
- 579 S_N : normalized signal
- 580 S_0 : equilibrium signal
- 581 $C_a(t)$: arterial contrast agent input function concentration-time curve
- 582 $C_t(t)$: tissue contrast agent concentration-time curve
- 583 np: patient index
- 584 N_p : number of patients
- 585 sl: slice index
- 586 S_l : slice number
- 587 sg: segment index
- 588 S_g : number of segments
- 589 v: voxel index
- 590 V: voxel number
- 591 WB: wild bootstrap analysis
- 592 $\hat{C}_t(t)$: time-intensity curve fit processed by deconvolution approach
- 593 e^* : vector of $C_t(t)$ and $\hat{C}_t(t)$ difference
- 594 $e^{(WB)}$: set of residual-modified vectors
- 595 a_i : weighting factor for the heteroscedasticity-consistent covariance matrix estimator
- 596 λ : Rademacher distribution
- 597 $c^{(WB)}$: set of wild bootstrap concentration-time curves
- 598 $C_{t, rep}(t)$: most representative concentration-time curve of a region.
- 599
- 600

Tables

Table 1: Relationships among the Bayesian, Fermi, and Fermi- δ simulated MBF estimates (10 MBF \times 10 V_p \times 100 noise realizations) compared to the MBF reference values. The ordinary least squares (OLS) regression models are obtained for different time delays (τ varying from 0 to 2.8 s) and different noise levels (myocardium, segment, or voxel levels)

	Bayesian			Fermi			Fermi- δ						
	R^2	Slope	Intercep t time (s)	R^2	Slope	Intercep t time (s)	R^2	Slope	Intercep t time (s)				
Myocardium	$\tau = 0$ s	0.98	0.983	0.339	9	0.98	1.121	0.205	724	0.98	1.011	0.229	317
	$\tau = 1.4$ s	0.97	1.020	0.269	20	0.97	0.744	0.257	527	0.98	0.947	0.339	289
	$\tau = 2.8$ s	0.91	0.962	0.395	22	0.96	0.630	0.168	830	0.97	0.972	0.315	280
Segment	$\tau = 0$ s	0.98	0.983	0.338	9	0.99	1.121	0.205	491	0.98	1.012	0.229	314
	$\tau = 1.4$ s	0.97	1.018	0.271	17	0.97	0.744	0.265	532	0.98	0.950	0.338	286
	$\tau = 2.8$ s	0.91	0.961	0.397	20	0.96	0.629	0.169	796	0.98	0.972	0.315	315
Voxel	$\tau = 0$ s	0.98	0.984	0.336	8	0.98	1.121	0.206	482	0.98	1.011	0.228	398
	$\tau = 1.4$ s	0.97	1.015	0.283	19	0.97	0.744	0.257	502	0.98	0.950	0.334	301
	$\tau = 2.8$ s	0.91	0.95	0.405	20	0.96	0.629	0.171	827	0.97	0.974	0.312	297

(R^2 : coefficient of correlation, slope and intercept of the OLS regression model, processing time in seconds, τ : simulated time delay)

Direct comparison of Bayesian and Fermi deconvolution approaches for myocardial blood flow quantification: in silico and clinical validations-
 Submitted to Frontiers in physiology.

Table 2: Agreement between the simulated Bayesian, Fermi, and Fermi- δ MBF values and the reference MBF values.

	Bayesian			Fermi			Fermi- δ			
	CCC	ρ	C_b	CCC	ρ	C_b	CCC	ρ	C_b	
Myocardium	$\tau = 0$ s	0.953 [0.952-0.954]	0.990	0.963	0.913 [0.910-0.915]	0.994	0.918	0.963 [0.961-0.964]	0.988	0.974
	$\tau = 1.4$ s	0.947 [0.946-0.949]	0.985	0.961	0.904 [0.902-0.906]	0.986	0.917	0.966 [0.964-0.967]	0.988	0.977
	$\tau = 2.8$ s	0.916 [0.913-0.919]	0.954	0.961	0.718 [0.712-0.724]	0.984	0.729	0.961 [0.960-0.962]	0.987	0.973
Segment	$\tau = 0$ s	0.953 [0.951-0.954]	0.990	0.963	0.913 [0.910-0.915]	0.994	0.918	0.962 [0.961-0.963]	0.988	0.974
	$\tau = 1.4$ s	0.947 [0.946-0.949]	0.985	0.962	0.904 [0.902-0.906]	0.986	0.917	0.966 [0.964-0.967]	0.988	0.977
	$\tau = 2.8$ s	0.916 [0.914-0.919]	0.954	0.961	0.718 [0.712-0.723]	0.984	0.729	0.961 [0.960-0.962]	0.987	0.973
Voxel	$\tau = 0$ s	0.954 [0.952-0.955]	0.990	0.963	0.912 [0.910-0.915]	0.994	0.918	0.962 [0.961-0.963]	0.988	0.974
	$\tau = 1.4$ s	0.946 [0.944-0.947]	0.985	0.960	0.904 [0.902-0.907]	0.986	0.917	0.966 [0.965-0.967]	0.988	0.977
	$\tau = 2.8$ s	0.919 [0.916-0.921]	0.957	0.960	0.718 [0.712-0.723]	0.984	0.729	0.961 [0.960-0.962]	0.987	0.973

* The Lin concordance correlation coefficient (CCC) can be expressed as the product of the Pearson correlation coefficient ρ (a precision measure) and C_b (an accuracy measure)

Direct comparison of Bayesian and Fermi deconvolution approaches for myocardial blood flow quantification: *in silico* and clinical validation-
Submitted to Frontiers in Physiology.

Table 3: Averages and maximum relative errors with Fermi modeling and the Bayesian approach. The measurement standard deviation was calculated based on the 100 curves stored in the digital phantom tiles.

	Bayesian		Fermi		Fermi- δ		
	Avg (%)	Max (%)	Avg (%)	Max (%)	Avg (%)	Max (%)	
Myocardium	$\tau = 0$ s	2.3	12.1	0.7	3.5	1.5	6.1
	$\tau = 1.4$ s	2.9	11.1	0.9	5.5	1.3	4.8
	$\tau = 2.8$ s	2.8	12.6	1.4	7.6	1.3	5.5
Segment	$\tau = 0$ s	2.3	12.1	0.7	3.1	1.5	6.1
	$\tau = 1.4$ s	2.9	10.8	0.9	5.5	1.3	5.5
	$\tau = 2.8$ s	3.0	13.2	1.4	7.4	1.4	5.8
Voxel	$\tau = 0$ s	3.7	12.6	1.4	10.0	2.2	6.5
	$\tau = 1.4$ s	3.7	9.6	1	10.1	2.0	4.9
	$\tau = 2.8$ s	4.2	11.7	1.9	7.7	1.9	5.5

Figures

Figure 1: Simulation study principle. The synthetic time concentration curves $C_i(t)$ are generated from 2-compartment exchange modeling (2CXM) with input AIF $C_d(t)$ and maps of perfusion indexes composed of 10×10 tiles. In a tile, every model perfusion parameter is identical, and only the noise realization added to the generated curves $C_i(t)$ are different. Then, the MBF is estimated from each curve $C_i(t)$ with Fermi and Bayesian approaches. Finally, the output measurement maps are compared to the ones used for phantom generation. Phantom variants with variable noise and CNR (but identical perfusion index maps and AIF) were generated to assess the performance of both methods at myocardial-, segment- and voxel-level scales.

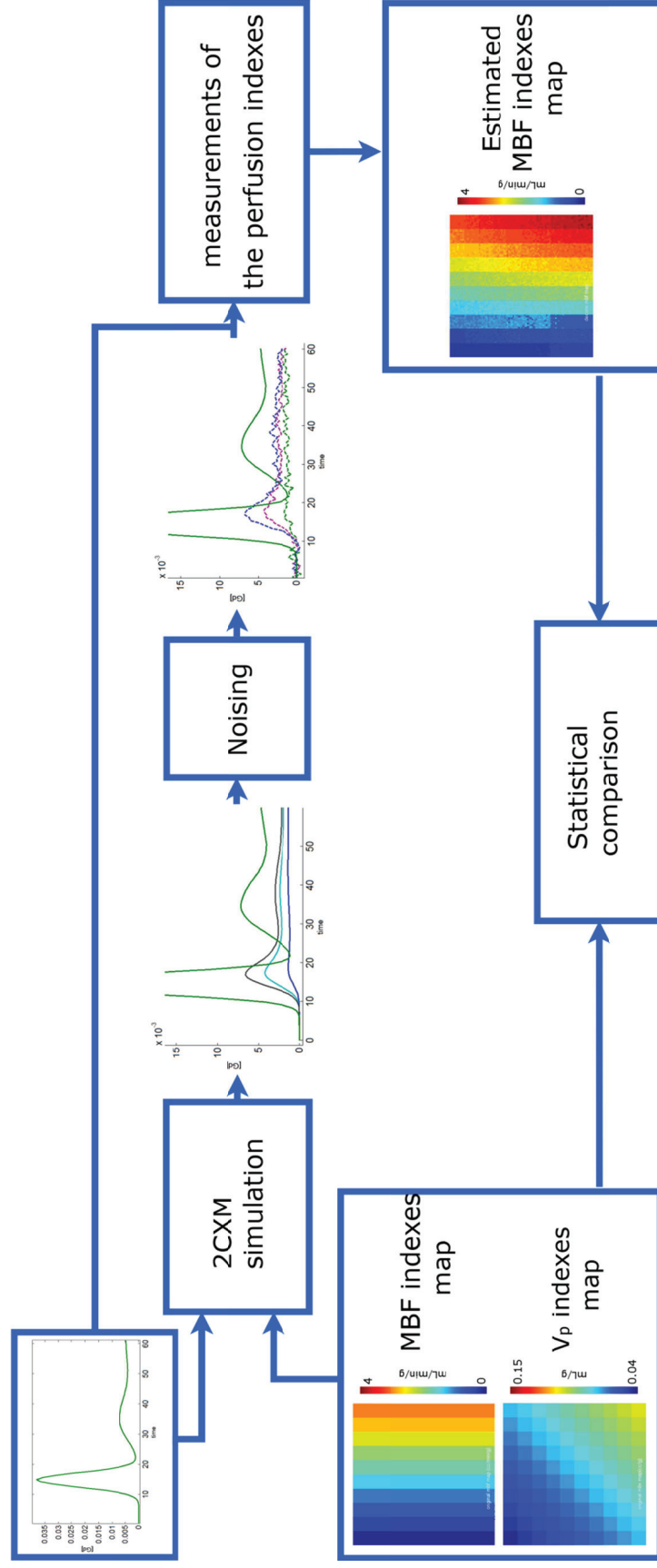


Figure 2: (Top) Digital phantom MBF (column 1) and V_p (column 2) maps composed of 10x10 tiles (delimited by grid squares) and the MBF maps estimated with the Bayesian approach (columns 3 - 5). (Bottom) MBF maps estimated with a Fermi function (columns 1 - 3) without and (columns 4 - 6) with BAT delay management. The “Myocardium”, “Segment” and “Voxel” rows show the noise features added to the digital phantom time concentration curves $C_i(t)$ that correspond to the myocardium-, segment- and voxel-level observation scales, respectively. All the MBF maps (original and estimated) respect the same color scale. A tile is composed of 10x10 curves $C_i(t)$ with identical perfusion parameters but with different noise realizations. Therefore, variations in the estimated map tiles correspond to the estimated deviation of $C_i(t)$ for different noise realizations.

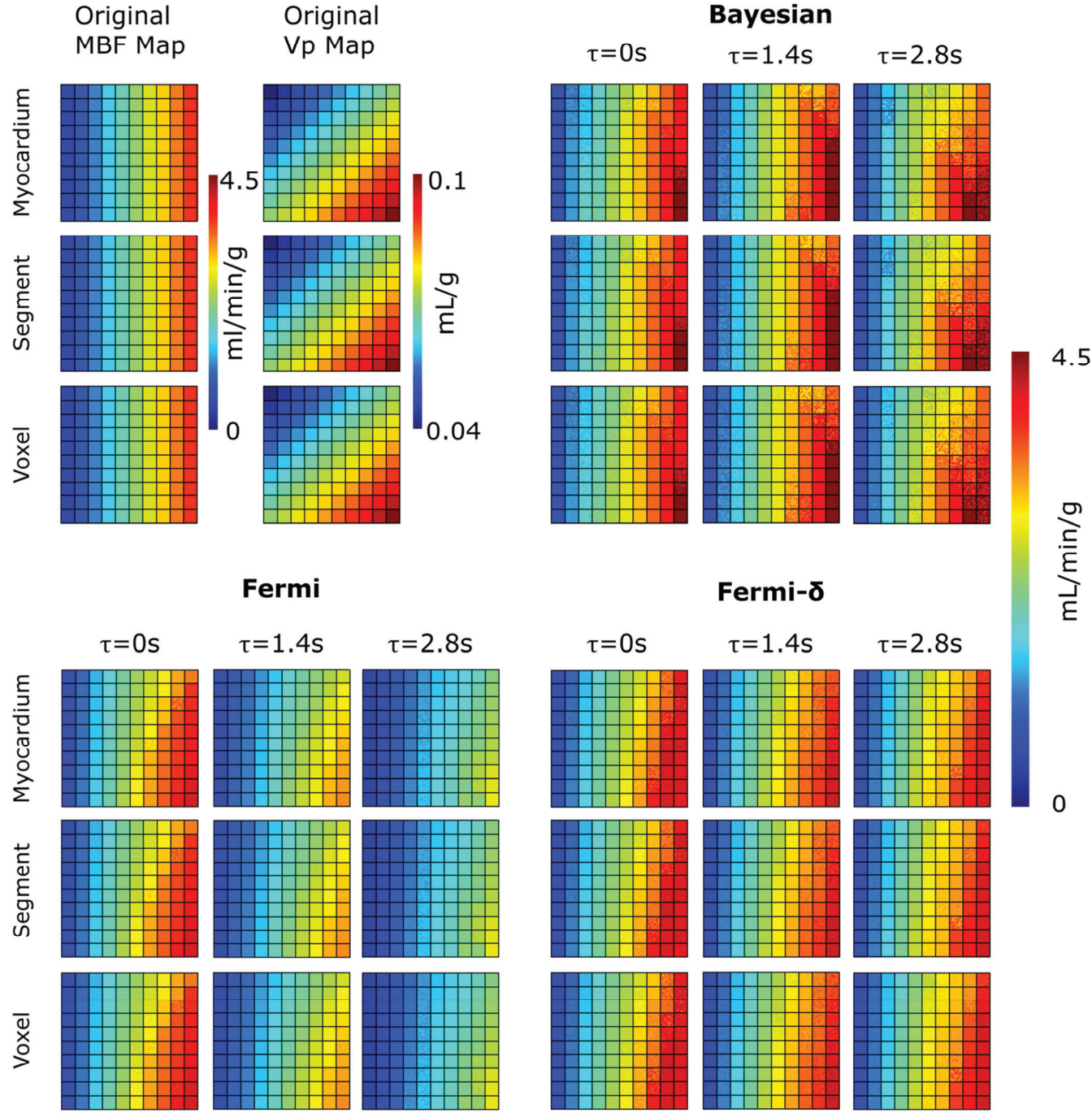


Figure 3: Regression line plots calculated over the MBF estimation maps with Fermi (without delay management, left column), Fermi- δ (with BAT delay management, middle column) and with Bayesian approaches (right column). The myocardium-, segment- and voxel-level observation scales correspond to rows 1 to 3, respectively. The red, green, and blue dotted lines represent the regression lines for time delays of $\tau=0$ s, $\tau=1.4$ s and $\tau=2.8$ s, respectively. The error bars indicate the maximum and minimum measurement values. The black dashed line is the identity function.

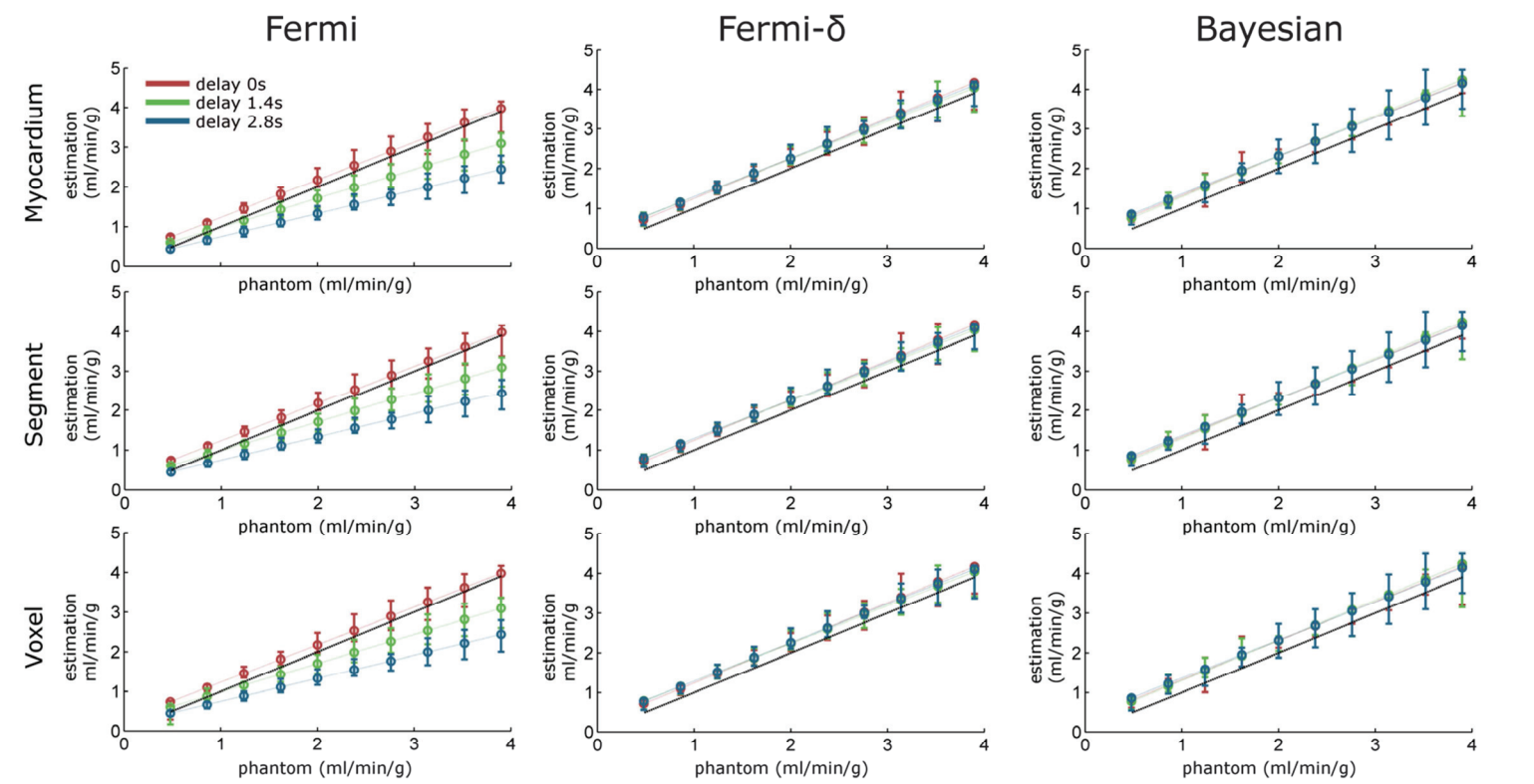


Figure 4: Estimated delay maps calculated with Bayesian and Fermi- δ methods for 4 delay values ($\tau=0$ s, $\tau=1.4$ s, $\tau=2.8$ s, $\tau=3.5$ s) on time concentration curve noise measured at the voxel-level observation scale. The Bayesian approach gives stable and accurate estimations for a large range of values with the exception of lower MBF values (left side of the maps) and for the higher MBF values combined with medium plasmatic volumes (right top corner). Fermi- δ shows a bias in its estimation of the delay as a function of MBF and plasma volume and tends to overestimate it.

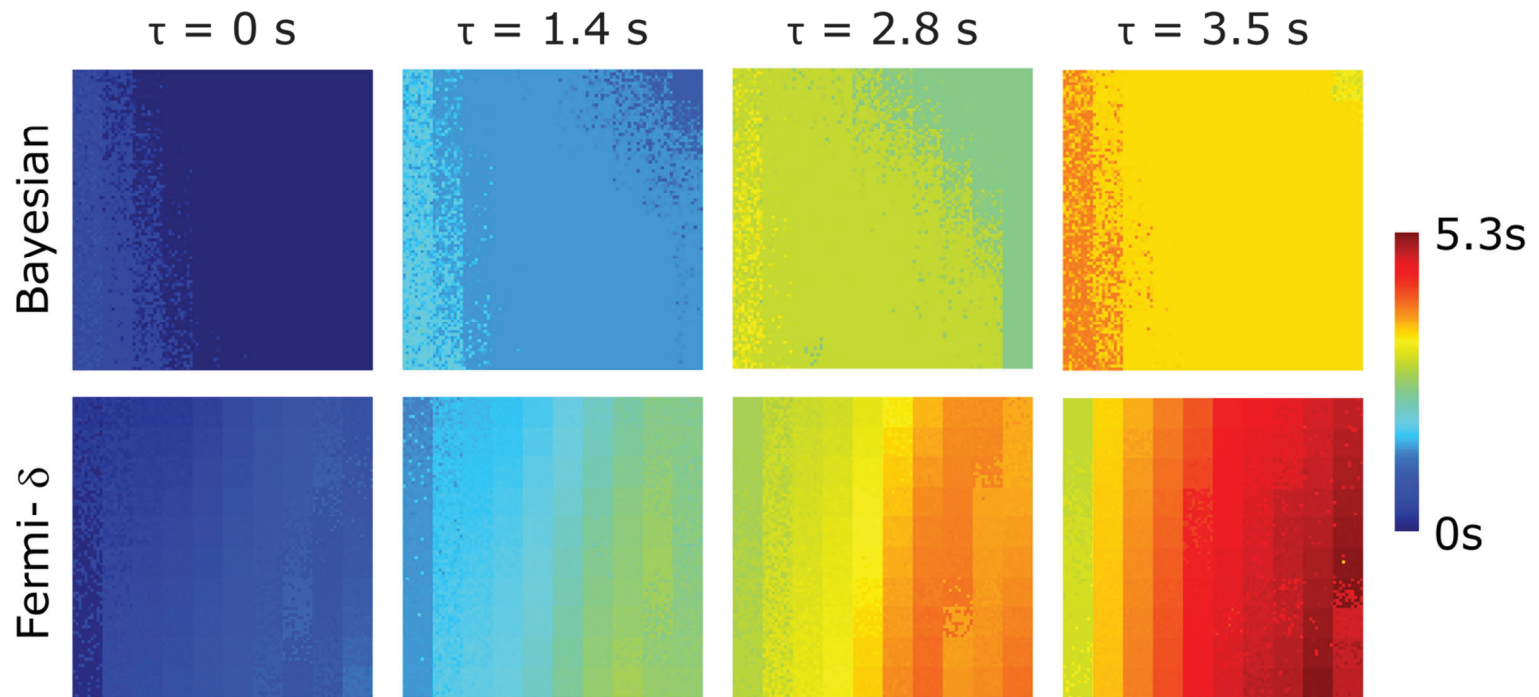


Figure 5: MBF maps calculated for a patient over the basal, mid-cavity and apical slices with the Fermi- δ function (column 1) and a Bayesian framework (column 2). Column 3 shows the peak of the myocardium contrast enhancement image. All the MBF maps respect the same color scale. The ischemia on the infero-lateral segment of each slice is more clearly depicted with Bayesian modeling due to the larger range of values.

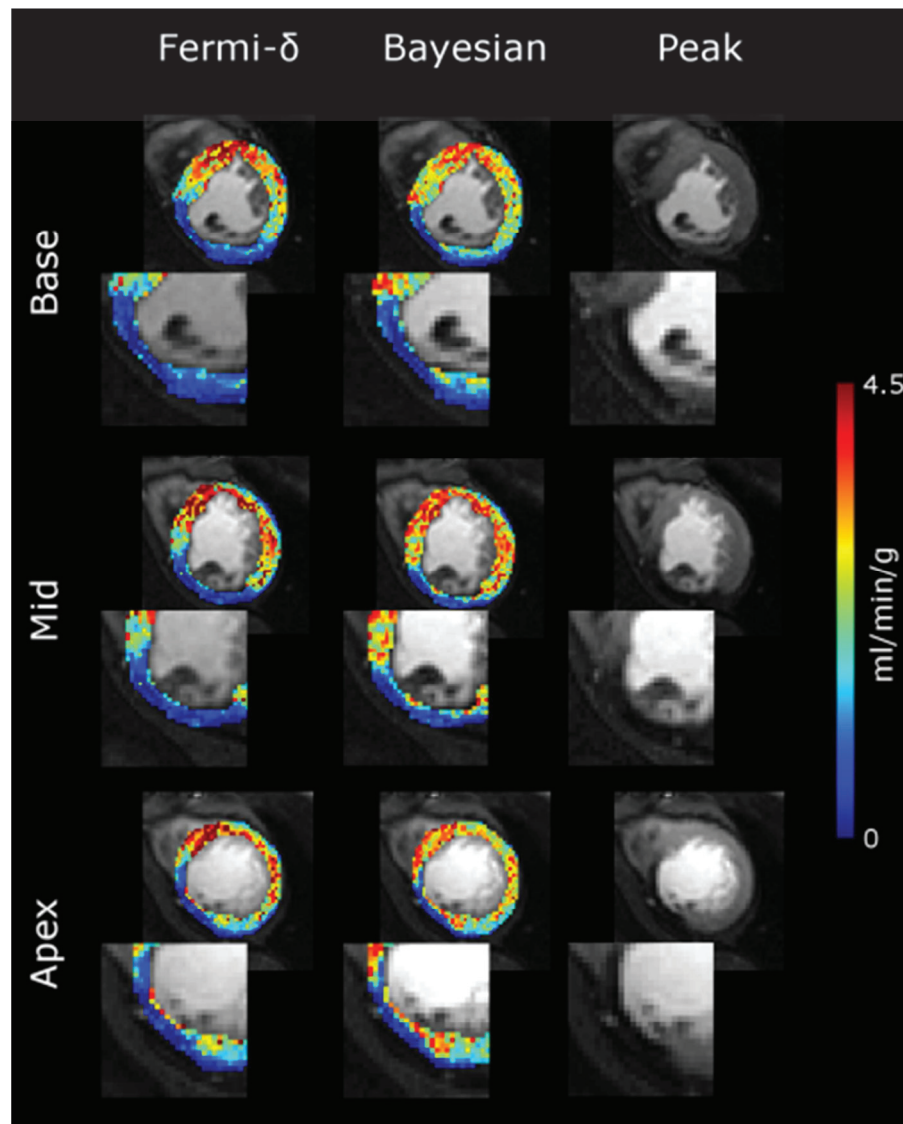


Figure 6: Concentration-time curves $C(t)$ (red circles) for voxels chosen from normal and abnormal areas on an image series from the same patient from figure 5. The green circle time curves represent the arterial input function $C_a(t)$. The dashed red and blue curves show the fitted curves obtained with (a.) the Bayesian approach and (b.) the Fermi- δ function. The corresponding unitary residue functions are plotted (a.) on the bottom left graphic for the Bayesian method and (b.) on the bottom axis for the Fermi function. In the Bayesian method graphics (a.), the bottom right axis indicates the calculated MBF posterior probability functions.

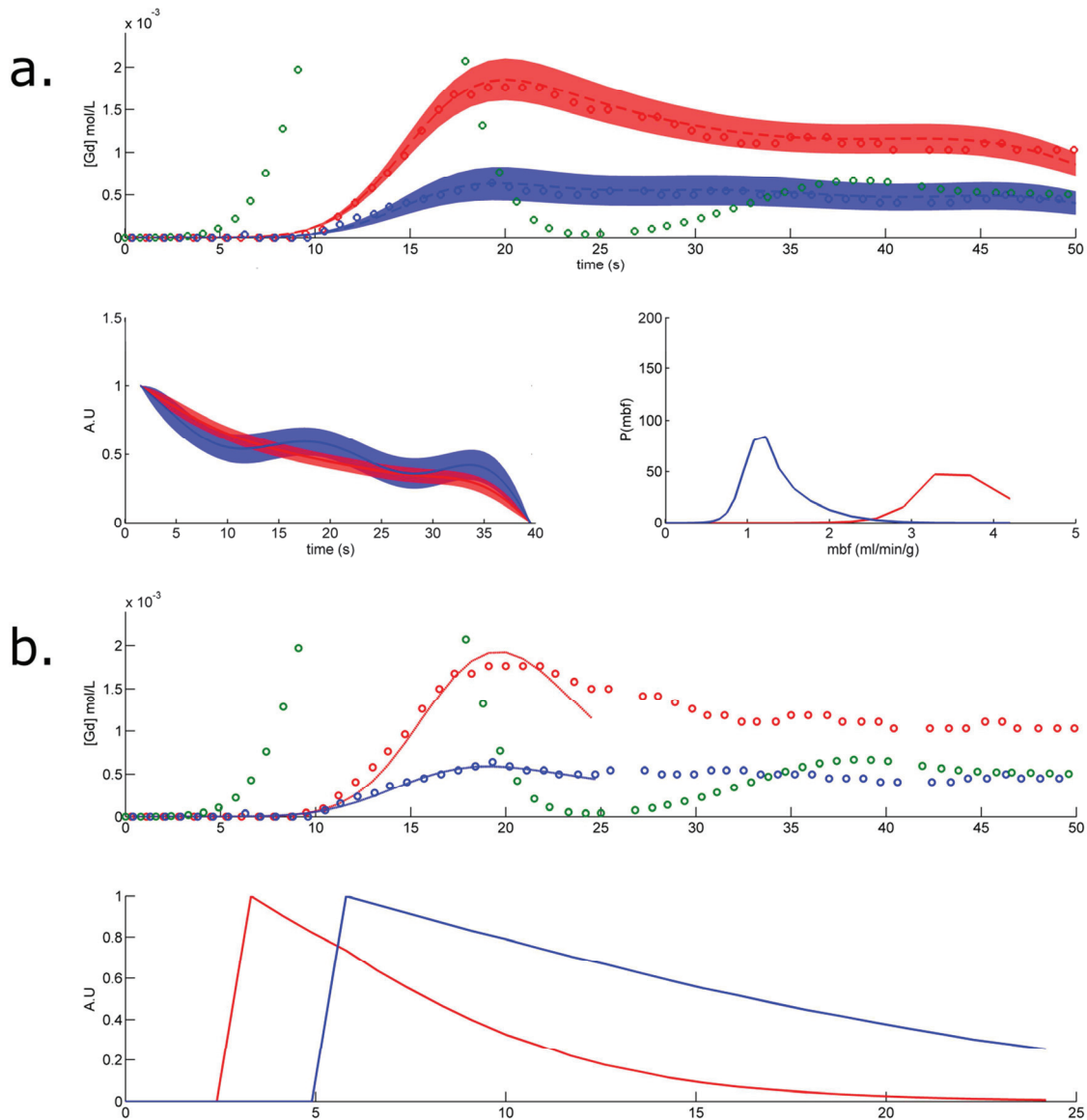


Figure 7: Illustrative peak contrast images, delay and MBF maps obtained on four different patients. Column a. reports expert segmentation of the normal (cyan contour) and abnormal (orange contour) regions. The right side of the figure sequentially displays the estimated MBF maps with the Fermi function with BAT delay management (column b) and the Bayesian methods (column e) and their respective histograms (columns c and f), highlighting bins belonging to the segmented myocardium (light gray), to normal (cyan) and abnormal (orange) regions. The delay maps (columns d and g) were calculated from the Fermi and Bayesian approaches, respectively.

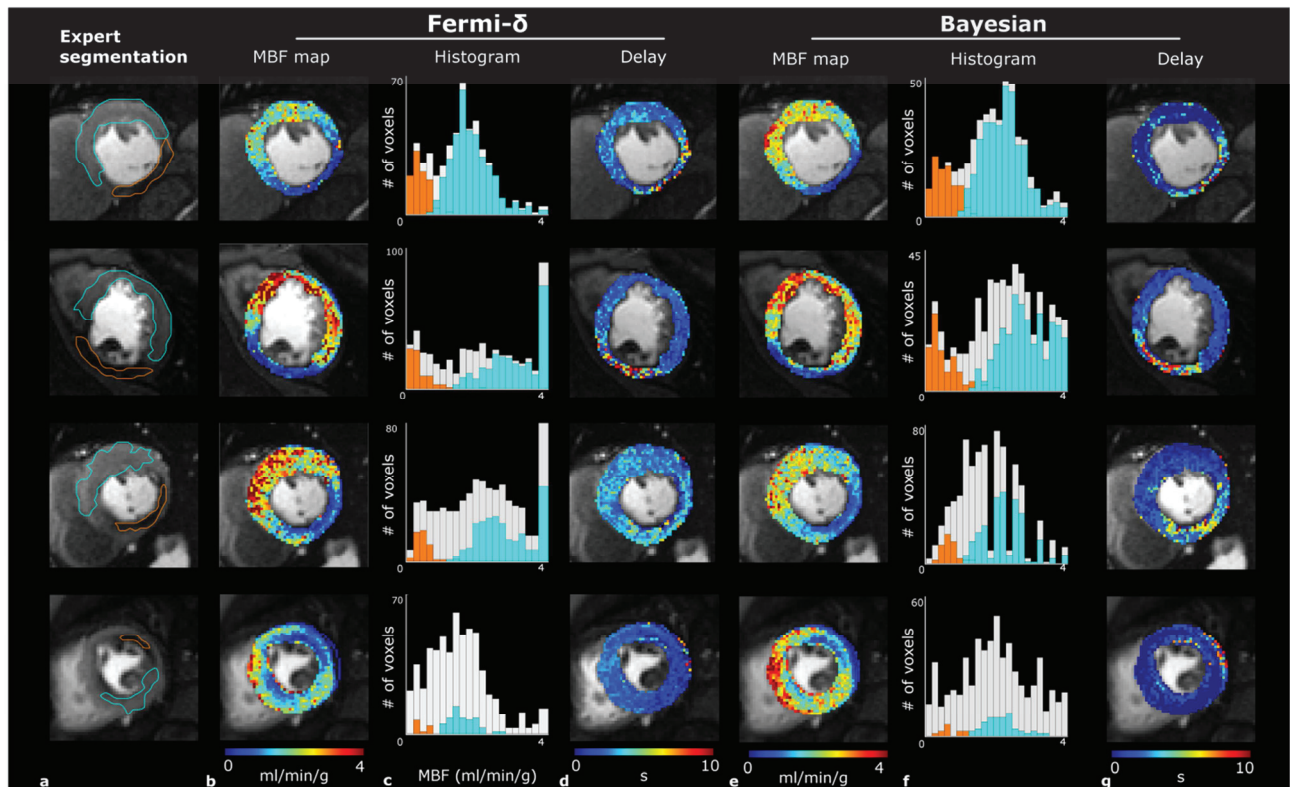


Figure 8: (Top) Average MBF values (ml/min/g) obtained by wild bootstrapping with the (A) Fermi- δ and (B) Bayesian methods in normal (empty circles) and abnormal (black-filled circles) regions (i.e., ischemic lesions, if any) from all subjects enrolled. The MBF estimation was carried out on the most representative single pixel $C_i(t)$ out of all the ROIs and in all patients, which was defined by medical experts. (Bottom) The delays measured in the normal (empty diamonds) and abnormal (black-filled diamonds) regions with the Fermi- δ and Bayesian approaches are reported in plots C and D.

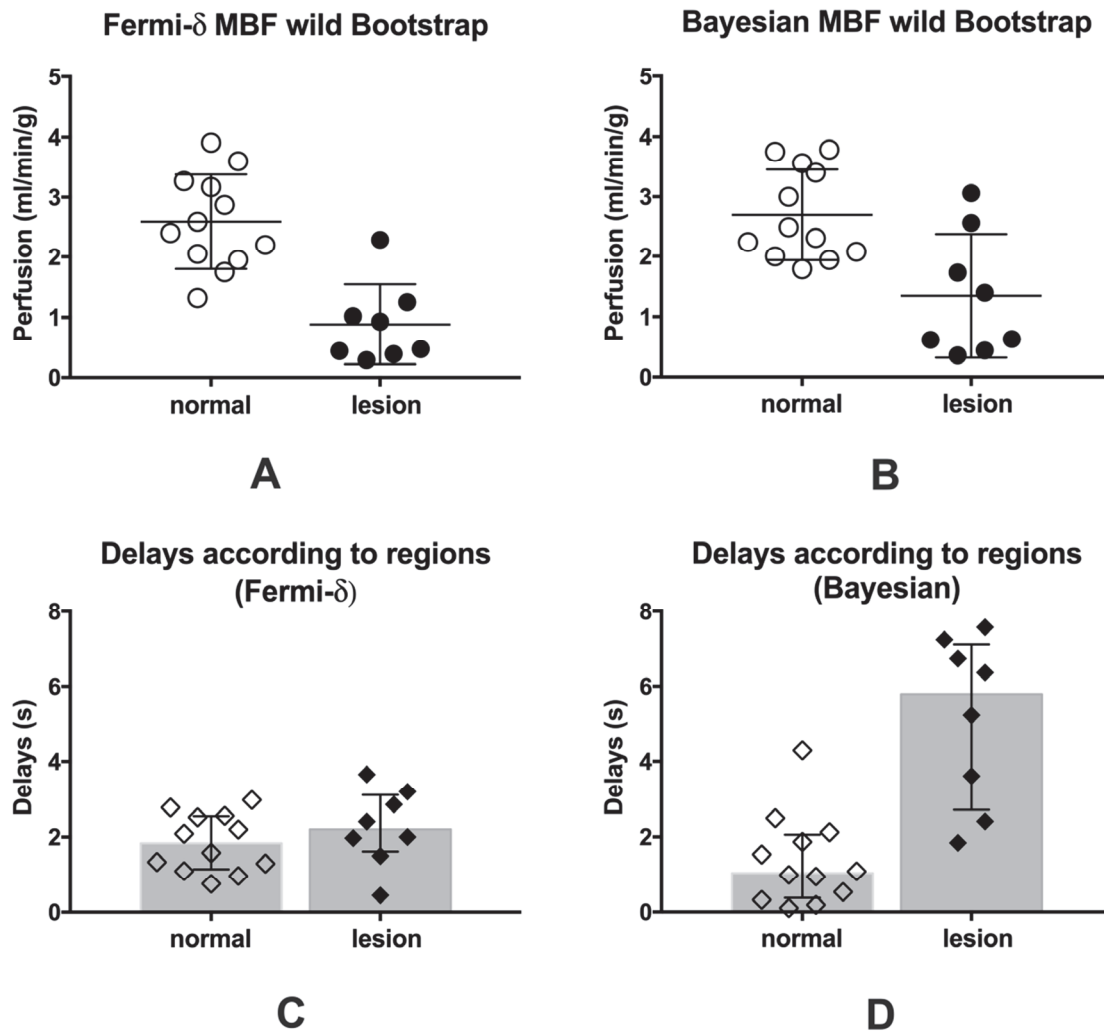
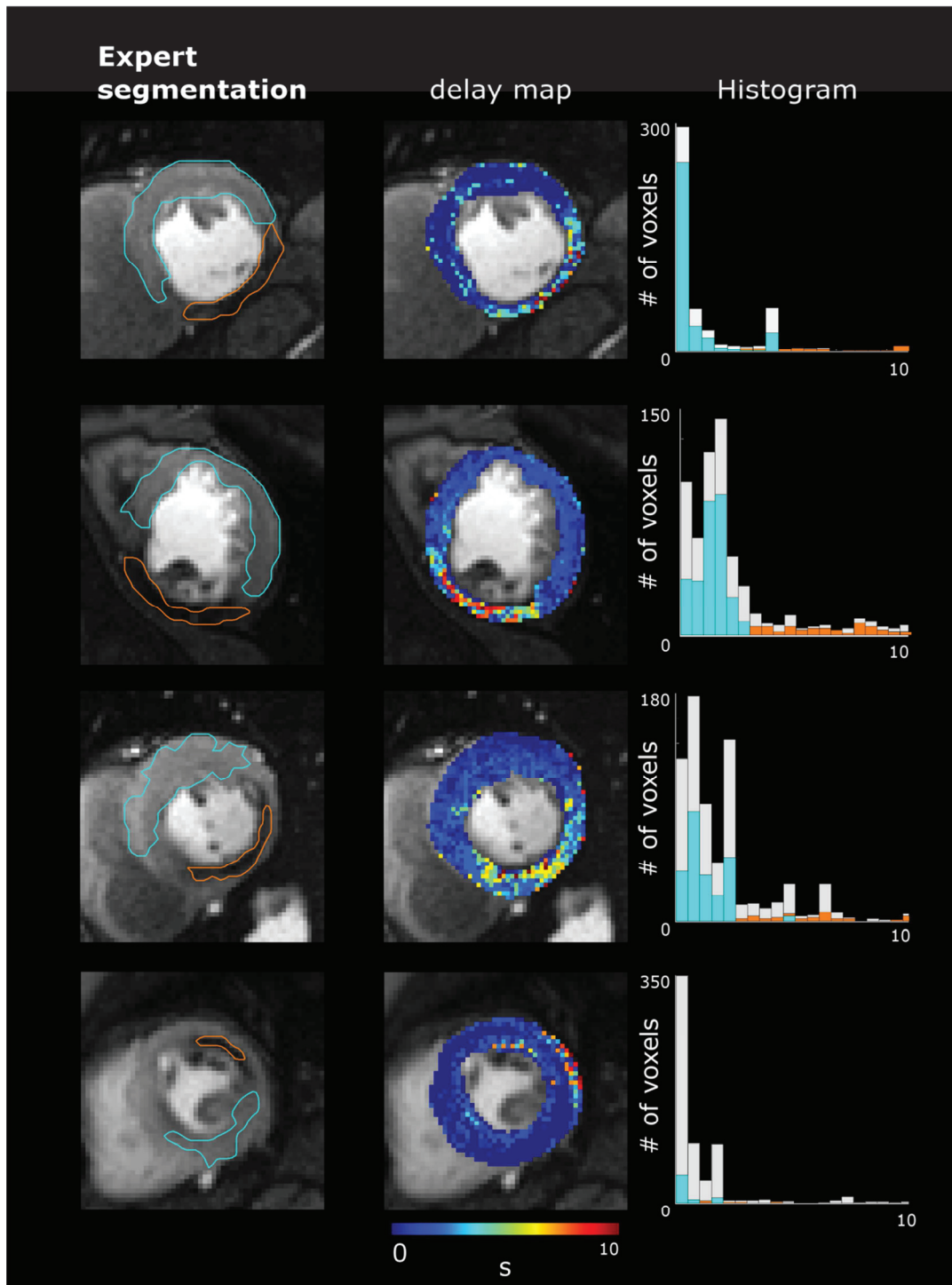


Figure A1: Delay maps calculated by the Bayesian approach over the same patients' slices as in figure 7. The boundaries defined by expert manual segmentation represent the normal (cyan) and abnormal (orange) regions. The colors used in the histogram indicate the proportion of voxels belonging to normal and abnormal regions, while light gray indicates the overall repartition of time delays.



Conclusion

Cette étude a nécessité l'établissement d'un environnement de développement et de test pour permettre les tâches inhérentes à ces travaux. Parmi celles-ci on comptera :

- La génération de fantômes numériques à partir d'un modèle de perfusion adapté à la perfusion cardiaque
- La préparation des données cliniques (correction de mouvement, correction des inhomogénéités d'antennes, conversion du signal en concentration locale en indicateur)
- Les opérations de quantification réalisées par différentes approches et pouvant s'appliquer sur des données cliniques aussi bien que synthétiques
- La visualisation des résultats pour leur validation sous forme de cartographies, de répartitions statistiques, de graphiques temporels ou de digrammes de Bland Altman.

La description de ce pipeline réunissant l'usage et la documentation fonctionnelle est développée dans l'annexe A3 de ce manuscrit.

Cette étude a permis d'évaluer les performances de mesure de l'approche Bayésienne et du modèle de Fermi en termes de précision, de répétabilité, d'indépendance à l'arrivée de l'agent de contraste. Ces performances ont pu être testées sur des données *in silico* dont les paramètres de mesure étaient connus, ainsi que sur les données cliniques. Nous nous sommes aussi intéressés aux capacités des méthodes à distinguer des régions normales par rapport à celles anormales. L'approche Bayésienne s'est révélée appropriée pour la quantification de la perfusion avec une grande robustesse au bruit, et en particulier au temps d'arrivée du bolus d'indicateur dans la zone étudiée. Fermi a révélé une meilleure répétabilité, de mesure que l'approche Bayésienne mais est pénalisée par sa sensibilité au délai d'arrivée du bolus, ce qui n'est pas le cas de l'approche Bayésienne. L'approche Bayésienne apporte en supplément des informations intéressantes telles que la fonction de densité de probabilité de la mesure et l'incertitude sur la fonction résidu. Ces fonctions apportent une information sur la fiabilité de la mesure effectuée notamment en observant la répartition de la fonction de densité de probabilité de la mesure.

L'utilisation de cartographies d'estimation de MBF à partir d'images sous stress obtenues avec l'approche Bayésienne pourraient être d'un intérêt clinique crucial puisque de nombreuses études ont démontré les performances de diagnostic à partir des cartographies de CFR.

Si cette étude a permis l'évaluation de ces deux méthodes à partir d'un fantôme basé sur un modèle utilisé pour la perfusion, seuls les paramètres de flux sanguin et de volume plasmatique étaient variables. Le produit de perméabilité surface et le volume extracellulaire ont été paramétrés à des valeurs physiologiques fixes afin de limiter la complexité de l'étude. Il serait pourtant intéressant d'explorer un plus grand ensemble de combinaisons pour l'évaluation des méthodes. Il faudrait en particulier s'intéresser à l'homogénéité de la précision des mesures dans cet ensemble de combinaison. Cela impliquerait toutefois de s'intéresser aussi à la pertinence de certaines combinaisons. Cette question est en fait déjà intéressante à ce stade de maturité de l'environnement d'évaluation. Peut-on avec certitude avancer que l'ensemble des combinaisons soient physiologiquement acceptables ? Cette question nous a déjà poussé à contraindre la structure du fantôme de telle manière qu'un flux sanguin faible ne puisse être combiné avec un volume plasmatique élevé. En effet ceci serait contraire aux mécanismes physiologiques.

Il serait peut-être aussi intéressant d'intégrer d'autres modèles pour la génération des courbes synthétiques afin de pouvoir comparer les résultats de mesures obtenus pour une même méthode de quantification, mais avec des fantômes issus de modèles différents.

Chapitre 5 – Segmentation automatique des lésions ischémiques myocardiques basée sur des séries d’images de perfusion

Nous avons vu dans ce qui précède que certaines méthodes de quantification, et en particulier les approches numériques étaient sensibles au bruit. En effet, un rapport contraste à bruit (RCB) trop faible peut introduire des biais de mesure importants lors de l’étape de quantification. Or ce sont précisément dans les zones hypoperfusées que le RCB est le plus faible puisque par sa définition, si le bruit reste à priori constant, le pic de rehaussement est plus faible que dans les régions saines. De même, lors des étapes de correction des inhomogénéités d’antennes et de conversion de signal en concentration locale en indicateur, le bruit [80] et les artefacts [30] potentiellement présents dans les images impose l’usage de techniques de corrections afin d’éviter l’introduction d’erreurs. A l’échelle d’observation du voxel, la validation de la mesure à chaque étape devient aussi difficile du fait de la quantité de données à traiter. Il est évidemment impossible de vérifier manuellement la cohérence des traitements pour chaque voxel.

Pour répondre à ces problématiques, des stratégies de regroupement des voxels spatialement liés ont été développées. La plus répandue, est la méthode de segmentation bullseye, recommandée par l’Americian Heart Association (AHA) [21] qui segmente le muscle cardiaque du ventricule gauche en 17 segments anatomiques répartis sur les coupes en petit axe : basale, médiane et apicale. Si l’utilisation de ce modèle est simple et rapide pour localiser l’emplacement des régions ischémiques, il ne tient en revanche pas compte de la forme des lésions. Cette segmentation grossière ne peut donc pas être utilisée dans un contexte de quantification du fait de son incapacité à distinguer les voxels sains de ceux ischémiques. Une seconde approche triviale est de délimiter manuellement les contours de la lésion, permettant ainsi une discrimination des voxels sains. Cependant, elle exige l’intervention longue et fastidieuse d’un utilisateur expérimenté, et est soumise à la subjectivité de l’opérateur. Plusieurs approches de segmentation automatiques [121,122] ont

déjà été proposées. Toutefois ces techniques se basent sur la similarité des indexes de perfusion quantitatifs, imposant donc une mesure préalable du MBF.

La méthode de segmentation présentée dans l'article suivant, repose sur les caractéristiques spatiotemporelles des courbes de rehaussement à l'échelle du voxel. Une segmentation basée sur les caractéristiques des courbes temporelles de rehaussement en utilisant la méthode des k-moyennes est appliquée dans un premier temps. Les résultats issus de cette première segmentation sont ensuite ajustés par une seconde approche de croissance de région tenant compte de l'homogénéité des courbes temporelles d'intensité. Cette approche a été testée sur un ensemble 30 sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire. Dans tous les cas, la lésion a été détectée, et la variabilité de mesure de MBF a présenté une variabilité plus faible qu'avec les approches de segmentation AHA et manuelles effectuées par deux opérateurs différents. A noter enfin que suite à une erreur de l'éditeur, la figure 5 est erronée dans l'article. Le corrigendum qui suit l'article présente cette figure.



Automatic myocardial ischemic lesion detection on magnetic resonance perfusion weighted imaging prior perfusion quantification: A pre-modeling strategy

Clément Daviller^{a,1}, Thomas Grenier^a, Hélène Ratiney^a, Michaël Sdika^a, Pierre Croisille^{b,c}, Magalie Viallon^{b,c,*}

^a Univ. Lyon, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UJM-Saint Etienne, CNRS, Inserm, CREATIS UMR 5520, U1206, F-69621, Villeurbanne, France

^b Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, INSA, CNRS UMR 5520, INSERM U1206, CREATIS, F-42023, Saint-Etienne, France

^c Radiology Dept. CHU de Saint Etienne, Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, F-42023, Saint-Etienne, France



ARTICLE INFO

Keywords:

CMR
Spatio temporal region growing
Segmentation
Microcirculation
Myocardial perfusion
MR Cardiac Imaging
Heart diseases
Ischemic lesion

ABSTRACT

Even if cardiovascular magnetic resonance (CMR) perfusion imaging has proven its relevance for visual detection of ischemia, myocardial blood flow (MBF) quantification at the voxel observation scale remains challenging. Integration of an automated segmentation step, prior to perfusion index estimation, might be a significant reconstruction component that could allow sustainable assumptions and constraint enlargement prior to advanced modeling. Current clustering techniques, such as bullseye representation or manual delineation, are not designed to discriminate voxels belonging to the lesion from healthy areas. Hence, the resulting average time–intensity curve, which is assumed to represent the dynamic contrast enhancement inside of a lesion, might be contaminated by voxels with perfectly healthy microcirculation.

This study introduces a hierarchical lesion segmentation approach based on time–intensity curve features that considers the spatial particularities of CMR myocardial perfusion. A first k-means clustering approach enables this method to perform coarse clustering, which is refined by a novel spatiotemporal region-growing (STRG) segmentation, thus ensuring spatial and time–intensity curve homogeneity.

Over a cohort of 30 patients, myocardial blood flow (MBF) measured in voxels of lesion regions detected with STRG was significantly lower than in regions drawn manually (mean difference = 0.14, 95% CI [0.07, 0.2]) and defined with the bullseye template (mean difference = 0.25, 95% CI [0.17, 0.36]). Over the 90 analyzed slices, the median Dice score calculated against the ground truth ranged between 0.62 and 0.67, the inclusion coefficients ranged between 0.62 and 0.76 and the centroid distances ranged between 0.97 and 3.88 mm. Therefore, though these metrics highlight spatial differences, they could not be used as an index to evaluate the accuracy and performance of the method, which can only be attested by the variability of the MBF clinical index.

1. Introduction

MR contrast-enhanced myocardial perfusion imaging (ceMPI) can supply insight into microcirculation in myocardial tissue [1]. In coronary artery disease (CAD), this method offers crucial information on the impact of vessel lesions with flow reduction. ceMPI also allows myocardial blood flow assessment, topics that are of major interest in CAD lesion detection and clinical decisions. Numerous studies have further demonstrated the ability to quantify myocardial perfusion from MR perfusion-weighted (PW) image series [2,3].

However, although quantitative perfusion indexes such as

myocardial blood flow (MBF) have proven their usefulness for diagnosis [4,5], they remain rare in clinical use. Among the obstacles that must be overcome are (i) the complexity of the protocol from PW image acquisition to quantification, (ii) the wide variability between results produced by the approaches, (iii) the large amount of data that must be processed, and (iv) the numerous assumptions that must be met to reduce the number of solutions because deconvolution is an ill-posed inverse problem.

Quantitative measurement approaches are usually divided into two categories: model independent and parametric approaches. Model-independent approaches assume the myocardial circulation system is

* Corresponding author.

E-mail address: magalie.viallon@creatis.insa-lyon.fr (M. Viallon).

¹ 3, rue Victor Grignard, 69616, Villeurbanne Cedex, France.

linear and shift invariant (LSI) [2]. These approaches are often preferred but are noise sensitive because the introduction of small input errors might result in large measurement bias [6]. Large measurement biases particularly occur in regions with perfusion defects where the contrast-to-noise ratio (CNR) is poor due to low signal enhancement of the time-intensity curves. In contrast, model-dependent approaches rely on parametric determination of the residue function $R(t)$ and are constructed with various levels of complexity [7]. Despite their theoretical accuracy, numerous assumptions must be satisfied prior to measurement that are often not sustainable and cannot be made at the voxel level in a reasonable amount of time.

For these reasons, observation at a higher scale than the voxel is often preferred. Among the alternative methods are manual segmentation of lesions or the use of the American Heart Association (AHA) bullseye template, in which the myocardium regions are assigned to 17 predetermined anatomical segments [8]. Manual segmentation requires that the boundary lesion delineation be left to the clinician, which is time-consuming and subjective due to operator dependence. If the AHA bullseye template method is rapid and sufficient in the supply of a semiquantitative coarse overview of the lesion extent in clinical summary reports, it is actually not an acceptable template for quantification. Indeed, the AHA theoretical anatomical boundaries rarely match the individual lesion shapes. This approximation can lead to a nearly systematic over- or underestimation bias of the perfusion index, measurements depending on the perfusion level of the contaminating tissue.

Recently, promising segmentation methods [9,10] have been proposed that locally cluster the voxels based on quantitative perfusion index similarity. However, even if these techniques supply segmentation that considers the shape of the suffering territory, the segmentation is conducted after the quantification.

In this work, we propose a new segmentation method based on spatiotemporal region growing which clusters the neighboring myocardium voxels with similar tissue characteristics. This approach is based on temporal signal behavior that is wisely conditioned by lesion-specific features. Therefore, a first contribution is the extraction of the classically used lesion-specific features in a more robust way.

The performance of our unsupervised boundary lesion delineation was evaluated by i) comparing the MBF values calculated in the obtained classified regions against these extracted from expert segmentation, over a cohort of 30 subjects referred for known or suspected CAD for a perfusion CMR with pharmacological stress in clinical settings and ii) comparing the ROIs obtained by our unsupervised technique and ROIs defined by expert segmentation by calculating the Dice score inclusion coefficient and the centroid distance.

2. Materials and methods

2.1. Study population and MR acquisition

We recruited thirty patients referred for known or suspected CAD with perfusion CMR. The study was performed with the approval of the Institutional Review Board (IRBN 052019/CHUSTE), and written informed consent was obtained from all subjects. We excluded patients if they had metallic implants or implanted cardiac devices incompatible with CMR, a glomerular filtration rate ≤ 30 ml/min, a high degree of atrioventricular (AV) blocks, severe chronic obstructive pulmonary disease, or claustrophobia. Patients were asked to abstain from caffeine-containing products for ≥ 12 h prior to CMR examination.

Perfusion imaging was performed using a dual-acquisition approach as described by Gatehouse et al. [11], on a 3 T MAGNETOM PRISMA scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) with an 18-element surface coil. A standard protocol was used with cardiac localization, steady-state free-precession cine images acquired to cover the heart from base to apex. Contrast-enhanced inversion-recovery images were acquired 10 min after injection. Vasodilation was obtained with a 0.4 ml bolus injection of Regadenoson (Rapiscan, GEMS) 1 min before

imaging. Perfusion acquisition was subsequently performed at 3 to 5 short-axis locations at every heart beat with a bolus injection (6 ml/s) of gadoterate meglumine (0.2 mmol/kg) (Dotarem, France). We used the first 10 interbeat RR intervals for precontrast baseline signal measurement, and the data were acquired in free-breathing mode 60 to 110 heartbeats (~ 60 – 70 s). Two types of images were acquired at every heart beat: i) a saturation recovery (SR)-prepared sequence with low resolution and a short-recovery-time (LR-SRT) image to avoid saturation of the LV-blood pool signal, and ii) SR-prepared with fine resolution and long-recovery-time (FR-LRT) images for 3 to 5 slices that could fit into the RR interval. The LR-SRT image series was used in arterial input function AIF estimation, and the FR-LRT series were used in perfusion analysis. The sequence acquired the first 3 proton density (PD)-weighted scans planned for signal spatial normalization (flip angle 5°) before imaging of the T1-weighted frames. T1 weighting was obtained with a nonselective SR pulse train followed by a saturation recovery time, defined as the duration between the end of the saturation pulse and the beginning of k-space acquisition. The acquisition kernel was a 2D single-shot turbo-Flash sequence. The FR-LRT main acquisition parameters were assigned as follows: spatial resolution = 1.98×1.98 mm², long saturation-recovery time = 43 ms, flip angle $\alpha = 10^\circ$, TR = 2 ms, echo time TE = 0.95 ms, parallel acquisition (TPAT) mode using generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA) with acceleration factor = 3, and linear k-space reordering. The LR-SRT images main MR parameters were: spatial resolution = 5.94×5.94 mm², flip angle $\alpha = 8^\circ$, repetition time TR = 1.3 ms, echo time TE = 0.74 ms, short saturation recovery time = 5 ms, centric k-space reordering. For both acquisitions, slice thickness = 8 mm, FOV = 380×380 mm².

2.2. Data analysis

This section details the proposed data processing, which is summarized in Fig. 1. In the following, we denote an image series as the time-intensity curves $c_i(t)$ of each voxel v_i .

Step 1 Preprocessing of MOCO, normalization and manual myocardial segmentation

First, all MR images (LR-SRT and FR-LRT) were normalized and motion corrected by the non-rigid Siemens MOCO algorithm [12], as reported in Fig. 1. For each slice level, LV myocardium segmentation was manually performed by drawing the endo- and epicardial contours on the temporal-maximal-intensity-projection (tMIP) image [10,13]. This image was enhanced with an emphasis filter to sharpen the myocardium borders. This image clearly delineated the endo- and epicardial contours, especially by highlighting the left and right ventricle cavities, as well as the LV lateral portion of the myocardial wall. We applied the same myocardium segmentation template for all analyses.

Step 2 Estimating AIF to improve feature extraction

Most of the approaches that address myocardial lesion segmentation [14] or analysis are based on the features extracted from FR-LRT: peak value, time to peak, maximum upslope, area under the curve, contrast agent bolus arrival delay, etc. These features might not be robustly extracted from the image series because artifacts, noise, movement correction errors or normalization bias can occur in a clinical acquisition context. Therefore, we attempted to improve the feature extraction using assumptions based on AIF knowledge.

We first estimated the AIF from the LR-SRT images to avoid signal distortions. On these images, the blood pool was detected first. From this detection, the curve with the maximum peak intensity value $C_{\max}(t)$ served as a reference to aggregate other voxels, with $c_i(t)$ reaching 80% of this maximum value (see appendix A1). Finally, all of the curves were averaged to compute the mean AIF time-intensity curve $S_a(t)$.

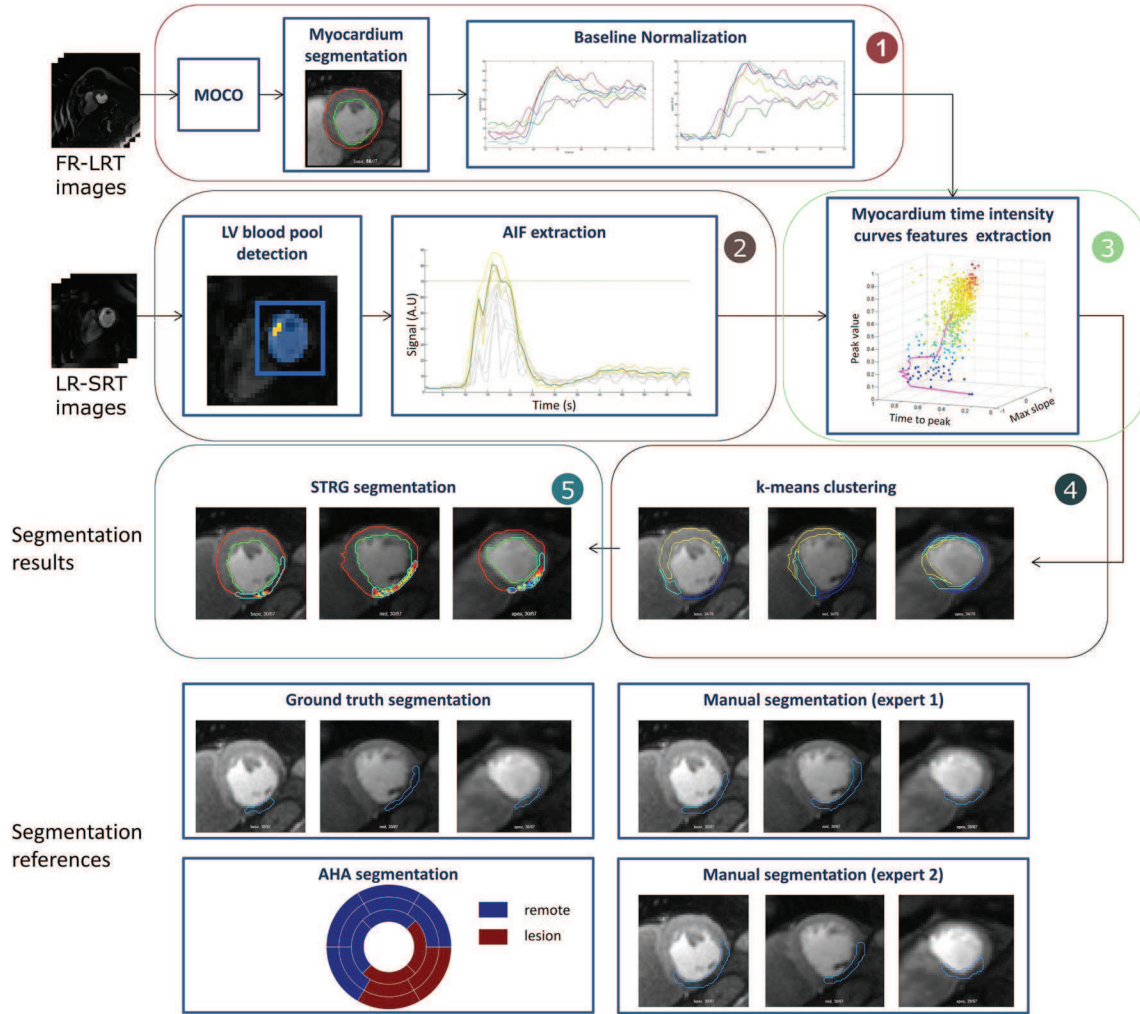


Fig. 1. Global overview of the proposed pipeline for the myocardium segmentation process. Inputs of the pipeline are the low-resolution short-recovery-time (LR-SRT) and fine resolution long-recovery-time (FR-LRT) image series. The steps described in the materials and methods are numbered here by the bullet points from 1 to 5. Both series types are processed independently (step 1 and 2) to extract myocardium time intensity curve features (step 3). These features are exploited to process the segmentation approach composed of a first coarse k-means clustering (step 4), allowing myocardium lesion location. It is followed by spatio temporal region-growing (STRG) segmentation refinement giving a precise contour of the lesion (step 5). The results are finally compared to reference segmentations performed by two experts. The ground-truth segmentation is the result of their consensus of what they considered as definite ischemic lesion.

Subsequently, we extracted the following features from $S_a(t)$:

- peak value P_a , as the maximum value reached by $S_a(t)$
- peak date t_{Pa} , as the time required for S_a to reach P_a
- foot t_{Fa} , as the time required for S_a to reach 5% of P_a before reaching P_a
- AIF first pass end date t_{Ea} , as the minimum signal intensity value reached by S_a after t_{Pa} and before the recirculation peak.

Step 3 Robust tissue features extraction for improved segmentation

As described in step 2, robust segmentation relies on features that are wisely extracted from the myocardium tissue time-intensity curves $S_m(t)$. Indeed, the robustness and accuracy of the segmentation method described in this article rely on these features. A high contrast-to-noise ratio (CNR) of $S_a(t)$ makes AIF features extraction easy. However, myocardium time-intensity curves $S_m(t)$ with lower CNR and more exposure to artifacts require more complex processing to yield accurate feature extraction. In the following section, we propose a new lesion specific feature extraction method that is more robust to artifacts. We combine the prior knowledge of the $S_a(t)$ features with two assumptions. First, the studied system is causal. As a consequence, myocardium signal enhancement cannot start before t_{Fa} . Second, we consider that

the $S_m(t)$ peak value cannot occur after the end of the AIF first pass. These latter values are set as hierarchical constraints for search of $S_m(t)$ features of voxels present in the myocardium region (manually delineated) extracted from the FR-LRT images in manner similar to AIF estimation:

- The peak value P_m in the tissue is calculated as the maximum value of $S_m(t)$ with t ranging from the AIF foot and the end of the AIF first pass (equation (1))

$$P_m = \max_{t \in [t_{Fa}; t_{Ea}]} (S_m(t)) \quad (1)$$

- The peak date t_{Pm} is the time required for $S_m(t)$ to reach P_m
- The area under the curve AUC is calculated as the sum of the $S_m(t)$ values (equation (2))

$$AUC = \sum_{t=0}^{t_{Pm}} |S_m(t)| \quad (2)$$

- The $S_m(t)$ foot t_{Fm} is calculated in the same way as t_{Fa}
- The bolus arrival delay Δt_{Fm} is calculated as the time difference

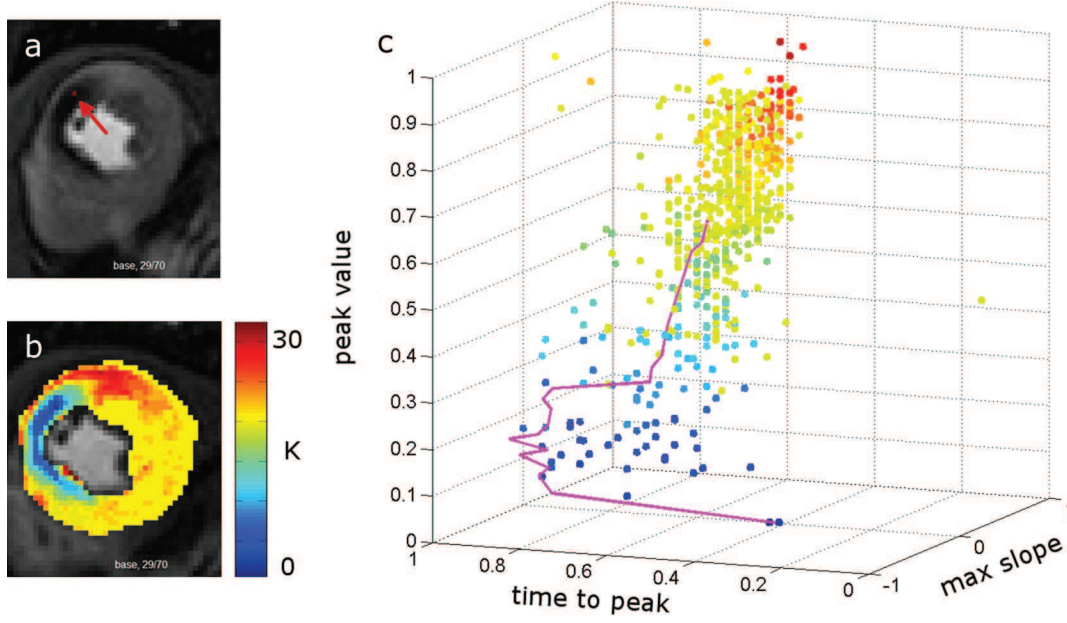


Fig. 2. Extraction of myocardium voxels' time-intensity curve features (peak value, time to peak and maximum slope). The extraction starts from the voxel seed (red voxel in a.) with the lowest area under the curve and considered the center of the lesion. The seed is iteratively expanded to its neighbors, according to equation (9). At each iteration, the tolerance threshold K is incremented until covering the entire myocardium. The map on (b) represents the minimum value of K required to include a voxel in the region. (c) Time-intensity curve features of each voxel are displayed in the 3D feature space. Color map of the points is identical to (b). The magenta curve in (c) represents the region-growing scheme of the average time-intensity curve feature evolution of the growing region as a function of the iteration.

between t_{Fa} and t_{Fm} (equation (3))

$$\Delta t_{Fm} = t_{Fm} - t_{Fa} \quad (3)$$

- The maximum upslope is calculated as the maximum intensity difference in a time interval Δt between two consecutive acquisitions in the time range from t_{Fm} to t_{Pm} (equation (4))

$$\delta_{max} = \max_{t \in [t_{Fm}; t_{Pm}]} (S_m(t + \Delta t) - S_m(t)) \quad (4)$$

- The time to peak Δt_{max} is the time difference between t_{Fm} and t_{Pm} (equation (5))

$$\Delta t_{max} = t_{Pm} - t_{Fm} \quad (5)$$

This hierarchical approach avoids feature computation errors due to noise and variability of the time-intensity curve shapes and supplies robust material for the following lesion detection step. In the following segmentation approach, the 4 features P_m , δ_{max} , AUC and Δt_{max} are used.

Fig. 2 presents a 3-dimensional space representation of the features extracted from the time-intensity curves in the PW images acquired on a patient suffering from a severe stenosis. The three dimensions are the usual perfusion semi quantitative parameters: maximum slope δ_{max} , peak value P_m and time to peak Δt_{max} . This plot gives a simple visualization of the differences between the time-intensity curve features from the affected regions and from remote tissue.

Step 4 Segmentation based on K-means clustering

From the features P_m , δ_{max} , AUC and Δt_{max} extracted from the voxels in the myocardial region and for each slice, a first coarse clustering pass was applied using the k-means [15] algorithm. The choice of k-means was motivated by the fact that only one parameter is needed by this simple and well used method for segmentation problems. The principle of this unsupervised approach is briefly reviewed.

The aim is to cluster the myocardium voxels v_i into a defined number of clusters k . Each voxel v_i is associated with a vector of feature

values φ_i . k-means clustering consists of minimizing the vector distance of voxels within a cluster by iteratively moving μ_j (equation (6)):

$$\min \sum_{j=1}^k \sum_{\varphi_i \in C_j} \varphi_i - \mu_j^2 \quad (6)$$

where j is the cluster index, i is the voxel vector index number, φ_i and μ_j are respectively the feature vectors $[P_m, \delta_{max}, AUC, \Delta t_{max}]$ of voxel i and cluster centroid j , and C_j is the set of voxels associated with cluster j (a voxel φ_i is associated with its closer C_j according to the Euclidean distance).

This minimization is performed by k-means based on the algorithm proposed by Arthur and Vassilvitskii [16], which improves the running time and the overall quality of the final solution.

Based on physiological considerations, the number of clusters k was set to 3, assuming that a gradient exists in the voxel features from the healthy tissue areas to the affected tissue areas. The third cluster gathers voxels with maximal time-intensity curve features, and the second gathers voxels with gradual time-intensity curve enhancement. The first cluster is composed of voxels with the poorest enhancement features.

Voxels v_i belonging to the first cluster C_1 (i.e., the voxels cluster with the lower average time-intensity curve sum) are considered abnormal perfusion areas and are reported in a 2-dimensional mask R . This mask R is finally set as an input of a connected component analysis to identify possible multiple lesion regions labeled R_n in the myocardium, where all 8-connexity connected voxels v_i reported in R are labeled with an identical value. This rule can be described by equation (7):

$$R = C_1 = \bigcup_n R_n \quad (7)$$

Step 5 Myocardial lesion segmentation refinement using spatio-temporal region growing (STRG)

This step details our major methodological contribution: the STRG algorithm is applied on each labeled region R_n outputted by the k-means clustering described in step 4. The principle of this approach is to expand a seed defined as the voxel with the lowest time-intensity curve sum, as defined by equation (8):

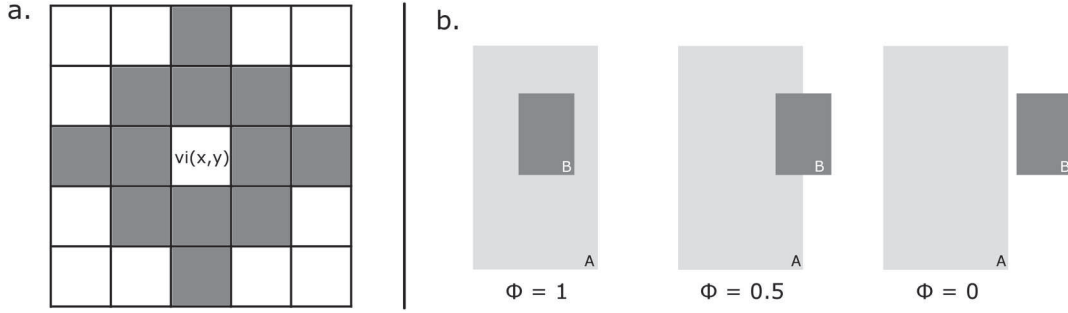


Figure 3. (a) 12-connected neighboring pattern and (b) Principle of inclusion coefficient of set B in A with 3 examples. (Left) B is totally included in A ($\Phi = 1$), (center) exactly half of set B is out of A ($\Phi = 0.5$), and (right) B is completely out of A ($\Phi = 0$).

$$v_{seed, n} = \arg \min_{v \in R_n} \sum_{t=0}^T C_v(t) \quad (8)$$

where n is the index of the labeled region R_n , and T is the last acquisition of the time series.

The region R_n is expanded on its 12 connected neighbors (Fig. 3-a) belonging to R_n , and matching the condition set by equation (9):

$$C_i(t) - C_{seed, R_n}(t)_{\infty} \leq K, \text{ with } i \text{ such as } v_i \in N_{12}(R_n) \quad (9)$$

We note that each v_i is the time-intensity curve $C_i(t)$ and that $\|\cdot\|_{\infty}$ represents the infinity norm, meaning that we retain the maximum difference between $C_i(t)$ and $C_{seed, R_n}(t)$. In other words, at each acquisition the intensity difference between the current analyzed voxel v_i and the seed must be lower than a tolerance threshold K .

STRG is repeated by incrementing the value of K , starting from $K = 1$. At each iteration, the average time-intensity curve $S_{avg}^K(t)$ of the region R_i^K found by STRG and its feature vector $F_{avg}^K = [P_m, \delta_{max}, AUC, \Delta t_{max}]$ are calculated. This algorithm is iterated until it reaches the feature consistency condition as defined in the following:

This algorithm was applied by varying the feature consistency coefficient λ from 0.1 to 0.7 with an incremental value of 0.1. The results were compared with the medical expert segmentation ground-truth masks G considered as a reference by calculating the Dice scores D [17] to determine the optimal value for λ^* . λ^* was defined as the lower λ value that gave the higher Dice score (equation (10)) average over the basal, mid-cavity and apical slices.

$$\lambda^* = \arg \max_{\lambda} (Dice(M_{\lambda}, G)) \quad (10)$$

where M_{λ} is the segmentation mask processed by automated segmentation. The Dice score is an efficient index that compares the similarity of two segmentations: the proposed segmentation mask M and the ground truth mask G . If the masks perfectly overlap, the Dice score is equal to 1. If masks share no pixels in common, the score is 0. The Dice score is computed as follow (equation (11)):

$$Dice(M_{\lambda}, G) = \frac{2 \cdot (M_{\lambda} \cap G)}{M_{\lambda} + G} \quad (11)$$

where $|\cdot|$ means the cardinality of the set and \cap is the intersection of the

Lesion segmentation refinement:

Input: R_i input (coarse) segmentation from k-means

λ : consistency coefficient

Outputs: K^* : the optimal tolerance threshold,

M_{λ} : the refined segmentation of R_i

beginning

$K \leftarrow 0$

do

$K \leftarrow K + 1$

$R_i^K \leftarrow \text{STRG}(R_i, K)$

$S_{avg}^K(t) \leftarrow \text{mean of } C_i(t) \text{ of } v_i \in R_i^K$

$F_{avg}^K \leftarrow \text{Compute Features of } S_{avg}^K(t)$

while $\left(\frac{\|F_{avg}^K\| - \|F_{seed}\|}{\|F_{seed}\|} \leq \lambda \right)$ **AND** $(R_i^K < R_n)$

$M_{\lambda} \leftarrow R_i^K$

$K^* \leftarrow K$

End

This finer segmentation M_{λ} supplies spatial consistency and guarantees time-intensity curve similarity in the region outputted by STRG. Indeed, the neighboring voxels included in the lesion mask are associated with a signal for which the degree of characteristic variation is controlled by the λ criterion.

two masks. An inclusion coefficient was also calculated from the results computed with STRG and configured with $\lambda = \lambda^*$. This criterion is based on medical expert segmentation used as a reference and reflects the automated segmentation mask inclusion in the reference. The inclusion coefficient is established by equation (12):

$$\Phi = \frac{M_{\lambda^*} - M_{\lambda^*} \setminus G}{M_{\lambda^*}} \quad (12)$$

This coefficient calculates the ratio between the surface of M_{λ^*} overlapping with G over the surface of M_{λ^*} . Hence, if M_{λ^*} is completely included in G, then the resulting inclusion criterion is $\Phi = 1$. The score decreases as the surface of M_{λ^*} deviates from mask G until it reaches $\Phi = 0$, when both masks have no common voxels. The principle of this index is represented in Fig. 3-b.

We finally assessed the lesion detection accuracy from the centroid distance. This metric evaluates the distance between the lesion centroids detected by STRG and the ground truth segmentations. The centroid C of a lesion region was computed from equation (13):

$$C = \left(\frac{M_{10}}{M_{00}}, \frac{M_{01}}{M_{00}} \right) \quad (13)$$

where M_{00} , M_{10} , and M_{01} , represent respectively the area, the horizontal moment, and the vertical moment, calculated with equation (14):

$$M_{ij} = \sum_{x=1}^w \sum_{y=1}^H x^i y^j R(x, y) \quad (14)$$

The distance D between two centroids C_1 and C_2 was then calculated as the Euclidian distance (equation (15)).

$$D = \sqrt{(x_{c2} - x_{c1})^2 + (y_{c2} - y_{c1})^2} \quad (15)$$

2.3. Manual segmentation

Ischemic lesion segmentation was conducted blindly, randomly and independently on a dedicated postprocessing workstation by two level-3 CMR-experienced observers who were unaware of the clinical and angiographic data. The observers were asked to delineate what they would consider the definite ischemic lesion and the remote normal region. They were only allowed to use the original DICOM images for analysis, and lesion segmentation was performed on the frame that was considered the most representative.

2.4. Ground-truth segmentation

Both experts were asked to reach a consensus on the definite ischemic lesion with all available clinical and angiographic data made available to them. They were also allowed to use an interactive spatiotemporal clustering mapping tool to refine their decision based on all spatiotemporal available data. The algorithm of this semi-automated segmentation tool is quite similar to STRG because it allows the user to select a voxel as a seed that is iteratively expanded on its neighbors by matching the condition set by equation (9). In our case, the value of the tolerance threshold was manually set by the user. This final ground-truth segmentation (also known as G) mask set was defined as the reference for subsequent comparisons.

2.5. Statistical analysis

Data were screened for normality using the Shapiro-Wilk test, and were accordingly reported as the mean \pm standard deviation (SD) or median and 95% confidence interval [95% CI]. Using two-way mixed ANOVA modeling, the MBF values were compared among segmentation methods (within-subject factor), with assessment of the main effect and potential interaction of the slice level or type of disease (CAD or microvascular disease) (between-subject factors). Box's conservation correction factor was applied to account for sphericity violation. Posthoc pairwise comparisons were performed when applicable using Bonferroni adjustments.

Statistical analysis was performed using Medcalc 18.2.1 (Ostend,

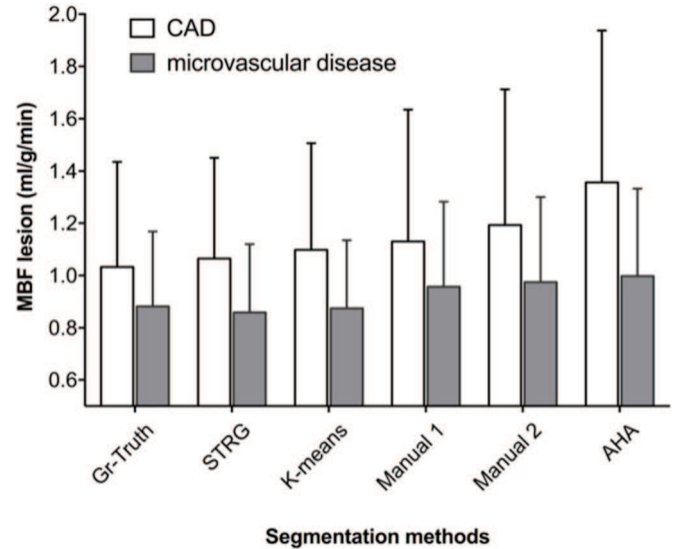


Fig. 4. Average MBF measurements calculated at voxel observation scales in lesions regions detected by ground-truth segmentation defined by a consensus between two medical experts (Gr-Truth), STRG and prior coarse segmentation (STRG and K-means, respectively), manual segmentations performed by the two experts (Manual 1 and Manual 2), and AHA bullseye segmentation (AHA).

Belgium) and Stata SE 15.1 (Statacorp, College Station, TX, USA). For all analyses, statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

3. Results

Among the 30 included patients, 22 demonstrated focal hypoperfused lesions that were related to macrovascular CAD disease (1-vessel = 9, 2-vessels = 6, 3-vessels = 7), and 8 patients displayed a microvascular diffuse disease (dilated cardiomyopathy = 2, diabetes = 3, hypertrophic cardiomyopathy = 3).

3.1. Comparison of MBF values obtained across segmentation approaches

The MBF values obtained after lesion segmentation with the various approaches are shown in Fig. 4. Overall, although no main effect of slice location ($p = 0.27$) or disease type ($p = 0.19$) was observed, a significant interaction was noted between disease type and method ($F(5; 410) = 3.55$, $p = 0.004$). A statistically significant difference in mean MBF values was found across methods ($F(5; 415) = 31.24$, $p < 0.001$). Pairwise comparisons showed that although only a minimal and non-significant difference was found between the ground-truth reference and STRG (mean difference = 0.02, 95% CI [-0.07, 0.04], $p > 0.9$) or k-means (mean difference = 0.046, 95% CI [-0.1, 0.01], $p = 0.24$), significantly higher mean MBF was observed for both manual segmentation (mean difference = 0.14, 95% CI [0.07, 0.2]) and AHA (mean difference = 0.25, 95% CI [0.17, 0.36]).

In the lesion regions detected by STRG, we calculated the mean and standard deviation of the blood flows of each MBF measured directly at the voxel scale, $\overline{MBF_{vox}}$ and $SD(MBF_{vox})$, respectively. We compared these with the blood-flow MBF_{ROI} measured on the ROI average-time curve. The median values of the differences observed in the base, middle and apex slices were 20%, 8% and 16% respectively. The standard deviation over the time-intensity curve baseline showed reductions of 58%, 48% and 43% when calculated on the ROI average time curve, hence improving significantly the average time-intensity curve CNR.

Overall, although no main effect of slice location ($p = 0.27$) or disease type ($p = 0.19$) was observed, a significant interaction was noted between disease-type and method ($F(5; 410) = 3.55$, $p = 0.004$).

Table 1

Median Dice scores among all patients for the three slice levels calculated between expert segmentation masks and k-means clustering (first column), or STRG segmentation masks with λ coefficient values ranging from 0.1 to 0.7. The best Dice score (green column) was obtained for $\lambda = 0.5$.

	k-means	$\lambda = 0.1$	$\lambda = 0.2$	$\lambda = 0.3$	$\lambda = 0.4$	$\lambda = 0.5$	$\lambda = 0.6$	$\lambda = 0.7$
Base	0.62	0.60	0.58	0.62	0.64	0.62	0.65	0.64
Middle	0.59	0.60	0.61	0.63	0.64	0.63	0.63	0.63
Apex	0.56	0.60	0.60	0.60	0.61	0.66	0.63	0.63
Median	0.59	0.60	0.60	0.62	0.63	0.64	0.64	0.63

Table 2

Median Dice score calculated identically to Table 1, by selecting only the patient sub-population with a focal 1- or 2-vessel disease. The best Dice score (green column) was obtained for $\lambda = 0.6$.

	k-means	$\lambda = 0.1$	$\lambda = 0.2$	$\lambda = 0.3$	$\lambda = 0.4$	$\lambda = 0.5$	$\lambda = 0.6$	$\lambda = 0.7$
Base	0.62	0.60	0.58	0.66	0.62	0.59	0.64	0.63
Mid	0.59	0.58	0.61	0.63	0.64	0.63	0.67	0.63
Apex	0.59	0.65	0.63	0.66	0.66	0.67	0.67	0.67
Median	0.60	0.61	0.61	0.65	0.64	0.63	0.66	0.64

Table 3

Median Dice score calculated identically to Table 1, by selecting only the patient sub-population with diffuse micro-vascular lesions. The best Dice score (green column) was obtained for $\lambda = 0.5$ which was the same as for the complete patient population.

	k-means	$\lambda = 0.1$	$\lambda = 0.2$	$\lambda = 0.3$	$\lambda = 0.4$	$\lambda = 0.5$	$\lambda = 0.6$	$\lambda = 0.7$
Base	0.61	0.61	0.56	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
Mid	0.60	0.65	0.60	0.63	0.63	0.62	0.58	0.62
Apex	0.56	0.60	0.60	0.60	0.61	0.66	0.63	0.63
Median	0.59	0.62	0.59	0.63	0.64	0.65	0.63	0.64

A statistically significant difference in mean MBF values was found across methods ($F(5; 415) = 31.24, p < 0.001$). Pairwise comparisons showed that although only a minimal and nonsignificant difference between the ground-truth reference and STRG (mean difference = 0.02, 95% CI [-0.07, 0.04], $p > 0.9$) or k-means (mean difference = 0.046, 95% CI [-0.1, 0.01], $p = 0.24$) occurred, significantly higher mean MBF was observed for both manual segmentation (mean difference = 0.14, 95% CI [0.07, 0.2]) and AHA (mean difference = 0.25, 95% CI [0.17, 0.36]). Such results suggest that STRG is more efficient over the 3 slice levels (base, middle and apex) than the other tested approaches.

When considering the MBF difference between the lesion and the remote region (delta-MBF) in CAD subjects, significant overall differences were found across methods ($F(4; 4236) = 17.43, p < 0.001$). No difference in delta-MBF was observed between ground-truth and STRG approaches (mean difference = -0.03, 95% CI [-0.103, 0.040], $p > 0.9$). The delta-MBF was significantly underestimated by manual ($m_1 p = 0.004, m_2 p = 0.02$) and AHA approaches ($p < 0.001$).

3.2. Comparison of classifiers using Dice score inclusion coefficient and centroid distance metrics

The median Dice scores calculated for pairs of ground-truth and automatically computed masks M_λ for each value of λ and by slice are listed in Table 1. The first column shows the Dice score reached with the simple k-means preclustering approach masks R. Based on the Dice scores, overall higher patient mask matches were obtained for a coherence coefficient value of $\lambda = 0.5$. Median scores were respectively equal to $D_{\text{base}} = 0.62, D_{\text{middle}} = 0.63$ and $D_{\text{apex}} = 0.66$ for base, middle and apical slices. These scores were higher than those obtained with k-means presegmentation ($D_{\text{base}} = 0.62, D_{\text{middle}} = 0.59$ and $D_{\text{apex}} = 0.56$, respectively) showing that similarity with the ground-truth mask was

better after STRG refinement.

Tables 2 and 3 report the Dice scores obtained on the same population of patients but divided into two categories: those suffering from focal myocardial lesions (22 patients) and those suffering from diffuse ischemic diseases (8 patients). The best Dice score for focal lesions was obtained with a slightly higher λ value than for the diffuse lesions. With respect to the relatively low number of patients included in the study and especially when subdivided into subsets, median calculation was chosen instead of average.

Fig. 5 presents the segmentation results from image series acquired on 6 patients suffering from various ischemic lesions. The plots display the average time-intensity curves of the largest regions identified by the final segmentation. In 3 cases (B1, B2 and F1) out of 6, the masks found by the STRG algorithm were more restrictive than the masks found by k-means presegmentation. In all cases and as expected, the average time-intensity curve of the region outputted by STRG $c_{\text{STRG}}(t)$ presented a greater peak value enhancement and was smoother than that of $c_{\text{seed}}(t)$. When the optimal STRG region M_{λ^*} was more restrictive than the k-means region R, the behavior of the voxels present in R and outside of M_{λ^*} showed important differences (higher peak value, maximum slope and AUC). This result shows the importance of the refinement supplied by the STRG approach to reach an average signal that is as close as possible to the lesion center without contamination by voxels showing intermediate or low perfusion defects. Oscillations in the time-intensity curves displayed in plot F1 and especially F2 reveal motion correction mismatches. Despite these artifacts, segmentation was accurately detected in both cases.

Table 4 indicates the median and interquartile range (IQR) of inclusion coefficients Φ of STRG segmentation masks M_{λ^*} in the ground-truth masks. These values were calculated over all patient cohorts and over the dense and diffuse patient subsets on basal, middle and apical slices. In the complete patient set, the median (IQR) inclusion

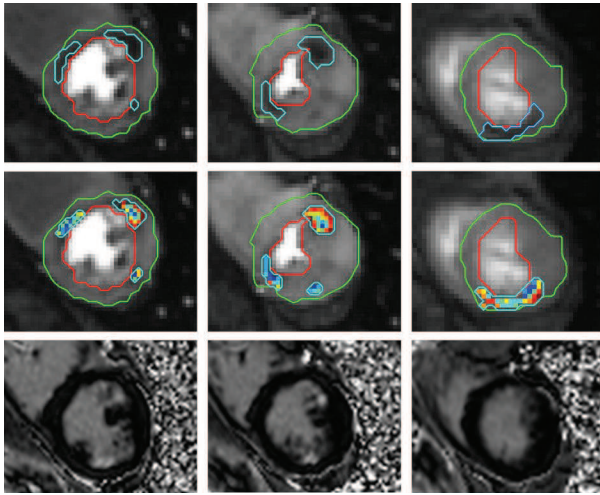


Fig. 5. Segmentation results on mid-ventricular slices acquired in 6 different subjects. Endo and epicardium borders are defined by the red and green contours, respectively. Images on columns A and D expose the manual lesion segmentation. k-means and STRG segmentations are displayed in columns B and E, respectively, with light-blue boundaries and with colored masks. The color map of the STRG mask indicates the threshold value K for which the voxel has been included in the region. The plots in columns C and F show time-intensity curves of: (purple) normal voxels; (light blue) voxels belonging to k-means segmentation and out of the STRG mask (if any); (orange) the STRG mask average; and (dark blue) the STRG seed voxel. Purple arrows indicate the spatial position of the voxel from which was extracted normal signal.

Table 4

Median and interquartile range inclusion coefficients of automated STRG segmentation against expert segmentation, calculated over the entire patient population, focal lesion subset, and diffuse lesion subset. The coefficient was calculated over basal, middle and apical slices.

	Base		Middle		Apex	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
All patients ($\lambda = 0.5$)	0.68	0.30	0.62	0.27	0.75	0.30
focal lesions ($\lambda = 0.6$)	0.63	0.30	0.62	0.28	0.74	0.34
Diffuse lesions ($\lambda = 0.5$)	0.73	0.23	0.69	0.21	0.76	0.19

coefficients Φ were equal to $\Phi_{\text{base}} = 0.68$ (0.30), $\Phi_{\text{middle}} = 0.62$ (0.27) and $\Phi_{\text{apex}} = 0.75$ (0.30). In comparison, the median (IQR) inclusion coefficients of the k-means segmentation masks R in the ground truth mask were $\Phi_{\text{base}} = 0.56$ (0.28), $\Phi_{\text{middle}} = 0.56$ (0.22) and $\Phi_{\text{apex}} = 0.55$ (0.34). This result indicates that in all cases, inclusion was significantly greater with STRG segmentation than with k-means presegmentation. Table 4 also indicates that the inclusion coefficients are greater on diffuse lesions than on focal ones.

Table 5 summarizes the medians and interquartile ranges of Dice scores, inclusion coefficients and centroid distances between ground truth and regions detected by k-means and STRG for the two categories of populations. In all cases, the scores were improved by STRG refinement compared to the respective k-means. While the Dice score gave information on the lesion coverage, the centroid distance informed on the location accuracy of the lesion core. Reduction of this distance with the use of STRG, suggests a closer lesion core location to ground truth as defined by experts.

We calculated the median and IQR of the K^* values used in segmentation over the all-patient set and by disease type as defined above (CAD or diffuse diseases) with their respective λ^* values. These values

Table 5

Median (IQR) Dice scores, inclusion coefficients and centroid distances (in mm), calculated over the two patient sub populations for basal, middle and apical slices.

		Focal 1- or 2-vessel disease		Diffuse micro-vascular disease	
		k-means	STRG ($\lambda = 0.6$)	k-means	STRG ($\lambda = 0.5$)
Dice Score	Base	0.62(0.20)	0.64(0.19)	0.61(0.20)	0.67(0.16)
	Middle	0.59(0.16)	0.67(0.14)	0.60(0.26)	0.62(0.17)
	Apex	0.59(0.21)	0.67(0.21)	0.56(0.18)	0.66(0.17)
Inclusion Coefficient	Base	0.53(0.21)	0.63(0.30)	0.67(0.48)	0.73(0.23)
	Middle	0.56(0.25)	0.62(0.28)	0.57(0.18)	0.69(0.21)
	Apex	0.58(0.37)	0.74(0.34)	0.55(0.15)	0.76(0.19)
Centroid Distance (mm)	Base	3.22(2.80)	2.54(1.38)	2.31(3.45)	1.64(1.44)
	Middle	3.15(2.24)	2.33(2.81)	1.84(1.12)	1.73(0.68)
	Apex	1.67(1.42)	0.97(0.99)	3.88(5.51)	2.93(1.52)

Table 6

Median and interquartile range applied threshold K^* for STRG segmentation over (line 1) the complete patient population with $\lambda = 0.5$, (line 2) the patient population with a focal ischemic lesion and with $\lambda = 0.6$, and (line 3) the patient population with diffuse ischemic lesion $\lambda = 0.5$

	Base		Mid		Apex	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
All patients ($\lambda = 0.5$)	8.50	11.5	7	10.5	10.5	12
Focal lesions ($\lambda = 0.6$)	8	13	7	13	12	11
Diffuse lesions ($\lambda = 0.5$)	10.5	9	11	10	6	14

are reported in Table 6 by slice (base, middle and apex). Minor differences were observed between the optimal thresholds used in the context of either CAD or diffuse disease lesion. Nevertheless, in all cases the coefficient IQR calculations indicated a high variability because they ranged from 10.5 to 12. This observation highlights an important amplitude of the used thresholds over all datasets that was independent of the type of lesion and shows that the use of an adaptive threshold was necessary for robust and accurate segmentation.

3.3. Principle component analysis

Principle component analysis (PCA) was applied by using the time-intensity curve features extracted from the lesion regions obtained by automated segmentations. PCA was performed to determine selected salient features of the perfusion curves within the different types of segmented lesions. The Pareto diagram in Fig. 6 indicates that more than 90% of the information stored in the time-intensity curve features was carried by the first 3 components. For all slices, the first component was essentially based on the peak value and maximum slope, which were highly correlated. The second component was mainly defined by the delay and time-to-peak features. The orthogonality of these features to the maximum slope and peak value suggests independence between the two groups of features. Delay and time to peak were highly correlated in the middle-and apex plot and negatively correlated in the base plot.

The diffuse lesion region signal features appeared to be significantly influenced by the time to peak value and maximum slope feature, especially when examining the apex PCA plot. Focal lesion features were spread over the diagram plot with no significant influence from any feature.

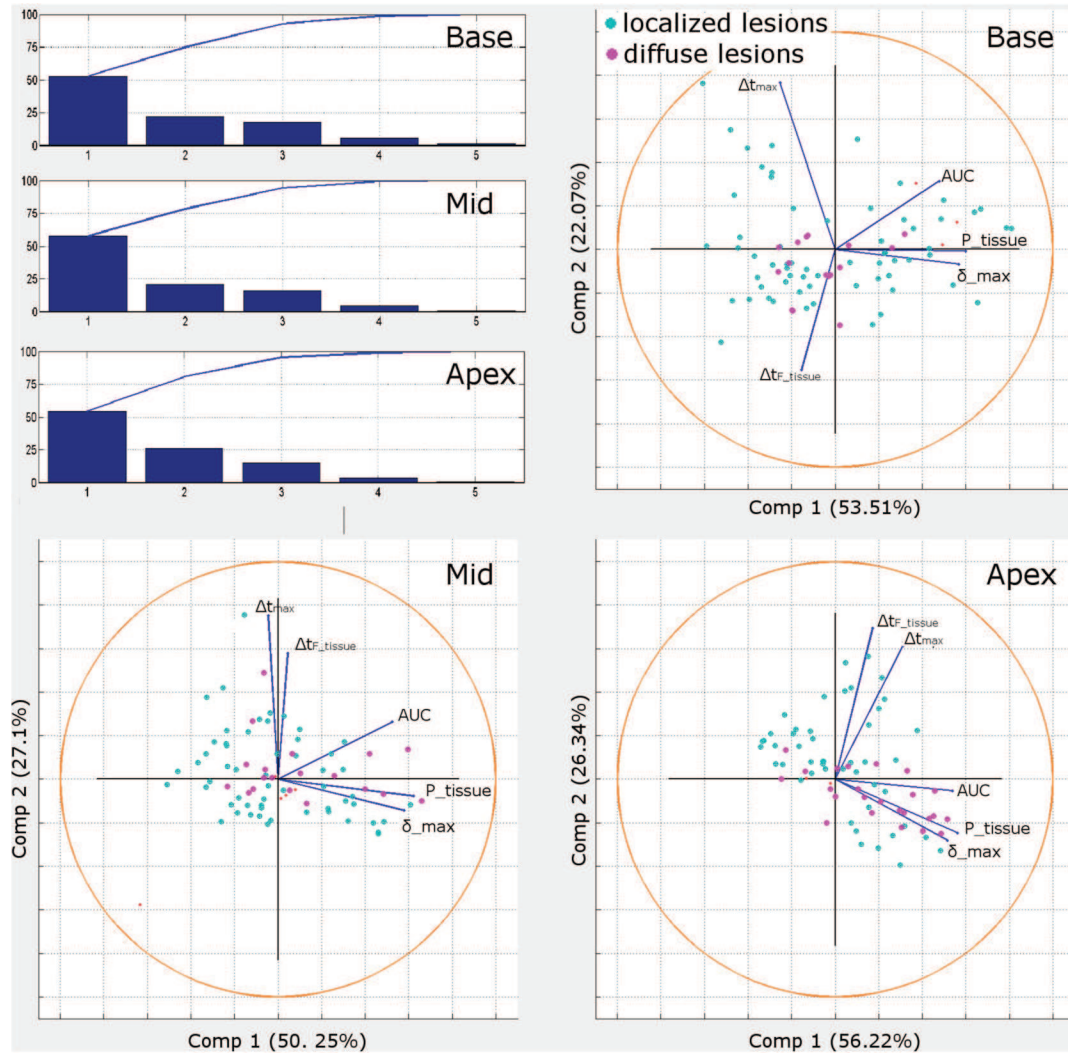


Fig. 6. (top-left) Pareto diagram and principle component analysis plots of average time-intensity curves features in regions automatically segmented by the proposed approach. For ease of visualization, PCA diagrams were plotted over 2 dimensions that already contained more than 75% of the information. Blue points represent focal lesions and magenta diffuse ones.

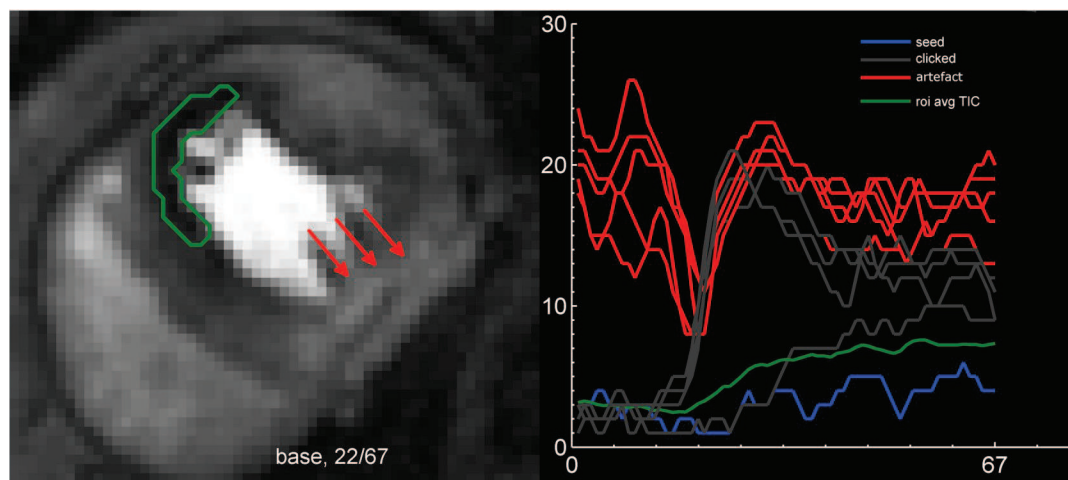


Fig. 7. (left) STRG segmentation result (green) on an image series with aliasing artifact occurring on an inferior segment shown by red arrows; (right) Plots of time-intensity curves of voxels and regions associated with artifact (red), lesion region detected by STRG (green), lesion region's seed (blue), voxels out of lesion region (gray).

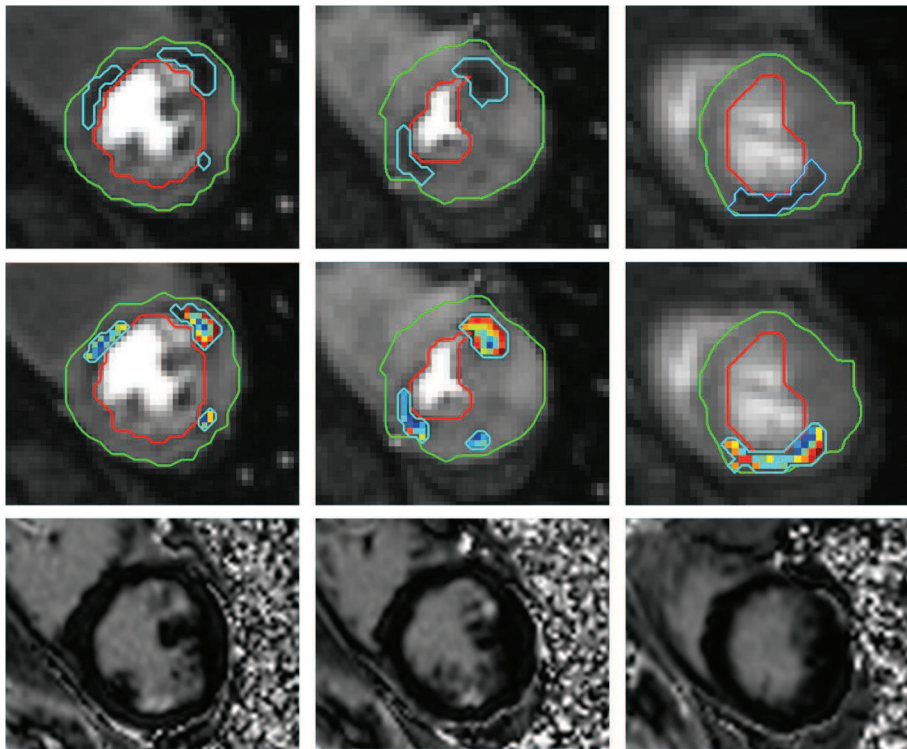


Fig. 8. (top line) Ground-truth segmentation and (middle line) segmentation results on PW-image series at peak enhancement acquired sequentially without delay after the RR wave on a patient with multiple lesions on anterior, septal, and inferolateral segments. Green and red lines indicate the endo and epicardial bounds. k-means (cyan curves) and STRG (color masks) segmentation results totally matched on septal and inferolateral segments. STRG segmentation was slightly more restrictive than k-means on anterior segmentation. (Bottom line) late gadolinium enhancement images acquired on same patient and slices at end-diastole mismatched with perfusion images, indicating pure ischemic lesion without necrosis.

No significant difference between diffuse and focal lesions could be observed. However, it is clear that the diffuse lesion population is more concentrated around the peak value and maximum slope feature vector. This outcome was actually expected because enhancement is more effective in this type of pathology than in focal lesions where the peak value was extremely weak. Hence, the variability could not be determined.

Fig. 7 indicates a lesion detected on a patient slice with a focal lesion and aliasing artifact. The presence of this artifact had no impact on the final segmentation due to the use of 3 clusters at the k-means segmentation step. Indeed, a cluster was “sacrificed” for the artifact, but the lesion cluster was sufficiently robust to allow accurate STRG segmentation.

4. Discussion

This proposed segmentation approach offers a robust, easy, reliable and objective automatic method to detect most representative pixels from ischemic coronary lesions using PW images based on the time-intensity curve shapes and features of voxels belonging to the myocardium. Average MBF values measured in targeted lesion regions are indeed lower and closer to the ones obtained by the expert ground-truth classification and have lower standard deviation in the determined region.

Our hierarchical approach proposes a first rough segmentation based on time-intensity curve feature similarity and refinement by a method that sets spatial and temporal constraints regulated by the time-intensity curve features to exploit the totality of the information given by the PW images, especially in the temporal dimension. Exploitation of the spatial constraint only after the second step (STRG) enable multiple lesion detection when it occurs (Fig. 5[B2-E2], and Fig. 8) since STRG is performed as many times as the number of connected regions detected by k-means clustering.

This method exquisitely considers the high interpatient variability of the signal collected in the images to propose an adaptive method for accurate segmentation. STRG segmentation relies on an automatically set

and appropriate tolerance threshold K , based on the average time-intensity curve coherence. This feature gives the method a wide level of flexibility while making it robust to temporal frame coregistration artifacts (Fig. 5 – plots F1 and F2) and to aliasing artifacts, as shown in Fig. 7.

We observed that measurements of MBF_{vox} , calculated as an average of MBF values from a map region, showed differences from measurements of MBF_{ROI} , as well as difference from blood flow measurement of the average time curve in the same region. This result shows that in a certain number of cases, there is value in clustering before quantification, even with a simple quantification approach, demonstrating the utility of the segmentation approach.

As shown above by the PCA, the focal ischemic lesions’ signal was less homogenous than in the case of diffuse regions, leading to the need for a slightly higher λ value. However, this higher tolerance is compatible with accurate segmentation considering ground-truth comparison because the feature difference between the lesion and healthy tissue is important. In this study, the algorithm was calibrated to obtain the best match between automated and manual segmentations based on the Dice score. Nevertheless, the use of a more restrictive λ -value could guarantee a higher similarity between time-intensity curves and is of interest for analysis of the lesion center because a significant enhancement difference might occur between the time-intensity curves of the seed and final lesion region, as shown in Fig. 5, plot F3.

By showing that lesion feature variability was important, especially for focal lesions, PCA also confirmed that an accurate and robust segmentation cannot only consider one feature, but a combination of features, done in this study.

Nevertheless, this technique presents one limitation. This technique relies on the exploitation of relative differences between time-intensity curve features regardless of any analysis of the meaning of these quantities. As a consequence, this method cannot be considered solely for triage between healthy and CAD patients.

In all contexts, the Dice score reached a modest value although the results met visual agreement. We note that the Dice score, which is a common and frequently used comparison method, is intrinsically not the best approach for evaluating such results. Indeed, if physicians are

trained to detect the culprit sectors with high sensitivity, they never precisely size the ischemic lesions and only the voxels with minimal doubt are conserved for the ground-truth definition. Moreover, although the Dice score is highly dependent on the lesion size, the spatial surface of the smallest lesions can be less than 10 voxels. In this particular case, small variations between detection and ground-truth might lead to important reduction of the score. Therefore, our proposed method could perhaps be considered as more invariant and reliable than subjective manual segmentation.

The Dice score was complemented by inclusion coefficient Φ , and centroid distance. The first showed the segmentation accuracy of STRG with a median ranging between $\Phi = 0.62$ and $\Phi = 0.76$. Hence, a major portion of the STRG segmentation mask M_{λ^*} was similar to the ground-truth mask, but a portion of this latter group was somehow rejected by STRG because the time-intensity curve behavior of this portion of the surface did not match the seed signal under the conditions laid down by the consistency coefficient λ^* . This result suggests that the STRG segmentation was more restrictive than that performed by the clinician in charge of reference segmentation. This restrictive segmentation is nevertheless crucial because the behavior of the average region time-intensity curve must reflect the microcirculation of the segmented region particularly, in the case of the perfusion indexes measurement context in which the quantification approaches are often ill-conditioned problems and rely on assumptions required to isolate a solution. The centroid distance showed the improvement of lesion center location accuracy when STRG was applied compared to k-means. In other words, STRG also modifies the k-means presegmentation to “refocus” the lesion core because STRG can very accurately detect the location of the seed that is the voxel showing the lowest indicator uptake. The lesion region is then built around this seed by aggregating adjacent voxels matching the initial curve behavior. It is therefore not surprising that STRG improves centroid distance score.

Even if these metrics allowed us to highlight spatial differences, only the MBF variability should be considered to evaluate the approach accuracy. The reason is mainly the difficulty of defining a robust and precise delineation of the lesion because the temporal dimension acquired image series makes it difficult to make an incontestable lesion region definition. Indeed, only one frame of the series – often the peak contrast frame – is used, due to the representation limitation, when the perfusion defect information is spread over the entire series.

We also emphasize that this segmentation technique used AIF calculated from LR-SRT images to improve the robustness of the myocardium TIC features in the FR-LRT images. The LR-SRT images are usually exploited, as in this work, for perfusion quantification purposes because they allow avoidance of the signal distortions in the LV blood pool due to important contrast agent concentration [11]. However, the CNR from the LV blood pool signal of the FR-LRT images could be sufficient to perform accurate myocardium $S_c(t)$ feature extraction. Hence, we anticipate no difficulty in adapting the pipeline approach with PW images acquired using other techniques, as long as they supply a sufficient CNR.

This segmentation technique proved its ability to yield robust and accurate lesion segmentation results with the use of only semi-quantitative perfusion parameters. This approach also guarantees time-intensity curve homogeneity by constraining the variation of features by a single coefficient. Moreover, this approach could be combined with prior segmentation via a myocardium segmentation technique. Further work should be performed to tackle this issue by using convolutional neural networks.

The use of complex perfusion models for perfusion indexes quantification is often limited because it requires assumptions that are difficult to make, due to a lack of knowledge of the physiological mechanisms in the lesion, and in particular, at the voxel observation scale level. The average time-intensity curve regions where the homogeneity of microcirculation behavior is guaranteed could offer possibilities for assumptions by analysis of its shape where implementation would be far too long if this analysis would have to be done voxel by voxel. Associated with LSI deconvolution methods, this approach can supply regions with attenuated breathing and heart movement artifacts, and improve CNR in lesion locations where it is particularly low. Hence, the accuracy and robustness of measurements could be improved.

From the perspective of improvements, this study did not exploit the spatial inter-slice lesion detection coherence to enhance the algorithm's robustness. However, this information, which is widely used by clinicians, could be a good indicator to eliminate casual false positive detection. Moreover, according to recent advances in segmentation based on machine learning approaches, the manually performed myocardium segmentation on FR-LRT images should soon be performed automatically with acceptable robustness [18–21], even in ischemic patients.

In conclusion, the approach proposed in this work aimed to aggregate the voxels most likely belonging to ischemic lesions. This classification was compared with the ground truth selection performed by two experts. Our study demonstrated that this approach automatically achieved the closest ground truth clustering of voxels belonging to the lesion, provided that at least one lesion exists, which is the only limitation of the developed solution. To our knowledge, there are no large clinical studies that permit us to clearly understand how MBF values are spread between different patient groups clustered by their pathologies. We could legitimately consider that a large-scale descriptive statistic could be used to characterize normal values and thus introduce additional characteristics such as normal value limits, perhaps concluding that MBF values are normal in the absence of lesions.

The output of our algorithm can be directly applied for inline calculation of the MBF in the determined culprit region of interest to supply i) automatic and robust detection of the culprit sector(s) that intrinsically excludes susceptibility artifacts and ii) the most representative stress MBF values in the suspected regions. Indeed, stress MBF are as the most clinically relevant parameter for clinical decision-making prior to revascularization [22].

Conflict of interest

None Declared.

Acknowledgments

This work was supported by the LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063) of Université de Lyon, within the program "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR).

This work was supported by the RHU MARVELOUS (ANR-16-RHUS-0009) of l'Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL), within the program "Investissements d'Avenir" operated by the French National Research Agency (ANR).

This work was performed on a platform/by a laboratory member of France Life Imaging network (grant ANR-11-INBS-0006).

Appendix

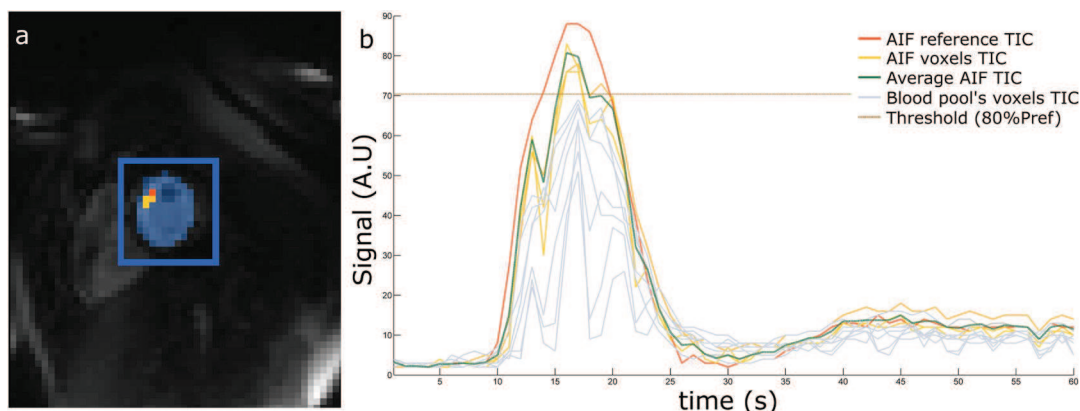


Fig. A1. Arterial input function extraction process. The AIF is extracted from (a) the LR-SRT image series by segmentation (light blue surface) of the LV blood pool cavity (b) Time-intensity curves of voxels owning to this region are then analyzed to identify the one (light yellow) reaching the highest peak value. This value is set as the peak reference P_{ref} , and (yellow) voxels v_a whose peak values reaching more than 80% of P_{ref} are considered as relevant for the AIF estimation. The (green) AIF time-intensity curve $S_a(t)$ is then calculated as the average time-intensity curves $c_a(t)$ of voxels v_a .

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.05.001>.

References

- [1] K.L. Gould, N.P. Johnson, T.M. Bateman, R.S. Beanlands, F.M. Bengel, R. Bober, P.G. Camici, M.D. Cerqueira, B.J.W. Chow, M.F. Di Carli, S. Dorbala, H. Gewirtz, R.J. Gropler, P.A. Kaufmann, P. Knaepen, J. Knuuti, M.E. Merhige, K.P. Rentrop, T.D. Ruddy, H.R. Schelbert, T.H. Schindler, M. Schwaiger, S. Sdringola, J. Vitarello, K.A. Williams, D. Gordon, V. Dilsizian, J. Narula, Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 1639–1653, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.076>.
- [2] D.C. Lee, N.P. Johnson, Quantification of absolute myocardial blood flow by magnetic resonance perfusion imaging, *JACC-Cardiovasc. Imag.* 2 (2009) 761–770, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.04.003>.
- [3] M. Jerosch-Herold, Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 12 (2010) 57, <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-57>.
- [4] M. Li, T. Zhou, L. Yang, Z. Peng, J. Ding, G. Sun, Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis, *JACC Cardiovasc. Imag.* 7 (2014) 1098–1105, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.011>.
- [5] J.P. Greenwood, N. Maredia, J.F. Younger, J.M. Brown, J. Nixon, C.C. Everett, P. Bijsterveld, J.P. Ridgway, A. Radjenovic, C.J. Dickinson, S.G. Ball, S. Plein, Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial, *Lancet* 379 (2012) 453–460, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61335-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61335-4).
- [6] K. Kudo, S. Christensen, M. Sasaki, L. Østergaard, H. Shirato, K. Ogasawara, M. Wintermark, S. Warach, Stroke Imaging Repository (STIR) Investigators, Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom, *Radiology* 267 (2013) 201–211, <https://doi.org/10.1148/radiol.12112618>.
- [7] S.P. Sourbron, D.L. Buckley, Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability, *Phys. Med. Biol.* 57 (2012) R1–R33, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/2/R1>.
- [8] M.D. Cerqueira, N.J. Weissman, V. Dilsizian, A.K. Jacobs, S. Kaul, W.K. Laskey, D.J. Pennell, J.A. Rumberger, T. Ryan, M.S. Verani, American heart association writing group on myocardial segmentation and registration for cardiac imaging, standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American heart association, *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 18 (2002) 539–542.
- [9] T.F. Ismail, L.-Y. Hsu, A.M. Greve, C. Goncalves, A. Jabbour, A. Gulati, B. Hewins, N. Mistry, R. Wage, M. Roughton, P.F. Ferreira, P. Gatehouse, D. Firmin, R. O'Hanlon, D.J. Pennell, S.K. Prasad, A.E. Arai, Coronary microvascular ischemia in hypertrophic cardiomyopathy - a pixel-wise quantitative cardiovascular magnetic resonance perfusion study, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 16 (2014) 49, <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0049-1>.
- [10] T. Chitiboi, A. Hennemuth, L. Tautz, P. Stolzmann, O.F. Donati, L. Linsen, H.K. Hahn, Automatic detection of myocardial perfusion defects using object-based myocardium segmentation, 2013 Computing in Cardiology Conference (Cinc), Ieee, New York, 2013, pp. 639–642.
- [11] P.D. Gatehouse, A.G. Elkington, N.A. Ablitt, G.-Z. Yang, D.J. Pennell, D.N. Firmin, Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance, *J. Magn. Reson. Imaging* 20 (2004) 39–45, <https://doi.org/10.1002/jmri.20054>.
- [12] H. Xue, J. Guehring, L. Srinivasan, S. Zuehlsdorff, K. Saggi, C. Chefdhotel, J.V. Hajnal, D. Rueckert, Evaluation of rigid and non-rigid motion compensation of cardiac perfusion MRI, in: D. Metaxas, L. Axel, G. Fichtinger, G. Szekely (Eds.), *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - Miccai 2008, Pt II*, Proceedings, Springer-Verlag Berlin, Berlin, 2008, pp. 35–43.
- [13] R.W.M. Underberg, F.J. Lagerwaard, B.J. Slotman, J.P. Cuijpers, S. Senan, Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63 (2005) 253–260, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.045>.
- [14] M.S. Hansen, H. Olafsdottir, K. Sjostrand, S.G. Erbou, M.B. Stegmann, H.B.W. Larsson, R. Larsen, Ischemic segment detection using the support vector domain description, in: J.P.W. Pluim, J.M. Reinhardt (Eds.), *Medical Imaging 2007: Image Processing, Pts 1-3*, Spie-Int Soc Optical Engineering, Bellingham, 2007UNSP 65120F.
- [15] S. Lloyd, Least-squares quantization in Pcm, *IEEE Trans. Inf. Theory* 28 (1982) 129–137, <https://doi.org/10.1109/TIT.1982.1056489>.
- [16] D. Arthur, S. Vassilvitskii, K-Means Plus Plus: the Advantages of Careful Seeding, Siam, Philadelphia, 2007.
- [17] Lee Raymond Dice, Measures of the amount of ecologic association between species, *Ecology* 26 (1945) 297–302.
- [18] M.R. Avendi, A. Kheradvar, H. Jafarkhani, A combined deep-learning and deformable-model approach to fully automatic segmentation of the left ventricle in cardiac MRI, *Med. Image Anal.* 30 (2016) 108–119, <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.01.005>.
- [19] X. Alba, K. Lekadir, M. Pereanez, P. Medrano-Gracia, A.A. Young, A.F. Frangi, Automatic initialization and quality control of large-scale cardiac MRI segmentations, *Med. Image Anal.* 43 (2018) 129–141, <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.10.001>.
- [20] A.H. Curiale, F.D. Colavecchia, P. Kaluza, R.A. Isoardi, G. Mato, Automatic Myocardial Segmentation by Using A Deep Learning Network in Cardiac MRI, Ieee, New York, 2017.
- [21] P.V. Tran, A Fully Convolutional Neural Network for Cardiac Segmentation in Short-Axis MRI, (2016), p. 00494 CoRR. abs/1604.
- [22] J. Schwitter, C.M. Wacker, N. Wilke, N. Al-Saadi, E. Sauer, K. Huettle, S.O. Schönberg, A. Luchner, O. Strohm, H. Ahlstrom, T. Dill, N. Hoebel, T. Simor, MR-IMPACT II: magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial, *Eur. Heart J.* 34 (2013) 775–781, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs022>.



Contents lists available at ScienceDirect

Computers in Biology and Medicine

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/complbiomed>

Corrigendum

Corrigendum to “Automatic myocardial ischemic lesion detection on magnetic resonance perfusion weighted imaging prior perfusion quantification: A pre-modeling strategy” [Comput. Biol. Med. 110 (2019) 108–119]



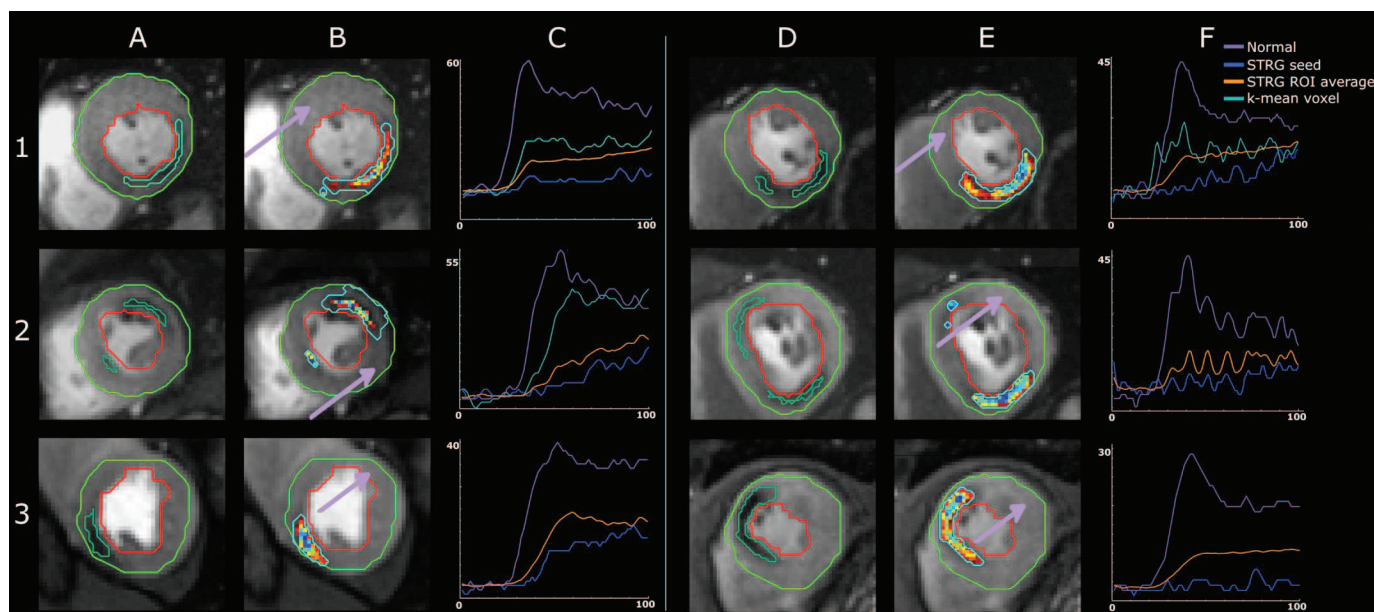
Clement Daviller^a, Thomas Grenier^a, Helene Ratiney^a, Michael Sdika^a, Pierre Croisille^{b,c}, Magalie Viallon^{b,c,*}

^a Univ. Lyon, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UJM-Saint Etienne, CNRS, Inserm, CREATIS UMR 5520, U1206, F-69621, Villeurbanne, France

^b Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, INSA, CNRS UMR 5520, INSERM U1206, CREATIS, F-42023, Saint-Etienne, France

^c Radiology Dept. CHU de Saint Etienne, Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, F-42023, Saint-Etienne, France

The authors regret that in the above article, Figure 5 was wrongly identical to Figure 8. The correct Figure 5 is reproduced below.



DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.complbiomed.2019.05.001>.

* Corresponding author. Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, INSA, CNRS UMR 5520, INSERM U1206, CREATIS, F-42023, Saint-Etienne, France.
E-mail address: magalie.viallon@creatis.insa-lyon.fr (M. Viallon).

<https://doi.org/10.1016/j.complbiomed.2019.103455>

Available online 3 October 2019
0010-4825/© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Conclusion

Cette approche de segmentation vise à mettre à disposition du clinicien un moyen de segmentation automatique des ischémies coronaires à partir des séries d'images de perfusion. Elle tient compte d'une part de la forme et des caractéristiques des courbes d'intensité temporelles associées aux voxels appartenant à la région myocardique, et d'autre part de la répartition spatiale des courbes afin de s'assurer de la cohérence des régions.

La recherche du défaut de perfusion est effectuée en deux temps. Une première segmentation grossière de la lésion est opérée à l'aide de l'approche des k-moyennes. Celle-ci regroupe les voxels du myocarde en se basant sur les caractéristiques des courbes de rehaussement qui leur sont associées. Cette pré-segmentation, nécessairement imparfaite est ensuite affinée à l'aide d'une croissance de régions qui définit le centre de la lésion comme le voxel dont l'aire sous la courbe est la plus faible. Le fait d'utiliser ce genre d'approche permet de conserver une cohérence spatiale.

Cette technique de segmentation permet de localiser une région hypoperfusée dans le myocarde, tout garantissant une similarité des caractéristiques de rehaussement sur l'ensemble des voxels de la région, dont le critère de similarité est régulé par le paramètre λ .

Cette approche peut donc améliorer le RCB sur le signal moyen de la région, et pourrait donc permettre aux techniques de quantification sensibles au bruit d'améliorer leur précision de mesure. De plus, elle permettrait de réduire le nombre de courbes de rehaussement à analyser ce qui faciliterait le contrôle de la validité des résultats de mesure à l'issue de l'étape de quantification.

Cependant, cette approche ne peut à elle seule et dans son état actuel, être utilisée comme outil de contrôle de la présence ou non d'un défaut de perfusion, mais uniquement comme un outil de détection quand une lésion est effectivement présente. Ceci est inhérent au fait que la segmentation par la technique des k-moyennes conduit forcément à un résultat de classification, que les courbes de rehaussement soient toutes similaires ou non. Cet inconvénient est toutefois contournable à l'aide des méthodes de quantification qui, à posteriori, permettent de définir si le flux sanguin mesuré correspond ou non à un défaut de perfusion. De plus, des pistes d'amélioration de l'approche devraient pouvoir résoudre cette problématique. Il serait par exemple intéressant d'analyser les distances mesurées dans l'espace des caractéristiques entre les centres de gravité des clusters chez des individus sains

et ceux souffrants d'un défaut de perfusion. Cette métrique pourrait en effet être un indicateur permettant d'éliminer la présence de faux positifs. Ce travail n'a toutefois pas pu être réalisé faute de temps et de données notamment sur des sujets sains. La cohérence inter coupes des segmentations n'a pas non plus été exploitée dans le cadre de cette étude. Pourtant cette information largement utilisée en pratique clinique pourrait aussi permettre d'améliorer la robustesse de la détection des lésions.

Dans le but d'augmenter encore l'utilité de cette approche, il serait intéressant d'automatiser la segmentation du muscle du ventricule gauche. Dans le cadre de ces travaux, cette segmentation a été opérée manuellement mais l'usage d'un algorithme basé sur un réseau de neurones convolutionnel pourrait permettre l'automatisation de cette tâche.

Conclusion générale

Bien que le sujet de l'imagerie de perfusion quantitative fasse l'objet de nombreuses publications ces dernières décennies, son usage n'est pas encore largement entré dans la routine clinique. La raison de ce constat réside probablement dans la complexité du pipeline de mesure à partir des images de perfusion, et de la difficulté de validation des résultats obtenus par chaque composant de ce pipeline. Enfin, l'existence de nombreuses solutions techniques à chaque étape impose une comparaison minutieuse, et de nombreux choix techniques pour aboutir à une combinaison optimale. Ces choix se répartissent à différents niveaux, depuis la séquence d'acquisition jusqu'à la méthode de mesure en passant par la registration des images, la correction des inhomogénéités d'antennes et de la conversion de l'intensité du signal en concentration locale en agent de contraste.

Au cours de cette thèse, nous avons développé un pipeline logiciel intégrant sous forme de plugins les composants nécessaires à la quantification de la perfusion rassemblant différentes techniques afin de le tester, les comparer et les assembler (voir Annexe A3). Il permet notamment de tester unitairement et de valider à plus grande échelle l'intégration d'un protocole complet. Ce logiciel rassemble de nombreux outils annexes, permettant l'observation des données à différents niveaux d'échelle, l'organisation des données et l'enregistrement des résultats de manière à réaliser des sauvegardes. De manière à réutiliser l'existant, nous avons aussi interconnecté par le biais de « wrappers » ce logiciel à d'autres composants. Ainsi notre logiciel est interfacé au moteur de simulation de modèles quantitatifs à partir de données expérimentales de référence JSim, à l'outil de déconvolution Bayésienne qui dans un premier temps ne fonctionnait que sur un système Linux, ou l'algorithme de segmentation STMS [123]. Enfin, il offre de nombreuses possibilités d'interactions avec l'utilisateur comme l'affichage de différentes cartographies paramétriques superposées aux images de perfusion, la navigation à travers les séries d'images, ou affichage des courbes de rehaussement d'un voxel ou d'une région précise. Ces fonctionnalités se sont révélées indispensables à l'observation et la compréhension des mécanismes de perfusion que nous avons étudiés.

Ce pipeline permet aussi la génération de données de perfusion synthétiques obtenues à partir de données cliniques et de modèles de perfusion. Ces données sont structurées sous forme de fantôme numérique de manière à pouvoir être exploitées par le plugin de déconvolution et

Conclusion Générale

ainsi de pouvoir réaliser l'étude comparative de différentes techniques de mesure. Nous avons ainsi pu évaluer les performances de l'approche Bayésienne et du modèle de Fermi dans un contexte cardio-vasculaire. Dans cette étude nous avons tenu compte de plusieurs critères notamment la rapidité d'exécution, la précision et la robustesse des mesures, l'insensibilité des mesures au délai d'arrivée du bolus d'agent de contraste et au bruit présent. Ainsi, nous avons pu démontrer l'importance de la prise en compte du délai dans le modèle de Fermi (ce qui n'est apparemment pas toujours le cas dans un certain nombre de travaux publiés). Nous avons aussi pu démontrer les excellentes performances des deux approches pour la mesure du MBF ($r^2 > 0.9$) dans toutes les conditions de bruit. Enfin, nous avons aussi démontré la meilleure capacité des approches Bayésiennes pour la détermination du délai et une excellente capacité de cette dernière à discriminer les régions normales de celles présentant un comportement pathologique.

Nous nous sommes aussi intéressés à choisir une échelle d'observation optimale des zones lésionnelles. Cette seconde étude part du constat établi que l'observation à l'échelle du voxel est parfois trop bruitée pour certaines approches et peut être biaisée par des artefacts de corrections de mouvement et d'inhomogénéité d'antenne. A l'inverse, une échelle d'observation telle que la représentation bullseye introduite par l'American Heart Association, est aussi imprécise. En effet, celle-ci ne tient pas compte de la forme de la lésion. Des voxels présentant un comportement parfaitement sain peuvent ainsi être associés à une région anormale. L'observation de la courbe moyenne de la zone lésionnelle peut ainsi être biaisée et les mesures sur estimées. Une segmentation manuelle est aussi possible, mais celle-ci est coûteuse en temps, et la forme est laissée uniquement à la considération de l'opérateur. Nous avons donc proposé une approche de segmentation automatique objective. Cette approche repose sur l'exploitation de caractéristiques semi-quantitatives des courbes de rehaussement, extraites des voxels de la région myocardique de manière hiérarchisée. Ces caractéristiques sont utilisées pour effectuer une première détection grossière des zones hypoperfusées. Cette détection est ensuite raffinée par un algorithme de croissance de région spatio-temporel. Le principe de cet algorithme est de détecter un germe, et de l'étendre aux voxels voisins tant que les caractéristiques de la courbe moyenne de rehaussement de la région restent suffisamment similaires à celles de la courbe temporelle d'intensité du germe. Cette approche est originale puisqu'elle se différencie des autres approches déjà proposées en utilisant les mesures semi quantitatives et peut donc être effectuée au préalable de l'étape de quantification absolue. Des approches précédentes [121,122,124] proposent en effet une

segmentation basée sur les mesures de MBF, ce que nous avons considéré être contradictoire, puisque l'objectif sous-jacent de la segmentation des lésions est d'améliorer l'évaluation et l'observation de la perfusion dans ces régions. Nous considérons donc que l'ordonnancement de la séquence doit donc être respecté, ce qui est le cas de notre approche. Enfin, nous avons montré que la variabilité de mesures du débit sanguin dans les zones obtenues avec cette approche était plus faible que pour les régions obtenues à partir des techniques de segmentation bullseye, ou manuelle.

Perspectives

Notre pipeline permet de facilement intégrer de nouveaux composants logiciels pour l'étude de la perfusion. Il serait donc intéressant de poursuivre ce travail en développant un nouveau plugin de segmentation du ventricule gauche basé sur un réseau de neurones convolutionnel (CNN) en utilisant l'image de projection de l'intensité temporelle maximale. Cette approche permettrait alors d'obtenir un outil de quantification et de segmentation totalement automatisé ne nécessitant à aucune étape de l'intervention d'un opérateur.

D'autre part les CNN pourraient aussi être utilisés pour l'extraction de la fonction d'entrée artérielle. En effet, cette étape étant déterminante pour l'évaluation des indices de perfusion et pourrait réduire les effets de dispersion et d'atténuation au pic, observés sur la fonction d'entrée artérielle. Ces travaux nécessitent toutefois une expertise forte en traitement du signal et en « Machine Learning ». Une collaboration avec l'équipe Images et Modèles de CREATIS déjà initiée au cours de cette thèse pourront permettre d'aboutir à des résultats rapidement.

Il serait aussi intéressant de poursuivre le développement du plugin de génération de fantôme en modifiant sa structure actuelle afin de rendre possible la variation de plus de deux indices de perfusion comme cela a été réalisé dans le cas de notre étude. Il sera ainsi possible de rendre plus exhaustive l'évaluation des approches de quantification à partir de données in-silico. Un premier travail a déjà été réalisé afin de générer des fantômes avec un niveau de réalisme spatial en utilisant des cartographies de mesures de débit sanguin à partir de données cliniques. Cette structure de fantôme est adaptée à l'étude de méthodes de mesure quantitatives utilisant le voisinage spatial d'un voxel pour la déconvolution et est présenté en annexe [125].

Conclusion Générale

Enfin, le pipeline intégrant les outils de perfusion développés au cours de cette thèse rassemble un certain nombre de fonctionnalités essentielles à la compréhension de la perfusion myocardique. En particulier, il donne la possibilité d'interagir facilement avec les données facilitant leur observation avec différents modes de visualisation. Cet outil a déjà été réutilisé dans le cadre de différents travaux au sein de l'équipe RMN et optique de CREATIS pour des usages hors du scope de la perfusion. De plus, l'intégration des composants sous forme de plugins donne la possibilité d'un développement collaboratif en laissant la possibilité à chaque utilisateur de développer son propre plugin en garantissant la compatibilité de ses développements au sein d'une plateforme commune. Assurer la maintenance et la documentation de ce logiciel permettrait donc de l'étendre à un cadre de travaux de recherche plus large.

Annexes

A1 - Identification de la fonction résidu du modèle 2CXM

La fonction résidu du modèle 2CXM est obtenue à partir des équations différentielles :

$$v_p \frac{dC_p(t)}{dt} = FC_a(t) - PS C_p(t) + PS C_e(t) - FC_p(t) \quad (62)$$

$$v_e \frac{dC_e(t)}{dt} = PS [C_p(t) - C_e(t)]$$

Dans le domaine de Laplace, en posant les hypothèses qu'à $t = 0$, $C_p(t = 0) = 0$ et que $C_e(t = 0) = 0$, et que la fonction d'entrée artérielle est $C_a = \delta_0(t)$, ces équations deviennent :

$$(v_p \cdot p + F_p + PS) \cdot \mathcal{L}\{h_p\} = F_p + PS \cdot \mathcal{L}\{h_e\} \quad (63)$$

$$(v_e \cdot p + PS) \cdot \mathcal{L}\{h_e\} = PS \cdot \mathcal{L}\{h_p\}$$

La résolution de ce système d'équation donne :

$$\mathcal{L}\{h_p\} = \frac{(v_e \cdot p + PS) F_p}{(v_p \cdot p + F_p + PS)(v_e \cdot p + PS) - PS \cdot PS} \quad (64)$$

$$\mathcal{L}\{h_e\} = \frac{PS F_p}{(v_p \cdot p + F_p + PS)(v_e \cdot p + PS) - PS \cdot PS}$$

On peut factoriser les dénominateurs des équations (64) :

$$\mathcal{L}\{h_p\} = \frac{F_p \cdot p}{v_p(p + E^+)(p + E^-)} + \frac{PS}{v_e v_p (p + E^+)(p + E^-)} \quad (65)$$

$$\mathcal{L}\{h_e\} = \frac{PS F_p}{v_e v_p} \frac{1}{(p + E^+)(p + E^-)}$$

Avec :

$$E^{\pm} = \frac{(v_e F_p + v_e PS + v_p F_p) \pm \sqrt{(v_e F_p + v_e PS + v_p F_p)^2 - 4(v_e v_p F_p PS)}}{2 \cdot v_e \cdot v_p} \quad (66)$$

La factorisation et l'utilisation des transformées de Laplace usuelles permet ensuite le retour dans de domaine temporel :

$$R_p(t) = \frac{PS F_p}{v_e v_p} \frac{e^{(-E^+t)} - e^{(-E^-t)}}{E^- - E^+} - \frac{F_p}{v_p} \frac{E^+ e^{(-E^+t)} - E^- e^{(-E^-t)}}{E^- - E^+} \quad (67)$$

$$R_e(t) = \frac{PS F_p}{v_e v_p} \frac{e^{(-E^+t)} - e^{(-E^-t)}}{E^- - E^+}$$

On peut ensuite en déduire la fonction résidu du tissu comme la somme des fonctions résidu des deux espaces pondérée par leurs volumes respectifs:

$$R_t(t) = v_e R_e(t) + v_p(t) R_p(t) \quad (68)$$

$$R_t(t) = \frac{(v_e + v_p) PS F_p}{v_e v_p} \frac{e^{(-E^+t)} - e^{(-E^-t)}}{E^- - E^+} - F_p \frac{E^+ e^{(-E^+t)} - E^- e^{(-E^-t)}}{E^- - E^+}$$

A2 – méthodes de convolution appliquées à la quantification de la perfusion myocardique

Le produit de convolution est un opérateur mathématique qui s'applique à deux fonctions sur un même intervalle (généralement le temps). Dans le cadre de la perfusion, il permet d'estimer l'évolution de la courbe temporelle de concentration $C_t(t)$ d'une région myocardique à partir de la fonction d'entrée artérielle $C_a(t)$ et de la réponse impulsionnelle $R(t)$ du système circulatoire :

$$C_t(t) = (C_a * R)(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} C_a(t - u) \cdot R(u) du \quad (69)$$

Le principe du produit de convolution dans le cadre de la perfusion myocardique est illustré par la figure A2-1.

Annexes

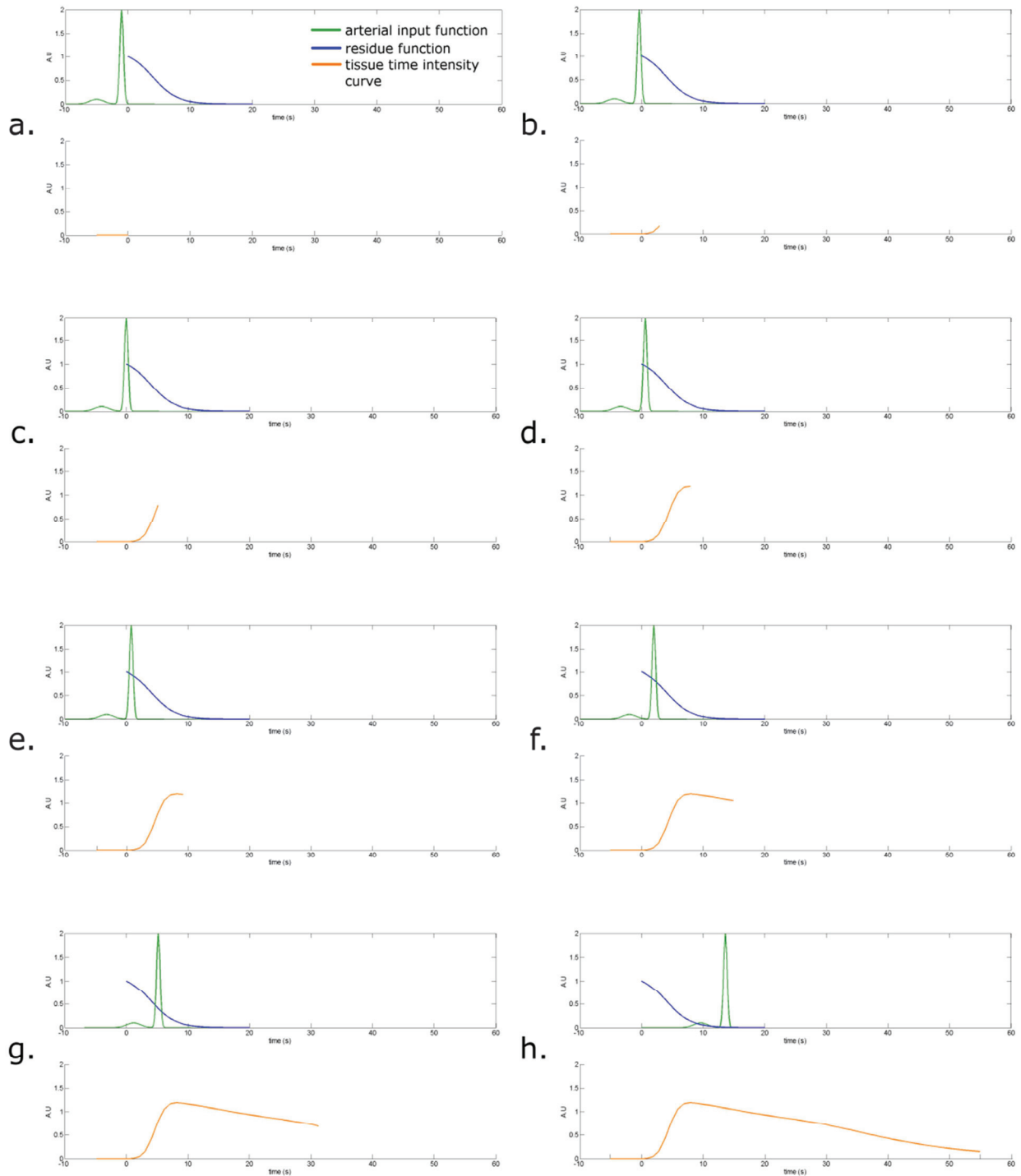


Figure A2-1 : Illustration du principe du produit de convolution de la fonction d'entrée artérielle $C_a(-t)$ (en vert) avec la fonction résidu $R(t)$ bleu et le résultat du produit de convolution $C_t(t)$ (orange). Cette illustration n'a qu'une valeur explicative et ni les échelles ni les formes des courbes temporelles ne sont respectées. Comme l'exprime la formulation mathématique du produit de convolution, la fonction d'entrée artérielle est symétriquement « inversée » et est glissée sur l'axe temporel. $R(t)$ étant vue comme la réponse impulsionnelle du système est fixe. (a) A $t < 0$ l'indicateur n'est pas encore arrivé dans la région d'intérêt donc $C(t < 0) = 0$. (b) à $t = 0$, les premières particules d'indicateur entrent dans l'échantillon, comme $R(0) = 1$, aucune particule ne l'a encore quitté $C_t(t = 0)$ équivaut à l'aire sous le chevauchement entre l'AIF et $R(t)$. (c-d) $C_a(-t)$ continue d'alimenter l'échantillon en indicateur, mais les premières particules ont commencé à quitter le territoire ($R(t > 0) < 1$) ; Comme l'apport en indicateur est plus important, $C_t(t)$ continue de croître. (d) l'afflux d'indicateur commence à décroître et la portion encore présente dans le tissu continue d'être évacué. (e) $C_t(t)$ atteint sa valeur au pic avant (f-h) d'entamer sa décroissance, il n'y a plus d'afflux en indicateur. La forme mono-exponentielle de $R(t)$ explique la décroissance monotone de $C_t(t)$ visible sur (g-h). Une forme bi-exponentielle (modèles bi compartimentaux) permettrait une décroissance physiologiquement plus réaliste où la décroissance $C_t(t)$ suite au premier passage ferait apparaître un plateau.

En discrétisant, l'équation (69) devient :

$$C_t[nT_e] = (C_a * R)[nT_e] = \sum_{m=-\infty}^{+\infty} R[mT_e] \cdot C_a[(n - m) T_e] \cdot T_e \quad (70)$$

Avec T_e la période d'échantillonnage. On suppose dans un premier temps que celle-ci est invariante. Comme C_a , C_t représentent des quantités physiques et continues, la discrétisation du produit de convolution introduit une erreur d'approximation qui dépend de T_e . Plusieurs méthodes peuvent être employées pour le calcul du produit de convolution discret. Nous détaillons dans ce qui suit les techniques les plus courantes. Pour simplifier l'écriture, on pose la fonction q telle que :

$$q[n, m] = R[mT_e] \cdot C_a[(n - m) T_e] \quad (71)$$

A2.1 Méthodes de calculs numériques du produit de convolution

Méthode du point médian

La méthode du point médian est la plus simple pour réaliser une intégration numérique. Elle consiste à considérer que produit de convolution revient à calculer l'aire sous la courbe de la

fonction q comme une somme de rectangles de longueur $q[n, m]$ et de largeur T_e . La quadrature de la fonction par des rectangles (voir figure A2-2) induit toutefois une erreur d'approximation.

L'erreur d'approximation est donc d'autant plus grande que la période d'échantillonnage est grande. En revanche, la réduction de T_e revient à augmenter le nombre d'opérations et augmente le temps de calcul.

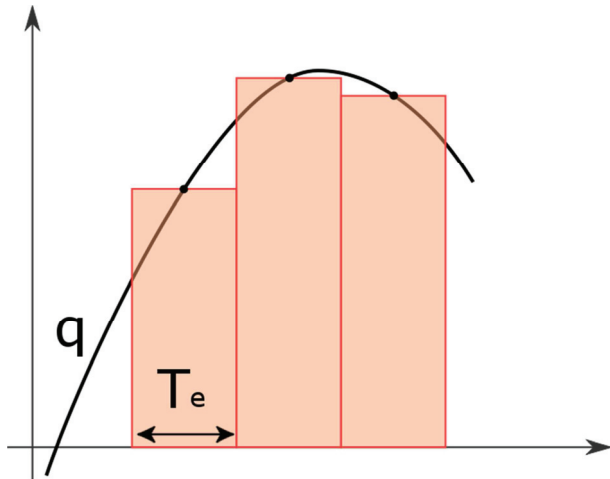


Figure A2-2 : calcul du produit de convolution par la méthode du point médian

Approximation par intégration trapézoïdale

La méthode trapézoïdale consiste à interpoler par morceaux la fonction q par des polynômes de degré 1. Entre chaque point de l'acquisition, l'aire sous la courbe de q est décomposée en une somme de surfaces de trapèzes entre chaque échantillon.

$$(f * g)[nT_e] = \sum_{m=0}^{+\infty} \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{q[(n+1)T_e] + q[nT_e]}{2} \cdot T_e \quad (72)$$

De même que pour l'approximation par le point médian, l'erreur dépend de la période d'échantillonnage.

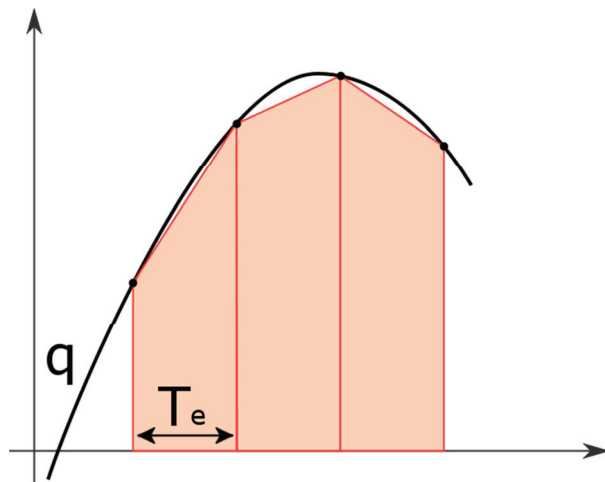


Figure A2-3 : calcul du produit de convolution par la formule du trapèze

Méthode matricielle - matrice de Toeplitz

Le produit de convolution numérique peut aussi être résolu de manière numérique sous la forme d'un produit matriciel :

$$\begin{bmatrix} f * g(0) \\ f * g(T_e) \\ \vdots \\ f * g(NT_e) \end{bmatrix} = T_e \begin{bmatrix} f(0) & 0 & \dots & 0 \\ f(T_e) & f(0) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f(NT_e) & f((N-1)T_e) & \dots & f(0) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} g(0) \\ g(T_e) \\ \vdots \\ g(NT_e) \end{bmatrix} \quad (73)$$

Cette technique permet de simplement calculer un produit de convolution et équivaut à appliquer la méthode du point médian. De même que pour les méthodes précédentes, le nombre d'opérations étant important, le temps de calcul peut vite devenir prohibitif, lorsque la période d'échantillonnage est réduite. De même, l'utilisation de matrices carrées entraîne une consommation excessive de la mémoire.

Transformée de Fourier (fast fourier transform fft)

Le calcul du produit de convolution peut être accéléré de manière très importante en le transposant au préalable dans le domaine de Fourier dans lequel il se réduit à une simple multiplication, puis de calculer la transformée de Fourier inverse du résultat.

$$f * g[nT_e] = TF^{-1}[TF(f) \cdot TF(g)] \quad (74)$$

Cette approche revient encore à appliquer la méthode du point médian, mais la diminution considérable du nombre d'opérations permet d'utiliser une période d'échantillonnage T_e très fine et de réduire l'erreur d'approximation. Afin de minimiser les erreurs dues à la discrétisation du signal, un suréchantillonnage des fonctions f et g pour diminuer la période d'échantillonnage est donc nécessaire.

L'exemple dans la section suivante illustre la problématique liée à l'échantillonnage lors d'une convolution numérique.

A2.2 mesures expérimentales des temps et de la précision du produit de convolution

La solution analytique du produit de convolution de la fonction $x(t) = e^{-t}$ par elle-même peut facilement être calculée :

$$(x * x)(t) = t \cdot e^{-t} \quad (75)$$

Dans ce qui suit, on utilise ce résultat comme référence pour calculer l'erreur commise par les différentes méthodes de convolution discrètes pour différentes périodes d'échantillonnage. Dans cet exemple, les calculs ont été réalisés avec matlab 2013b (The Mathworks, Natick, Ma USA) sur un ordinateur portable ZBook15 (HP, Palo Alto, USA), équipé d'un processeur core i7-4910MQ, 2.9 GHz, RAM 32GB, OS : Windows 10.

Le tableau A2-1 représente les temps de traitement et l'erreur commise au pic par les différentes méthodes et pour des périodes d'échantillonnage allant de $T_e = 1s$ à $T_e = 0.001s$. L'erreur au pic du rehaussement de $C_t(t)$ est définie par :

$$\varepsilon_{pic} = \frac{|(x * x)(t_{pic}) - (x * x)[nT_e = t_{pic}]|}{(x * x)(t_{pic})} \quad (76)$$

Avec t_{pic} la valeur de t pour laquelle le produit de convolution atteint sa valeur maximale dans sa forme analytique ($t_{pic} = 1s$).

Au vu des résultats présentés dans le tableau, l'approche trapézoïdale est la plus performante. En effet, l'erreur au pic est nulle quelle que soit la période d'échantillonnage et le temps de traitement pour $T_e = 1s$ est extrêmement faible. Cette méthode permettrait donc le calcul des convolutions très rapidement avec une consommation de mémoire très réduite. On remarquera toutefois sur la figure A2-4 que la forme du signal pour cette période est très approximative. De plus, si la diminution de T_e résout le problème de la fidélité, le temps de traitement est augmenté considérablement.

Pour les autres approches, le calcul sous-jacent étant équivalent, l'erreur est la même comme attendu. L'emploi de la transformée de Fourier pour la convolution réduit fortement le temps de traitement, même pour de faibles périodes d'échantillonnage, et produit une erreur d'approximation satisfaisante sous conditions d'interpolation du signal pour réduire T_e . Notons enfin que pour $T_e \leq 0.01s$, les temps de traitement en utilisant une matrice de Toeplitz rendent impossible son utilisation en clinique.

Tableau A2-1 : Temps de traitement et erreur « au pic » du produit de convolution discret, défini par l'équation 75 par les différentes techniques décrites et pour différentes périodes d'échantillonnage. L'erreur au pic est définie par l'équation (76)

	$T_e = 1s$		$T_e = 0.1s$		$T_e = 0.01s$		$T_e = 0.001s$	
	Durée (ms)	Erreur au pic (%)	Durée (ms)	Erreur au pic (%)	Durée (ms)	Erreur au pic (%)	Durée (ms)	Erreur au pic (%)
Point médiann	0.11	100	0.15	10	0.36	1	8.64	0.1
Trapèze	0.7	0	4	0	43.6	0	1410	0
Toeplitz	0.17	100	0.18	10	32.01	1	2810	0.1
fft	0.09	100	0.07	10	0.16	1	2.67	0.1

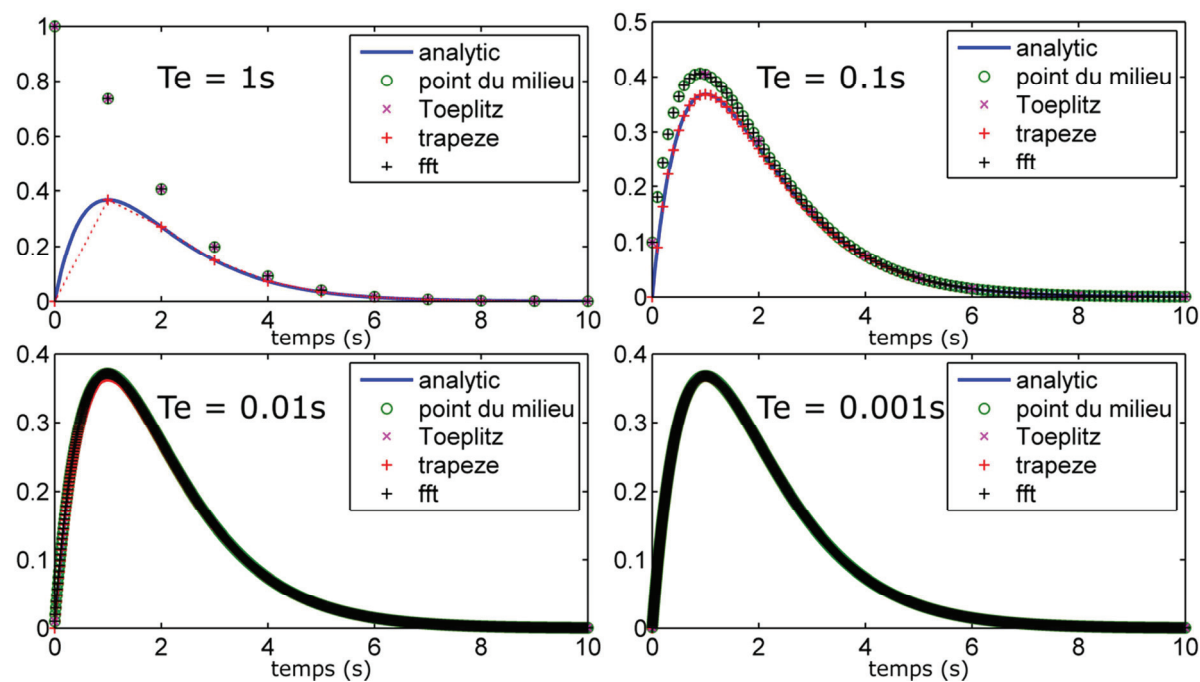


Figure A2-4 : Résultats des produits de convolution obtenus pour les différentes approches et pour différentes périodes d'échantillonnage T_e . Le résultat du produit de convolution pour l'approche trapézoïdale avec $T_e = 1s$ a été tracé en pointillé pour souligner la forme approximative du résultat.

A2.2 Période d'échantillonnage non uniforme

Il a été supposé jusqu'à présent que la période d'échantillonnage était invariante. Dans le cas de la perfusion cardiaque, l'échantillonnage est conditionné par la pulsation cardiaque qui peut être irrégulière (arythmie). De plus, dans le cas de la méthode d'acquisition duale employée dans ce manuscrit, les signaux prélevés dans la cavité ($C_a(t)$) et dans le tissu myocardique ($S_t(t)$) sont prélevés sur des images acquises à des instants différents. Enfin, nous avons vu que l'opération de convolution discrète, exigeant l'usage d'une période d'échantillonnage fine, n'est pas compatible avec le signal brut dont la période d'échantillonnage est de l'ordre de la seconde. Avant l'estimation des indices de perfusion, les signaux doivent donc être replacés sur la même grille temporelle.

Protocole :

On rappelle que $C_a(t)$ représente la courbe temporelle de concentration de la fonction d'entrée artérielle, et $C_t(t)$ la courbe temporelle de concentration tissulaire. Ici, on ne se préoccupe pas de l'échelle d'observation.

On définit la grille temporelle T_{acq} regroupant chronologiquement les dates d'acquisitions des signaux C_a et C_t , respectivement $T_{acq}^{C_a}$ et $T_{acq}^{C_t}$.

$$T_{acq} = \text{sorted_merge}(T_{acq}^{C_a}, T_{acq}^{C_t}) \quad (77)$$

Où la fonction *sorted_merge* réalise la fusion de deux vecteurs triés par ordre croissant en un seul contenant l'ensemble des valeurs contenues dans les vecteurs en entrée.

La grille temporelle est ensuite sur-échantillonnée afin de limiter les erreurs d'approximation décrites ci-dessus (cf tableau A2-1), puis $C_a(t)$ et $C_t(t)$ sont ensuite interpolés linéairement sur cette nouvelle grille temporelle :

$$\begin{aligned} \forall n \in \mathbb{N}, k \in K, T_{acq}^{C_a}[n] < T_{acq}[k] < T_{acq}^{C_a}[n+1], \\ C_a^{int}[k] &= \frac{C_a[n+1] - C_a[n]}{T_{acq}^{C_a}[n+1] - T_{acq}^{C_a}[n]} \cdot T_{acq}[k] + C_a[n] \end{aligned} \quad (78)$$

$$\begin{aligned} \forall n \in \mathbb{N}, k \in K, T_{acq}^{C_t}[n] < T_{acq}[k] < T_{acq}^{C_t}[n+1], \\ C_t^{int}[k] &= \frac{C_t[n+1] - C_t[n]}{T_{acq}^{C_t}[n+1] - T_{acq}^{C_t}[n]} \cdot T_{acq}[k] + C_t[n] \end{aligned}$$

A3 - Pipeline de reconstruction et de quantification de la perfusion myocardique de premier passage

La quantification des images de perfusion est un processus complexe composé d'un certain nombre d'étapes depuis l'acquisition des images de perfusion jusqu'à l'affichage des cartographies des indices de perfusion. Chacune de ces étapes doit faire l'objet du développement d'un composant logiciel, de validation et de sauvegarde des résultats pour le passage d'une étape à la suivante. La figure XX présente un pipeline de reconstruction pour la quantification de la perfusion.

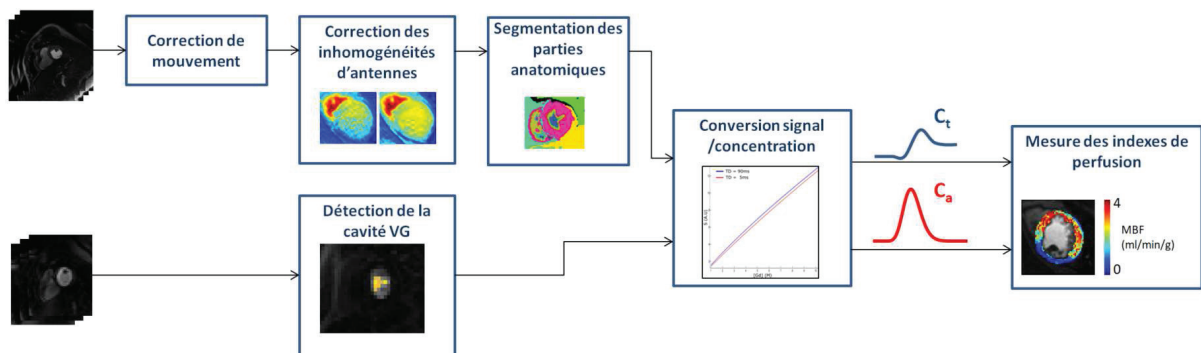


Figure A3-1: exemple de pipeline de reconstruction pour la mesure de perfusion cardiaque

De plus, la quantité importante de données dans des dimensions spatiotemporelle (2D + t) acquises sur plusieurs coupes, nécessite l'utilisation d'outils de visualisation et de manipulation performants. Ces derniers doivent permettre à l'utilisateur l'extraction des régions d'intérêt et des informations liées à l'acquisition, la compréhension des phénomènes de perfusion à différent niveaux d'échelles, la simulation, ou encore la visualisation des résultats. Enfin, certains outils étant déjà disponibles il est primordial de ne pas avoir à redévelopper l'existant en préférant plutôt une stratégie d'intégration. L'outil présenté au cours de ce chapitre a été développé pour répondre aux besoins évoqués ci-dessus, sous forme de plugins intégrables dans le logiciel, et accessibles par l'utilisateur à partir d'une interface homme machine (IHM). Une interface spécifique à chaque plugin permet aussi la validation des résultats sur un jeu de données. Les données en entrées et en sorties sont organisées de telle façon qu'il est possible de les charger facilement. De même, les résultats issus du traitement doivent pouvoir être sauvegardés selon un standard permettant à tout autre

plugin de les charger facilement. Ce fonctionnement par blocs permet ainsi leur édition de manière indépendante et autonome tout en préservant l'état des autres composants. L'établissement d'une méthodologie simple et robuste en ajoutant, retirant ou remplaçant les plugins au choix de l'utilisateur pour la reconstruction des données de quantification en suivant le déroulement du pipeline est alors possible.

A3.1 Structure de l'interface utilisateur (UI)

Afin de répondre au cahier des charges décrit ci-dessus, un logiciel modulaire développé sous Matlab R2013b (MathWorks, Natick MA-USA) permettant l'intégration de différents composants logiciels intégrables (plugins) a été conçu. Une interface graphique

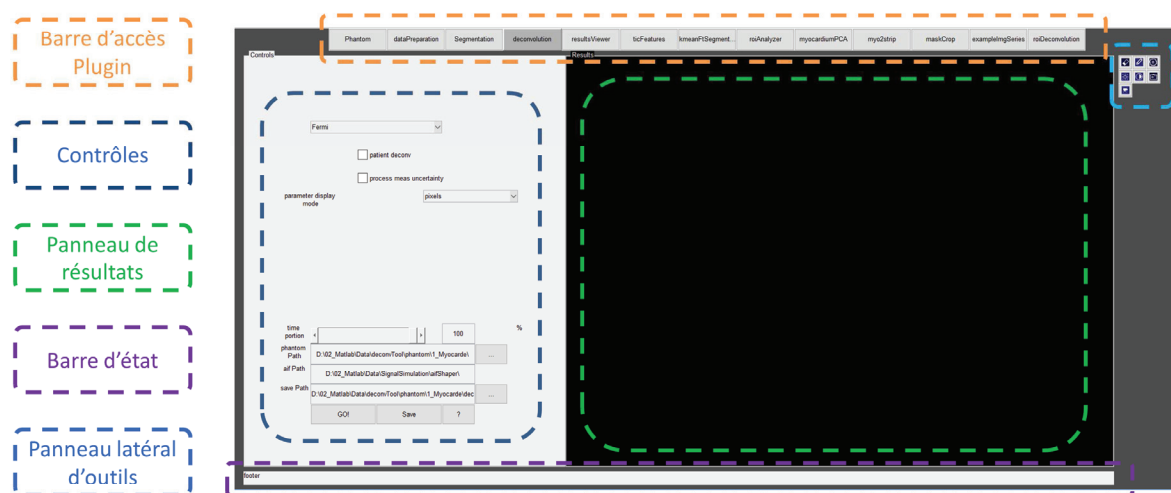


Figure A3-2 : Interface utilisateur générale du logiciel « perfusion tools ». Les plugins sont accessibles depuis la barre de plugins (orange). Lorsqu'un utilisateur ouvre un plugin, les contrôles correspondants apparaissent dans le panneau de contrôle (zone bleue foncée). L'utilisateur peut alors effectuer son paramétrage avant de lancer le traitement en cliquant sur le bouton « GO ! ». Une fois le traitement terminé les résultats sont affichés dans le panneau prévu à cet effet (zone verte). Des informations sur l'avancement du traitement ou les actions utilisateur sont affichées dans la barre d'état (zone violette). Des outils d'édition des données et de visualisation sont disponibles dans le panneau latéral d'outils (zone bleue claire).

Le code source de cette interface est divisé en deux parties hiérarchisées. La première rassemble les éléments communs à chaque composant logiciels (bouton d'accès au plugin, initialisation du panneau de contrôle, etc..) et contrôle la seconde qui regroupe les aspects spécifiques du plugin (affichage des contrôles spécifiques, chargement des outils, lancement

des traitements, affichage des résultats). Dans sa forme la plus basique, l'interface d'un plugin est composée de 4 étapes :

Initialisation, durant laquelle les contrôles du plugin vont être affichés laissant à l'utilisateur de paramétrer le traitement. Cette phase est jouée lors de l'ouverture du plugin. A minima, les contrôles permettant de spécifier le chemin d'accès aux données et les boutons de lancement et de sauvegarde sont affichés.

Phase de lancement, pendant laquelle les paramètres sont transmis à l'outil en charge du traitement avant son démarrage.

Affichage des résultats. L'outil est interrogé pour récupérer les différents résultats du traitement qui sont affichés dans la forme spécifique au plugin.

Sauvegarde, l'utilisateur peut sauver les résultats obtenus lors du traitement à partir du bouton « Save » pour une utilisation ultérieure.

Ces étapes sont imposées par classe de base dont dérivent toutes les classes d'interface propres à chaque plugin comme on peut le voir sur le diagramme UML simplifié des classes présenté en figure A3-3 (une version plus complète est disponible en annexe et en ligne à l'adresse : www.creatis.insa-lyon.fr/daviller/perfusionTool).

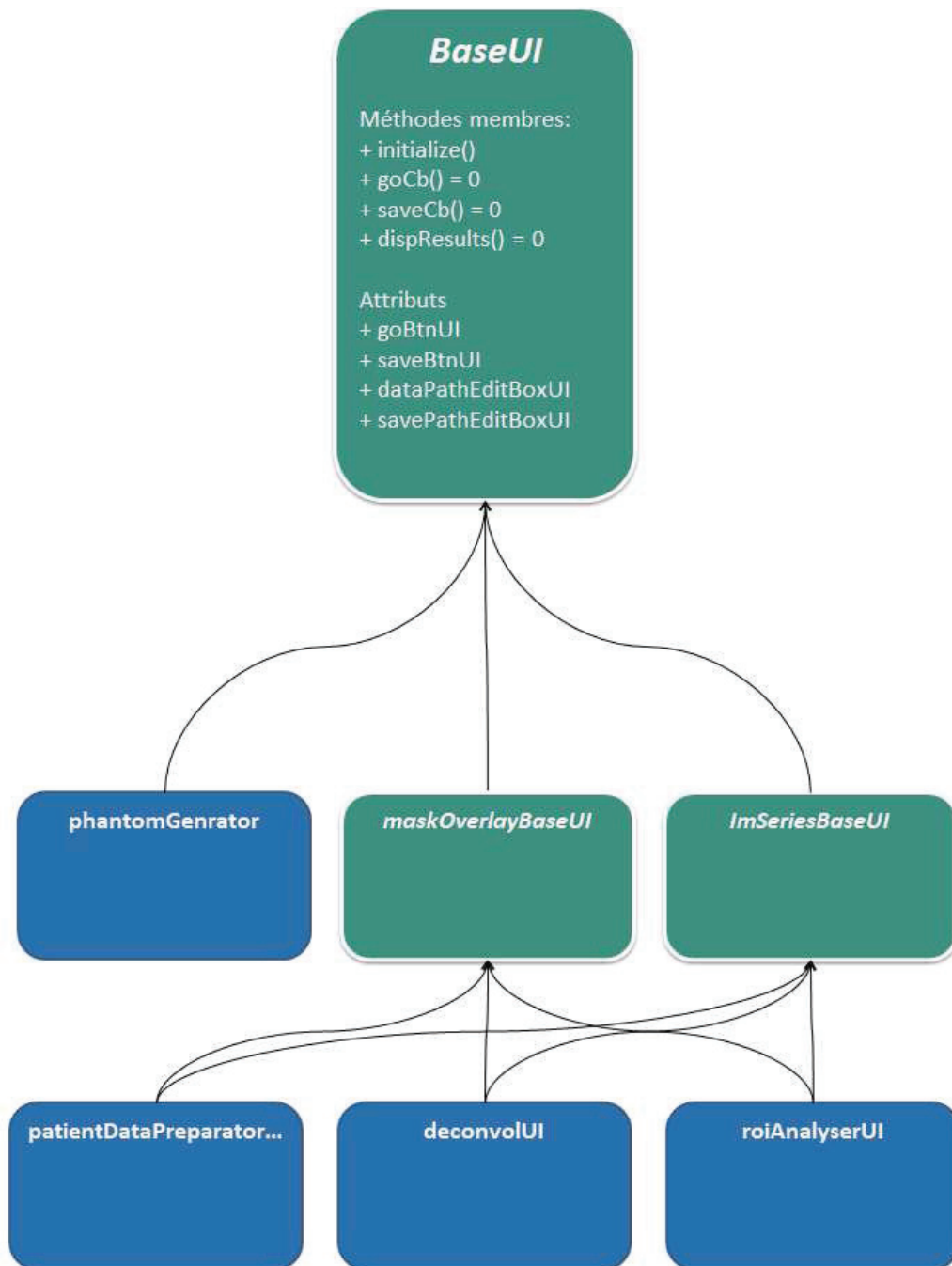


Figure A3-3 : Diagramme UML simplifié de l'interface utilisateur du logiciel « perfusionTools ». La couleur verte indique les classes abstraites. Celles instanciables sont en bleu. Les méthodes membres dont le nom est suivi de « =0 » indiquent que la méthode est virtuelle pure. La classe « BaseUI » est celle dont dérivent toutes les classes UI. Elle impose l'écriture (ou l'utilisation) des méthodes initialize, goCb, dispResults, et saveCb qui correspondent aux 4 étapes décrites ci-dessus. Les classes en bleu correspondent à des plugins. Les classes « maskOverlayBaseUI » et « imSeriesBaseUI » sont des classes intermédiaires fournissant des outils de visualisation des données. Elles permettent respectivement d'afficher des cartographies de données superposées aux images de perfusion, de naviguer à travers les séries d'images.

De nombreux outils indispensables à l'étude de la perfusion sont aussi associés à cette interface. Comme présenté dans la figure A3-3, il est possible de naviguer à travers les images des séries temporelles et d'afficher des cartographies de paramètres, mais il est aussi possible de visualiser le courbe temporelle de rehaussement d'une zone à différents niveaux d'échelle (voxel, région définie par l'utilisateur, segments AHA [CER-02], myocarde complet), ou des caractéristiques des courbes de rehaussement sous forme graphique. Enfin des outils d'édition rapide des masques, d'affichage des contours des masques, ou de capture graphique de la fenêtre de résultats sont aussi rendus disponibles en fonction du contexte. Quelques exemples de ces fonctionnalités sont illustrés sur la figure A3-4.

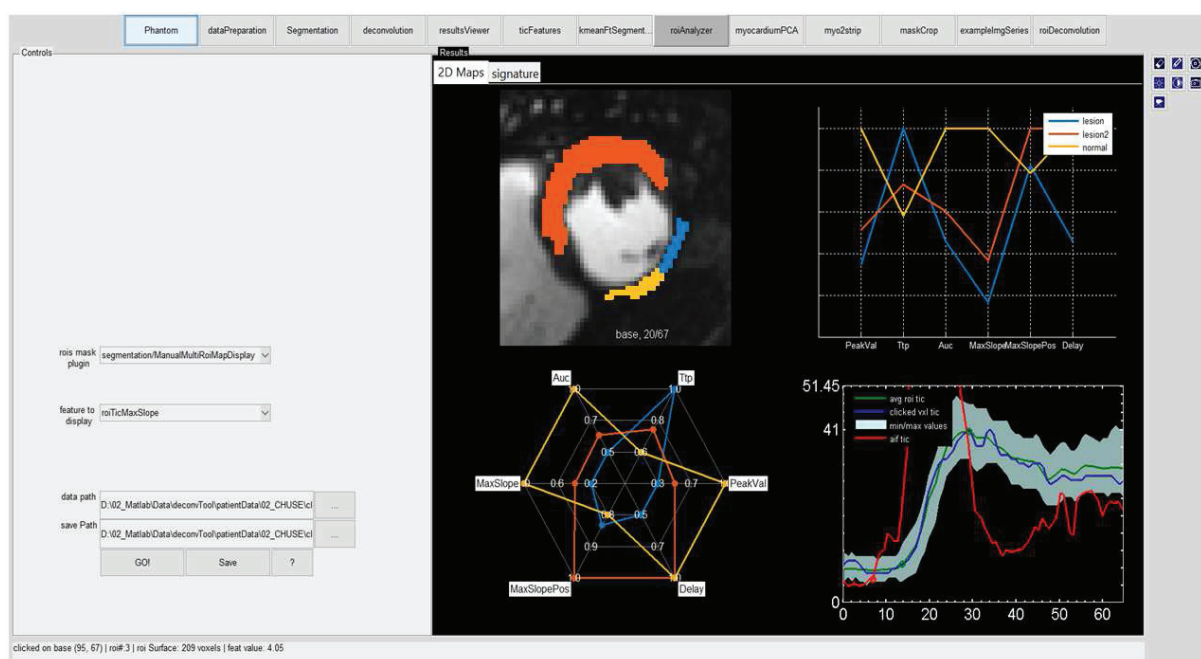


Figure A3-4: capture d'écran de l'interface du plugin « roiAnalyzer » permettant l'affichage des caractéristiques des courbes de rehaussement de régions d'intérêt définies par l'utilisateur à partir du plugin « Segmentation ». Les signatures des fonctions des courbes de rehaussement moyen des régions superposées sur l'image en haut à gauche sont représentées sur le graphe (en haut à droite) et sous forme de diagramme radar (en bas à droite). La position et le nombre d'images de la série est affiché en bas de l'image. Les courbes temporelles de l'AIF (rouge), du rehaussement moyen d'une région (vert) et d'un voxel (bleu) sont obtenues contextuellement en cliquant sur la zone de l'image. La surface en bleu clair sur le graphe représente les maxima et minima temporels de la région.

A3.2 Sauvegarde des données

La sauvegarde des résultats des plugins est réalisée par défaut dans un sous répertoire de celui du patient portant le nom du plugin. Il est laissé à l'utilisateur la possibilité d'effectuer la sauvegarde à un autre emplacement, cependant l'usage par défaut revêt l'intérêt de l'utilisabilité des résultats par d'autres plugins qui a été prévue dans la conception de ce logiciel. De plus, des scripts additionnels sont aussi disponibles pour le traitement ou la sauvegarde générale des résultats d'un plugin sur l'ensemble des patients d'une étude. L'utilisation par défaut est donc fortement recommandée. La figure XX présente l'organisation générale du stockage des données.

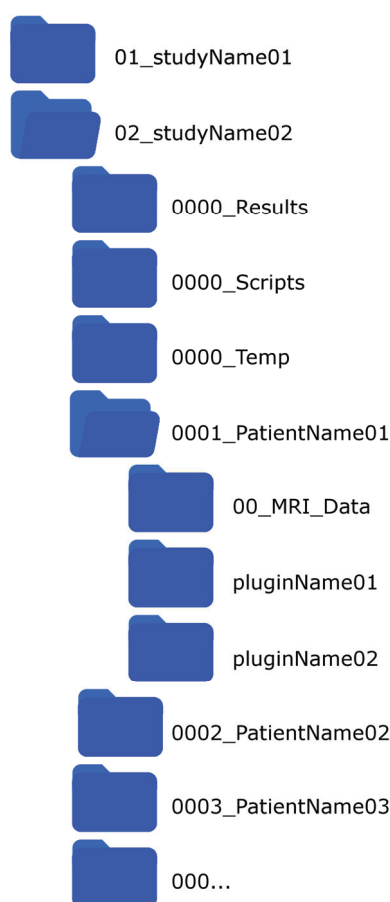


Figure A3-5 : Organisation de l'arborescence des données. Le répertoire parent contient les dossiers relatifs aux études menées avec le logiciel. Pour chaque étude, les sous-répertoires commençant par « 0000_... » contiennent des fichiers (scripts, informations générales, statistiques, etc...) généraux liés à l'étude. Les données spécifiques des patients sont stockées dans les répertoires à leurs noms (« 000X_PatientName »). Il contient les données issues de l'acquisition IRM (00_MRI_Data), et les résultats des traitements rangés dans les dossiers portant le nom du plugin correspondant.

A3.3 Conception d'un pipeline de quantification de la perfusion myocardique

L'objectif premier de perfusionTools étant l'établissement d'un pipeline de quantification de la perfusion myocardique, celui-ci a été réalisé en connectant un certain nombre de plugins depuis la préparation des données cliniques jusqu'à la visualisation des résultats. Comme il a été abordé dans le chapitre 1, plusieurs techniques peuvent être utilisées pour quantifier la perfusion. Nous avons donc choisi de développer quelques-unes de ces approches dans un plugin de quantification afin de laisser à l'utilisateur le choix de la méthode de quantification.

La figure A3-1 indique que le point d'entrée du pipeline correspond aux données acquises par l'IRM. Le logiciel graphique de correction de mouvement des images nous ayant été mise à disposition par Siemens Healthineers® n'a pas été intégré à perfusionTools. Dans notre cas, les données d'entrée sont donc les images corrigées en mouvement. Le plugin « patientDataPreparation » permet de réaliser les étapes d'extraction du signal AIF et du tissu myocardique du ventricule gauche, de la correction des inhomogénéités d'antennes, de la reconstitution des grilles temporelles des acquisitions des séries d'images, enfin de la conversion des courbes temporelles d'intensité en courbe temporelles de concentrations locales en agent de contraste par les techniques abordées précédemment. Ces informations sont extraites non seulement de l'image, mais aussi des champs DICOM associés. L'annexe A4 indique les champs DICOM utilisés ainsi que la méthode employée pour l'établissement des résultats délivrés par ce plugin. Ces résultats sont ensuite sauvegardés et peuvent être chargés par le plugin « déconvolution » en charge de l'extraction des indices de perfusion. L'utilisateur dispose dans ce plugin de plusieurs approches dont le modèle de Fermi et la méthode Bayésienne développée par la société Olea® qui nous a été mise à disposition sous forme de librairie intégrée dans ce plugin. Les cartographies d'indices de perfusion obtenues par ces deux méthodes sont enfin comparables à l'aide du plugin « resultsViewer » présenté sur la figure A3-6 :

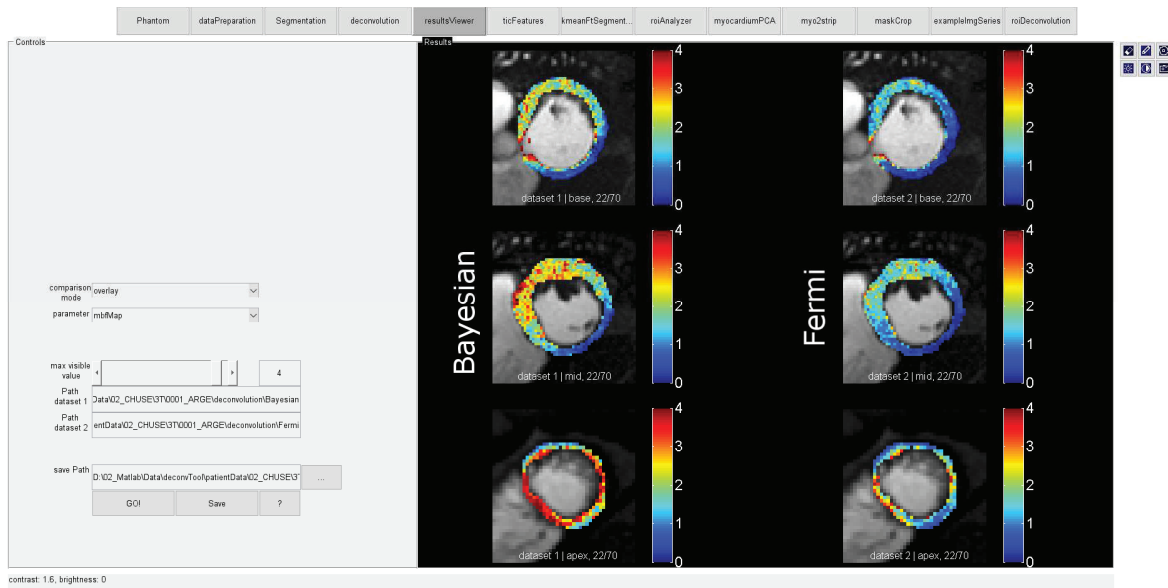


Figure A3-6 : Comparaison des cartographies de MBF mesurées sur les coupes (haut) basale, (milieu) médiane et (bas) apicale avec les approches Bayésienne et le modèle de Fermi. L'échelle de couleur est standardisée pour toutes les cartographies et l'utilisateur peut ajuster la valeur maximale V_{max} des indices de perfusion. Les voxels dont la valeur est supérieure à V_{max} ne sont pas affichés pour faciliter la visualisation.

A3.4 Réalisation d'un fantôme numérique

La logiciel perfusionTools réunit donc tous les outils permettant la construction d'un pipeline de quantification. Toutefois, les données acquises en clinique n'offrent pas de mesures connues qui permettraient la validation des résultats obtenus. Le plugin « phantomGenerator » a donc été conçu pour générer des courbes temporelles de concentration à partir de cartographies de paramètres de perfusion connus et d'un modèle de perfusion sélectionné par l'utilisateur parmi ceux disponibles. Ce plugin est interfacé avec le logiciel JSim [BUT-14] fournissant à la fois le moteur de simulation, mais aussi de nombreux modèles paramétriques disponibles en ligne tels que 2CXM [JAC-85]. Ce moteur permet donc la synthèse de courbes de rehaussement à partir d'indices de perfusion connus et d'une AIF. La possibilité est donnée à l'utilisateur de générer pour un même ensemble de paramètres, plusieurs courbes de rehaussement combinées avec des réalisations de bruit gaussien différentes dans le but de vérifier la robustesse des méthodes de déconvolution. L'amplitude du bruit est modifiable par l'utilisateur. Les données sont structurées de façon à

respecter les contraintes imposées par le plugin « Deconvolution » pour les rendre exploitables en entrée de ce dernier. Le principe de génération du fantôme numérique est présenté par la figure A3-7.

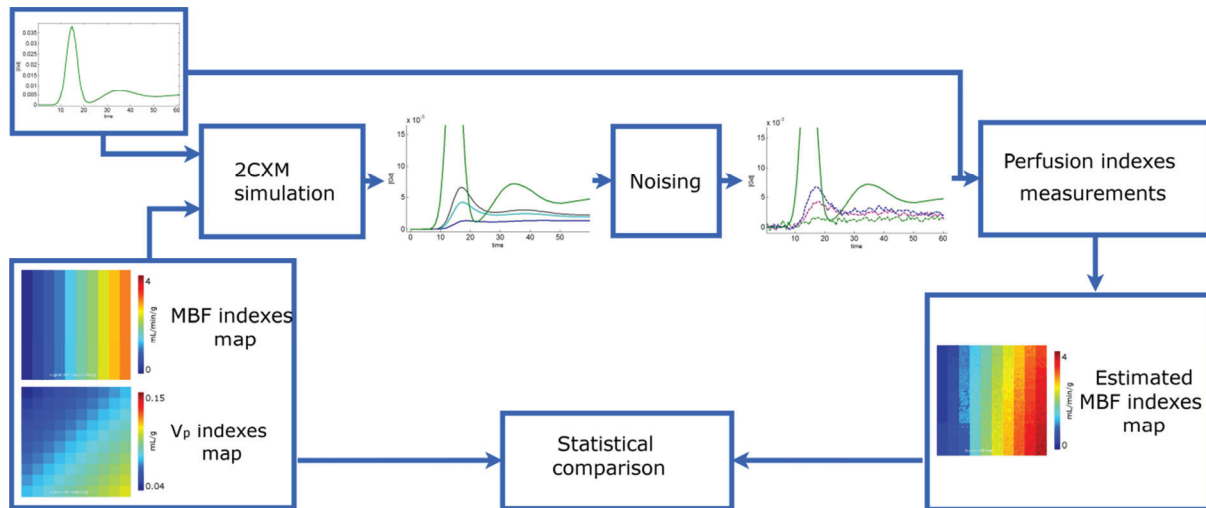


Figure A3-7 : principe de génération des courbes de perfusions du fantôme numérique

Deux possibilités de structures ont été prévues. La première est une structure cartésienne, où les quantités de débit sanguin et de volume plasmatiques évoluent linéairement dans deux dimensions dont les cartographies sont représentées sur la figure A3-7. Cette stratégie permet de couvrir l'ensemble des combinaisons d'indices de perfusion possibles, ainsi que de produire plusieurs réalisations de bruit dans un même fantôme, toutefois la forme du fantôme et la répartition spatiale des indices de perfusion n'ont aucune signification. On pourra donc utiliser ce fantôme pour valider des méthodes ne tenant pas compte de l'information spatiale lors de la déconvolution.

La seconde structure a été conçue de manière à conserver le réalisme spatial de la distribution des indices de perfusion dans le muscle cardiaque. Ce réalisme est obtenu en générant le fantôme numérique à partir de la cartographie de flux estimée sur des données cliniques. La forme de ce fantôme numérique est représentée sur la figure A3-8. Comme on peut l'observer sur cette figure, le réalisme de la répartition spatiale se fait au prix d'un nombre de courbes moins importants puisque seuls les voxels appartenant au tissu myocardique du ventricule gauche sont pris en compte. De plus, ce réalisme spatial empêche de générer plusieurs réalisations de bruit comme il avait été conçu pour la configuration précédente du fantôme. Cette structure est donc plus limitée par le nombre de combinaisons d'indices de perfusion et par le nombre de réalisations de bruit. Notons cependant qu'il serait possible de surmonter

ces contraintes au prix d'une conception plus complexe, mais ce développement n'a pas été jugé utile au cours de ces travaux de thèse. Cette structure apporte toutefois une possibilité de validation de méthodes spatiotemporelles comme celles développées par Frindel et al. [FRI-14].

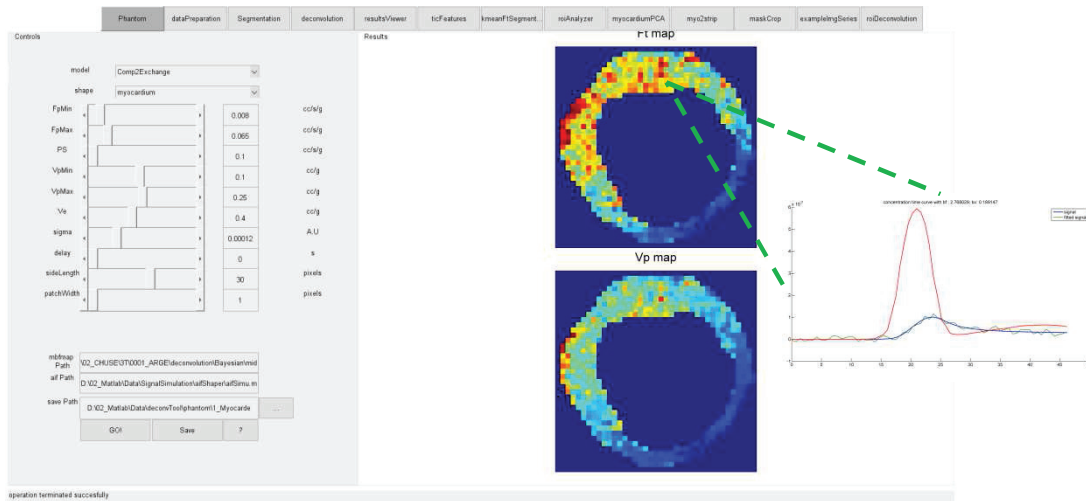


Figure A3-8 : Fantôme numérique établi à partir d'une cartographie d'indices de perfusion mesurés sur des données cliniques. L'utilisateur peut visualiser l'AIF (en rouge) et la courbe de rehaussement correspondant à un voxel avant bruitage (courbe bleue) et après addition d'un bruit gaussien (courbe verte).

A3.5 Autres plugins et développement de nouvelles applications

Si les plugins présentés dans les sections précédentes de ce chapitre ont illustré les fonctionnalités générales de perfusionTools, de nombreux autres ont été créés que nous présentons brièvement ici. Nous donnerons aussi la méthodologie permettant le développement et l'intégration d'un nouveau composant.

A3.5.1 plugins additionnels

Segmentation

Cette interface offre à l'utilisateur la possibilité de créer des régions d'intérêt qui pourront, par la suite être analysées pour effectuer une mesure de la perfusion sur la courbe moyenne. Plusieurs modes de segmentation y sont regroupés dont :

- Une interface de segmentation purement manuelle ou l'utilisateur peut
- Une segmentation semi-automatique en 17 segments selon la représentation bullseye recommandée par l'American Heart Association [CER-02]
- l'approche de segmentation automatique non supervisée « spatiotemporal mean shift » (STMS) [MUR-15]. Cette dernière a simplement été intégrée à partir des bibliothèques mises à disposition par les auteurs.

Spatio temporal region growing

Ce composant logiciel a été développé dans le cadre d'une étude présentée plus loin dans ce manuscrit. Brièvement, cette technique vise à segmenter de manière autonome et non supervisée les zones hypo-perfusées sur les séries d'images de perfusion en se basant sur les caractéristiques des courbes de rehaussement.

myocardiumPCA

Le plugin précédent a nécessité une étude approfondie et détaillée des caractéristiques des courbes de rehaussement dans les zones saines et lésionnelles sur un ensemble de patient. Cette étude avait pour but d'identifier les caractéristiques les plus discriminantes entre les deux types de régions. Ce plugin permet d'établir une analyse en composantes principales des courbes moyennes des régions définies au préalable par un expert médical.

myo2strip

Ce plugin permet de « dérouler » le myocarde en une « bande » de 360 lignes (une par degré). L'intensité moyenne sur chaque ligne de la bande est ensuite mesurée et affichée sur une graphique. Une seconde vue permet de visualiser l'évolution de la projection des intensités en fonction du temps. La figure XX présente les résultats visuels pour un patient. Ce plugin revêt essentiellement un intérêt pour la vérification de la qualité de la correction d'inhomogénéité d'antennes présenté par Kremers et al. [KRE-10], mais la visualisation linéaire de l'évolution temporelle du signal est aussi d'un intérêt pour la visualisation des délais d'arrivée du bolus.

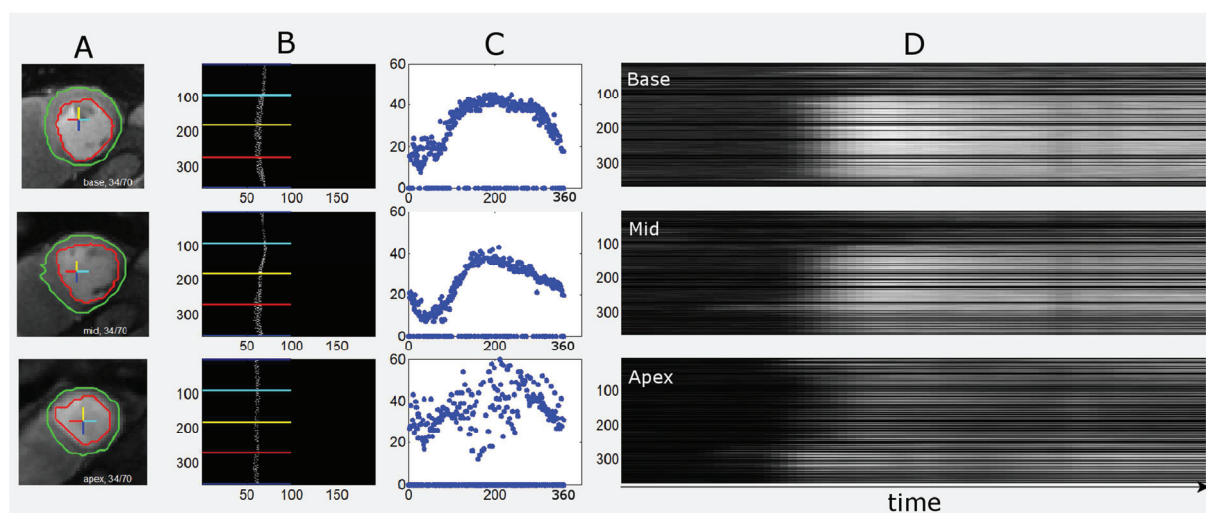


Figure A3-9 : projection (colonnes B et C) des intensités du myocarde (colonne A) générées par le plugin *myo2strip*. La colonne D représente la moyenne de l'intensité des projections en fonction du temps. La colonne C

segmentationSimilarity

Les travaux de segmentation automatique des zones lésionnelles myocardiques décrits dans cette thèse ont nécessités une étape de validation des résultats. Ce plugin permet une vérification visuelle en affichant les contours des masques issus des segmentations manuelle et automatique, et quantitative en calculant les coefficients de Dice [DIC-45] d'inclusion du masque de segmentation et de la distance de Hausdorff [HAU-]

Ce logiciel rassemble donc une grande partie de l'état de l'art de la perfusion myocardique en IRM, permettant l'établissement d'une méthodologie pour la quantification de la perfusion. Sa capacité à intégrer des outils déjà existant ou à en développer de nouveaux rapidement rend ce logiciel très performant dans un contexte expérimental. Le développement sur deux niveaux, l'un rapide et spécifique aux besoins de la conception d'un plugin, et l'autre plus lent et généralisant les fonctionnalités développées pour un composant logiciel particulier font de perfusionTools une boîte à outils appropriés pour l'étude et l'analyse de la perfusion. Il a d'ailleurs fait l'objet d'une communication e-poster lors de l'ISMRM 2018 à Paris.

A3.5.2 Développement de plugins additionnels

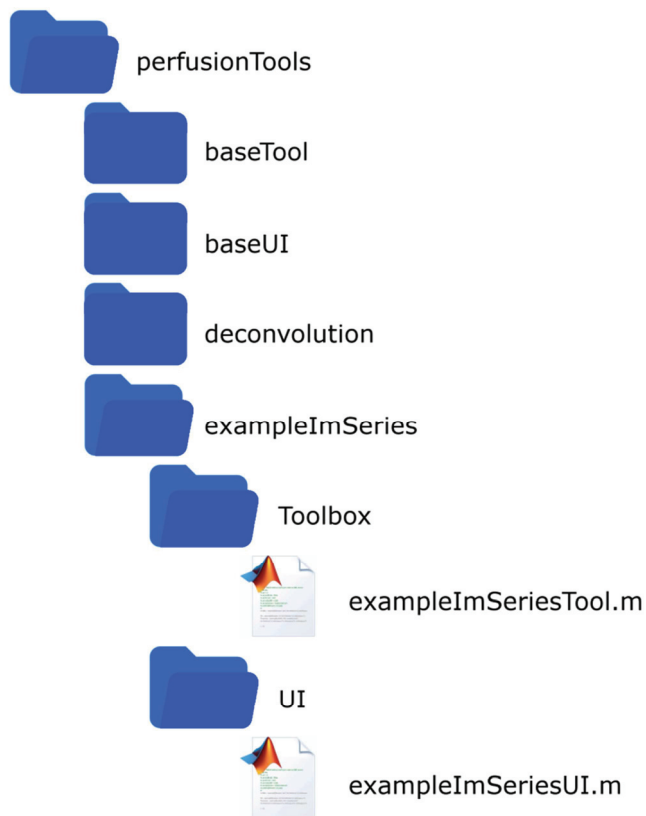
Le besoin croissant de nouveaux plugins pour les différentes études nous a poussé au développement d'un système d'intégration dans l'interface de base de la manière la plus simple et la plus performante possible. Deux stratégies ont donc été mise en place, la première consiste à permettre la création d'un nouveau composant en réduisant au maximum la réécriture des fonctionnalités basiques de chargement des images de perfusion, d'affichage des contrôles et des résultats. La seconde vise à créer un fichier de configuration des plugins, permettant ainsi l'intégration des composants sans modification du code source de l'application de base. Nous décrivons dans ce qui suit le protocole à suivre pour le développement d'un nouveau plugin.

Création du plugin

Le code source des plugins est organisé par répertoires dont la structure est présentée figure A3-10. Chaque plugin est rangé dans un sous répertoire de perfTools. Le plugin « *exempleImSerie* » est le plus simple. Sa seule fonction est de charger les séries d'images de perfusion, de les afficher et de permettre à l'utilisateur de naviguer à travers les séries temporelles. La création d'un nouveau plugin se fait en 3 étapes :

- Dupliquer le répertoire *exempleImSeries* , et en le renommant par le nom du nouveau plugin
- Renommer les fichiers « *exempleImSeriesTool.m* » et « *exempleImSeriesUI.m* » dans le nouveau répertoire avec le nom du plugin tout en conservant les suffixes « *...Tool.m* » et « *...UI.m* » (par exemple: *newPluginUI.m* et *newPluginTool.m*)
- Remplacer « *exempleImSeriesTool* » et « *exempleImSeriesUI* » dans les deux fichiers par les noms choisis à l'étape précédente.

Figure A3-10 : arborescence des répertoires des plugins du logiciel perfTools. Le plugin *exampleImSeries* est composé des fichiers *exampleImSeriesUI.m* gérant l'interface utilisateur (affichage des contrôles et des résultats), et *exampleImSeriesTool.m* en charge du traitement des données (dans cet exemple, le simple chargement de séries d'images).



Intégration du nouveau plugin

Lorsque le plugin est créé, il ne reste plus qu'à l'intégrer dans l'interface générale pour que celui-ci soit chargé au démarrage de perfTools. Cette intégration est réalisée en éditant le fichier « pluginConfig.xml » et en ajoutant l'élément xml « plugin » à la suite de ceux déjà existant comme il été réalisé sur la figure XX.

```
<plugin>
  <name>exampleImgSeries</name>
  <version>1.1</version>
  <brief>plugin example for images series processing visualization</brief>
  <author>cdaviller</author>
  <UIClass>exampleImgSeriesUI</UIClass>
  <backgroundColor>black</backgroundColor>
</plugin>
<plugin>
  <name>newPlugin</name>
  <version>1.0</version>
  <brief>plugin for doing something in perfusion</brief>
  <author>cdaviller</author>
  <UIClass>newPluginUI</UIClass>
  <backgroundColor>black</backgroundColor>
</plugin>
```

Figure A3-11 : Intégration d'un nouveau plugin « newPlugin » dans perfTools.

Lorsque cette étape a été réalisée, perfTools doit être redémarré pour que le bouton de lancement du nouveau plugin apparaisse. Il est déjà utilisable à ce stade. Le détail technique des fonctions de ce logiciel n'est pas abordé ici. Cependant une documentation doxygen est disponible sur le lien : www.creatis.insa-lyon.fr/daviller/perfusionTool/Doc.

A4 – champs DICOM nécessaires à la perfusion

Nous avons vu dans le chapitre 2 que conversion du signal en concentration reposait sur l'utilisation de différents paramètres d'acquisition tels que le temps de récupération, temps de répétition, le mode d'acquisition, la taille de la matrice d'acquisition etc... De même l'annexe A2 explique la problématique de la convolution liée à la grille temporelle de l'acquisition des signaux. Ces paramètres sont disponibles dans les champs DICOM des séries d'images. Nous présentons dans ce qui suit, les champs nécessaires à la quantification de la perfusion. Ceux pouvant varier d'un fabricant à une autre, ce qui suit n'est applicable qu'aux machines Siemens.

Grille temporelle

La grille temporelle des acquisitions est établie à partir des dates d'acquisition des images qui composent une série. Cette date est renseigné dans le champ « 0008, 0032 Acquisition Time ». La valeur est précisée au format HHMMSS.mmm, avec H l'heure, M la minute, S la seconde et m la milliseconde de l'acquisition. En principe, on fixe $t_0 = 0s$ comme la date d'acquisition de la première image après les images en densité de protons. Dans le cadre de ces travaux, elle correspond à la première image basse résolution.

Paramètres d'acquisition

Le tableau A4-1 présente les différents paramètres qui doivent être

	Champ	Nom	unité
Champ magnétique	0018,0087	Magnetic Field Strength	T
Angle de basculement	0018, 1314	Flip Angle	°
Lignes d'encodage	0028, 0010	Rows	-
Facteur d'accélération		sPat.lAccelFactPE	-
Lignes de référence		sPat.lRefLinesPE	-
Mode d'accélération^(*)		sPat.ucPATMode	-
Temps d'inversion	0018,0082	Inversion Time	ms
Temps d'acquisition^(**)	0018,0080	Repetition Time	ms

() le mode d'accélération peut prendre les valeurs 0x01 : UNDEFINED, 0x02 (integrated ou TPAT), 0x04 extra (separate ou phase intrinsèque), 0x08 : In place Let (un seul train d'écho acquiert les lignes de référence et les lignes d'images), 0x100 extra epi (epi supplies extra reference lines)*

*(**) Le temps d'acquisition d'une image est donné comme le repetition time (TR). Siemens considère que le temps de répétition TR est la durée séparant deux pulses de préparation du fait que l'acquisition est single shot. Le TR au sens physique est donné par « l'echo spacing » qui n'est pas renseigné dans les DICOM. Celui-ci doit être relevé lors du paramétrage de la séquence.*

Publications et communications

Revue internationale avec comité de lecture

Automatic myocardial ischemic lesion detection on magnetic resonance perfusion weighted imaging prior perfusion quantification: A pre-modeling strategy. Comput Biol Med. 2019 Jul;110:108-119.

Conférences internationales avec comité de lecture et publication des résumés

SCMR 2017 - Washington

Poster: Improved quantitative evaluation of cardiac perfusion using bayesian Estimation: accuracy and reproducibility against conventional post-processing techniques on digital and clinical data.

ISMRM 2018 - Paris

E-poster: A powerful Matlab software platform for assessment of streamlined methods involved in quantification of MR myocardial perfusion ISMRM segmentation. (Clément Daviller, Thomas Grenier, Carole Frindel, Pierre Croisille, and Magalie Viallon)

E-poster: Fully automated spatio-temporal segmentation approach for myocardium ischemic lesions detection and tissue classification (Clément Daviller, Thomas Grenier, Shivraman Giri, Pierre Croisille, and Magalie Viallon)

Conférences nationales avec comité de lecture

RITS 2017 - Lyon

Présentation orale : Evaluation de méthodes de quantification de la perfusion cardiaque : approches Bayésienne et Spatio-temporelles

SFRMBM 2017 – Bordeaux

Poster : Etude de la perfusion myocardique et évaluation de nouvelles approches de quantification Bayésiennes et spatio temporelles

JFR :

- **2018** : Détection automatique des lésions ischémiques du myocarde sur l'imagerie pondérée en perfusion : une stratégie pré-modélisation (présentation orale)
- **2016** : Quantification absolue de la perfusion myocardique en IRM

Références

- [1] D.L. Thomas, M.F. Lythgoe, G.S. Pell, F. Calamante, R.J. Ordidge, The measurement of diffusion and perfusion in biological systems using magnetic resonance imaging, *Phys. Med. Biol.* 45 (2000) R97–R138. doi:10.1088/0031-9155/45/8/201.
- [2] J.P. Greenwood, N. Maredia, J.F. Younger, J.M. Brown, J. Nixon, C.C. Everett, P. Bijsterveld, J.P. Ridgway, A. Radjenovic, C.J. Dickinson, S.G. Ball, S. Plein, Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial, *Lancet.* 379 (2012) 453–460. doi:10.1016/S0140-6736(11)61335-4.
- [3] M. Li, T. Zhou, L. Yang, Z. Peng, J. Ding, G. Sun, Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis, *JACC Cardiovasc Imaging.* 7 (2014) 1098–1105. doi:10.1016/j.jcmg.2014.07.011.
- [4] M. Jerosch-Herold, C. Swingen, R.T. Seethamraju, Myocardial blood flow quantification with MRI by model-independent deconvolution, *Med Phys.* 29 (2002) 886–897. doi:10.1118/1.1473135.
- [5] O.M. Muehling, M. Jerosch-Herold, P. Panse, A. Zenovich, B.V. Wilson, R.F. Wilson, N. Wilke, Regional heterogeneity of myocardial perfusion in healthy human myocardium: Assessment with Magnetic Resonance Perfusion Imaging, *J. Cardio. Magn. Reson.* 6 (2004) 499–507. doi:10.1081/JCMR-120030570.
- [6] C. Klein, S.G. Nekolla, F.M. Bengel, M. Momose, A. Sammer, F. Haas, B. Schnackenburg, W. Delius, H. Mudra, D. Wolfram, M. Schwaiger, Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging - Comparison with positron emission tomography, *Circulation.* 105 (2002) 162–167. doi:10.1161/hc0202.102123.
- [7] D.C. Lee, N.P. Johnson, Quantification of Absolute Myocardial Blood Flow by Magnetic Resonance Perfusion Imaging, *JACC-Cardiovasc. Imag.* 2 (2009) 761–770. doi:10.1016/j.jcmg.2009.04.003.
- [8] B.L. Gerber, S.V. Raman, K. Nayak, F.H. Epstein, P. Ferreira, L. Axel, D.L. Kraitchman, Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art, *J. Cardio. Magn. Reson.* 10 (2008) 18. doi:10.1186/1532-429X-10.
- [9] F.E. Mordini, T. Haddad, L.-Y. Hsu, P. Kellrnan, T.B. Lowrey, A.H. Aletras, P. Bandettini, A.E. Arai, Diagnostic Accuracy of Stress Perfusion CMR in Comparison With Quantitative Coronary Angiography, *JACC-Cardiovasc. Imag.* 7 (2014) 14–22. doi:10.1016/j.jcmg.2013.08.014.
- [10] M.A. Neimatallah, T.L. Chenevert, R.C. Carlos, F.J. Londy, Q. Dong, M.R. Prince, H.M. Kim, Subclavian MR arteriography: Reduction of susceptibility artifact with short echo time and dilute gadopentetate dimeglumine, *Radiology.* 217 (2000) 581–586. doi:10.1148/radiology.217.2.r00oc37581.
- [11] C.A. Cuenod, D. Balvay, Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI, *Diagnostic and Interventional Imaging.* 94 (2013) 1187–1204.
- [12] Jacques, compartmental analysis in biology and medicine: second edition, University of Michigan Press, 1985.
- [13] P.S. Tofts, G. Brix, D.L. Buckley, J.L. Evelhoch, E. Henderson, M. Knopp, H.B.W. Larsson, T.Y. Lee, N.A. Mayr, G.J.M. Parker, R.E. Port, J. Taylor, R.M. Weisskoff,

- Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols, *J. Magn. Reson. Imaging*. 10 (1999) 223–232. doi:10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S.
- [14] S.P. Sourbron, D.L. Buckley, Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability, *Phys. Med. Biol.* 57 (2012) R1–R33. doi:10.1088/0031-9155/57/2/R1.
- [15] K. Gould, K. Lipscomb, G. Hamilton, Physiologic Basis for Assessing Critical Coronary Stenosis - Instantaneous Flow Response and Regional Distribution During Coronary Hyperemia as Measures of Coronary Flow Reserve, *Am. J. Cardiol.* 33 (1974) 87–94. doi:10.1016/0002-9149(74)90743-7.
- [16] K.L. Gould, Does Coronary Flow Trump Coronary Anatomy? (vol 2, pg 1009, 2009), *JACC-Cardiovasc. Imag.* 2 (2009) 1146–1146. doi:10.1016/j.jcmg.2009.08.001.
- [17] Cuisset, Quilici, Cayla, Qu'est-ce que la FFR ? Comment l'utiliser ?, *Réalités cardiologiques*. 291 (n.d.) 45–49.
- [18] K.C. Wu, E.A. Zerhouni, R.M. Judd, C.H. Lugo-Olivieri, L.A. Barouch, S.P. Schulman, R.S. Blumenthal, J. a. C. Lima, Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction, *Circulation*. 97 (1998) 765–772. doi:10.1161/01.CIR.97.8.765.
- [19] R. Nijveldt, P.A. van der Vleuten, A. Hirsch, A.M. Beek, R.A. Tio, J.G.P. Tijssen, J.J. Piek, A.C. van Rossum, F. Zijlstra, Early Electrocardiographic Findings and MR Imaging-Verified Microvascular Injury and Myocardial Infarct Size, *JACC-Cardiovasc. Imag.* 2 (2009) 1187–1194. doi:10.1016/j.jcmg.2009.06.008.
- [20] A.A. Cochet, L. Lorgis, A. Lalande, M. Zeller, J.-C. Beer, P.M. Walker, C. Touzery, J.-E. Wolf, F. Brunotte, Y. Cottin, Major prognostic impact of persistent microvascular obstruction as assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in reperfused acute myocardial infarction, *Eur. Radiol.* 19 (2009) 2117–2126. doi:10.1007/s00330-009-1395-5.
- [21] M.D. Cerqueira, N.J. Weissman, V. Dilsizian, A.K. Jacobs, S. Kaul, W.K. Laskey, D.J. Pennell, J.A. Rumberger, T. Ryan, M.S. Verani, American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging, Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association, *Int J Cardiovasc Imaging*. 18 (2002) 539–542.
- [22] A. Haase, Principles and applications of FLASH NMR imaging, *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 2 (1994) 157–160. doi:10.1007/BF01705235.
- [23] F. Bloch, Nuclear Induction, *Physical Review*. 70 (1946).
- [24] M. Décorps, *Imagerie de résonance magnétique*, CNRS Editions, 2011.
- [25] R. Ernst, W. Anderson, Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance, *Rev. Sci. Instrum.* 37 (1966) 93–+. doi:10.1063/1.1719961.
- [26] J. Hennig, K-space sampling strategies, *Eur. Radiol.* 9 (1999) 1020–1031. doi:10.1007/s003300050788.
- [27] P.D. Gatehouse, A.G. Elkinington, N.A. Ablitt, G.-Z. Yang, D.J. Pennell, D.N. Firmin, Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance, *J Magn Reson Imaging*. 20 (2004) 39–45. doi:10.1002/jmri.20054.
- [28] H. Weinmann, R. Brasch, W. Press, G. Wesbey, Characteristics of Gadolinium-Dtpa Complex - a Potential Nmr Contrast Agent, *Am. J. Roentgenol.* 142 (1984) 619–624. doi:10.2214/ajr.142.3.619.

- [29] V.M. Runge, Notes on “Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex: A Potential NMR Contrast Agent,” *Am. J. Roentgenol.* 190 (2008) 1433–1434. doi:10.2214/AJR.07.3549.
- [30] M. Jerosch-Herold, Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance, *J. Cardio. Magn. Reson.* 12 (2010) 57. doi:10.1186/1532-429X-12-57.
- [31] G. Brix, L. Schad, M. Deimling, W. Lorenz, Fast and Precise T1 Imaging Using a Tomrop Sequence, *Magn. Reson. Imaging.* 8 (1990) 351–356. doi:10.1016/0730-725X(90)90041-Y.
- [32] J.P. Vallee, H.D. Sostman, J.R. MacFall, T. Wheeler, L.W. Hedlund, C.E. Spritzer, R.E. Coleman, MRI quantitative myocardial perfusion with compartmental analysis: A rest and stress study, *Magn.Reson.Med.* 38 (1997) 981–989. doi:10.1002/mrm.1910380618.
- [33] Agence nationale de surté des médicaments <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250051.htm>, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250051.htm>.
- [34] D. McRobbie, *MRI from picture to proton* (second edition), 2007.
- [35] R. Brasch, New Directions in the Development of Mr Imaging Contrast-Media, *Radiology.* 183 (1992) 1–11.
- [36] E. Kanal, K. Maravilla, H.A. Rowley, Gadolinium Contrast Agents for CNS Imaging: Current Concepts and Clinical Evidence, *Am. J. Neuroradiol.* 35 (2014) 2215–2226. doi:10.3174/ajnr.A3917.
- [37] K. Zierler, Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes, *Circ.Res.* 16 (1965) 309-.
- [38] C.M. Wacker, F. Fidler, C. Dueren, S. Hirn, P.M. Jakob, G. Ertl, A. Haase, W.R. Bauer, Quantitative assessment of myocardial perfusion with a spin-labeling technique: Preliminary results in patients with coronary artery disease, *J. Magn. Reson. Imaging.* 18 (2003) 555–560. doi:10.1002/jmri.10386.
- [39] G.A. Keith, C.T. Rodgers, M.A. Chappell, M.D. Robson, A look-locker acquisition scheme for quantitative myocardial perfusion imaging with FAIR arterial spin labeling in humans at 3 tesla, *Magn. Reson. Med.* 78 (2017) 541–549. doi:10.1002/mrm.26388.
- [40] F. Kober, T. Jao, T. Troalen, K.S. Nayak, Myocardial arterial spin labeling, *J. Cardio. Magn. Reson.* 18 (2016) 22. doi:10.1186/s12968-016-0235-4.
- [41] E. Botvinick, Current methods of pharmacologic stress testing and the potential advantages of new agents., 37 (2009) 14–25. doi:10.2967/jnmt.108.057802.
- [42] G. Siasos, V. Tsigkou, M. Zaromytidou, J.D. Sara, A. Varshney, A.U. Coskun, A. Lerman, P.H. Stone, Role of local coronary blood flow patterns and shear stress on the development of microvascular and epicardial endothelial dysfunction and coronary plaque, *Curr. Opin. Cardiol.* 33 (2018) 638–644. doi:10.1097/HCO.0000000000000571.
- [43] D.D. Bellamy, R.S. Pereira, C.A. McKenzie, F.S. Prato, D.J. Drost, J. Sykes, G. Wisenberg, Gd-DTPA bolus tracking in the myocardium using T-1 fast acquisition relaxation mapping (T-1 FARM), *Magn. Reson. Med.* 46 (2001) 555–564. doi:10.1002/mrm.1227.
- [44] T.F. Christian, R.S. Aletras, Balaban, A.E. Arai, Absolute quantification of high contrast dose perfusion imaging can be repeated at two hours despite elevated baseline, (n.d.).
- [45] J.P. Vallee, F. Lazeyras, L. Kasuboski, P. Chatelain, N. Howarth, A. Righetti, D. Didier, Quantification of myocardial perfusion with FAST sequence and Gd bolus in patients with normal cardiac function, *JMRI-J. Magn. Reson. Imaging.* 9 (1999) 197–203. doi:10.1002/(SICI)1522-2586(199902)9:2<197::AID-JMRI7>3.0.CO;2-X.

- [46] W. Utz, A. Greiser, T. Niendorf, R. Dietz, J. Schulz-Menger, Single- or dual-bolus approach for the assessment of myocardial perfusion reserve in quantitative MR perfusion imaging, *Magn. Reson. Med.* 59 (2008) 1373–1377. doi:10.1002/mrm.21611.
- [47] H.B.W. Larsson, S. Rosenbaum, T. Fritz-Hansen, Quantification of the effect of water exchange in dynamic contrast MRI perfusion measurements in the brain and heart, *Magn. Reson. Med.* 46 (2001) 272–281. doi:10.1002/mrm.1188.
- [48] T. Niendorf, D.K. Sodickson, Parallel imaging in cardiovascular MRI: methods and applications, *NMR Biomed.* 19 (2006) 325–341. doi:10.1002/nbm.1051.
- [49] K.P. Pruessmann, M. Weiger, M.B. Scheidegger, P. Boesiger, SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI, *Magn. Reson. Med.* 42 (1999) 952–962. doi:10.1002/(SICI)1522-2594(199911)42:5<952::AID-MRM16>3.0.CO;2-S.
- [50] P. Kellman, F.H. Epstein, E.R. McVeigh, Adaptive sensitivity encoding incorporating temporal filtering (TSENSE), *Magn. Reson. Med.* 45 (2001) 846–852. doi:10.1002/mrm.1113.
- [51] M.A. Griswold, P.M. Jakob, R.M. Heidemann, M. Nittka, V. Jellus, J.M. Wang, B. Kiefer, A. Haase, Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA), *Magn. Reson. Med.* 47 (2002) 1202–1210. doi:10.1002/mrm.10171.
- [52] D.K. Sodickson, W.J. Manning, Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): Fast imaging with radiofrequency coil arrays, *Magn. Reson. Med.* 38 (1997) 591–603. doi:10.1002/mrm.1910380414.
- [53] D. Sodickson, Spatial Encoding Using Multiple rf Coils: SMASH Imaging and Parallel MRI, (2007).
- [54] P.M. Jakob, M.A. Griswold, R.R. Edelman, D.K. Sodickson, AUTO-SMASH: A self-calibrating technique for SMASH imaging, *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 7 (1998) 42–54.
- [55] R.M. Heidemann, M.A. Griswold, A. Haase, P.M. Jakob, VD-AUTO-SMASH imaging, *Magn. Reson. Med.* 45 (2001) 1066–1074. doi:10.1002/mrm.1141.
- [56] P. Roemer, W. Edelstein, C. Hayes, S. Souza, O. Mueller, The Nmr Phased-Array, *Magn. Reson. Med.* 16 (1990) 192–225. doi:10.1002/mrm.1910160203.
- [57] M. Blaimer, F. Breuer, M. Mueller, R. Heidemann, M.A. Griswold, P.M. Jakob, SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA: how to choose the optimal method, *Topics in Magnetic Resonance Imaging.* 15 (2004) 223–36.
- [58] B.J. Wintersperger, K. Nikolaou, O. Dietrich, J. Rieber, M. Nittka, M.F. Reiser, S.O. Schoenberg, Single breath-hold real-time cine MR imaging: improved temporal resolution using generalized autocalibrating partially parallel acquisition (GRAPPA) algorithm, *Eur. Radiol.* 13 (2003) 1931–1936. doi:10.1007/s00330-003-1982-9.
- [59] R. Heidemann, P.M. Jakob, M.A. Griswold, D. Porter, Minimizing Distortions and Blurring in Diffusion Weighted Single Shot EPI using High Performance Gradients in Combination with Parallel Imaging, *ISMRM.* (2001).
- [60] R. Heidemann, M.A. Griswold, B. Kiefer, Resolution enhancement in lung 1H imaging using parallel imaging methods, *Magnetic Resonance in Medicine.* 49 (2003) 391–394.
- [61] D. Wicks, G. Barker, P. Tofts, Correction of Intensity Nonuniformity in Mr Images of Any Orientation, *Magn. Reson. Imaging.* 11 (1993) 183–196. doi:10.1016/0730-725X(93)90023-7.
- [62] E. Plante, L. Turkstra, Sources of Error in the Quantitative-Analysis of Mri Scans, *Magn. Reson. Imaging.* 9 (1991) 589–595. doi:10.1016/0730-725X(91)90047-P.
- [63] A. Simmons, P. Tofts, G. Barker, S. Arridge, Sources of Intensity Nonuniformity in Spin-Echo Images at 1.5-T, *Magn. Reson. Med.* 32 (1994) 121–128. doi:10.1002/mrm.1910320117.

- [64] J. Haselgrove, M. Prammer, An algorithm for compensation of surface-coil images for sensitivity of the surface coil, *Magnetic Resonance Imaging*. 4 (1986) 469–472.
- [65] E. Mcveigh, M. Bronskill, R. Henkelman, Phase and Sensitivity of Receiver Coils in Magnetic-Resonance-Imaging, *Med. Phys.* 13 (1986) 806–814. doi:10.1118/1.595967.
- [66] U. Vovk, F. Pernus, B. Likar, A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI, *IEEE Trans. Med. Imaging*. 26 (2007) 405–421. doi:10.1109/TMI.2006.891486.
- [67] C. Hayes, W. Edelstein, J. Schenck, O. Mueller, M. Eash, An Efficient, Highly Homogeneous Radiofrequency Coil for Whole-Body Nmr Imaging at 1.5-T, *J. Magn. Reson.* 63 (1985) 622–628. doi:10.1016/0022-2364(85)90257-4.
- [68] J.G. Sled, G.B. Pike, Standing-wave and RF penetration artifacts caused by elliptic geometry: An electrodynamic analysis of MRI, *IEEE Trans. Med. Imaging*. 17 (1998) 653–662. doi:10.1109/42.730409.
- [69] S. Prima, N. Ayache, T. Barrick, N. Roberts, Maximum Likelihood Estimation of the Bias Field in MR Brain Images: Investigating Different Modelings of the Imaging Process, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. (2001).
- [70] J. Sijbers, A.J. den Dekker, P. Scheunders, D. Van Dyck, Maximum-likelihood estimation of Rician distribution parameters, *IEEE Trans. Med. Imaging*. 17 (1998) 357–361. doi:10.1109/42.712125.
- [71] W.M. Wells, W.E.L. Grimson, R. Kikinis, F.A. Jolesz, Adaptive segmentation of MRI data, *IEEE Trans. Med. Imaging*. 15 (1996) 429–442. doi:10.1109/42.511747.
- [72] M.H.K. Hoffmann, F.T. Schmid, M. Jeltsch, A. Wunderlich, J.L. Duerk, B. Schmitz, A.J. Aschoff, Multislice MR first-pass myocardial perfusion imaging: Impact of the receiver coil array, *J. Magn. Reson. Imaging*. 21 (2005) 310–316. doi:10.1002/jmri.20264.
- [73] S. Roy, A. Carass, P.-L. Bazin, J.L. Prince, Intensity Inhomogeneity Correction of Magnetic Resonance Images using Patches, *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 7962 (2011) 79621F. doi:10.1117/12.877466.
- [74] F.P.P.J. Kremers, M.B.M. Hofman, J.G.J. Groothuis, M. Jerosch-Herold, A.M. Beek, S. Zuehlsdorff, S. Nielles-Vallespin, A.C. van Rossum, R.M. Heethaar, Improved Correction of Spatial Inhomogeneities of Surface Coils in Quantitative Analysis of First-Pass Myocardial Perfusion Imaging, *J. Magn. Reson. Imaging*. 31 (2010) 227–233. doi:10.1002/jmri.21998.
- [75] H. Mihara, N. Iriguchi, S. Ueno, A method of RF inhomogeneity correction in MR imaging, *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 7 (1998) 115–120.
- [76] L.Y. Hsu, K.L. Rhoads, J.E. Holly, P. Kellman, A.H. Aletras, A.E. Arai, Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans, *J. Magn. Reson. Imaging*. 23 (2006) 315–322. doi:10.1002/jmri.20502.
- [77] L.Y. Hsu, K.L. Rhoads, A.H. Aletras, A.E. Arai, Surface coil intensity correction and non-linear intensity normalization improve pixel-resolution parametric maps of myocardial MRI perfusion, in: R.E. Ellis, T.M. Peters (Eds.), *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - Miccai 2003, Pt 2*, Springer-Verlag Berlin, Berlin, 2003: pp. 975–976.
- [78] P. Kellman, A.E. Arai, Imaging sequences for first pass perfusion - A review, *J. Cardio. Magn. Reson.* 9 (2007) 525–537. doi:10.1080/10976640601187604.
- [79] S. Nielles-Vallespin, P. Kellman, L.-Y. Hsu, A.E. Arai, FLASH proton density imaging for improved surface coil intensity correction in quantitative and semi-quantitative SSFP perfusion cardiovascular magnetic resonance, *J. Cardio. Magn. Reson.* 17 (2015) 16. doi:10.1186/s12968-015-0120-6.

- [80] A. Cernicanu, L. Axel, Theory-based signal calibration with single-point T1 measurements for first-pass quantitative perfusion MRI studies. - PubMed - NCBI, (n.d.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Theory-Based+Signal+Calibration+with+Single-Point+T1+Measurements+for+First-Pass+Quantitative+Perfusion+MRI+Studies%2C+Academic+Radiology> (accessed January 25, 2018).
- [81] W. Perl, N. Lassen, R. Effros, Matrix Proof of Flow, Volume and Mean Transit-Time Theorems for Regional and Compartmental Systems, *Bull. Math. Biol.* 37 (1975) 573–588. doi:10.1016/S0092-8240(75)80049-8.
- [82] J. Bassingthwaite, E. Butterworth, B. Jardine, G. Raymond, M. Neal, JSim, an open-source modeling system for data analysis and reproducibility in research, *Faseb J.* 28 (2014).
- [83] D. Peukert, N. Kaufels, M. Laule, J. Schnorr, S. Carme, T. Farr, E. Schoenenberger, M. Taupitz, B. Hamm, M. Dewey, Improved evaluation of myocardial perfusion and viability with the magnetic resonance blood pool contrast agent P792 in a nonreperfused porcine infarction model, *Invest. Radiol.* 42 (2007) 248–255. doi:10.1097/01.rli.0000258059.82552.55.
- [84] T. Boutelier, K. Kudo, F. Pautot, M. Sasaki, Bayesian Hemodynamic Parameter Estimation by Bolus Tracking Perfusion Weighted Imaging, *IEEE Trans. Med. Imaging.* 31 (2012) 1381–1395. doi:10.1109/TMI.2012.2189890.
- [85] S. Sourbron, M. Ingrisch, A. Siefert, M. Reiser, K. Herrmann, Quantification of Cerebral Blood Flow, Cerebral Blood Volume, and Blood-Brain-Barrier Leakage with DCE-MRI, *Magn. Reson. Med.* 62 (2009) 205–217. doi:10.1002/mrm.22005.
- [86] L. Axel, Tissue Mean Transit-Time from Dynamic Computed-Tomography by a Simple Deconvolution Technique, *Invest. Radiol.* 18 (1983) 94–99. doi:10.1097/00004424-198301000-00018.
- [87] M. Jerosch-Herold, N. Wilke, A.E. Stillman, R.F. Wilson, Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution, *Med. Phys.* 25 (1998) 73–84. doi:10.1118/1.598163.
- [88] S. Pica, G. Di Giovine, M. Bollati, L. Testa, F. Bedogni, A. Camporeale, G. Pontone, D. Andreini, L. Monti, L. Grancini, G.G. Secco, A. Maestroni, F. Ambrogi, V. Milani, M. Lombardi, Cardiac magnetic resonance for ischaemia and viability detection. Guiding patient selection to revascularization in coronary chronic total occlusions: The CARISMA_CTO study design, *Int. J. Cardiol.* 272 (2018) 356–362. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.061.
- [89] G.S. Werner, V. Martin-Yuste, D. Hildick-Smith, N. Boudou, G. Sianos, V. Gelev, J.R. Rumoroso, A. Erglis, E.H. Christiansen, J. Escaned, C. di Mario, T. Hovasse, L. Teruel, A. Bufe, B. Lauer, K. Bogaerts, J. Goicolea, J.C. Spratt, A.H. Gershlick, A.R. Galassi, Y. Louvard, A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions, *Eur. Heart J.* 39 (2018) 2484–2493. doi:10.1093/eurheartj/ehy220.
- [90] J.P.S. Henriques, L.P. Hoebbers, T. Ramunddal, P. Laanmets, E. Eriksen, M. Bax, D. Ioanes, M.J. Suttorp, B.H. Strauss, E. Barbato, R. Nijveldt, A.C. van Rossum, K.M. Marques, J. Elias, I.M. van Dongen, B.E.P.M. Claessen, J.G. Tijssen, R.J. van der Schaaf, Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI The EXPLORE Trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 68 (2016) 1622–1632. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.744.
- [91] M.M. Brooks, W.E. Boden, R.L. Frye, Clinical implications of the BARI 2D and COURAGE trials: overview, *Coronary Artery Dis.* 21 (2010) 383–385. doi:10.1097/MCA.0b013e32833d014a.

- [92] T. Baks, R.J. van Geuns, D.J. Duncker, F. Cademartiri, N.R. Mollet, G.P. Krestin, P.W. Serruys, P.J. de Feyter, Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006) 721–725. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.042.
- [93] R.J. Kim, E. Wu, A. Rafael, E.L. Chen, M.A. Parker, O. Simonetti, F.J. Klocke, R.O. Bonow, R.M. Judd, The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction., *N. Engl. J. Med.* 343 (2000) 1445–1453. doi:10.1056/NEJM200011163432003.
- [94] S.W. Kirschbaum, T. Baks, M. van den Ent, G. Sianos, G.P. Krestin, P.W. Serruys, P.J. de Feyter, R.-J.M. van Geuns, Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions, *Am. J. Cardiol.* 101 (2008) 179–185. doi:10.1016/j.amjcard.2007.07.060.
- [95] G. Vincenti, P.G. Masci, P. Monney, T. Rutz, S. Hugelshofer, M. Gaxherri, O. Muller, J.F. Iglesias, E. Eeckhout, V. Lorenzoni, C. Pellaton, C. Sierro, J. Schwitter, Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected CAD, *JACC-Cardiovasc. Imag.* 10 (2017) 526–537. doi:10.1016/j.jcmg.2017.02.006.
- [96] C. Jaarsma, T. Leiner, S.C. Bekkers, H.J. Crijns, J.E. Wildberger, E. Nagel, P.J. Nelemans, S. Schalla, Diagnostic Performance of Noninvasive Myocardial Perfusion Imaging Using Single-Photon Emission Computed Tomography, Cardiac Magnetic Resonance, and Positron Emission Tomography Imaging for the Detection of Obstructive Coronary Artery Disease A Meta-Analysis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 59 (2012) 1719–1728. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.040.
- [97] M. Jerosch-Herold, R.T. Seethamraju, C.M. Swingen, N.M. Wilke, A.E. Stillman, Analysis of myocardial perfusion MRI, *J. Magn. Reson. Imaging.* 19 (2004) 758–770. doi:10.1002/jmri.20065.
- [98] K. Kudo, S. Christensen, M. Sasaki, L. Østergaard, H. Shirato, K. Ogasawara, M. Wintermark, S. Warach, Stroke Imaging Repository (STIR) Investigators, Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom, *Radiology.* 267 (2013) 201–211. doi:10.1148/radiol.12112618.
- [99] K. Kudo, Christensen, Sasaki, Fujiwara, Ishizaka, Zaitso, Fujima, Terae, Ogasawara, Ostergaard, Accuracy and Reliability of Post-Processing Software for DSC MR Perfusion: Quantitative Analysis by Digital Phantom Data, (2010).
- [100] F. Calamante, A. Connelly, Perfusion Precision in Bolus-Tracking MRI: Estimation Using the Wild-Bootstrap Method, *Magn. Reson. Med.* 61 (2009) 696–704. doi:10.1002/mrm.21889.
- [101] K. Kudo, T. Boutelier, F. Pautot, K. Honjo, J.-Q. Hu, H.-B. Wang, K. Shintaku, I. Uwano, M. Sasaki, Bayesian Analysis of Perfusion-weighted Imaging to Predict Infarct Volume: Comparison with Singular Value Decomposition, *Magn. Reson. Med. Sci.* 13 (2014) 45–50. doi:10.2463/mrms.2013-0085.
- [102] K.L. Gould, N.P. Johnson, T.M. Bateman, R.S. Beanlands, F.M. Bengel, R. Bober, P.G. Camici, M.D. Cerqueira, B.J.W. Chow, M.F. Di Carli, S. Dorbala, H. Gewirtz, R.J. Gropler, P.A. Kaufmann, P. Knaapen, J. Knuuti, M.E. Merhige, K.P. Rentrop, T.D. Ruddy, H.R. Schelbert, T.H. Schindler, M. Schwaiger, S. Sdringola, J. Vitarello, K.A. Williams, D. Gordon, V. Dilsizian, J. Narula, Anatomic Versus Physiologic Assessment of Coronary Artery Disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 1639–1653. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.076.
- [103] P. Knaapen, Quantitative myocardial blood flow imaging: not all flow is equal, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 41 (2014) 116–118. doi:https://doi.org/10.1007/s00259-013-2585-6.

- [104] J. Schwitter, C.M. Wacker, N. Wilke, N. Al-Saadi, E. Sauer, K. Huettle, S.O. Schönberg, A. Luchner, O. Strohm, H. Ahlstrom, T. Dill, N. Hoebel, T. Simor, MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial, *Eur Heart J.* 34 (2013) 775–781. doi:10.1093/eurheartj/ehs022.
- [105] A. Cernicanu, L. Axel, Theory-based signal calibration with single-point T1 measurements for first-pass quantitative perfusion MRI studies, *Acad. Radiol.* 13 (2006) 686–693. doi:10.1016/j.acra.2006.02.040.
- [106] N.A. Pack, E.V.R. DiBella, Comparison of Myocardial Perfusion Estimates From Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging With Four Quantitative Analysis Methods, *Magn. Reson. Med.* 64 (2010) 125–137. doi:10.1002/mrm.22282.
- [107] Klingensmith, in: *The Mathematics and Biology of the Biodistribution of Radiopharmaceuticals – A Clinical Perspective - Chapter 5*, Springer, 2016: p. 51:59.
- [108] L. Ostergaard, R.M. Weisskoff, D.A. Chesler, C. Gyldensted, B.R. Rosen, High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis, *Magn Reson Med.* 36 (1996) 715–725.
- [109] F. Calamante, D.G. Gadian, A. Connelly, Quantification of bolus-tracking MRI: Improved characterization of the tissue residue function using Tikhonov regularization, *Magn Reson Med.* 50 (2003) 1237–1247. doi:10.1002/mrm.10643.
- [110] O. Wu, L. Østergaard, R.M. Weisskoff, T. Benner, B.R. Rosen, A.G. Sorensen, Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix, *Magn Reson Med.* 50 (2003) 164–174. doi:10.1002/mrm.10522.
- [111] M. Jerosch-Herold, X.D. Hu, N.S. Murthy, R.T. Seethamraju, Time delay for arrival of MR contrast agent in collateral-dependent myocardium, *IEEE Trans. Med. Imaging.* 23 (2004) 881–890. doi:10.1109/TMI.2004.827969.
- [112] O.M. Muehling, A. Huber, C. Cyran, S.O. Schoenberg, M. Reiser, G. Steinbeck, M. Nabauer, M. Jerosch-Herold, The delay of contrast arrival in magnetic resonance first-pass perfusion imaging: a novel non-invasive parameter detecting collateral-dependent myocardium, *Heart.* 93 (2007) 842–847. doi:10.1136/hrt.2006.103788.
- [113] M. Jacobs, M. Benovoy, L.-C. Chang, A.E. Arai, L.-Y. Hsu, Evaluation of an automated method for arterial input function detection for first-pass myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance, *J Cardiovasc Magn Reson.* 18 (2016) 17. doi:10.1186/s12968-016-0239-0.
- [114] K.P. Kunze, C. Rischpler, C. Hayes, T. Ibrahim, K.-L. Laugwitz, A. Haase, M. Schwaiger, S.G. Nekolla, Measurement of Extracellular Volume and Transit Time Heterogeneity Using Contrast-Enhanced Myocardial Perfusion MRI in Patients After Acute Myocardial Infarction, *Magn. Reson. Med.* 77 (2017) 2320–2330. doi:10.1002/mrm.26320.
- [115] L.-Y. Hsu, D.W. Groves, A.H. Aletras, P. Kellman, A.E. Arai, A Quantitative Pixel-Wise Measurement of Myocardial Blood Flow by Contrast-Enhanced First-Pass CMR Perfusion Imaging Microsphere Validation in Dogs and Feasibility Study in Humans, *JACC-Cardiovasc. Imag.* 5 (2012) 154–166. doi:10.1016/j.jcmg.2011.07.013.
- [116] D.A. Broadbent, J.D. Biglands, A. Larghat, S.P. Sourbron, A. Radjenovic, J.P. Greenwood, S. Plein, D.L. Buckley, Myocardial Blood Flow at Rest and Stress Measured with Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Comparison of a Distributed

- Parameter Model with a Fermi Function Model, *Magn. Reson. Med.* 70 (2013) 1591–1597. doi:10.1002/mrm.24611.
- [117] P. Kellman, M.S. Hansen, S. Nielles-Vallespin, J. Nickander, R. Themudo, M. Ugander, H. Xue, Myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: optimized dual sequence and reconstruction for quantification, *J Cardiovasc Magn Reson.* 19 (2017) 43. doi:10.1186/s12968-017-0355-5.
- [118] G. Papanastasiou, M.C. Williams, M.R. Dweck, S. Alam, A. Cooper, S. Mirsadraee, D.E. Newby, S.I. Semple, Quantitative assessment of myocardial blood flow in coronary artery disease by cardiovascular magnetic resonance: comparison of Fermi and distributed parameter modeling against invasive methods, *J Cardiovasc Magn Reson.* 18 (2016) 57. doi:10.1186/s12968-016-0270-1.
- [119] T.H. Giang, D. Nanz, R. Coulden, M. Friedrich, M. Graves, N. Al-Saadi, T.F. Luscher, G.K. von Schulthess, J. Schwitter, Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience, *Eur. Heart J.* 25 (2004) 1657–1665. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.037.
- [120] J. Schwitter, C.M. Wacker, A.C. van Rossum, M. Lombardi, N. Al-Saadi, H. Ahlstrom, T. Dill, H.B.W. Larsson, S.D. Flamm, M. Marquardt, L. Johansson, MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial, *Eur. Heart J.* 29 (2008) 480–489. doi:10.1093/eurheartj/ehm617.
- [121] T.F. Ismail, L.-Y. Hsu, A.M. Greve, C. Goncalves, A. Jabbour, A. Gulati, B. Hewins, N. Mistry, R. Wage, M. Roughton, P.F. Ferreira, P. Gatehouse, D. Firmin, R. O’Hanlon, D.J. Pennell, S.K. Prasad, A.E. Arai, Coronary microvascular ischemia in hypertrophic cardiomyopathy - a pixel-wise quantitative cardiovascular magnetic resonance perfusion study, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 16 (2014) 49. doi:10.1186/s12968-014-0049-1.
- [122] T. Chitiboi, A. Hennemuth, L. Tautz, P. Stolzmann, O.F. Donati, L. Linsen, H.K. Hahn, Automatic Detection of Myocardial Perfusion Defects using Object-based Myocardium Segmentation, in: 2013 Computing in Cardiology Conference (Cinc), Ieee, New York, 2013: pp. 639–642.
- [123] S. Mure, T. Grenier, D.S. Meier, C.R.G. Guttmann, H. Benoit-Cattin, Unsupervised spatio-temporal filtering of image sequences. A mean-shift specification, *Pattern Recognit. Lett.* 68 (2015) 48–55. doi:10.1016/j.patrec.2015.07.021.
- [124] M.S. Hansen, H. Olafsdottir, K. Sjostrand, S.G. Erbou, M.B. Stegmann, H.B.W. Larsson, R. Larsen, Ischemic segment detection using the support vector domain description, in: J.P.W. Pluim, J.M. Reinhardt (Eds.), *Medical Imaging 2007: Image Processing*, Pts 1-3, Spie-Int Soc Optical Engineering, Bellingham, 2007: p. UNSP 65120F.
- [125] C. Frindel, M. Robini, D. Rousseau, A 3-D spatio-temporal deconvolution approach for MR perfusion in the brain, *Medical Image Analysis.* 18 (2014) 144–160.