



**HAL**  
open science

**Quantification en tomographie par émission de positons  
au moyen d'un algorithme itératif par intervalles.  
Contributions au diagnostic des démences  
neurodégénératives.**

Florentin Kucharczak

► **To cite this version:**

Florentin Kucharczak. Quantification en tomographie par émission de positons au moyen d'un algorithme itératif par intervalles. Contributions au diagnostic des démences neurodégénératives.. Micro et nanotechnologies/Microélectronique. Université Montpellier, 2019. Français. NNT : 2019MONT048 . tel-02476570

**HAL Id: tel-02476570**

**<https://theses.hal.science/tel-02476570>**

Submitted on 12 Feb 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.

# THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En systèmes automatiques et micro-électroniques

École doctorale I2S – Information, Structures, Systèmes

Unité de recherche LIRMM – Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Micro-électronique de Montpellier

**Quantification en tomographie par émission de positons au  
moyen d'un algorithme itératif par intervalles.  
Contributions au diagnostic des démences neurodégénératives.**

**Présentée par Florentin KUCHARCZAK  
Le 5 novembre 2019**

**Sous la direction de Olivier Strauss (MCF-HDR) et de Denis Mariano-Goulart (PU-PH)**

**Devant le jury composé de**

**Michel DEFRISE, Professeur des universités, Université de Bruxelles**

**Président du jury**

**Isabelle BLOCH, Professeur des universités, Télécom ParisTech / LTCI Paris**

**Rapporteur**

**Claude COMTAT, Ingénieur chercheur HDR, CEA / IMIV Orsay**

**Rapporteur**

**Irène BUVAT, Directrice de recherche, CNRS / IMIV Orsay**

**Examineur**

**Inès COUSO, Professeur des universités, Université d'Oviedo**

**Examineur**

**Denis MARIANO-GOULART, Professeur des universités, Univ. Montpellier / CHU Montpellier**

**Directeur de thèse**

**Olivier STRAUSS, Maître de conférences HDR, Univ. Montpellier / LIRMM Montpellier**

**Directeur de thèse**



**UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER**



---

**Résumé** — La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie nucléaire qui possède une place de choix dans la démarche diagnostique des démences neuro-dégénératives. Le traceur radiopharmaceutique le plus utilisé, le  $^{18}\text{F}$ -FDG, permet d'obtenir une cartographie volumique du métabolisme cérébral. L'argument scintigraphique de démence repose sur la mise en lumière d'un hypo-métabolisme relatif d'une région d'intérêt (ROI) particulière par rapport à une autre, habituellement son symétrique controlatéral. Certains cas d'étude sont cependant très difficiles à interpréter à l'oeil nu, principalement à un stade précoce d'évolution de la maladie. Jusqu'à présent, le développement d'outils (semi-)automatiques de comparaison directe de ROIs s'est vu limité par la méconnaissance de la statistique que suivent les données reconstruites; les principales méthodes déjà mises au point préférant alors utiliser d'imposantes bases de données pour évaluer la reconstruction à analyser à travers un score de dissimilarité par rapport à un groupe de contrôles. Dans cette thèse, nous proposons une nouvelle méthodologie entièrement intégrée allant de la reconstruction d'images d'activité à l'aide au diagnostic de démences. Basée sur la reconstruction d'intervalles de confiance, l'approche proposée permet 1/ d'accéder directement à une information sur la variabilité statistique des données, 2/ de reconstruire des images qualitativement et quantitativement probantes pour faciliter la lecture de l'examen par le médecin nucléaire, 3/ de fournir un score de risque du patient d'être atteint de démence neuro-dégénérative. Les résultats obtenus avec cette dernière sont comparables avec des outils validés en routine clinique, sans nécessiter aucune autre information que les seules données d'acquisition TEP.

**Mots clés :** TEP, imagerie médicale, reconstruction tomographique, variabilité statistique, approches intervalles, comparaison de région d'intérêt, aide au diagnostic, neurologie.

---

**Abstract** — Positron emission tomography (PET) is a nuclear imaging modality that has a prominent place in the neurodegenerative dementias diagnosis. After a reconstruction step, the most widely used radiopharmaceutical tracer, the  $^{18}\text{F}$ -FDG, provides a volume mapping of brain metabolism. The scintigraphic argument for dementia is based on the finding of a relative hypo-metabolism of one particular region of interest (ROI) to another, usually its contralateral symmetric. However, some case studies are very difficult to interpret with the naked eye, mainly at an early stage of the disease's development. Until now, the development of (semi-)automatic tools for direct comparison of ROIs has been limited by the lack of statistical knowledge of the reconstructed data; the main methods already developed preferring to use large databases to evaluate the reconstruction through a dissimilarity score compared to a group of control patients. In this thesis, we propose a new, fully integrated methodology, from reconstruction to assistance in the diagnosis of dementia. Based on the reconstruction of confidence intervals, the proposed approach allows 1/ direct access to information on the statistical variability of the data, 2/ reconstruction of qualitatively and quantitatively convincing images to facilitate the reading of the examination by the physician, 3/ provision of a risk score for the patient to be affected by a neurodegenerative dementia. The results obtained with the latter are comparable with tools validated in clinical routine, except that this method does not require any other information than PET acquisition data itself.

**Keywords :** PET, medical imaging, tomography reconstruction, statistical variability, interval-valued approaches, region of interest comparison, aided-diagnosis, neurology.

---



# Remerciements

Je ne pourrais pas commencer ces remerciements sans parler de vous, mes deux directeurs de thèse, Olivier et Denis. Sans vous, je n'aurais très probablement jamais fait de thèse, et, je ne l'aurais peut-être pas su, mais je serais vraiment passé à côté de quelque chose. Ce qui me vient en premier quand j'essaie de décrire notre relation depuis quelques années, c'est la confiance. Vous avez su me laisser une grande liberté tout en étant exemplaires de disponibilité. Je tiens chaleureusement à vous remercier pour votre écoute, votre humour et surtout votre gentillesse et bienveillance. Vous êtes aussi différents que proches, et je me reconnais un peu en chacune de vos personnalités. J'ai beaucoup apprécié, à travers ces années, apprendre avec vous, échanger avec vous, développer avec vous. Votre vision de la science et de la recherche a complètement changé mon regard sur cette philosophie qui m'était bien étrangère à mon retour du Brésil. Vous m'avez enrichi et inspiré et je vous en suis, et vous en resterai, extrêmement reconnaissant. J'ai simplement beaucoup de chance de vous connaître et de vous côtoyer (et ce n'est qu'un début).

Je tiens également évidemment à chaleureusement remercier mes deux rapporteurs, Isabelle Bloch et Claude Comtat, qui, en cette période de rentrée très dense, ont pris le temps de rapporter mon travail de thèse. Je ressens une immense gratitude envers l'effort que vous avez réalisé, surtout dans ces délais très serrés. J'ai la chance d'avoir bénéficié de votre lecture méticuleuse et j'ai apprécié lire vos commentaires et critiques si précis et pertinents. Vos mots ont beaucoup de sens pour moi. Un très grand merci également à mes trois examinateurs, Irène Buvat, Inès Couso et Michel Defrise, qui me font l'honneur de se déplacer à Montpellier pour participer à mon jury de thèse. J'ai un profond respect pour chacun d'entre vous. Et je suis très impressionné et reconnaissant que vous ayez tous les cinq accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je souhaiterais également manifester toute ma gratitude vis à vis de l'entreprise Siemens Healthineers qui m'a donné l'opportunité de réaliser ce travail de thèse. Merci à mes deux responsables successifs, Agnès Malgouyres et Mathieu Lepetit-Coiffé, pour leur soutien. Je remercie également Judson Jones, de Siemens Knoxville, qui s'est toujours rendu disponible et m'a permis d'avoir accès à certaines fonctionnalités logicielles essentielles à mon travail de thèse.

Il serait difficile de dissocier ces années de thèse de toutes les personnes qui les ont rendues spéciales. Une des principales motivations à ma venue, en stage à l'époque, à Montpellier pour venir travailler avec vous Olivier et Denis, était la chance de travailler de manière transversale entre l'équipe ICAR du LIRMM et le département de médecine nucléaire au CHU de Montpellier. Bien qu'électron libre et donc pas à temps plein dans chacun de ces deux environnements, je me suis senti accueilli comme chez moi des deux côtés. Vous avez tous contribué à ce que ma venue dans l'équipe ou à l'hôpital soit toujours un grand plaisir.

Je tiens à très chaleureusement remercier toute l'équipe médicale et paramédicale du service

de médecine nucléaire qui a toujours pris le temps d'échanger, un sourire, des nouvelles ou une explication, et pris le temps de répondre à mes questions, parfois naïves, avec beaucoup de sympathie. Les moments d'échange avec chacun de vous a été un réel plaisir. J'ai beaucoup appris avec vous, et ce n'est pas fini. Plus particulièrement, j'ai apprécié les moments de discussion sur nos avancées réciproques avec toi Laurent. J'ai été enchanté de faire ta connaissance Marjo. Pour ton écoute, ta gentillesse, ta disponibilité et ton aide précieuse pour certaines acquisitions, je te remercie sincèrement. Une mention spéciale à ma "confrère" de la salle Michel Rossi, Maryline, avec qui j'ai eu la chance de traverser ces étapes de thèse en parallèle. De ton arrivée à cette très belle soutenance à laquelle je n'ai malheureusement pas pu assister, tu en as fait du chemin. J'ai été très heureux de partager du temps à la machine à café (ou chocolat, on ne sait plus?!) de l'hôpital et en dehors. Tu connaissais parfois mieux l'équipe ICAR que certains qui y appartenaient! Je suis heureux à présent d'être ton ami et te souhaite une très bonne continuation dans tes nouveaux projets.

Merci du fond du coeur à toute l'équipe ICAR. Comme dit plus tôt, je me suis senti chez moi dès le début. L'environnement que vous avez créé est propice à la collaboration, à l'ouverture scientifique, à la bonne entente et à la joie de vivre au travail. Je suis heureux d'avoir pu profiter de cela, et c'est vraiment appréciable de trouver un environnement propice à l'échange, au partage des doutes, des déceptions et des joies inhérents au travail de recherche. Merci à William (alias chef), à Gérard, le nouveau chef d'être moteurs et de se porter garants de cette tradition. Je vous remercie tous, permanents, thésards, personnel administratif. Merci à Fred, Christophe, Vincent, Marc, Noura pour les bons moments passés ensemble. Merci à toi Seb Le Roux, LE roi du code. Toujours disponible pour une pizza, une barre au chocolat ou une question pour l'instant culture sur le deep ou le (la?) blockchain. Merci à vous Alex, Silvère, les deux deeper du fond Memed et Ahmad. Merci à Lio, on en a passé du (bon) temps ensemble! Personne ne s'est transformé en pizza et c'est bien ainsi! Bonne continuation mon poulet, tu vas la trouver ta *deep* voie! Merci aussi à Nicole et Tiana! Merci à Quentin sans qui de nombreuses soirées et w-e auraient été bien moins agréables. Un merci tout particulier à la lignée des représentants de des thésards de l'équipe ICAR, Vincent avant moi et Pauline ensuite, avec qui j'ai tissé une amitié particulière. J'ai de la chance de vous avoir rencontrés, votre seul défaut étant peut-être une passion pour la sécurité compressée que j'ai parfois du mal à suivre. Mais preuve que tout est possible, on a même réussi à collaborer. Pauline, continue de croire en toi et garde cette passion pour ce que tu fais, tu seras une brillante scientifique. Vincent, un jour toutes les images auront l'extension *.pgf* et je continuerai à te détester devant  $\LaTeX$ . A Seb musclor, Marion qui aura la chance de ne plus avoir mes musiques en tête, à tous les anciens et nouveaux thésards de l'équipe, je vous remercie et vous souhaite une très bonne continuation. Merci à toi Chabert, te voir faire des folies m'a donné des idées. Je suis heureux de te connaître et je pense qu'on est partis pour se suivre un bon bout de temps. Merci aux deux stagiaires avec qui j'ai eu la chance de travailler, Andrei et Marie. J'ai pris plaisir à vous connaître. On inversera peut-être bientôt les rôles Marie, qui sait?! Merci aussi à la machine à café de l'équipe, sans elle, rien ne se serait passé de la même manière. Malgré quelques rares signes de faiblesse, tu tiens le choc. Je compte sur vous pour veiller sur elle par la suite!!

---

Je me souviendrai des tous ces moments agréables qui font de cette équipe un endroit spécial où travailler. Personne ne sait de quoi l'avenir est fait, mais je sais que je souhaite continuer de collaborer avec vous, et si un jour j'ai l'occasion d'être à nouveau associé à cette équipe, j'en serai très heureux.

Merci à toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de collaborer, je pense à toi Cyril avec qui nos discussions ont été aux prémices des développements sur la sélection régularisée. J'ai beaucoup aimé ta rigueur et ton humour pince-sans-rire. Je te remercie et te souhaite d'être heureux dans ta nouvelle voie professionnelle. Merci à Kevin pour avoir plus que défriché (et avec talent) le problème de la reconstruction intervalliste. Je suis heureux de savoir que tu te plais dans ta nouvelle vie. Merci à Agnès, Inès, Sébastien pour les discussions riches que nous avons eues. Nous trouverons, j'en suis sûr, l'occasion de les poursuivre. Merci également à toi Jean-François qui m'a orienté et suivi au long de ces années à travers les CSI.

Un évident et très grand merci à mes parents. Je parlais de confiance un peu plus haut, c'est d'abord pour cela que je souhaiterais vous remercier. Je sais que je peux compter sur vous pour n'importe quel projet, même les plus tortueux. Vous m'avez toujours donné votre confiance et votre soutien, même si vous n'en maîtrisez pas tous les tenants et aboutissants et c'est extrêmement précieux pour un enfant. Je vous remercie du fond du coeur. Une pensée également pour toi ma soeur qui semble parfois peiner à comprendre ma logique mais de qui je ressens un soutien sincère. Je sais que je peux compter sur toi et c'est réciproque. Merci aussi à ma famille, aux amis de la famille et à mes amis d'enfance. Merci à toi Titi, avec qui je passe de précieux moments (une pensée pour ce mémorable startup week-end). Merci à toi Pierrot pour ton soutien, tes conseils et encouragements réguliers. Obrigado Felipe por ser um grande amigo. Estou muito orgulhoso de ter você como amigo, e sempre triste de não conseguir te ver mais. Vamos tentar mudar isso. Merci à tous les copains du golf, avec qui cela fait toujours un bien fou de se retrouver et de se changer les idées. Merci enfin à toutes les personnes que j'ai eu la chance de croiser, dans différentes tranches de vies, et qui ont eux aussi leur petite part de tout ça.

Merci à toi Catherine. Je ne détaillerai pas ici toutes les raisons qui font que je me sens chanceux et heureux de partager ma vie et mes projets avec toi. Ce n'est aussi qu'un début. Même s'il m'arrive (et m'arrivera) de "rouméguer" contre cette drôle d'idée, je te suis reconnaissant d'avoir soutenu la suggestion finalement pas si saugrenue que cela de Denis et de m'encourager et me soutenir sur le chemin ambitieux et passionnant qu'est l'apprentissage de la médecine. Je remercie aussi toute ta famille (Jean et Mylène en première ligne) pour leurs soutien et encouragements sans faille. Merci aussi à la petite (bien qu'il faille dire "grande") Louise pour la joie qu'elle apporte dans nos vies.

Merci à tous d'avoir compris ma baisse substantielle de disponibilité cette dernière année. Elle fût dense pour moi, à tous les niveaux, mais sachez que je ne vous ai pas oubliés.

Pour finir, merci Fayçal. Bien que je connaissais ton existence depuis longtemps, cela a pris un



petit moment pour que l'on travaille réellement ensemble au milieu de ma thèse, avant de devenir une sorte de "binôme". J'avais plein de projets avec toi, et je pense qu'on aurait formé une belle équipe avec Olivier et Denis. La vie en a tristement décidé autrement. Nous te regrettons, je te regrette vraiment. Je reprendrais les mots de quelqu'un qui m'est cher, en disant qu'il "restera en ma mémoire le souvenir de cet homme inclassable que nous aimions et qui par bien des aspects, pas tous, peut constituer un modèle pour nous tous". Je t'admirais beaucoup, pour bien des aspects, Fayçal et j'aurais été très heureux et fier de te voir siéger ce 5 novembre 2019 aux côtés de tes collègues, dans mon jury de thèse. J'ai une pensée toute particulière pour toi et je te dédis une part importante de ce travail.

# Table des matières

Glossaire	xvi
Introduction et contexte général	1
<b>1 La tomographie d'émission de positons</b>	<b>11</b>
1.1 Introduction	11
1.2 De l'émission à la détection	12
1.2.1 Principes physiques	12
1.2.1.1 La désintégration $\beta^+$	13
1.2.1.2 Les radiotraceurs en tomographie d'émission de positons	13
1.2.1.3 L'émission de positons : un processus stochastique	16
1.2.1.4 Interactions photons/ matière	16
1.2.2 Acquisition	18
1.2.2.1 Principe	18
1.2.2.2 Détection des photons d'annihilation	19
1.2.2.3 Coïncidences	23
1.2.2.4 Stockage des coïncidences	26
1.2.3 Sources d'imprécision physiques et instrumentales	29
1.3 Reconstruction	30
1.3.1 Préambule	30
1.3.2 Prise en compte des coïncidences obliques	32
1.3.3 Méthodes analytiques	34
1.3.4 Méthodes itératives	38

1.3.4.1	Techniques de reconstruction algébriques (ART) . . . . .	39
1.3.4.2	Techniques de reconstruction statistique itérative (SIR) . . . . .	41
1.3.4.3	Nouvelles classes de méthodes de reconstruction . . . . .	54
<b>2</b>	<b>Reconstruction itérative et variabilité statistique</b>	<b>57</b>
2.1	Préambule . . . . .	57
2.2	NIBEM : l'algorithme de reconstruction intervalliste . . . . .	59
	<b>Article : <i>Interval-based reconstruction for uncertainty quantification in PET</i></b> . . . . .	<b>60</b>
	<i>Introduction</i> . . . . .	60
	<i>Radon Matrix modeling and imprecision</i> . . . . .	61
	<i>Non-additive construction of the forward projection operator</i> . . . . .	63
	<i>Generalization of ML-EM to intervals</i> . . . . .	67
	<i>Experimental assessment of NIBEM</i> . . . . .	70
	<i>Discussion</i> . . . . .	78
2.3	Compléments algorithmiques . . . . .	80
2.4	Discussion . . . . .	84
<b>3</b>	<b>Sélection régularisée et problèmes inverses</b>	<b>87</b>
3.1	Préambule . . . . .	87
3.2	La sélection régularisée en TEP . . . . .	93
	<b>Article : <i>Confidence interval constraint based regularization framework for PET quanti-</i></b> <b><i>zation</i></b> . . . . .	<b>94</b>
	<i>Introduction</i> . . . . .	94
	<i>The constrained, regularized reconstruction framework</i> . . . . .	95
	<i>First step - data-fitting constraint reconstruction</i> . . . . .	95
	<i>Second step - regularized selection</i> . . . . .	98

---

<i>Proposed reconstruction framework</i> . . . . .	101
<i>Experiments</i> . . . . .	101
<i>Spatial bias/variance trade-off</i> . . . . .	103
<i>Statistical sensitivity to partial volume effects</i> . . . . .	110
<i>Conclusion</i> . . . . .	113
3.3 Application en super-résolution . . . . .	117
<b>Article : Regularized selection : a new paradigm for inverse based regularized image re- construction techniques</b> . . . . .	118
<i>Introduction</i> . . . . .	118
<i>Interval-valued image processing techniques</i> . . . . .	119
<i>Regularized selection for interval-valued images</i> . . . . .	120
<i>Experiments</i> . . . . .	122
<i>Conclusion</i> . . . . .	124
3.4 Discussion . . . . .	126
<b>4 Validation clinique - diagnostic des démences neuro-dégénératives</b>	129
4.1 Préambule . . . . .	129
4.2 Reconstruction par intervalles - contribution au diagnostic de démences . . . . .	135
<b>Article : Brain <sup>18</sup>F-FDG PET analysis via interval-valued reconstruction in the area of neu- rodegenerative disorders</b> . . . . .	136
<i>Introduction</i> . . . . .	136
<i>Materials and methods</i> . . . . .	137
<i>Patients characteristics</i> . . . . .	137
<i>PET data acquisition and reconstruction</i> . . . . .	137
<i>Patient classification using SUV ratio</i> . . . . .	138
<i>Patient classification using NIBEM</i> . . . . .	139

---

<i>Statistical analysis</i> . . . . .	141
<i>Results</i> . . . . .	141
<i>Discussion</i> . . . . .	143
<i>Conclusion</i> . . . . .	146
4.3 Conclusion . . . . .	147
<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>149</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>167</b>
<b>A Contributions secondaires</b>	<b>169</b>

# Table des figures

1	Évolution des démences - le retard clinique peut induire un retard diagnostique . . . . .	2
2	Coupe sagittale cérébrale reconstruite en imagerie fonctionnelle (TEP), en imagerie anatomique (CT) et la fusion des deux modalités . . . . .	3
3	Illustration des régions caractéristiques affectées pour les principales étiologies de démences . . . . .	4
4	Comparaison de ROIs en TEP - illustration pour les lobes temporaux droits et gauches sur une coupe de cerveau reconstruite par le logiciel du constructeur . . . . .	5
5	Illustration de l'aide au diagnostic de démences proposé par Scenium®. . . . .	7
1.1	Illustration du premier système de tomographie par émission de positons : le TTEP (Tomographie Transverse à Émission de Positons) . . . . .	12
1.2	Exemple de cyclotron à usage médical . . . . .	14
1.3	Schéma illustratif d'un examen de TEP au FDG . . . . .	15
1.4	Zones de prédominance des deux principales interactions photons/ matière en fonction de l'énergie du photon $\gamma$ et du numéro atomique $Z$ . . . . .	18
1.5	Schéma illustratif de la détection de coïncidences en TEP . . . . .	19
1.6	Schéma d'un système de détection en TEP . . . . .	21
1.7	Définition de la LOR . . . . .	22
1.8	Illustration de la prise en compte de l'information TOF . . . . .	23
1.9	Système d'acquisition Siemens mCT20 Flow lors d'une acquisition de fantôme de Jaszczak en conditions de routine clinique . . . . .	24
1.10	Différents types de coïncidences en TEP . . . . .	26
1.11	Chaque projection 2D est constituée de lignes de projection pour chaque coupe $z$ et chaque angle $\theta$ . . . . .	28
1.12	Construction d'un sinogramme 2D (pour un $z$ donné). . . . .	29

1.13	Acquisition d'un ensemble de projections 2D nécessaires à la reconstruction tomographique. . . . .	31
1.14	Illustration de la prise en compte des données obliques pour la reconstruction . . .	32
1.15	Illustration de la projection pour un angle $\theta$ donné . . . . .	34
1.16	Illustration du problème de la reconstruction itérative . . . . .	40
1.17	Exemples simples de la résolution du système matriciel par la méthode ART . . . .	41
1.18	Illustration de la discrétisation de l'espace continu . . . . .	44
1.19	Illustrations de modèles d'interaction issus de choix arbitraires de $\kappa$ ou/ et $\eta$ . . .	46
1.20	Schéma de la reconstruction itérative par ML-EM . . . . .	53
1.21	Reconstructions possibles d'un fantôme de Hoffman avec différentes manières de régulariser la reconstruction tomographie basée sur une estimation ML . . . .	54
2.1	<i>Different interpolation kernels lead to different projected values . . . . .</i>	62
2.2	<i>Partitioning the continuous space . . . . .</i>	65
2.3	<i>Weight interaction computation . . . . .</i>	65
2.4	<i>Non-additive projection . . . . .</i>	67
2.5	<i>Schematic comparison of ML-EM and NIBEM . . . . .</i>	70
2.6	<i>Upper and lower bounds reconstruction . . . . .</i>	72
2.7	<i>ML-EM and NIBEM reconstructions . . . . .</i>	73
2.8	<i>NIBEM reconstructions for different count levels . . . . .</i>	74
2.9	<i>Comparison of statistical variability predictions between NIBEM and the bootstrap approach on the cylinder phantom . . . . .</i>	74
2.10	<i>Comparison of statistical variability predictions between NIBEM and the bootstrap approach on the Hoffman phantom . . . . .</i>	75
2.11	<i>NIBEM intervals in function of the number of counts . . . . .</i>	78
2.12	Illustration du calcul d'une projection non-additive sur une image 2x2 . . . . .	81

3.1	Comportement du biais et de la variance en fonction du nombre d'itérations d'un algorithme itératif . . . . .	89
3.2	Reconstructions d'une simulation d'un fantôme de Shepp-Logan pour différents nombres d'itérations de l'algorithme ML-EM . . . . .	90
3.3	Visualisation des données accessibles directement pour une coupe cérébrale reconstruite par NIBEM . . . . .	91
3.4	<i>Graphical illustration of HRS-NIBEM and SRS-NIBEM reconstruction algorithms</i>	103
3.5	<i>Simulated phantoms and activity ratios</i> . . . . .	105
3.6	<i>Contrast recovery curves of tumor (Hoffman phantom) and hot spheres (Jaszczak phantoms) versus background SD for the different regularization techniques</i>	107
3.7	<i>Typical reconstructions with regularization parameters chosen to obtain the same spatial variance (NMV=1.5) in the gray matter of an Hoffman brain acquisition for 3M counts</i> . . . . .	109
3.8	<i>Typical reconstructions with regularization parameters chosen to obtain lower global NMAE possible for 100k Jaszczak simulation</i> . . . . .	110
3.9	<i>Real Jaszczak-like reconstructions with higher CRC for ML-EM, HRS-NIBEM and SRS-NIBEM</i> . . . . .	111
3.10	<i>CIR for Jaszczak phantoms</i> . . . . .	113
3.11	<i>CIR for Hoffman phantoms</i> . . . . .	114
3.12	<i>Reconstruction of a trans-axial slice of a healthy control and an Alzheimer's disease patient</i> . . . . .	115
3.13	<i>HR reconstructions of Eia target with different methods</i> . . . . .	124
3.14	$C_1$ and $C_2$ regularized selection profiles . . . . .	125
3.15	<i>Comparison of IBP <math>L_1</math> and <math>C_1</math> selection on a book cover</i> . . . . .	126
4.1	Coupe cérébrale reconstruite d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer . . .	130
4.2	Différentes coupes axiales reconstruites pour un même patient : avant et après recalage dans l'espace MNI . . . . .	131
4.3	Segmentation des données TEP recalées dans l'espace MNI . . . . .	132



---

4.4	Analyse par Scenium d'une acquisition TEP . . . . .	134
4.5	<i>PET data reconstruction step</i> . . . . .	139
4.6	<i>PET data spatial registration step</i> . . . . .	140
4.7	<i>PET data segmentation and ROI comparison step</i> . . . . .	141
4.8	<i>Illustration of a brain <sup>18</sup>F-FDG PET analysis for a patient diagnosed with Alzheimer diseases</i> . . . . .	142
4.9	<i>Box plots of SUVR SD distributions in healthy controls and AD patients according to cortical ROI</i> . . . . .	142
4.10	<i>Box plots of NIBEM IR distributions in healthy controls and AD patients according to cortical ROI</i> . . . . .	143
4.11	<i>Receiver operating curves of SUVR SD and NIBEM IR in differentiating healthy controls from AD patients</i> . . . . .	144
4.12	<i>NIBEM IR values in patients with rare dementia etiologies</i> . . . . .	144

# Liste des tableaux

1	La place de la TEP parmi les biomarqueurs de la MA les plus validés . . . . .	2
1.1	Caractéristiques des principaux radiotraceurs utilisés en TEP . . . . .	15
1.2	Principales propriétés attendues pour les cristaux scintillateurs en TEP . . . . .	20
1.3	Principales caractéristiques du système d'acquisition TEP Siemens mCT20 Flow utilisé dans les travaux présentés par la suite . . . . .	24
2.1	<i>Quantitative assessment of NIBEM . . . . .</i>	71
2.2	<i>Quantitative comparison of the confidence properties of intervals produced by NIBEM, bootstrap and the naive approach . . . . .</i>	77
3.1	<i>Quantitative bias-variance tradeoff comparison for different ROI . . . . .</i>	108
3.2	<i>Quantitative assessment of the proposed method . . . . .</i>	123
4.1	<i>Characteristics of the study groups . . . . .</i>	137
4.2	<i>Diagnostic performances of SUVr SD and NIBEM IR in differentiating healthy controls from AD patients . . . . .</i>	143



# Glossaire

- <sup>18</sup>F-FDG** Fluorodésoxyglucose. 2, 3, 5, 8, 14, 15, 129, 152
- 2D** en 2 Dimensions. 13, 31, 32, 33, 34, 36, 84, 131
- 3D** en 3 Dimensions. 5, 13, 31, 32, 33, 43, 84, 129, 131, 133, 150
- ADNI** *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. 130
- ART** Techniques de reconstruction algébriques. 40, 92
- BGO** Bismuth germanate -  $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ . 20
- Bq** becquerel. 16
- CHU** Centre Hospitalo-Universitaire. 130
- CT** Tomographie Computationnelle à rayons X. 2, 3, 37, 126, 151
- DCL** Démence à Corps de Lewy. 1
- dexel** Par analogie avec le terme *pixel* (élément de l'image), on appelle *dexel* un élément de détecteur. 39, 57
- DFT** Dégénérescence Fronto-Temporale. 1
- EM** espérance-maximisation (ou *Expectation-Maximization* en anglais). 51
- FBP** rétroprojection filtrée (ou *Filtered Back-Projection* en anglais). 36, 37
- FORE** *Fourier rebinning*. 32, 33, 131
- FOREX** *exact Fourier rebinning*. 32
- FOV** champ de vue (ou *Field of view* en anglais). 25, 29, 33, 84
- IC** Intervalles de Confiance. 7, 9, 84, 85, 91, 92, 149, 150
- IRM** Imagerie par Résonance Magnétique. 2, 126, 151
- LMH** Largeur à Mi-Hauteur. 13
- LOR** ligne de réponse (ou *Line Of Response* en anglais). 5, 21, 24, 25, 27, 32, 34, 45, 46, 51
- LS** moindres carrés (ou *Least-Squares* en anglais). 48, 49, 54
- LSO** Lutetium Oxyorthosilicate -  $\text{Lu}_2\text{SiO}_5$ . 20, 22
- LYSO** Cerium dopé au Lutetium -  $\text{Lu}_{1.8}\text{Y}_{0.2}\text{SiO}_5$ . 20, 22
- MA** Maladie d'Alzheimer. 1, 2, 3, 6, 8, 130, 152

- MAP** maximum *a posteriori*. 50, 53
- ML** maximum de vraisemblance (ou *Maximum-Likelihood* en anglais). 48, 49, 50, 51, 53
- ML-EM** *Maximum Likelihood - Expectation Maximization*. 51, 52, 84, 88, 90, 149, 150, 151
- MP** Maladie de Parkinson. 1
- NIBEM** Non-additive Interval-Based Expectation Maximization. 87, 91, 92, 130, 131, 149, 150, 151
- OSEM** *Ordered Subsets - Expectation Maximization*. 52, 150
- PMTs** Tubes photomultiplicateurs. 20, 22
- ROI** région d'intérêt (ou *Region Of Interest* en anglais). 3, 4, 5, 6, 7, 131, 132, 133, 152, 153
- ROIs** régions d'intérêt (ou *Regions Of Interest* en anglais). 5, 6, 7, 8, 9, 129, 130, 131, 147, 149, 152, 153
- SIR** Techniques de reconstruction statistique itérative. 41, 42, 47, 51
- SNR** rapport signal sur bruit (ou *Signal-to-Noise Ratio* en anglais). 16, 22, 25
- TEMP** Tomographie d'Emission MonoPhotonique. 11, 170
- TEP** Tomographie d'Emission de Positons. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 38, 39, 41, 42, 46, 48, 49, 51, 85, 92, 129, 130, 131, 133, 147, 149, 151, 152
- TF** Transformée de Fourier. 35, 36, 37
- ToF** Temps de vol (ou *Time-of-Flight* en anglais). 21, 22, 27, 150
- TRP** Traceur RadioPharmaceutique. 3, 5
- TV** Variation Totale. 92, 150
- VOR** volume de réponse (ou *Volume Of Response* en anglais). 21
- WLS** moindres carrés pondérés (ou *Weighted Least-Squares* en anglais). 49, 54

# Introduction et contexte général

Les travaux développés pour préparer cette thèse ont été réalisés dans le cadre d'un contrat CIFRE entre la société Siemens Healthineers, le département de médecine nucléaire du CHU de Montpellier et l'équipe Image et Interaction (ICAR) du Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Micro-Electronique de Montpellier (LIRMM). L'entreprise Siemens Healthineers est de leader parmi les fournisseurs d'équipements médicaux. Les solutions d'imagerie moléculaire - médecine nucléaire de Siemens Healthineers ont pour objectif annoncé de permettre de "*détecter la maladie plus tôt, pour un traitement plus ciblé*"<sup>1</sup>. C'est dans ce cadre que s'inscrivent les travaux qui sont présentés dans ce manuscrit de thèse.

## Contexte de la thèse

En supposant que la croissance démographique actuelle se maintienne, en France, un habitant sur trois sera âgé de plus de 60 ans en 2050, contre un sur cinq en 2005 (ROBERT-BOBÉE 2006). Sachant que l'âge est le principal facteur de risque pour le développement de démences neuro-dégénératives, le nombre de patients atteints va inévitablement continuer de croître. En terme de politique de santé publique, cela soulève un réel problème concernant la prise en charge de ces patients. Les traitements permettant un ralentissement de la progression de ces pathologies étant moins efficaces quand l'état de santé des patients s'aggrave, il devient de plus en plus important de les diagnostiquer le plus tôt et de la manière la plus fiable possible.

Selon le Haut Conseil de la Santé Publique (*Prevention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées* 2017), la Maladie d'Alzheimer (MA) est la première étiologie des syndromes démentiels et en représente au moins les deux tiers des cas. Les autres principales causes de syndrome démentiel sont : la démence vasculaire, la Démence à Corps de Lewy (DCL), la Maladie de Parkinson (MP), la Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT). L'unique manière de diagnostiquer avec certitude la MA nécessite la mise en évidence de dépôts de protéine  $\beta$ -amyloïde constituant des plaques séniles et des dégénérescences neuro-fibrillaires. Durant longtemps, l'unique façon d'obtenir ce diagnostic était d'analyser les coupes histologiques cérébrales à la recherche de ces dépôts. Cette opération ne pouvant se faire sur des patients en vie, le diagnostic restait conjectural. Les progrès effectués sur certains biomarqueurs, accessibles majoritairement par ponction lombaire ou examens d'imagerie (IRM, scintigraphie) du vivant du patient, ont modifié la prise en charge diagnostique. C'est à présent une association de critères basés sur ces biomarqueurs, appelés "critères de Dubois" en référence à (DUBOIS et al. 2010), que le diagnostic de la MA dans sa phase prodromale (c'est à dire au moment de l'apparition de symptômes avant-coureurs de la

---

1. <https://www.healthcare.siemens.fr/molecular-imaging>

maladie) est rendu possible. La Figure 1, inspirée d'une note de la *Society for Neuroscience*, illustre bien le décalage entre l'apparition des symptômes et la déclaration de la maladie.

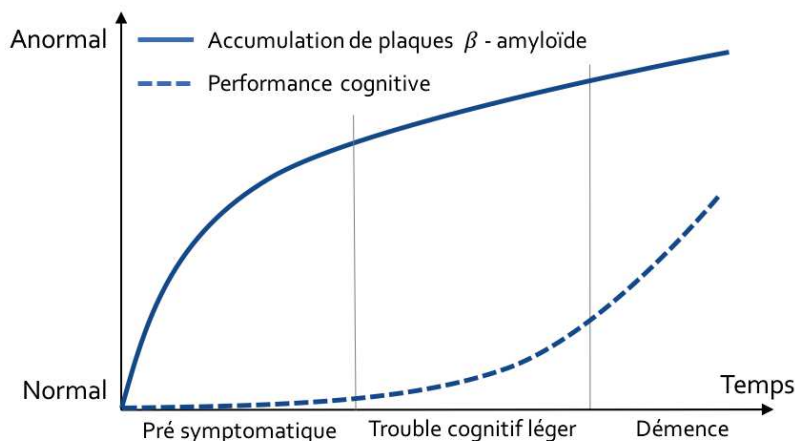


FIGURE 1 – Évolution des démences - le retard clinique peut induire un retard diagnostique (*Inside Neuroscience*).

Comme aucun dépistage de masse n'est effectué, le praticien (principalement neurologue ou gériatre) se base généralement sur la présence de critères cliniques (l'atteinte de la mémoire épisodique étant la plus fréquente) pour poser son diagnostic. Cependant, dans les recommandations actuelles, ces derniers doivent à présent s'accompagner de la présence d'au moins un des biomarqueurs validés de la MA. Les principaux sont résumés dans le Tableau 1. Dans l'absolu, et espérons le dans un futur proche, l'objectif sera non plus de spécifier l'étiologie de la démence mais vraiment de détecter la MA avant la phase de démence. Pour rappel, comme la plupart des modalités de traitement ont pour objectif de limiter la progression de la maladie et contrôler les symptômes (GHEZZI, SCARPINI et GALIMBERTI 2013), l'intérêt de détecter la maladie le plus tôt possible s'en voit renforcé.

		Marqueurs physiopathologiques	Marqueurs topographiques
<b>Liquide céphalo-rachidien</b>	Amyloïde $\beta_{42}$	Oui	Non
	Protéine Tau, phospho-tau	Oui	Non
<b>TEP</b>	Fixation traceur $\beta$ -amyloïde	Oui	Non
	<b>FDG</b>	Non	Oui
<b>IRM anatomique</b>	Atrophie du lobe temporal médial	Non	Oui

TABLE 1 – La place de la TEP parmi les biomarqueurs de la MA les plus validés. Tableau inspiré de (DUBOIS et al. 2010)

Les récents développements sur la compréhension et la détectabilité de ces biomarqueurs ont placé les examens paracliniques d'imagerie en première ligne dans le diagnostic de démences. Ces dernières sont très fréquemment utilisées en routine. La Tomographie d'Emission de Positons (TEP) au Fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), qui nous intéresse plus particulièrement dans ces travaux, est une modalité d'imagerie dite "fonctionnelle" en opposition aux techniques dites "anatomiques" telles que le Tomographie Computationnelle à rayons X (CT) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) classique. Ces dernières fournissent des informations sur la structure des organes, sur leur forme, sur leur composition, etc., alors que les techniques d'imagerie fonctionnelle, elles, renseignent sur le fonctionnement des organes. La Figure 2 présente une coupe cérébrale acquise avec deux modalités différentes : la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG et le scanner à rayons X (CT).

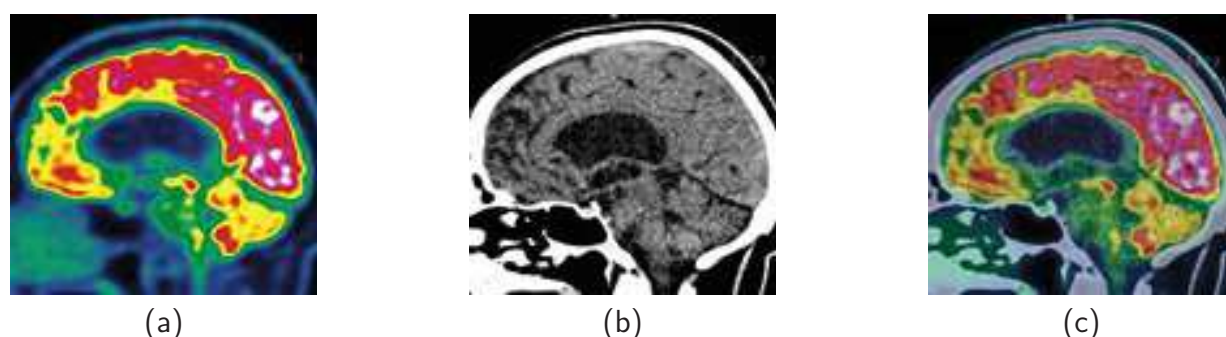


FIGURE 2 – Coupe sagittale cérébrale reconstruite en imagerie fonctionnelle (TEP), en imagerie anatomique (CT) et la fusion des deux modalités. (a) renseigne sur le métabolisme cérébral, (b) sur son anatomie.

L'imagerie TEP/CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>2</sup>, sur laquelle se concentrent tous les travaux présentés dans ce manuscrit, joue un rôle prépondérant en tant qu'outil neuro-diagnostique pour la MA et les étiologies qui lui sont associées. Malgré le développement de traceurs radiopharmaceutiques plus spécifiques de la MA en TEP, le  $^{18}\text{F}$ -FDG reste la modalité la plus utilisée et accessible en routine clinique. La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG permet, après acquisition et reconstruction, de visualiser la consommation métabolique cérébrale du glucose qui est considérée comme étant un bon indicateur de l'activité synaptique. Chez les patients atteints de démence, pour chaque étiologie, seulement certaines régions caractéristiques sont touchées. A l'imagerie TEP, cela se manifeste sous forme d'une baisse de fixation du Traceur RadioPharmaceutique (TRP) dans la région en question. Cette dernière est alors décrite comme étant hypo-métabolique. Pour la MA, les régions affectées sont principalement le gyrus cingulaire postérieur, le precuneus ainsi que les lobes temporo-postérieurs et pariétaux. La Figure 3, inspirée de (TEUNE et al. 2010), permet de visualiser le type de régions atteintes pour les principales étiologies de démences.

Dans le premier stade de développement de démences de type MA, l'atteinte se manifeste

2. analogue radioactif émetteur  $\beta^+$  du glucose



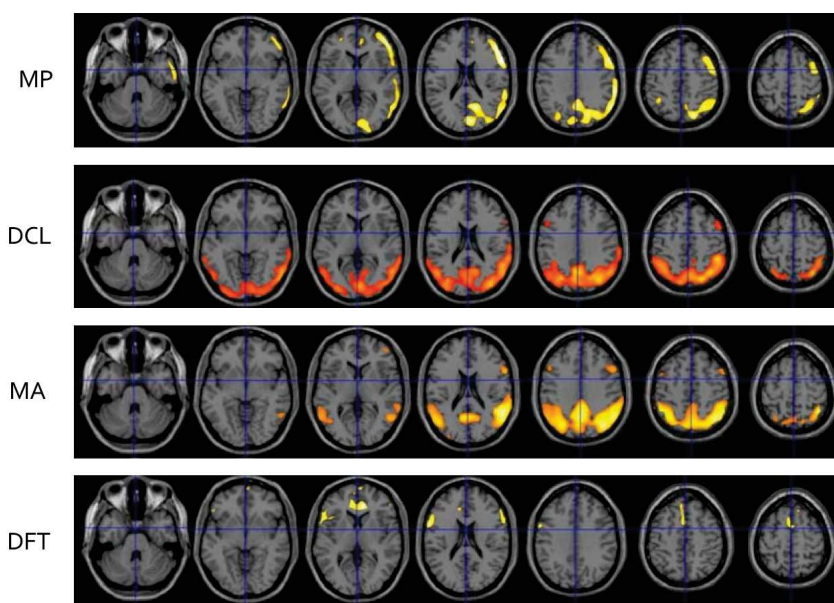


FIGURE 3 – Illustration des régions caractéristiques affectées pour les principales étiologies de démences.

de manière asymétrique. Le diagnostic du médecin nucléaire s'effectue alors par comparaison du métabolisme entre les différentes régions cérébrales symétriques, mais également les régions antérieures et postérieures entre elles. La région d'intérêt (ou *Region Of Interest* en anglais) (ROI) à analyser est toujours comparée avec une référence. Une éventuelle atrophie corticale est également recherchée. Même si certains outils d'aide au diagnostic existent (CERAMI et al. 2014; PERANI et al. 2014; YAMANE et al. 2014; CAMINITI et al. 2018; BRUGNOLO et al. 2019), ces comparaisons restent encore habituellement effectuées de manière visuelle, qualitative et empirique par le médecin. Le diagnostic est ainsi très opérateur dépendant (NG et al. 2007b; GRIMMER et al. 2016). Cette tâche peut être grossièrement assimilée à la comparaisons de "moyennes qualitatives" de l'activité métabolique de différentes regions fonctionnelles, comme illustré sur la Figure 4.

## Problématique

Certains cas d'étude sont très difficiles à interpréter à l'oeil nu, une éventuelle différence de "moyenne qualitative" des deux régions évoquées étant très difficile à évaluer. Dans le cas d'altération métabolique cérébrale précoce, il est très difficile d'établir un diagnostic fiable sur l'instant, le praticien préférant demander des examens complémentaires, ou la réalisation du même examen quelques mois plus tard. En d'autres mots, il est préférable d'accepter des faux positifs et proposer aux patients un suivi rapproché plutôt que de poser des diagnostics engendrant des

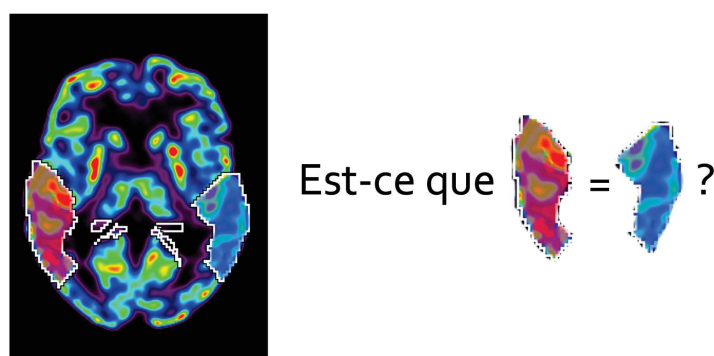


FIGURE 4 – Comparaison de ROIs en TEP. Illustration pour les lobes temporaux droits et gauches sur une coupe de cerveau reconstruite par le logiciel du constructeur.

faux négatifs. L'objectif de cette thèse est de présenter une méthodologie complète d'aide au diagnostic précoce de démences par TEP : de la reconstruction à la comparaison de ROI et l'aide au diagnostic.

La désintégration  $\beta^+$ , qui est le principe physique à la base de la TEP, est un processus stochastique. De ce fait, il est nécessaire de prendre en compte cette variabilité pour établir un diagnostic fiable. En routine clinique, les images en TEP sont issues d'une étape de reconstruction, processus qui corréle les données reconstruites induisant une méconnaissance de la statistique de ces données. De plus, comme l'hypothèse d'ergodicité n'est pas vérifiée, la variabilité statistique ne peut être approximée par la variabilité spatiale comme généralement pratiqué en traitement d'image. Sans cette information, la stratégie qui consisterait à directement comparer les ROI entre-elles (par exemple avec des tests sur les moyennes) est trop peu fiable pour être envisagée en routine clinique. Pour prendre la pleine mesure de la problématique il est nécessaire de revenir au point de départ en se posant la question suivante : "Comment est reconstruite une image tomographique?". Pour la recherche de démences neuro-dégénératives, l'objectif de la reconstruction tomographique consiste à retrouver la distribution spatiale en 3 Dimensions (3D) du TRP et donc indirectement de l'activité métabolique cérébrale du patient. Le TRP injecté au patient plusieurs minutes avant l'acquisition est constitué de molécules contenant un isotope à désintégration  $\beta^+$ . Une désintégration engendre l'émission aléatoire d'un positon qui, après rencontre quasi instantanée avec un électron du milieu, produit par une réaction d'annihilation deux photons  $\gamma$  d'environ 511 keV qui se propagent dans la même direction mais dans des sens opposés. Ce sont ces millions de paires de photons  $\gamma$ , en coïncidence<sup>3</sup>, qui sont enregistrées par le tomographe. De manière simplifiée, la coïncidence nous donne l'unique information que la désintégration a eu lieu sur la ligne de réponse (ou *Line Of Response* en anglais) (LOR) qui rejoint les deux détecteurs ayant enregistré les deux photons  $\gamma$ . La reconstruction tomographique consiste à retrouver, à partir de toutes ces LOR, la distribution spatiale cérébrale du TRP. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG reste le traceur le plus utilisé

3. une coïncidence correspond à la détection de deux photons dans une fenêtre temporelle très réduite, de l'ordre de la nano-seconde, variant en fonction du modèle de tomographe

en neurologie, et, après reconstruction, il permet d'accéder à la cartographie 3D du métabolisme cérébral. Pour la phase de reconstruction, de nombreuses approximations dans la construction du modèle physique et mathématique sont réalisées. On pourrait citer de manière non-exhaustive la modélisation de réponse des détecteurs, l'hypothèse sur la statistique des données enregistrées, le modèle de paramétrisation du volume 3D à reconstruire, celui du passage d'une modélisation mathématique continue du problème à une reconstruction discrète, etc. En réalité, le principe physique à la base de la TEP ainsi que le système d'acquisition sont sources de nombreuses limitations. En addition à qui a précédemment été mentionné, l'impact de la nature stochastique de l'émission de positons sur les données reconstruites et leur implication sur la limitation de la résolution spatiale sont difficiles à estimer et à minimiser. Dans le but de produire des cartographies fonctionnelles les plus qualitatives possible (biais faible, variances spatiale et statistique faibles, haute résolution) compte tenu de certains impératifs (temps de reconstruction, espace de stockage à minimiser) de nombreuses solutions ont été proposées dans la littérature permettant de prendre en compte et minimiser aux mieux ces phénomènes. Cependant, il est impossible de tout prendre en compte. D'une part car les images fournies aux praticiens doivent rester interprétables à l'oeil pour le médecin, d'autre part car certaines de ces problématiques sont toujours ouvertes en recherche dans des domaines tels que les mathématiques, la physique, l'électronique et l'informatique. Tous les partis-pris de modélisation ainsi que les *a-priori* utilisés dans le processus de reconstruction tomographique conduisent à une reconstruction relativement subjective des volumes 3D fonctionnels et nous amène à se poser les questions suivantes : "Quelle est la nature des erreurs de reconstruction et comment les quantifier lors de ce processus?". D'autre part, il nous convient de se demander comment exploiter ces éventuelles informations pour améliorer la comparaison de régions d'intérêt (ou *Regions Of Interest* en anglais) (ROIs) et finalement se demander : "Quel apport cette dernière peut avoir au niveau du diagnostic en neurologie?". C'est ce cheminement qui a guidé les travaux présentés dans ce manuscrit.

## Challenges et contributions

Récemment, de nouvelles approches quantitatives d'aide au diagnostic en TEP ont vu le jour. La quasi exclusivité de ces dernières se basent sur des comparaisons utilisant des bases de données. En d'autres termes, à travers des techniques d'apprentissage ou de comparaison directe, l'examen TEP cérébral du patient à analyser est comparé à une imposante base de données de patients contrôles étiquetés comme "sains". Différentes approches peuvent permettre cette comparaison. Nous rentrerons plus en détails sur les spécificités des différentes approches dans la suite du manuscrit. Parmi elles, celle proposée par l'entreprise Siemens Healthineers à travers le logiciel *syngo Scenium*<sup>®</sup> utilise une base de données de scans de patients contrôles appariée en âge, sexe et ethnique. Toutes les reconstructions de cette base de donnée sont recalées sur un modèle de cerveau qui se veut représentatif de la population générale et est entièrement segmenté (chaque région d'intérêt étant précisément étiquetée sur ce dernier). L'analyse de l'examen du patient

à diagnostiquer consiste alors en son recalage dans l'espace de cet atlas pour être comparé à la base de données. Cet outil propose une évaluation, pour chaque voxel reconstruit, de la dissimilarité en nombres d'écart-type par rapport à la base de patients sains. Cette information permet de donner un score reflétant l'hyper-métabolisme ou l'hypo-métabolisme voxel à voxel. Cependant, il est plus souvent utilisé à l'échelle des ROIs, comme illustré sur un patient atteint de la MA. Au dessous (hypo-métabolisme) ou au dessus (hyper-métabolisme) d'un certain seuil d'écart-type (généralement  $\pm 2.5$ ), la ROI en question est considérée comme atteinte (voir exemple Figure 4.4). La principale limitation de ce genre d'approche est la dépendance à la base de données. En effet, il est difficile d'être certain de l'adéquation entre les caractéristiques du patient, les conditions d'acquisition de son examen TEP, le modèle du tomographe utilisé, les paramètres de reconstruction, l'exactitude du recalage, etc. Plus il y a d'incertitudes sur ces données, plus le score en sortie de ce genre d'outils manque de fiabilité, peut être biaisé et éventuellement induire en erreur le praticien au moment de sa prise de décision.



FIGURE 5 – Illustration de l'aide au diagnostic de démences proposé par Scenium®.

Dans cette thèse, nous proposons une méthodologie complète permettant d'atteindre ce même objectif, à savoir d'assister le médecin dans sa démarche diagnostique basée sur la comparaison de ROI, mais par une approche différente. L'approche présentée dans ce manuscrit est basée sur la proposition d'un algorithme de reconstruction permettant une quantification de la

variabilité statistique des valeurs reconstruites sous forme d'Intervalles de Confiance (IC) associés à chaque voxel des volumes reconstruits. Cette information sur la confiance associée aux valeurs reconstruites au sein de chaque voxel permet de comparer de manière plus fiable les activités au sein des ROIs sans avoir recours à une base de donnée ni à des métadonnées telles que l'âge du patient, son sexe, ou le modèle du tomographe utilisé. Pour notre approche, seules les données d'acquisition de la TEP du patient sont nécessaires. Ce premier algorithme proposé a également ouvert la voie à une nouvelle manière d'appréhender le problème de régularisation qui est la seconde contribution de ce manuscrit. Nous avons proposé une nouvelle approche pour régulariser les solutions des problèmes inverses, et plus particulièrement celles du problème tomographique en TEP. Des résultats qualitatifs et quantitatifs probants ont été obtenus. L'utilisation d'IC comme contraintes de régularisation permet de reconstruire des images régularisées avec des propriétés de biais et de variance intéressantes, le tout en s'affranchissant du paramètre classique de pondération régissant le degré de régularisation de la solution. L'autre grand avantage de cette méthode concerne l'effet de volume partiel dont cette approche, contrainte par les intervalles de confiance, permet de diminuer les conséquences. La méthodologie de reconstruction régularisée complète proposée dans cette thèse permet de reconstruire des images tomographiques de manière directe et dans des temps compatibles avec une utilisation en routine clinique.

L'objectif final de cette thèse est de valider cliniquement l'intérêt de cette approche intervalle. Pour ce faire, une méthodologie complète, permettant 1/de reconstruire des intervalles de confiance, 2/comparer deux ROI entre elles et 3/combiner ces informations pour proposer une classification entre patients sains/atteints par la MA, est exposée. Comme mentionné plus tôt, la méthodologie proposée dans cette thèse ne nécessite que les données brutes d'acquisition. Il est cependant très peu courant de voir ces dernières stockées dans les bases de données institutionnelles comme (PETERSEN, AISEN et BECKETT 2010) pour ne citer que la plus connue, et ce à cause de l'important espace de stockage qu'elles nécessitent. Pour valider en clinique les contributions théoriques proposées, nous avons mené une étude rétrospective sur des données d'acquisition de TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG récoltées au cours de cette thèse pour des patients adressés au service de médecine nucléaire du CHU de Montpellier pour suspicion de démence. Un groupe de patients sains a aussi été constitué en parallèle. Après suivi et obtention d'un diagnostic formel par un spécialiste (neurologue ou gériatre) qui nous a servi de *gold standard*, les prédictions effectuées avec la méthodologie proposée ont été comparées à l'outil validé Scenium®.

## Organisation du manuscrit

L'organisation de ce manuscrit suit de manière assez chronologique la formulation de la problématique, à savoir - comment estimer l'influence de la variabilité statistique due au principe physique fondamental de la TEP dans les reconstructions? Comment cette information peut-elle servir à la fois à améliorer la qualité des images soumises à l'évaluation subjective du médecin mais

également servir à la comparaison de ROIs et aider au diagnostic de démences? Ce manuscrit de thèse est organisé suivant 5 chapitres.

Le premier dresse un état de l'art de la tomographie d'émission de positons, en s'attardant plus particulièrement sur les problématiques de reconstruction itérative.

Le second chapitre expose la première contribution théorique de cette thèse. Il consiste en la présentation détaillée d'un nouvel algorithme de reconstruction itératif dénommé NIBEM permettant la quantification directe de la variabilité statistique des données d'acquisition. Ce dernier a fait l'objet de la publication "*Interval-based reconstruction for uncertainty quantification in PET*" dans le journal **Physics in medicine and biology** en 2018.

Le chapitre 3 décrit une nouvelle méthode de régularisation en deux temps qui utilise les IC reconstruits par NIBEM sous forme de contrainte d'optimisation, et ainsi permet d'obtenir des propriétés de biais et variance intéressantes. Une version de la méthode proposant une comparaison exhaustive avec diverses méthodes de la littérature pour la reconstruction régularisée en TEP a été décrite dans l'article "*Confidence interval constraint based regularization framework for PET quantization*" qui a été publié dans le journal **IEEE Transactions in Medical Imaging** en 2018. Nous avons montré que cette approche pouvait permettre d'obtenir des résultats compétitifs dans d'autres domaines du traitement d'images faisant intervenir des problèmes inverses tels que la super-résolution. Cette méthode a été présentée à la conférence **ICIP 2017**, dans l'article "*Regularized selection : a new paradigm for inverse-based regularized image reconstruction techniques*".

Le chapitre 4 présente un exemple d'application de l'utilisation de NIBEM en routine clinique pour la comparaison de ROIs et l'aide au diagnostic de démences neuro-dégénérative à travers l'article "*Brain <sup>18</sup>F-FDG PET analysis via interval-valued reconstruction in the area of neurodegenerative disorders*" soumis dans le journal **Journal of Nuclear Medicine** en juillet 2019.

Le chapitre 5 présente les perspectives ainsi qu'une conclusion générale des travaux présentés dans ce manuscrit.



# La tomographie d'émission de positons

---

## Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>11</b>
<b>1.2</b>	<b>De l'émission à la détection</b>	<b>12</b>
1.2.1	Principes physiques	12
1.2.2	Acquisition	18
1.2.3	Sources d'imprécision physiques et instrumentales	29
<b>1.3</b>	<b>Reconstruction</b>	<b>30</b>
1.3.1	Préambule	30
1.3.2	Prise en compte des coïncidences obliques	32
1.3.3	Méthodes analytiques	34
1.3.4	Méthodes itératives	38

---

## 1.1 Introduction

L'avènement de la médecine nucléaire, qui est l'une des plus anciennes modalités d'imagerie médicale, est étroitement lié à la découverte de la radioactivité naturelle, faite par hasard en 1895 par Wilhelm Röntgen puis présentée à l'Académie des Sciences en 1896 par Henri Becquerel. L'utilisation de la radioactivité pour tracer des molécules a été le fruit de l'intuition de George de Hevesy en 1912 aboutissant en 1943 à l'obtention du prix Nobel pour ces mêmes travaux. La découverte de la radioactivité artificielle est elle imputable à Irène et Frédéric Joliot-Curie en 1934 et les premières expérimentations en biologie, sur des animaux, ont été menées en 1939. Pour un historique exhaustif de l'imagerie nucléaire, nous invitons le lecteur à se référer à (DUBOIS 2009).

Concernant l'instrumentation, la première gamma camera a été développée par Hal Anger en 1958 (ANGER 1958). Il a ensuite proposé de combiner deux caméras à scintillation afin de détecter des paires de photons. Le principe de la TEP était né. Le premier véritable scanner TEP a été créé par Ter-Pogossian et al. (TER-POGOSSIAN et al. 1975), et la même année, en 1975, été utilisé pour des applications médicales (PHELPS et al. 1975).



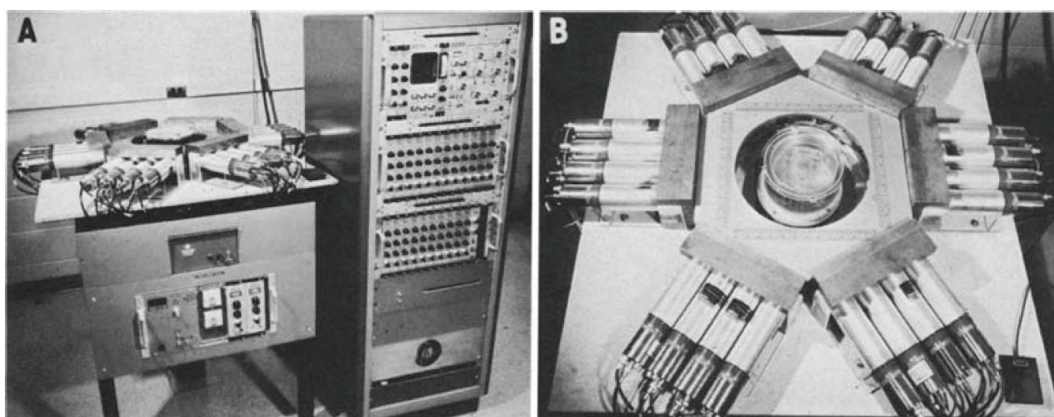


FIGURE 1.1 – Illustration du premier système de tomographie par émission de positons : le TTEP (Tomographie Transverse à Émission de Positons) (TER-POGOSSIAN et al. 1975).

De nos jours, l'utilisation principale de la radioactivité en médecine nucléaire est à visée diagnostique (celle qui nous intéresse dans cette thèse), cependant elle est également de plus en plus utilisée à des fins thérapeutiques, au travers de la radiothérapie vectorisée par exemple. Même si de nombreuses analogies peuvent être faites entre la Tomographie d'Emission MonoPhotonique (TEMP) et la TEP, nous nous intéresserons uniquement à la TEP dans les quatre prochains chapitres.

## 1.2 De l'émission à la détection

Dans de nombreuses applications industrielles et médicales, il est souvent souhaité d'avoir accès à des informations sur la structure interne des objets étudiés. Cependant, dans la plupart des cas, et encore plus particulièrement en médecine lorsqu'il s'agit de patients, il est très difficile voire impossible d'avoir accès à l'intérieur de l'organe sans le détériorer. Le recours à des techniques de visualisation indirectes à base de rayonnements, aux énergies ionisantes ou non, permet d'obtenir des informations sur le milieu à imager grâce à des mesures de l'interaction entre les rayonnements et la matière qu'ils traversent. L'interprétation physique de ces mesures permet d'avoir accès à des informations sur *in vivo*.

### 1.2.1 Principes physiques

Dans cette partie, nous évoquons les principes de la physique des particules à la base de la TEP. Seuls les principes utiles à la compréhension de la modalité utilisée, à savoir la TEP, sont

abordés.

### 1.2.1.1 La désintégration $\beta^+$

L'objectif de l'imagerie TEP est de produire un ensemble de coupes en 2 Dimensions (2D) ou de volumes 3D de la cartographie d'une fonction métabolique spécifique chez le patient. Pour cela, un agent radioactif (une molécule transportant un isotope instable), marqueur spécifique de la propriété métabolique à imager, est injecté au patient, usuellement par voie intraveineuse. Dans le cadre de la TEP, nous nous intéressons uniquement à la désintégration radioactive de type  $\beta^+$ .

L'agent injecté chez le patient étant instable, lors de sa désintégration il perd de l'énergie en émettant des radiations sous la forme de particules ou rayonnements électromagnétiques. Dans le cadre de la désintégration  $\beta^+$ , un atome instable X de nombre de masse <sup>1</sup> A et de numéro atomique <sup>2</sup> Z se transforme en un atome stable Y en émettant un positon ( $e^+$ ) et un neutrino ( $\nu$ ) :



Dans un temps très court ( $\sim 10^{-9}s$ ) et après un trajet de quelques millimètres maximum suite à la réaction de désintégration, se produit une autre réaction que l'on appelle "l'annihilation" : le positon ( $e^+$ ) et un électron ( $e^-$ ) du milieu se rencontrent, la masse de ces deux derniers est transformée en énergie avec émission de deux photons  $\gamma$ , chacun ayant une énergie de 511 keV. Ces deux photons  $\gamma$  sont émis approximativement dans la même direction mais dans des sens opposés. Suite à l'annihilation, ils se propagent dans la matière environnante. Notons que la distribution statistique de l'angle formé par les trajectoires des deux photons  $\gamma$  suit une loi gaussienne centrée sur  $180^\circ$  avec une Largeur à Mi-Hauteur (LMH) de  $0,5^\circ$  (BENEDITTI 1950; STUTE 2010). Nous parlons d'acolinéarité. Cet effet occasionne une perte de résolution spatiale qui est fonction du diamètre de détecteur. Une autre imprécision vient s'ajouter à ce phénomène et dégrader la résolution spatiale, celle du parcours en ligne brisée du positon dans le milieu, entre son émission et l'annihilation. C'est le principe de l'annihilation que nous venons de décrire qui constitue la base physique de la TEP.

### 1.2.1.2 Les radiotraceurs en tomographie d'émission de positons

Les radiotraceurs auxquels nous nous intéressons sont des molécules synthétisées contenant un radio-isotope à désintégration  $\beta^+$ . L'isotope radioactif est incorporé dans une molécule orga-

---

1. Le nombre de masse est la somme du nombre de nucléons, i.e., de neutrons et de protons

2. Le numéro atomique est le nombre de protons

nique à la place d'un atome ou groupe d'atomes stables. Un des avantages de ces isotopes émetteurs de positons est qu'ils peuvent être incorporés dans des molécules biologiques ou pharmacologiques sans en modifier les propriétés biochimiques (SEMAH, TAMAS et SYROTA 2004). Plusieurs composantes sont à prendre en compte dans le développement des radiotraceurs, qui, rappelons-le, ne sont pas présents dans la nature et doivent donc, pour la grande majorité d'entre eux, être fabriqués dans des centres équipés de cyclotrons (voir Figure 1.2).



FIGURE 1.2 – Exemple de cyclotron à usage médical. Image extraite des courriers du CERN.

Une de ces composantes concerne le temps de vie du traceur. Comme chaque site hospitalier n'est pas équipé de son propre cyclotron, le radiotraceur produit doit avoir une durée de vie (souvent caractérisée par son temps de demi vie<sup>3</sup>  $t_{1/2}$ ) assez longue pour pouvoir être acheminée sur site, mais pas trop pour ne pas irradier le patient sur une durée trop longue après la réalisation de l'examen. La liste des principaux radiotraceurs utilisés en routine clinique en TEP est présentée dans le Tableau 1.1.

Dans le cadre de cette thèse, l'attention est plus particulièrement portée sur les propriétés métaboliques des organes. C'est ce qui justifie l'utilisation du traceur le plus communément utilisé en routine clinique en TEP : le  $^{18}\text{F}$ -FDG. Ce radiotraceur est un analogue du glucose, pour lequel un groupement hydroxyle (OH) a été remplacé par un atome de fluor radioactif ( $^{18}\text{F}$ ) sans causer de conséquences sur les propriétés biochimiques de la molécule. Lors de la désintégration,

3. durée correspondant au temps nécessaire pour que la moitié des noyaux des isotopes soient désintégrés (pour produire un autre isotope, stable cette fois)

Isotopes	$t_{1/2}$ (min)	Energie moyenne du positon (MeV)
$^{15}\text{O}$	2,1	0,735
$^{13}\text{N}$	10,0	0,492
$^{11}\text{C}$	20,4	0,386
$^{18}\text{F}$	109,8	0,250
$^{76}\text{Br}$	972,0	1,20

TABLE 1.1 – Caractéristiques des principaux radiotraceurs utilisés en TEP

l'isotope instable de fluor ( $^{18}\text{F}$ ) passe à l'état stable en se transformant en ( $^{18}\text{O}$ ) par la réaction suivante :  $^{18}\text{F} \rightarrow ^{18}\text{O} + e^+ + \nu$  (cf. Equation (1.1)). La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG est la seule modalité permettant d'obtenir une estimation quantitative de l'activité métabolique cérébrale locale de consommation de glucose. Elle a été prouvée comme étant d'une grande efficacité dans l'évaluation de patients présentant des symptômes de démence (BOHNEN et al. 2012). En effet, le signal métabolique permet d'obtenir des informations sur le dysfonctionnement synaptique et la mort neuronale, particulièrement intéressants lorsqu'il s'agit d'effectuer un diagnostic de démence (MOSCONI 2005).

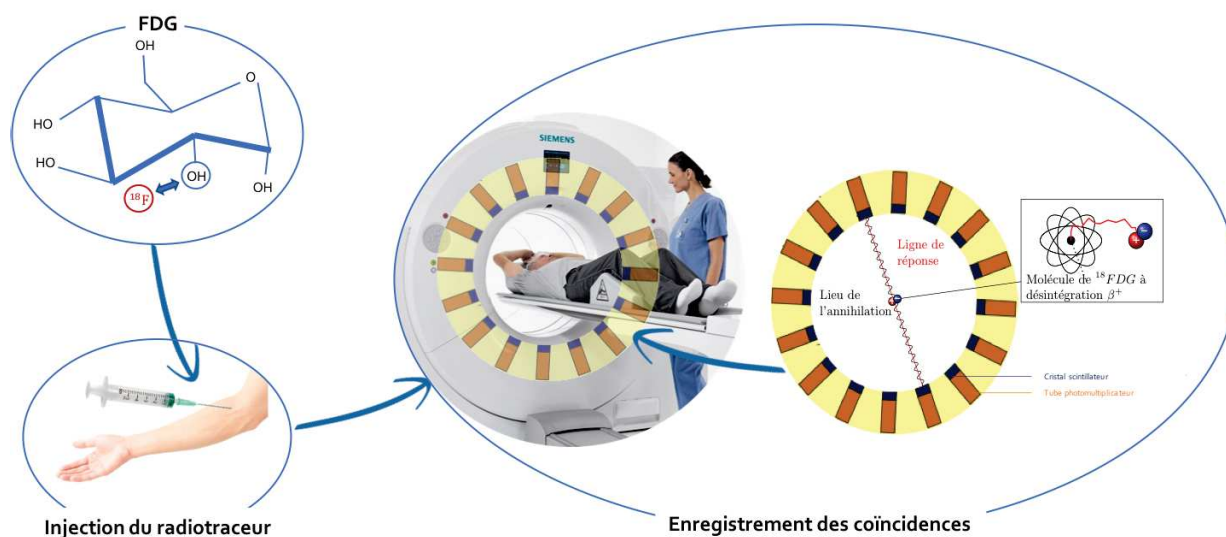


FIGURE 1.3 – Schéma illustratif d'un examen de TEP au FDG

Un schéma illustratif d'un examen TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG est présenté en Figure 1.3.

### 1.2.1.3 L'émission de positons : un processus stochastique

L'imagerie nucléaire est basée sur l'acquisition de rayonnements issus du phénomène de désintégration radioactive. Ce dernier est un processus stochastique : le moment exact de décroissance de l'atome ne peut pas être prédit.

Cependant, il est possible de connaître le nombre de noyaux radioactifs  $N(t)$  présents à un instant  $t$  donné, car ce processus suit la loi de décroissance exponentielle suivante :

$$N(t) = N_0 e^{-\frac{t \ln 2}{t_{1/2}}} \quad (1.2)$$

Le nombre de désintégrations radioactives par secondes s'exprime en becquerel (Bq).

La détection de paires de photons par le système étant indépendante et pouvant être modélisée comme un processus de Bernoulli, la probabilité de mesurer  $n$  photons quand  $r$  photons sont attendus suit une loi de Poisson :

$$p_r(n) = \frac{e^{-r} r^n}{n!} \quad (1.3)$$

La distribution de Poisson est telle que la moyenne du nombre de photons attendus est  $r$  et l'écart type  $\sqrt{r}$ ,  $r$  étant aussi la valeur la plus probable (espérance de la loi). Le rapport signal sur bruit (ou *Signal-to-Noise Ratio* en anglais) (SNR) s'exprime donc comme  $\text{SNR} = \frac{r}{\sqrt{r}} = \sqrt{r}$ . Nous verrons par la suite que la pré-correction des données de certains artéfacts modifie la statistique des données acquises.

### 1.2.1.4 Interactions photons/ matière

Une fois la réaction d'annihilation produite, les deux photons anti-parallèles vont se déplacer dans la matière jusqu'à possiblement entrer en contact avec un des cristaux d'une des couronnes de détecteurs. Plusieurs formes d'interaction peuvent avoir lieu entre le photon et des électrons de la matière. Les deux plus importantes formes d'interaction rayon/matière en TEP sont l'effet Compton et l'absorption photo-électrique. Cependant les photons peuvent être soumis à d'autres interactions qui dépendent de l'énergie desdits photons.

### Effet photo-électrique

L'effet photo-électrique correspond à l'absorption totale du photon  $\gamma$  par interaction avec un atome du milieu. L'absorption du photon  $\gamma$  engendre la libération d'un électron lié à cet atome, d'énergie égale à celle du photon  $\gamma$  absorbé soustrait de son énergie de liaison. La probabilité d'absorption par effet photo-électrique est d'autant plus importante que l'énergie du photon  $\gamma$  est faible, que le matériau traversé est dense et qu'il possède un numéro atomique  $Z$  grand.

### Effet Compton

L'effet Compton correspond est à la déviation du photon  $\gamma$  incident par entrée en collision avec un électron libre ou faiblement lié à son noyau du milieu. Le photon  $\gamma$  incident est dévié de manière inélastique de sa trajectoire initiale, en cédant une partie de son énergie. Si un photon  $\gamma$  incident possède une énergie  $E_0$ , alors l'énergie de ce photon  $\gamma$  après diffusion sur un électron de la matière aura l'énergie  $E$  telle que  $E = \frac{E_0}{1 + \alpha(1 - \cos\theta)}$  avec  $\alpha = \frac{E_0}{m_e c^2}$  et  $m_e c^2 = 0.511\text{MeV}$ . La probabilité de diffusion par effet Compton est inversement proportionnelle à l'énergie  $E_0$  du photon  $\gamma$  incident lorsque celle-ci est au dessus de 100 keV, et constante pour une énergie inférieure. Elle prédomine dans des matériaux mous et ne dépend que très peu de son numéro atomique  $Z$ .

### Effet Rayleigh

L'effet Rayleigh est analogue à l'effet Compton, cependant la déviation du photon  $\gamma$  incident se fait de manière élastique. Le photon  $\gamma$  est dévié sans perte d'énergie. La probabilité de ces interactions croît avec le numéro atomique  $Z$  du milieu, mais reste très faible dans le cadre des rayonnements qui entrent en jeu en TEP (de l'ordre de 1% du nombre de photons  $\gamma$  déviés par effet Compton dans les matériaux composant le corps humain). L'angle de diffusion moyen est également très faible.

### Atténuation

Le nombre de photons  $\gamma$  ( $N$ ) détectés par le système de mesure n'est pas égal au nombre de photons  $\gamma$  incidents issus d'annihilations ( $N_o$ ). En effet, les deux photons ont des interactions par effet photo-électrique avec les tissus biologiques. Le nombre de photons attendus après le parcours en ligne droite de 0 à  $X$  à travers des matériaux plus ou moins atténuants, peut s'exprimer par la loi de Beer-Lambert qui lie  $N$  à  $N_o$  de la suivante manière :

$$N = N_o \cdot e^{-\int_0^X \mu(x) dx}, \quad (1.4)$$

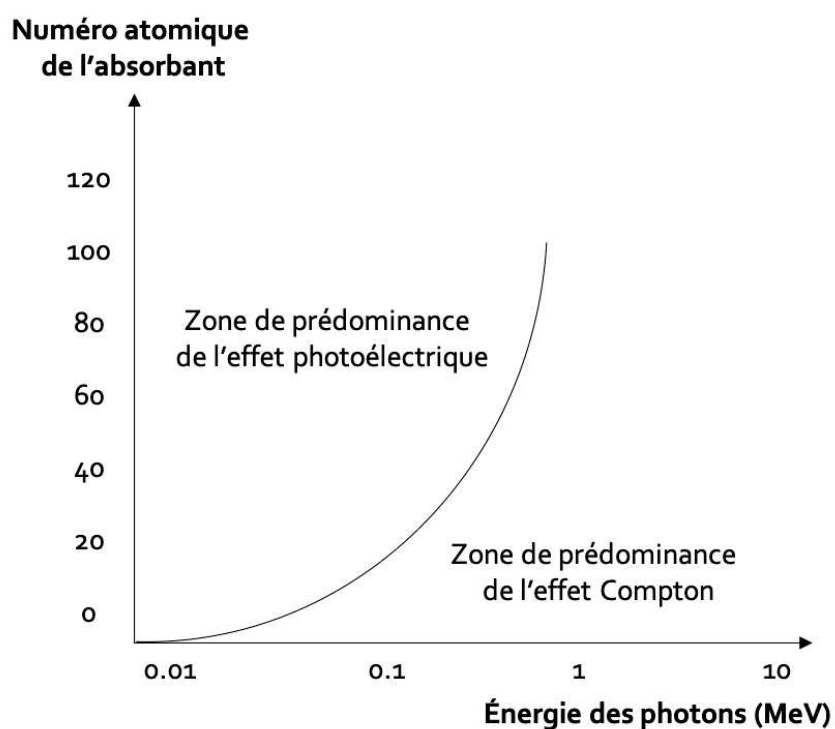


FIGURE 1.4 – Zones de prédominance des deux principales interactions photons/ matière en fonction de l'énergie du photon  $\gamma$  et du numéro atomique  $Z$

$\mu$  étant le coefficient linéique d'atténuation dont l'unité est le  $\text{cm}^{-1}$ . Il dépend également de l'énergie des photons  $\gamma$  incidents et de la nature du matériau.

## 1.2.2 Acquisition

Nous avons jusqu'à présent évoqué l'émission de positons. La réaction d'annihilation qui en résulte donne lieu à l'émission de deux photons  $\gamma$  de 511 keV environ, dans la même direction mais de sens opposé. Cependant, l'exploitation de ces informations n'a pas encore été abordée jusqu'ici. Dans cette partie, nous nous intéresserons à la manière d'acquérir et organiser les informations relatives aux données collectées.

### 1.2.2.1 Principe

La TEP est basée sur la détection de photons  $\gamma$  en coïncidence, c'est à dire l'appariement de paires d'événements simples issus potentiellement d'une même annihilation. Pour optimiser le nombre de coïncidences réellement traitées, il est nécessaire d'avoir un système de détection de

grande précision. Le principe général de la détection des photons  $\gamma$  en coïncidence est illustré dans les Figures 1.5.

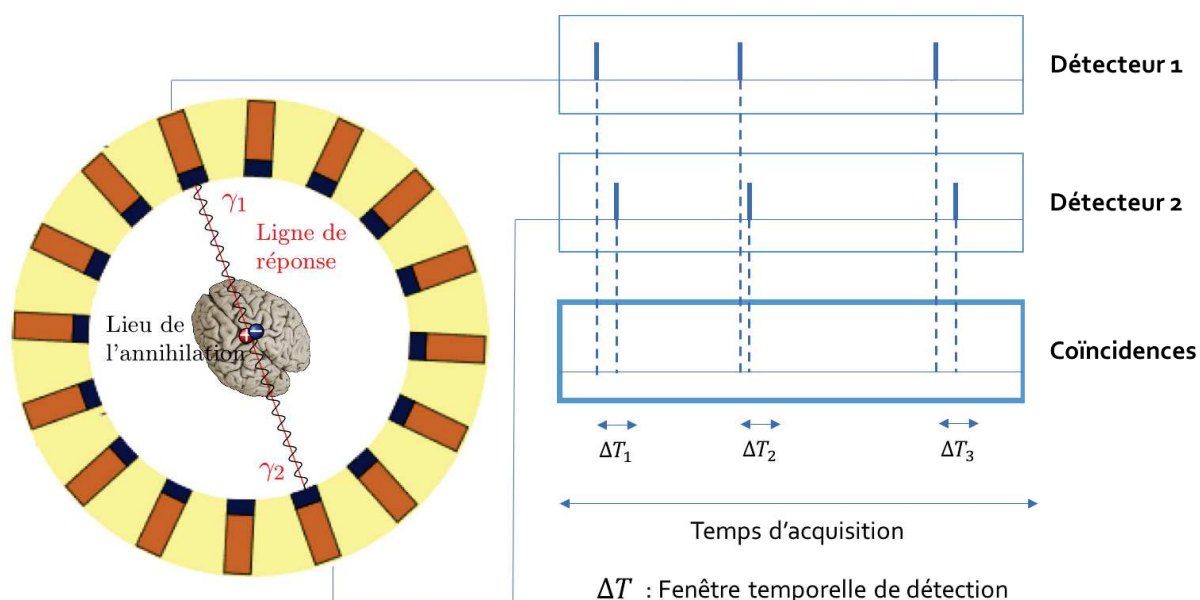


FIGURE 1.5 – Schéma illustratif de la détection de coïncidences en TEP

### 1.2.2.2 Détection des photons d'annihilation

La TEP est basée sur la détection de photons  $\gamma$  en coïncidence, comme illustré en Figure 1.5. Afin de pouvoir exploiter l'information de coïncidence et pouvoir ensuite retrouver le lieu de l'annihilation, il est nécessaire de convertir les photons d'annihilation  $\gamma$  à 511 keV en signal électrique qui pourra être traité numériquement. En TEP, la conversion se fait majoritairement, jusqu'à présent, à l'aide de systèmes de détection en deux parties. La première est constituée de cristaux scintillateurs permettant de convertir les photons d'annihilation  $\gamma$  en photons optiques dont l'énergie appartient au spectre du visible ou proche du visible (ultraviolets). La seconde permet de convertir ces derniers en signaux électriques mesurables.

#### Cristaux scintillateurs

Par définition, la scintillation correspond à l'émission de lumière par un matériau suite à une irradiation. Lors du contact entre le photon  $\gamma$  incident à 511 keV et le cristal scintillateur, ce dernier est soumis à deux effets prépondérants : l'effet photoélectrique et l'effet Compton. Par le biais de mécanismes physiques complexes que nous ne détaillerons pas ici mais qui sont très bien décrits dans (PIDOL 2004), le photon ionisant incident est transformé, entre autres, en photons



lumineux. Retenons juste que pour optimiser la résolution spatiale, des matériaux à fraction photoélectrique élevée sont à privilégier. En sortie du scintillateur, l'émission lumineuse est isotrope et proportionnelle à la quantité d'énergie des photons  $\gamma$  incidents en entrée du cristal (KNOLL 1999).

Les principales propriétés attendues pour un bon scintillateur sont résumées dans le Tableau 1.2 inspiré de (MELCHER 2000).

TABLE 1.2 – Principales propriétés attendues pour les cristaux scintillateurs en TEP

Propriétés des cristaux	Objectif
Densité importante	Efficacité de détection des photons $\gamma$ à 511 keV
Numéro atomique élevé	Efficacité de détection des photons $\gamma$ à 511 keV
Temps décroissance faible	Bonne précision sur la coïncidence
Quantité de lumière en sortie	Possibilité d'augmenter le nombre de cristaux/PMTs
Identification claire de l'énergie	Identification claire de l'énergie des événements

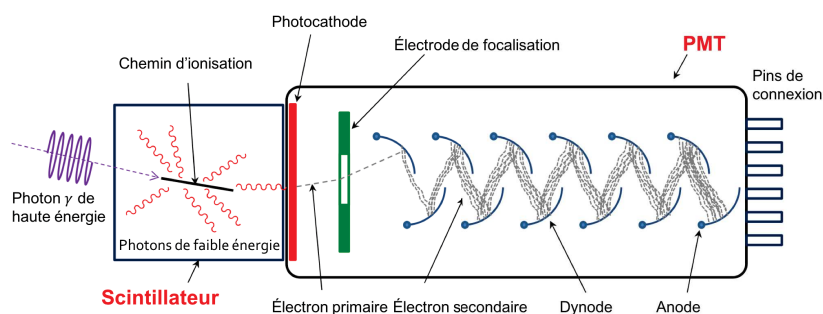
Cependant, aucun matériau ne cumule toutes ces propriétés. L'objectif est de trouver un bon compromis entre les propriétés de luminescence et celles requises par l'application. En TEP, les cristaux utilisés sont des scintillateurs inorganiques : leur numéro atomique et leur densité élevés leur confère une grande efficacité de détection des rayonnements  $\gamma$ , ainsi qu'une bonne résolution en énergie à cause de leur très bon rendement lumineux. Historiquement, dans les premiers systèmes TEP, les détecteurs étaient constitués de cristaux ioniques d'iodure de sodium dopés au thallium. La première utilisation de ce type de cristaux pour la détection de photons  $\gamma$  date de 1949 (HOFSTADTER 1949). Ces systèmes de détection ont ensuite laissé place à l'utilisation de cristaux en Bismuth germanate -  $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$  (BGO). La nouveauté de ces systèmes est l'utilisation "en bloc" de détecteurs, pour laquelle le bloc de BGO est segmenté en 64 éléments et couplé à 4 Tubes photomultiplicateurs (PMTs) (CASEY et R. 1985).

Depuis quelques années, l'utilisation de cristaux en Lutetium Oxyorthosilicate -  $\text{Lu}_2\text{SiO}_5$  (LSO) et Cerium dopé au Lutetium -  $\text{Lu}_{1.8}\text{Y}_{0.2}\text{SiO}_5$  (LYSO) s'est démocratisée. Actuellement, la majorité des TEP des trois principaux fabricants que sont Philips, GE et Siemens Heathineers (VOS et al. 2017) utilisent cette technologie.

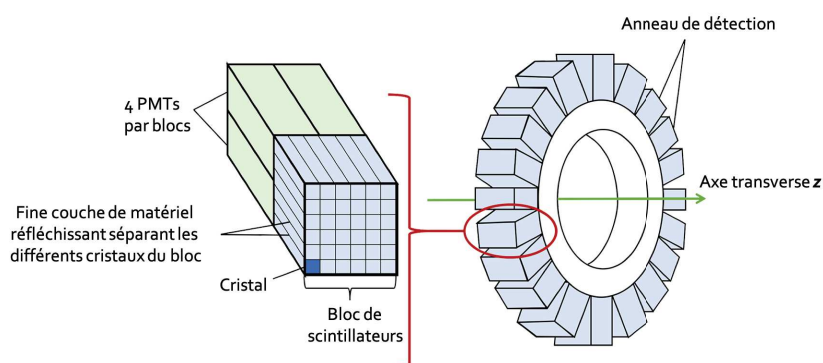
## PMTs

Le photomultiplicateur joue deux rôles : il convertit l'information lumineuse en signal électrique et amplifie ce dernier. Le signal lumineux en sortie du scintillateur traverse un guide optique avant d'arriver sur une photocathode. Cette dernière, une fois excitée, a pour but de libérer un maximum d'électrons par effet photoélectrique. Après focalisation, les électrons se dirigent vers

la première dynode qui génère des électrons secondaires à partir des incidents et ainsi de suite comme illustré en Figure 1.6a).



(a) Couple scintillateur/ PMTs



(b) Ensemble de blocs de détection formant un ou plusieurs anneaux de détection. Schéma inspiré du site "radiologycafe.com"

FIGURE 1.6 – Schéma d'un système de détection en TEP

Dernièrement, certains constructeurs comme Philips Healthcare ont décidé d'intégrer des capteurs numériques pour gérer la détection des photons incidents. Cette technologie permet de compter les photons un à un, et ainsi s'affranchir de l'étape de conversion du signal analogique en signal numérique. Cependant, les caractéristiques de ce nouvel équipement semblent comparables aux autres dispositifs TEP/CT actuellement commercialisés (RAUSCH et al. 2019).

### Temps de vol (ou *Time-of-Flight* en anglais) (ToF)

En TEP, le volume joignant les deux cristaux impliqués dans la détection est appelé volume de réponse (ou *Volume Of Response* en anglais) (VOR) (voir Figure 1.7). Il définit le volume dans lequel l'annihilation a eu lieu. Par abus de langage, l'expression LOR est souvent utilisée pour définir l'association des deux cristaux impliqués dans la coïncidence.

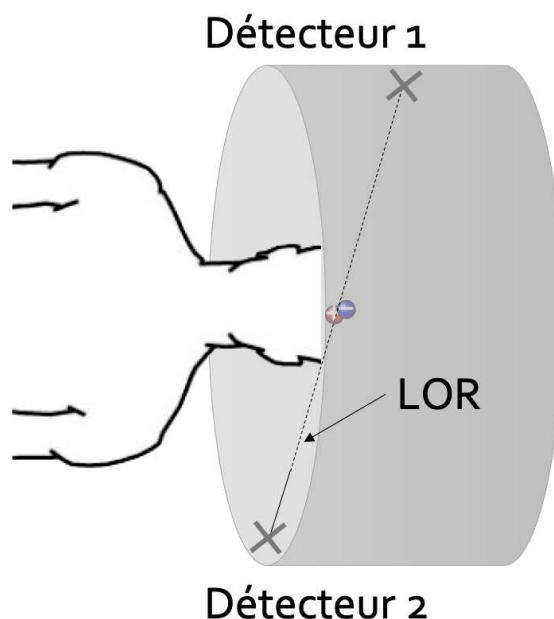


FIGURE 1.7 – Chaque coïncidence permet de définir une LOR (ou VOR dans la formulation 3D) entre les deux détecteurs en jeu. En supposant que le trajet des photons n'a pas été altéré par des interactions photon/ matière, il est considéré que l'annihilation a eu lieu sur cette droite (ou dans ce tube ou autre modélisation en 3D)

L'idée directrice du développement des TEP ToF est d'utiliser le différentiel temporel de détection des photons  $\gamma$  en coïncidence pour extraire une information plus précise du lieu de la réaction d'annihilation du positon. En effet, jusqu'à présent, nous avons considéré la probabilité que l'annihilation se soit produite en n'importe quel point de la LOR comme identique en chaque position de cette dernière (voir Figure 1.7).

Les récents progrès sur le développement de PMTs rapides, de scintillateurs à haute densité (LSO, LYSO) et augmentation significative des capacités de calcul informatique ont rendu possible le développement du ToF. Ce dernier est resté longtemps (entre les années 1980 (CAMPAGNOLO, GARDERET et VACHER 1979) et 2000) limité par ces différents facteurs.

Si l'on note  $\Delta x$  la distance entre le lieu d'annihilation et le centre du scanner, cette dernière est proportionnelle à la différence de temps de vol  $\Delta t = |t_2 - t_1|$  via la relation  $\Delta x = c \times \Delta t / 2$  avec  $c$  la célérité de la lumière dans le vide.

Le principal impact de la prise en compte du ToF concerne l'amélioration significative du SNR. Cependant, pour des raisons de simplification d'écriture du modèle présenté par la suite des travaux de cette thèse, nous ne ferons pas usage de l'information ToF. Un très bon état de l'art récent sur les développements successifs du ToF est disponible dans (VANDENBERGHE et al. 2016).

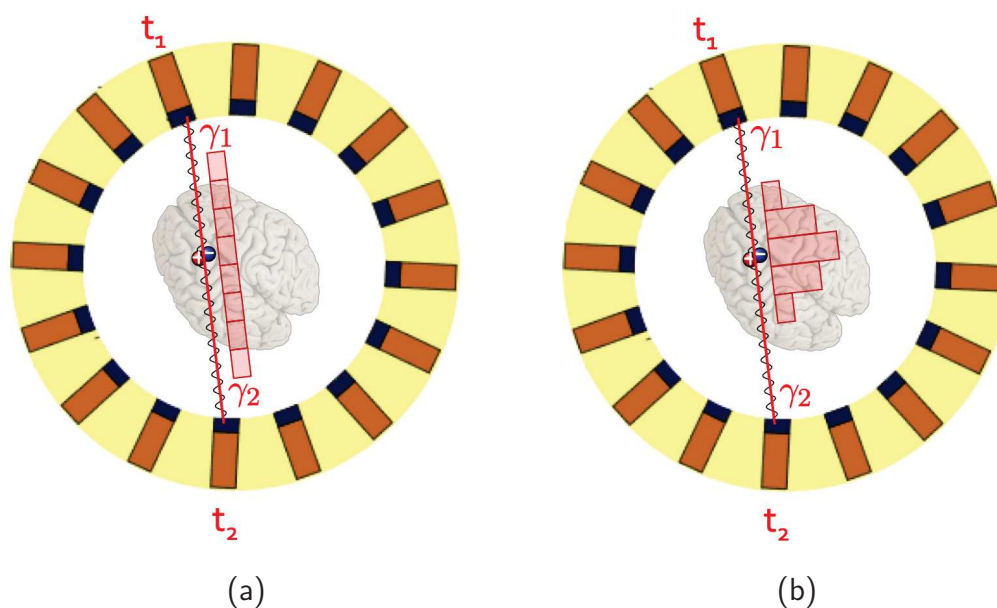


FIGURE 1.8 – Illustration de la prise en compte de l'information TOF. a) Densité de probabilité uniforme pour la position du lieu d'annihilation. b) Prise en compte de l'information ToF dans le modèle de détection.

### En pratique

Les tomographes TEP utilisés dans le service de médecine nucléaire du CHU de Montpellier, sur lesquels les expériences et les acquisitions de routine clinique ont été effectuées, sont des Biograph mCT20 Flow de la société Siemens Healthineers. Dans la Table 1.3 sont présentées les principales caractéristiques de ces derniers. Pour une évaluation standardisée des performances de ce scanner, il est intéressant de se référer à (RAUSCH et al. 2015).

La Figure 1.9 est une photographie du système en cours d'acquisition d'un fantôme présentée à des fins illustratives.

#### 1.2.2.3 Coïncidences

Les données TEP souffrent de plusieurs limitations. Outre le bruit statistique propre à la désintégration radioactive, outre les pertes de résolution spatiale engendrées par le système de détection et les limitations instrumentales, l'inconsistance des données de projection est aussi due à certains artefacts de mesure liés à l'interaction photon/matière. En TEP, nous dénombrons quatre types de coïncidences, dont trois (diffusées, fortuites et multiples) qui ne sont pas modélisées et contribuent à augmenter le bruit dans les données de projection.

<b>Anneaux détection</b>	4
<b>Blocs de détecteurs dans chaque anneau</b>	48
<b>Type de cristaux</b>	LSO
<b>Taille des cristaux</b>	4x4x20mm
<b>Cristaux par blocs</b>	13x13
<b>PMTs par blocs de détecteurs</b>	2x2
<b>FOV</b>	70cm
<b>Diamètre de détection</b>	84,2cm
<b>Fenêtre temporelle pour mesure des coïncidences</b>	4,1ns
<b>Résolution temporelle</b>	540ps
<b>Option ToF</b>	Oui
<b>Fenêtre énergétique</b>	435-650keV
<b>Correction d'atténuation</b>	CT scan 64 coupes intégré

TABLE 1.3 – Principales caractéristiques du système d'acquisition TEP Siemens mCT20 Flow utilisé dans les travaux présentés par la suite

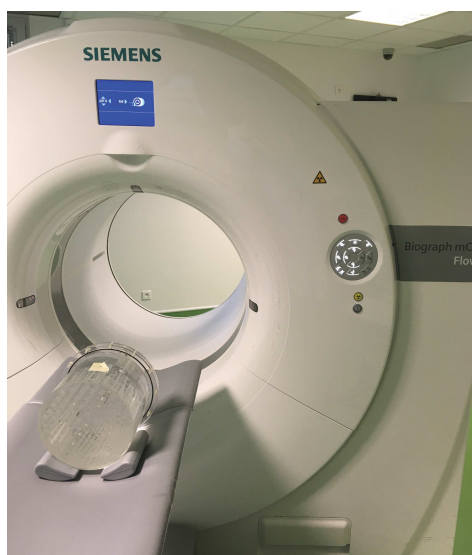


FIGURE 1.9 – Système d'acquisition Siemens mCT20 Flow lors d'une acquisition de fantôme de Jaszczak en conditions de routine clinique

- Coïncidences vraies - Figure 1.10(a) : Une coïncidence "vraie" correspond à la mise en coïncidence de deux photons provenant de la même réaction d'annihilation et dont la direction de parcours n'a pas été modifiée par le milieu atténuant qu'ils ont traversé. C'est idéalement le seul type de coïncidence que nous souhaiterions enregistrer. Le principe général de détection de ces coïncidences vraies est présenté sur la Figure 1.5.
- Coïncidences diffusées - Figure 1.10(b) : Une coïncidence "diffusée", souvent référencée comme "scatter", correspond à une coïncidence mettant en jeu un des deux (ou les deux)

photons qui a (ont) été diffusé(s) par effet Compton au cours de son trajet à travers la matière. La résolution en énergie de la TEP étant relativement limitée, la perte d'énergie du photon n'est pas précisément mesurable et la coïncidence est donc enregistrée de manière erronée. La LOR correspondant à cette coïncidence peut donc être plus ou moins éloignée du lieu d'annihilation.

- Coïncidences fortuites - Figure 1.10(c) : Une coïncidence "fortuite", souvent référencée comme "*random*", correspond à la détection en coïncidence de deux photons qui ne correspondent pas à la même réaction d'annihilation. Cette coïncidence est généralement due au fait de la limitation du champ de vue (ou *Field of view* en anglais) (FOV)<sup>4</sup> du tomographe (un des deux photons échappant au système de détection), ou de l'absorption photo-électrique d'un des deux photons. La LOR correspondant à cette coïncidence est erronée et peut potentiellement être très éloignée du lieu d'annihilation.
- Coïncidences multiples - Figure 1.10(d) : Une coïncidence "multiple", correspond à la détection de plus de deux photons dans une fenêtre temporelle  $\Delta T$ . Il est donc impossible, par exemple pour 3 photons détectés dans  $\Delta T$  de savoir quel couple de photons correspond à une coïncidence "vraie". Plusieurs stratégies sont possibles : soit ignorer les coïncidences multiples, soit considérer les deux photons de plus haute énergie, soit, si  $n$  photons sont détectés en  $\Delta T$ , enregistrer toutes les  $n(n-1)/2$  combinaisons possibles de coïncidences, et donc, pour une coïncidence vraie enregistrée, récupérer également  $(n(n-1)/2) - 1$  coïncidences fortuites.

En TEP, l'objectif est de mesurer et reconstruire la distribution des coïncidences vraies en minimisant les coïncidences diffusées et fortuites afin de réduire le bruit dans les images et augmenter leur résolution spatiale. Dans la littérature, il est fréquent de trouver des références aux coïncidences "*prompts*", qui correspondent aux coïncidences à la fois détectées à l'intérieur de la fenêtre énergétique et dans la fenêtre de coïncidence. Le ratio en coïncidences *prompt* augmente avec le carré de l'activité injectée au patient, et devient prédominant pour des activités importantes. A ce niveau, l'augmentation du nombre de coïncidences vraies peut être réalisée de plusieurs manières : en augmentant la dose injectée au patient, en utilisant des couples scintillateurs/détecteurs plus efficaces, en utilisant une plus grande part du spectre d'énergie, etc. (WERNICK et AARVOLD 2004). Cependant, augmenter les doses injectées majore les risques liés à l'irradiation des patients, la tendance actuelle étant plutôt à la réduction (OEHMIGEN et al. 2014) et l'optimisation (WATSON, CASEY et BENDRIEM 2005 ; GROOT et al. 2013) de la dose pour limiter ces risques. De plus, l'augmentation de la dose au delà d'un certain seuil ne permet plus d'augmenter le SNR, le ratio de coïncidences fortuites devenant trop important.

---

4. l'ensemble de l'espace compris à l'intérieur du cylindre du scanner

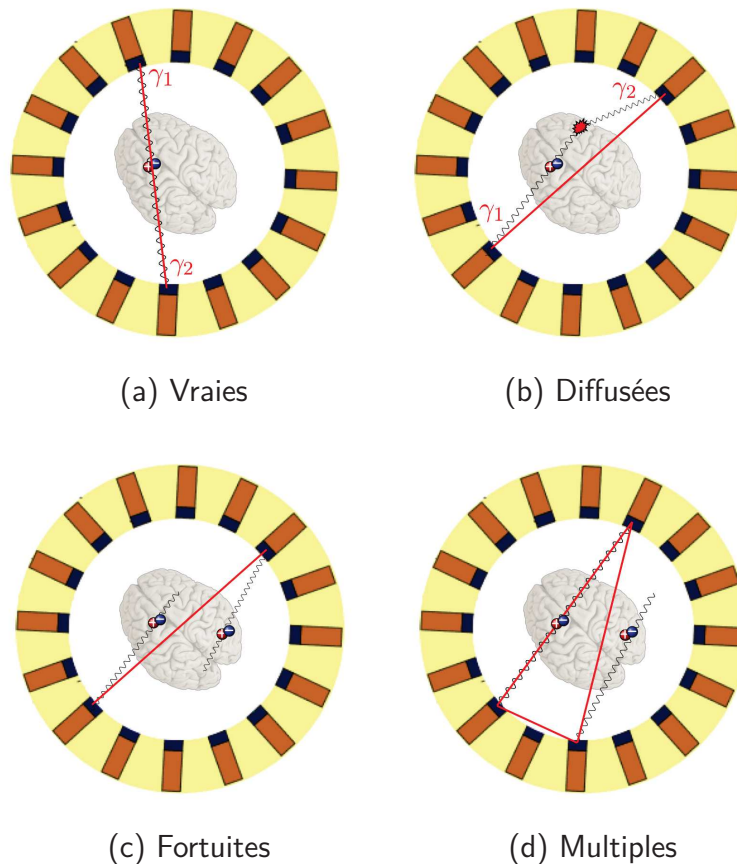


FIGURE 1.10 – Différents types de coïncidences en TEP

#### 1.2.2.4 Stockage des coïncidences

Les données de coïncidence acquises en TEP peuvent être stockées de différentes manières. C'est à partir du fichier dans lequel ces dernières sont stockées qu'il est possible de procéder à la reconstruction de la distribution tridimensionnelle du radiotracer. Plusieurs modes de stockage existent, chacun ayant leurs avantages et leurs inconvénients. Nous nous attarderons plus longuement sur le mode "sinogramme", qui est celui qui sera utilisé ensuite pour la formalisation des contributions de la thèse, bien que ces dernières pourraient être adaptées aux autres modes de stockage des coïncidences.

##### *List-mode*

Le *list-mode* ("mode liste" en français), est le mode de stockage des coïncidences le plus intuitif. Il consiste à stocker toutes les informations associées aux coïncidences, dans l'ordre d'arrivée

de celles-ci, du début à la fin de l'acquisition. La taille du fichier *list-mode* dépend du nombre de coïncidences détectées et donc également de la durée de l'acquisition. En pratique, les informations qui sont généralement stockées sont : l'information temporelle liée à la coïncidence (le  $t_1$  et  $t_2$  de la Figure 1.8), les indices des cristaux impliqués dans la coïncidence et l'énergie d'interaction des photons. Ce format a l'avantage de permettre de conserver l'intégralité des informations temporelles et spatiales liées aux désintégrations. La contrepartie de ce mode reste l'espace de stockage qu'elle nécessite. Cependant, l'augmentation des capacités de stockage et de traitement informatique a permis à ce mode de stockage de se démocratiser ces derniers temps.

## Histogramme

Ce mode de stockage revient à remplir un vecteur de la taille du nombre de LOR du tomographe. À chaque indice de ce vecteur correspond un couple de détecteurs et c'est le nombre de coïncidences détectées selon cette LOR qui y est stocké. Contrairement au *list-mode*, la taille du fichier de stockage ne dépend pas de la durée de l'acquisition ni du nombre de coïncidences détectées. Il est fixe et dépend du nombre de LOR du tomographe utilisé. L'inconvénient de ce format de stockage est qu'il est dépendant de la géométrie du tomographe et qu'il engendre la perte de certaines informations parfois précieuses qui peuvent être nécessaires à la correction ou l'optimisation des données d'acquisition, comme le ToF par exemple.

## Sinogramme

Le mode sinogramme est le mode le plus courant et celui que nous utiliserons pour représenter les données d'acquisition dans ce manuscrit. Il possède plusieurs avantages. Le premier est de permettre la visualisation de l'ensemble des données acquises. Le second est de ne pas dépendre de la géométrie du scanner (ou modèle - pour les simulations) utilisé une fois construit. Le sinogramme est utilisé en totale indépendance vis-à-vis du système d'acquisition.

La construction d'un sinogramme nécessite implicitement une discrétisation des données de projection. La perte de résolution engendrée par la discrétisation dépend de la taille des dexels<sup>5</sup> : plus ils sont larges, plus la résolution spatiale atteignable diminue. Ce choix est limité par la taille et la résolution des détecteurs, mais également par des considérations sur l'espace mémoire disponible pour le stockage de l'information. En effet, comme chaque information supplémentaire (ToF, projections obliques, énergie, etc.) nécessite l'ajout d'une dimension supplémentaire au sinogramme, le stockage de ce dernier peut rapidement devenir rédhibitoire. Notons que, selon ce mode, une étape d'échantillonnage est obligatoire, ce qui engendre une perte d'information

---

5. par analogie à pixel pour *picture element*, nous appellerons dixel un élément de détecteur (*detector element*)



irréversible. L'article de Fahey (FAHEY 2002) est un très bon support pour mieux approfondir les enjeux pratiques et la construction du sinogramme en TEP.

Si l'on considère une coupe  $z$  donnée sur l'ensemble des projections acquises, la projection selon un angle  $\theta$  donné correspond à une ligne de sinogramme, comme illustré Figure 1.11. Un sinogramme 2D se remplit ligne par ligne, chaque ligne correspondant à un angle  $\theta$  incrémenté du pas d'échantillonnage angulaire choisi. L'illustration en est faite sur la Figure 1.12.

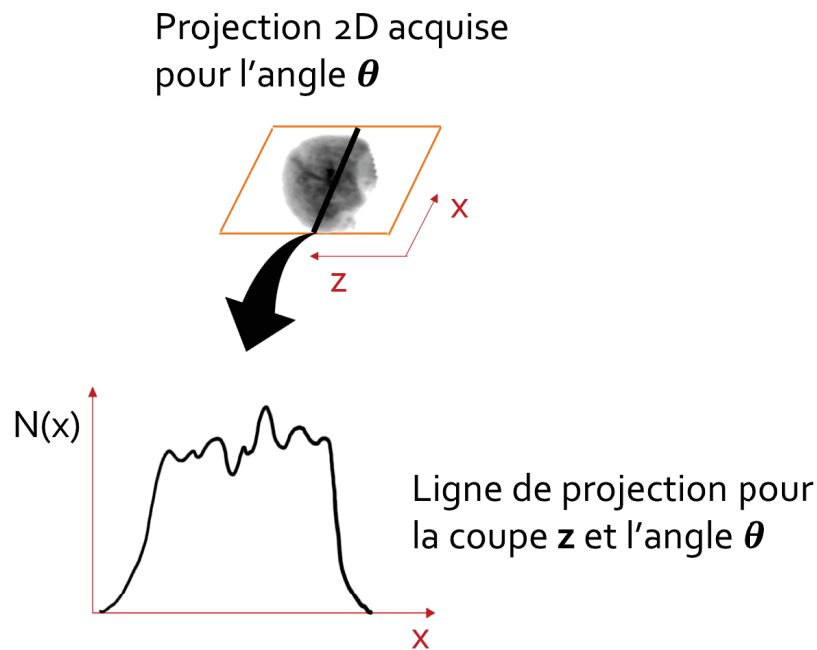


FIGURE 1.11 – Chaque projection 2D est constituée de lignes de projection pour chaque coupe  $z$  et chaque angle  $\theta$ .

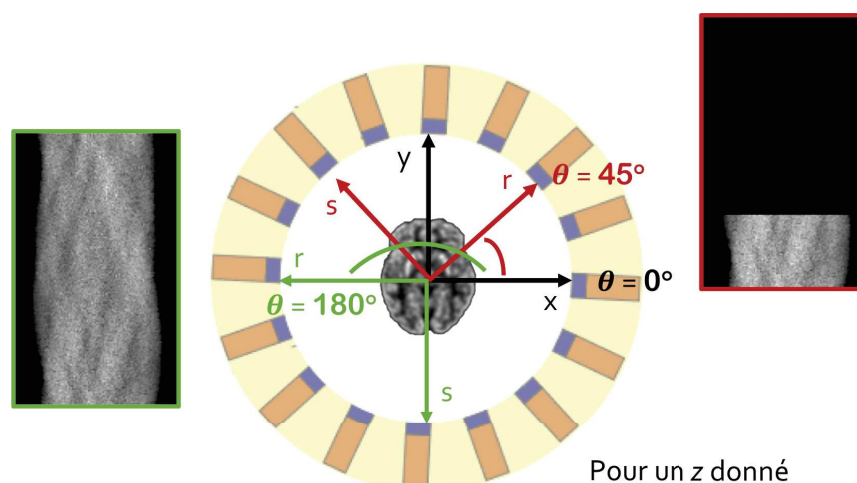


FIGURE 1.12 – Construction d'un sinogramme 2D (pour un  $z$  donné).

### 1.2.3 Sources d'imprécision physiques et instrumentales

De nombreuses sources d'imprécision liées au principe fondamental de la TEP et au système de détection peuvent être dénombrées, pour des raisons diverses :

- Le libre parcours moyen du positon avant annihilation est source d'une limitation de la résolution spatiale de la TEP (PHELPS et al. 1975; MUEHLEHNER, BUCHIN et DUDEK 1976; HOFFMAN et PHELPS 1978).
- L'acolinéarité des photons engendre une imprécision de  $0.23^\circ$  sur la direction d'émission des photons anti-parallèles (BENEDITTI 1950). La perte de résolution induite est dépendante du diamètre du tomographe.
- La résolution spatiale du détecteur (HOFFMAN et al. 1982) est également une source d'une limitation de la résolution spatiale de la TEP.
- La détection de coïncidences autres que les coïncidences "vraies" à cause de l'interaction photon/ matière, du FOV limité du tomographe, de l'électronique qui limite la diminution de la fenêtre temporelle de détection, etc.
- Le mode de stockage peut engendrer certaines approximations et donc de la perte d'information.

De nombreux efforts sont engagés par tous les acteurs travaillant sur la TEP dans le but d'améliorer les performances en termes de sensibilité de détection mais aussi de résolution temporelle, en énergie et spatiale.

Les progrès accomplis dans le traitement des données et les algorithmes de reconstruction ont également permis d'améliorer significativement la qualité des images TEP. C'est à cette com-

posante de la chaîne de traitement des données que nous nous intéressons dans la prochaine section.

## 1.3 Reconstruction

Dans cette section, nous nous efforçons de présenter les outils nécessaires à la compréhension des contributions de cette thèse. Tous les aspects de la reconstruction tomographique ne seront pas abordés, toutes les méthodes de reconstruction ne sont pas décrites. De nombreux ouvrages très bien référencés sur le sujet sont accessibles dans la littérature (WERNICK et AARSVOLD 2009; WERNICK et AARSVOLD 2004; STUTE 2010; QI et LEAHY 2006). Nous présentons brièvement les approches de reconstruction analytique avant de nous attarder sur les méthodes itératives, aujourd'hui les plus utilisées en routine clinique. Nous posons ensuite les bases du problème que propose de résoudre la première contribution de cette thèse à savoir la modélisation du passage discret-continu et sa prise en compte dans le calcul de projection dans le cadre des algorithmes itératifs.

### 1.3.1 Préambule

Dans la Section 1.2, sont présentées les bases nécessaires pour comprendre comment, à partir d'isotopes à désintégration  $\beta^+$ , sont obtenues puis stockées les informations concernant les coïncidences.

Les données brutes d'acquisition TEP, quel que soit leur mode de stockage, sont inexploitable en l'état pour l'interprétation médicale. De ce fait, il est nécessaire de passer par une étape de "reconstruction tomographique". Le problème de reconstruction tomographique fait partie d'une classe de problèmes que l'on appelle les "problèmes inverses". Ce que l'on cherche, c'est à retrouver l'information qui est à l'origine des mesures que l'on acquiert : dans ce cas précis, c'est la distribution spatiale *in vivo* du radiotracteur que l'on cherche à reconstruire à partir du sinogramme ou autre type de données d'entrée. Ce problème n'est pas trivial. Tout d'abord, le nombre de projections obtenues est fini. Cela cause un problème de défaut d'unicité de la solution : plusieurs solutions peuvent être à l'origine des mesures acquises. De plus, les données sont entachées de bruit (statistique, de mesure, d'instrumentation, etc.) et donc, le système que nous essayons de résoudre n'admet pas forcément de solutions.

Depuis les prémices théoriques de la reconstruction tomographique par la publication des travaux de Johann Radon en 1917 (RADON 1917), de nombreuses approches pour résoudre le problème de reconstruction tomographique ont été proposées dans la littérature. Les méthodes analytiques, qui proposent une inversion directe du problème et sont calculables dans des temps

courts, ont été les premières à être utilisées. Par la suite, des algorithmes itératifs, plus complexes mais plus adaptés à la TEP, ont été développés. Ces derniers étant classifiés en deux sous-classes : les algorithmes itératifs algébriques et statistiques. Ce sont des algorithmes issus de cette dernière sous-famille qui sont actuellement majoritairement utilisés en routine clinique.

Notons que la reconstruction peut se faire soit coupe par coupe, dans le plan transverse (*tomo* venant du Grec "coupe"), soit directement en 3D. Une schématisation du problème qui consiste à utiliser les différentes projections angulaires pour reconstruction la distribution *in-vivo* de radio-traceur est proposée en Figure 1.13.

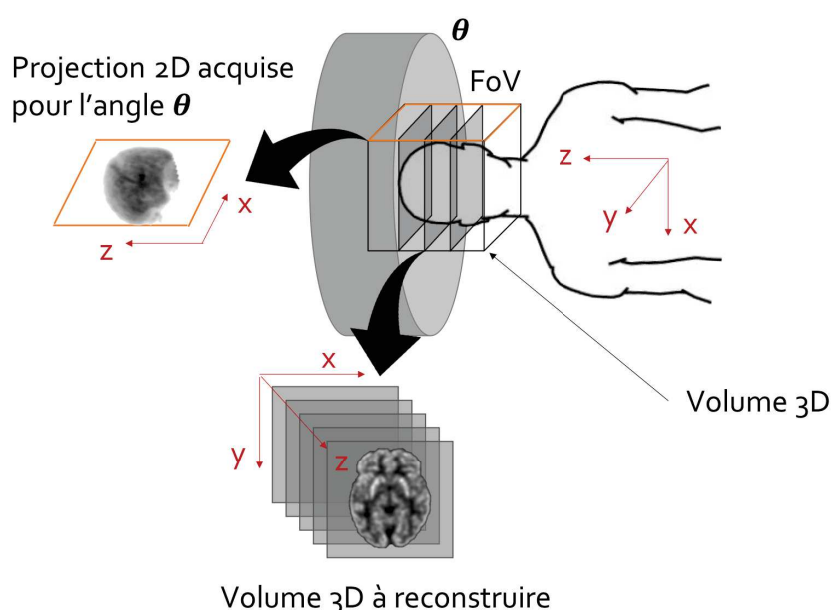


FIGURE 1.13 – Acquisition d'un ensemble de projections 2D nécessaires à la reconstruction tomographique.

L'objectif de cette partie n'est pas de fournir une description complète et exhaustive de toutes les méthodes de reconstruction disponibles car elle sont très bien documentées dans de nombreux ouvrages de la littérature, mais plutôt de poser les bases du raisonnement et de la modélisation mathématique de ce problème qui seront nécessaires par la suite. Nous décrivons brièvement la reconstruction analytique pour s'attarder plus longuement sur les reconstructions itératives et plus particulièrement sur les algorithmes statistiques, qui sont encore<sup>6</sup> au coeur des problématiques actuelles de reconstruction en TEP et donc des travaux conduits au cours de cette thèse.

6. Pour combien de temps? La reconstruction tomographique est présentée comme la nouvelle "frontière" à franchir du *machine learning* (WANG et al. 2018). Ces approches prendront peut-être un jour le pas sur les algorithmes itératifs, comme cela est en train de se produire dans de nombreux domaines du traitement d'images

### 1.3.2 Prise en compte des coïncidences obliques

#### Mode 2D

Historiquement, et principalement pour des raisons de capacités de calcul, les premiers scanner TEP exploitaient uniquement les coïncidences enregistrées dans le plan transverse (les deux photons  $\gamma$  ont été détectés en coïncidence sur le même anneau de détection) ou quasi-transverse (les deux photons  $\gamma$  ont été détectés en coïncidence sur deux anneaux de détection adjacents). Afin de limiter les coïncidences obliques, des septa de plomb étaient placés en grille entre chaque scintillateur. Ces derniers ne permettaient pas aux photons  $\gamma$  de rentrer en contact avec les scintillateurs et donc d'être comptabilisés; comme illustré dans la Figure 1.14a. Dans chaque plan transverse ou quasi-transverse est acquis un sinogramme (Figure 1.14b). La reconstruction de chaque sinogramme aboutit à l'obtention de coupes transverses et quasi-transverses, qui, une fois empilées, forment le volume reconstruit.

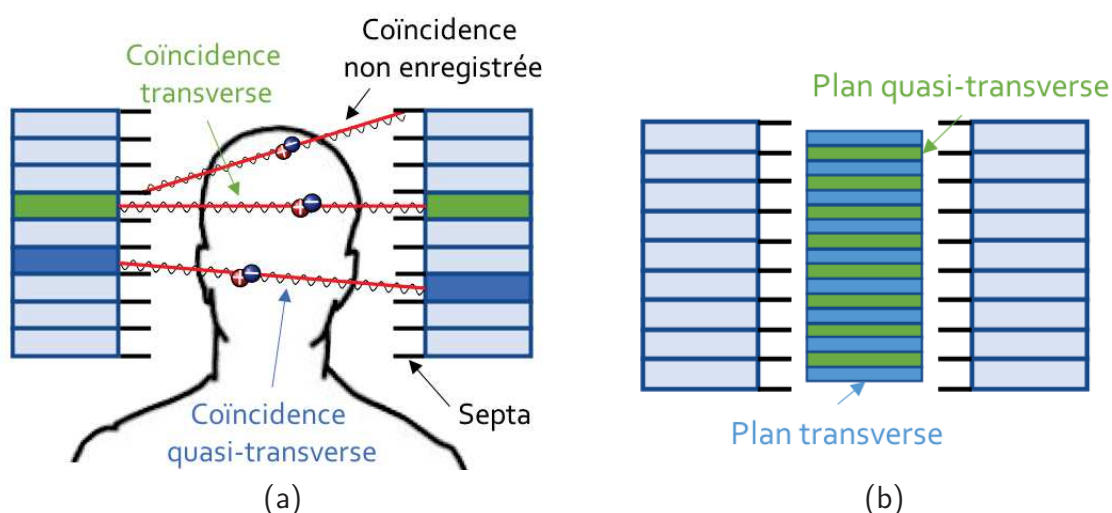


FIGURE 1.14 – a) Illustration d'un TEP scan avec septas opérant en mode 2D et b) illustration des plans associés aux sinogrammes transverses et quasi-transverses alternativement empilés.

Si l'on note  $N$  le nombre d'anneaux de détection d'un scanner TEP,  $2N - 1$  sinogrammes sont obtenus en mode statique<sup>7</sup>. Le scanner TEP Siemens mCT Biograph utilisé dans nos travaux étant composé de 55 anneaux de détection, 109 sinogrammes transverses et quasi-transverses sont acquis en statique. Si l'on opère en mode 2D, cela correspond au nombre de coupes que l'on obtient lors d'une reconstruction de TEP cérébrale.

7. si le lit du patient est fixe tout au long de l'acquisition

### Mode 2D<sub>1/2</sub>

L'émission de positons étant isotropique, le principal inconvénient du mode 2D est qu'il n'exploite qu'une faible quantité de l'information disponible. L'absence de prise en compte des coïncidences obliques réduit donc largement la sensibilité globale du scanner TEP. Pour compenser cette perte de sensibilité, il est nécessaire de : soit augmenter la dose injectée au patient (en majorant l'irradiation), soit rallonger le temps d'acquisition (sous peine de majorer l'inconfort pour le patient ainsi que les risques de mouvement qui dégradent la résolution de l'image reconstruite). L'intérêt du mode 2D étant, rappelons-le, de permettre de réduire considérablement les ressources informatiques nécessaires à l'étape de reconstruction, de nombreux travaux se sont intéressés aux manières de bénéficier des avantages des deux modes. Ces algorithmes hybrides dits de *rebinning* permettent d'augmenter la sensibilité du système grâce au réarrangement des données 3D en une série de coupes 2D reconstruites une à une. Ces approches sollicitent peu de ressources supplémentaires par rapport au mode 2D. La manière la plus simple de procéder est d'assigner chaque LOR oblique au plan transverse situé à égale distance des plans transverses contenant les détecteurs à l'origine de la LOR en question. Cette méthode est connue sous le nom de "*single-slice rebinning*" (SSRB) (DAUBE-WITHERSPOON et MUEHLEHNER 1987; ERLANDSSON et al. 1994; SOSSI et al. 1994). Une autre approche "*multiple-slice rebinning*" (MSRB), consiste à faire contribuer la LOR oblique à chaque plan transverse intersecté par la LOR (LEWITT, MUEHLEHNER et KARP 1994). Ces approches ont été rendues obsolètes par le développement de méthodes de *rebinning* basées sur la factorisation analytique dans l'espace 3D de Fourier : FORE ou FOREX dans sa version exacte (DEFRISE et al. 1997; LIU et al. 1999). FORE a l'avantage d'être précise et stable en présence de bruit (MATEJ et al. 1998).

Il est important de noter que, dès que les coïncidences obliques sont prises en compte, la problématique des données manquantes (en mode 3D, le TEP idéal devrait être sphérique, ce qui est tout à fait impossible) qui est propre aux modes 2D<sub>1/2</sub> et 3D se pose : la sensibilité au centre du FOV est de fait plus importante que sur les bords (BOUALLÈGUE et al. 2007; MAWLAWI et al. 2006).

### Mode 3D

Depuis les débuts de la TEP, les capacités de calcul informatique ont grandement évolué et ont rendu possible l'exploitation des données d'acquisition 3D complètes dans les algorithmes de reconstruction. Bien que ce mode soit impacté par une fraction de coïncidences diffusées et fortuites plus importante, le gain en sensibilité est largement bénéfique à la reconstruction. La plupart des algorithmes de reconstruction que nous décrivons dans ce manuscrit ont été généralisés et utilisés en mode 3D. Pour des raisons de complexité algorithmique et de simplicité de description, le choix est fait, dans ce manuscrit, de traiter les problèmes de reconstruction dans leur version 2D. En routine clinique, les données sont acquises en mode 3D. Pour les expérimen-

tations que nous proposons, ces dernières seront traitées en mode  $2D_{1/2}$ . L'algorithme FORE (DEFRISE et al. 1997) est utilisé pour le *rebinning*.

### 1.3.3 Méthodes analytiques

#### Préambule

Positionnons nous dans le cas 2D, où les LORs dont il est question sont dans le même plan transverse  $xy$  pour un  $z$  fixé comme dans la Figure 1.13. Dans ce plan, considérons que  $f(x, y)$  correspond à la distribution du traceur radiopharmaceutique. Les données acquises sont collectées le long de chaque LOR, comme illustré dans la Figure 1.15.

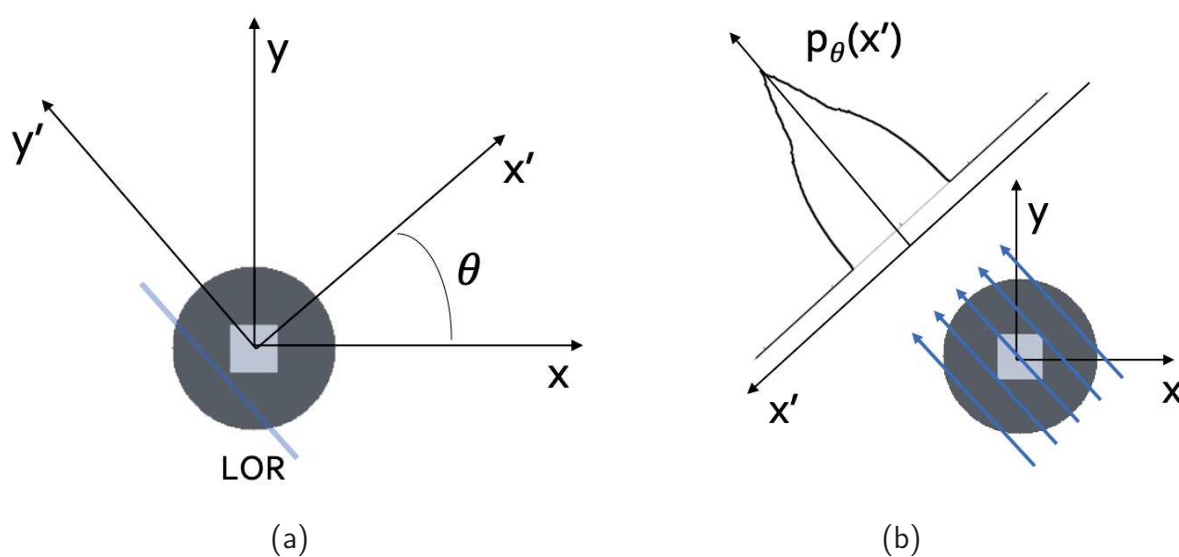


FIGURE 1.15 – a) La valeur de  $f(x, y)$  en chaque point de l'objet est intégrée le long de la LOR pour obtenir la projection  $p(x', \theta)$ . b) La projection est formée par l'intégration le long de toutes les lignes parallèles à la LOR pour l'angle  $\theta$ .

Le modèle des lignes intégrales se définit plus aisément en opérant un changement de variables suivant :

$$\begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix}. \quad (1.5)$$

Dans ce système de coordonnées, la droite  $L$  du plan, parallèle à la LOR d'intérêt, est caractérisée par les coordonnées polaires  $(x', \theta)$ ,  $x'$  étant la distance de la droite à l'origine et  $\theta$  l'angle de rotation entre  $x$  et la perpendiculaire à la LOR. Ainsi, la projection  $p(x', \theta)$ , que l'on nomme aussi transformée de Radon  $R$ , est définie par l'expression suivante :

$$R[f(x, y)] = p(x', \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dy'. \quad (1.6)$$

Tout le problème de la reconstruction tomographique revient à inverser la transformée de Radon, c'est à dire estimer  $f(x, y)$  à partir de  $p(x', \theta)$ . La reconstruction analytique consiste en l'inversion analytique de la transformée de Radon exprimée sous sa forme continue, par la résolution d'un système d'équations intégrales. Cette dernière étant basée sur la Transformée de Fourier (TF), rappelons sa formulation bidimensionnelle  $F(u, v)$  quand appliquée au signal  $f(x, y)$  avec  $(u, v) \in \mathbb{R}^2$  :

$$\mathcal{F} \{f(x, y)\} = F(u, v) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \cdot e^{-2i\pi(ux+vy)} dx dy, \quad (1.7)$$

$\mathcal{F}$  étant l'opérateur TF continu.

### Théorème de la coupe centrale

La TF unidimensionnelle  $P$  de la projection  $p(x', \theta)$  avec  $\theta = \text{constante}$  s'écrit :

$$P(\nu_{x'}, \theta) = \mathcal{F} \{p(x', \theta)\} = \int_{-\infty}^{+\infty} p(x', \theta) \cdot e^{-2i\pi x' \nu_{x'}} dx', \quad (1.8)$$

$\nu_{x'}$  correspondant à la fréquence spatiale de  $x'$  dans l'espace de Fourier. En remplaçant  $p(x', \theta)$  défini par (1.6) par son expression, (1.8) devient :

$$\begin{aligned} P(\nu_{x'}, \theta) &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dy' \cdot e^{-2i\pi x' \nu_{x'}} dx', \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \cdot e^{-2i\pi x' \nu_{x'}} dx' dy', \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \cdot e^{-2i\pi(x \cos(\theta) + y \sin(\theta)) \nu_{x'}} dx dy, \\ &= F(\nu_{x'} \cos(\theta), \nu_{x'} \sin(\theta)), \end{aligned} \quad (1.9)$$



par définition de la TF bidimensionnelle (1.7). De manière analogue à (1.5) et par invariance à la rotation de la TF,  $\nu_x$  et  $\nu_y$  peuvent s'exprimer comme  $\nu_x = \nu_{x'} \cos(\theta) - \nu_{y'} \sin(\theta)$  et  $\nu_y = \nu_{x'} \sin(\theta) + \nu_{y'} \cos(\theta)$ . Par définition :

$$F(\nu_x, \nu_y) = \mathcal{F} \{f(x, y)\} = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \cdot e^{-2i\pi(x\nu_x + y\nu_y)} dx dy. \quad (1.10)$$

Ainsi, pour  $\nu_{y'} = 0$ , (1.9) peut s'écrire :

$$P(\nu_{x'}, \theta) = F(\nu_x, \nu_y)|_{\nu_{y'}=0}. \quad (1.11)$$

Cette équation montre que la TF unidimensionnelle d'une projection par rapport à  $x'$  est équivalente à la TF bidimensionnelle de la distribution à reconstruire. Cette équivalence est communément appelée "théorème de la coupe centrale". Si  $P(\nu_{x'}, \theta)$  est connu pour tous les angles compris entre 0 et  $\pi$ , il est possible de reconstruire la TF de l'objet et donc l'objet lui même.

### Rétroprojection directe

La rétroprojection  $\hat{f}$  de  $p$  pour les angles  $\theta \in [0, \pi]$  est une opération primordiale qui permet de passer de l'espace des projections dans l'espace image. Elle est définie de la sorte :

$$\hat{f}(x, y) = \int_0^\pi p(x', \theta) d\theta. \quad (1.12)$$

A partir du théorème de la coupe centrale (1.11), il est possible d'envisager procéder à la reconstruction de  $\hat{f}$  de manière directe. Après échantillonnage de la TF 2D  $F$  de  $f$  avec l'ensemble des TF unidirectionnelles des projections  $p$ ,  $F$  peut ensuite être inversée par TF 2D inverse pour obtenir l'estimation de  $f$  (LEWITT 1983). Cependant l'égalité (1.11) impose que toutes les projections pour  $\theta \in [0, \pi]$  soient connues, ce qui n'est pas le cas en pratique puisque seulement un nombre fini de projections sont acquises. Ces dernières fournissent donc seulement un échantillonnage irrégulier (avec une densité plus importante au centre de l'espace fréquentiel) et partiel de  $F$ . Ceci résulte, pour des considérations d'interpolation dans le plan de Fourier que nous ne détaillerons pas ici, en une estimée  $\hat{f}$  de qualité sous-optimale contenant des artéfacts d'épandage en étoile ainsi qu'un flou en  $1/\sqrt{x^2 + y^2}$ . En d'autres termes, l'inversion directe n'est pas l'inverse de la transformée de Radon. Se référer à toutes fins utiles à l'excellent chapitre 20 de (WERNICK et AARVOLD 2004) pour plus de détails sur cette partie.

### Rétroprojection filtrée

Il existe une manière de s'affranchir du problème d'interpolation dans l'espace de Fourier en utilisant l'opérateur inverse de la transformée de Radon, la rétroprojection filtrée (ou *Filtered Back-Projection* en anglais) (FBP). La TF inverse  $\hat{f}$  de  $F$  s'écrit :

$$\begin{aligned}\hat{f}(x, y) &= \mathcal{F}^{-1} \{F(\nu_x, \nu_y)\} = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\nu_x, \nu_y) \cdot e^{2i\pi(x\nu_x + y\nu_y)} d\nu_x d\nu_y, \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} P(\nu_{x'}, \theta) \cdot e^{2i\pi(x\nu_x + y\nu_y)} d\nu_x d\nu_y,\end{aligned}\quad (1.13)$$

par le théorème de la coupe centrale. Faisons le changement de variable suivant :  $(\nu_x, \nu_y) \rightarrow (\nu_{x'}, \theta)$  et rappelons que  $\nu_{y'} = 0$  :

$$\begin{cases} \nu_x &= \nu_{x'} \cos(\theta), \\ \nu_y &= \nu_{x'} \sin(\theta), \\ d\nu_x d\nu_y &= \nu_{x'} d\nu_{x'} d\theta, \\ \nu_{x'} &= \sqrt{\nu_x^2 + \nu_y^2}.\end{cases}\quad (1.14)$$

(1.13) devient alors :

$$\begin{aligned}\hat{f}(x, y) &= \int_0^\pi \int_{-\infty}^{+\infty} P(\nu_{x'}, \theta) |\nu_{x'}| \cdot e^{2i\pi\nu_{x'}x'} d\nu_{x'} d\theta, \\ &= \int_0^\pi p^*(x', \theta) d\theta = R^{-1}[p(x', \theta)] \quad \text{avec} \quad p^*(x', \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\nu_{x'}, \theta) |\nu_{x'}| \cdot e^{2i\pi\nu_{x'}x'} d\nu_{x'}.\end{aligned}\quad (1.15)$$

Cette expression laisse apparaître  $p^*(x', \theta)$  qui correspond à la convolution de  $p(x', \theta)$  par la TF inverse du filtre rampe  $|\nu_{x'}|$ .

La FBP et ses différentes variantes ont pour avantage de générer des solutions directes dans des temps très réduits, ce qui a contribué à leur popularité pendant des années. Elles sont d'ailleurs toujours utilisées en routine dans d'autres modalités telles que le CT. Cependant, en TEP, les données d'acquisition étant très bruitées et l'inversion de la transformation de Radon s'avérant, comme dans beaucoup de problèmes physiques, un problème mal posé<sup>8</sup> (DAVISON 1983) produi-

8. une petite variation dans les données d'acquisition peut occasionner une variation (et donc une erreur)

sant des solutions instables, il est nécessaire de limiter le bruit. Le filtre rampe  $|\nu_{x'}|$  étant responsable de l'amplification des hautes fréquences dans les reconstructions, une fonction d'apodisation est généralement appliquée afin de contraindre la solution dans des valeurs physiquement acceptables. Malgré tout, le choix de la fréquence de coupure est difficile à estimer car dépendant de l'objet et du taux de comptage. Ce problème est identique pour les autres filtres utilisés. L'hypothèse initiale des méthodes analytiques se basant sur le fait que les projections sont des mesures d'intégrales le long de droites de l'espace exclut de fait l'intégration d'une modélisation plus fine des artéfacts d'acquisition ainsi que de la statistique associée aux données dans le processus de reconstruction. Cela aboutit à des images peu quantitatives. Les techniques itératives, que nous allons décrire plus en détails par la suite, ont l'avantage de permettre de prendre en compte une modélisation physique plus complète dans le processus de reconstruction.

### 1.3.4 Méthodes itératives

Les principaux facteurs physiques limitant la qualité de l'image reconstruite  $f$  en TEP sont la résolution du détecteur qui définit la résolution spatiale maximale atteignable de l'image reconstruite, la variabilité statistique des mesures inhérente au processus stochastique d'émission de positons et la densité de comptage des photons. Afin d'obtenir les performances les plus proches possibles de celles potentiellement atteignables pour notre système, il est primordial d'effectuer une modélisation précise du processus de détection des coïncidences. Un processus de reconstruction se heurte toujours au compromis résolution/ bruit (plus souvent appelé compromis biais<sup>9</sup>/ variance<sup>10</sup>), si un choix doit être fait, il a en pratique tendance à favoriser l'obtention d'images moins bruitées, au profit parfois d'une résolution non optimale - en effet, l'interprétabilité de l'examen par le physicien prime. Notons que, lorsque le terme "variance" est utilisé, il fait par abus de langage référence à la variance spatiale et non statistique. Lorsque c'est le cas, "variance statistique" est précisé.

L'objectif conjoint du processus de reconstruction tomographique en TEP est la maximisation de la résolution ainsi que la minimisation du bruit. Il est pour cela utile de choisir un algorithme de reconstruction qui puisse permettre de prendre en compte les modélisations physiques et statistiques du processus d'acquisition. Les approches itératives ont pour avantage comparées aux méthodes analytiques de pouvoir intégrer une description riche des divers phénomènes propres à la physique des rayonnements et aux spécificités instrumentales des scanners TEP. Pour ces raisons, l'utilisation de ces dernières a complètement surpassé celle de leurs prédécesseurs, non pas sans payer le prix d'une augmentation significative des coûts de calcul.

Toutes les approches itératives ont en commun de formuler le problème de reconstruction

---

importante dans les données reconstruites

9. défini la moyenne des écarts entre l'estimation et la valeur attendue

10. définie par la moyenne des carrés des écarts à la moyenne

tomographique dans une forme discrète et matricielle. De ce fait, les opérateurs de projection (1.6) et de rétroprojection (1.12) définis dans le domaine continu par J. Radon (RADON 1917) nécessitent quelques adaptations. La formulation discrète de ces opérateurs fait intervenir une approximation de l'intégrale et des modèles d'interpolation (JOSEPH, SPITAL et STOCKHAM 1980).

Le problème de reconstruction tomographique est considéré comme un problème linéaire. Le vecteur de projections  $p$  peut être exprimé en fonction de la distribution spatiale discrète du traceur radiopharmaceutique à travers l'équation suivante :

$$p = Rf, \quad (1.16)$$

où  $R$  est la matrice système (aussi appelée matrice de Radon). Chaque élément  $p_j$ , ( $j = 1, \dots, m$ ) représente l'activité mesurée par un dixel de l'espace sinogramme, chaque élément  $f_i$ , ( $i = 1, \dots, n$ ) représente la valeur d'intensité au sein du pixel  $i$  de l'image  $f$ . Chaque élément  $R_{i,j}$  de  $R$  peut être vu comme la probabilité qu'un photon émis au niveau du pixel  $i$  atteigne le dixel  $j$  (voir Figure 1.16 pour illustration).

Ainsi, peuvent être définis les opérateurs de projection  $\mathcal{P}$  et de rétroprojection  $\mathcal{B}$ , basés sur la matrice système  $R$  :

$$\begin{aligned} \hat{p}_j &= \mathcal{P}(f)_j = \sum_{i=1}^n R_{i,j} f_i, \\ \hat{f}_i &= \mathcal{B}(p)_i = \sum_{j=1}^m R_{i,j} p_j. \end{aligned} \quad (1.17)$$

#### 1.3.4.1 Techniques de reconstruction algébriques (ART)

L'objectif de la reconstruction dite "itérative" est de résoudre le problème défini par l'équation (1.16). Pour fournir un ordre d'idée, le scanner TEP Siemens Biograph mCT Flow utilisé pour nos expérimentations, si l'on s'intéresse à une seule coupe transverse (alors qu'il en acquiert 109 lorsqu'il opère en mode statique), permet d'acquérir des projections de taille  $400 \times 672$ . Pour profiter d'une résolution spatiale correcte, l'image est reconstruite sur une grille de  $200 \times 200$  pixels minimum. Sur cet exemple, reconstruire une coupe nécessite une matrice  $R$  de taille  $(400.672 \times 200.200)$ . Le système décrit par l'équation (1.16) est un système à  $268,8 \times 10^3$  équations et  $40 \times 10^3$  inconnues minimum. Malgré certaines possibilités de compresser axialement et spatialement le sinogramme pour réduire sa taille (FAHEY 2002), le système à résoudre demeure très imposant.

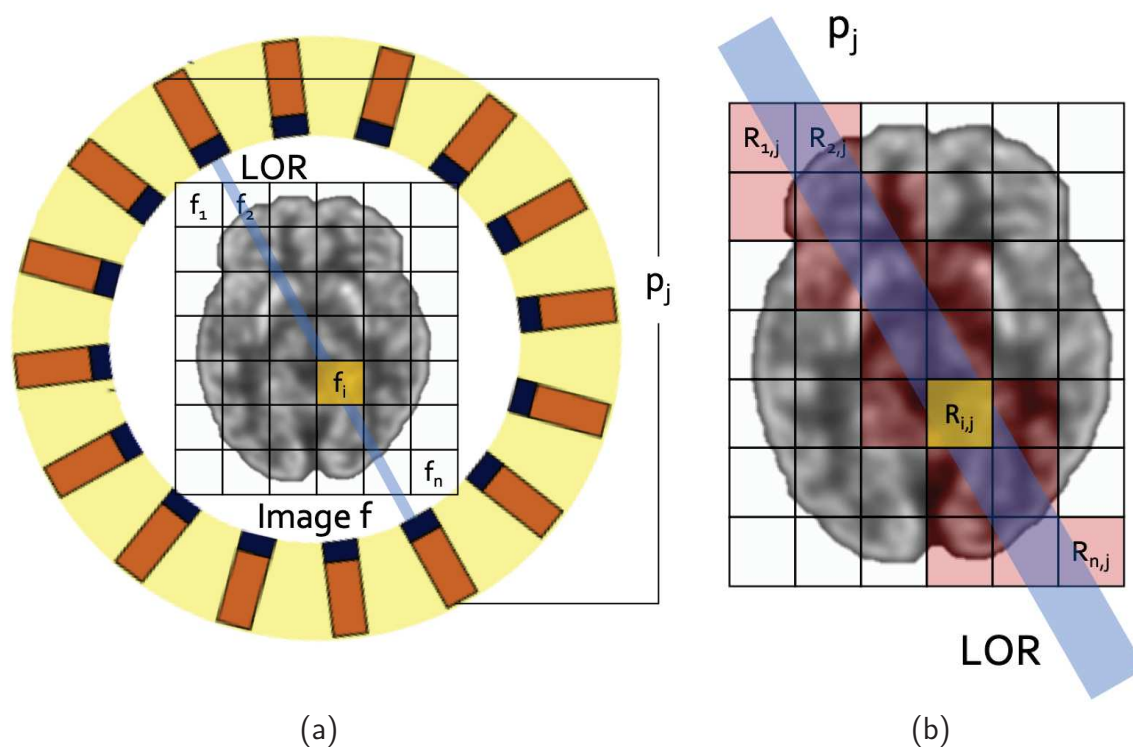


FIGURE 1.16 – Illustration du problème de la reconstruction itérative - rechercher la distribution de  $f$  connaissant un ensemble de projections  $p$  et ayant défini une matrice système  $R$  modélisant le processus de formation de l'image en se basant, entre autres, sur le calcul de l'interaction entre chaque dixel  $j$  et chaque pixel  $i$ .

Pour des raisons de stockage et de calcul, il est important de noter que la matrice  $R$  a la spécificité d'être particulièrement creuse<sup>11</sup>, ce qui peut être intuitif avec la Figure 1.16b).

Pour résoudre ce type de systèmes, Kaczmarz a proposé en 1970 une approche, qu'il a appelée Techniques de reconstruction algébriques (ART) (GORDON, BENDER et HERMAN 1970), basée sur le constat que chaque équation définit un hyperplan dans le vecteur de l'espace des reconstructions  $\hat{f}$  sous l'hypothèse d'absence de bruit et d'égalité de dimension entre le sinogramme et l'image à reconstruire. Dans ce cas de figure, les solutions se situent à l'intersection de tous les hyperplans. La résolution de ce problème peut se faire de manière itérative. Après le choix d'une initialisation de l'estimée initiale  $\hat{f}^0$ , le vecteur  $\hat{f}^k$  ( $k$  étant le nombre d'itérations) est projeté orthogonalement successivement sur tous les hyperplans, pour chaque pixel  $i$  de l'image selon la formule :

$$\hat{f}_i^{k+1} = \hat{f}_i^k + \frac{(p_j - \sum_{l=1}^n R_{l,j} \hat{f}_l^k)}{\sum_{i=1}^n R_{i,j}^2} R_{i,j}. \quad (1.18)$$

11. un grand nombre de coefficients de cette matrice sont nuls

Si le système est surdimensionné (plus d'équations que d'inconnues ou avec des projections bruitées), ni l'unicité ni l'existence de la solution et donc ni la convergence de l'algorithme ne sont garanties, comme illustré par exemple sur la Figure 1.17b). Notons également que cette classe d'algorithmes est parfois référencée comme "additive", en référence à la comparaison entre projection mesurées  $p_j$  et projections calculées à l'itération  $k$   $\sum_{l=1}^n R_{l,j} \hat{f}_l^k$ ) qui se fait par soustraction.

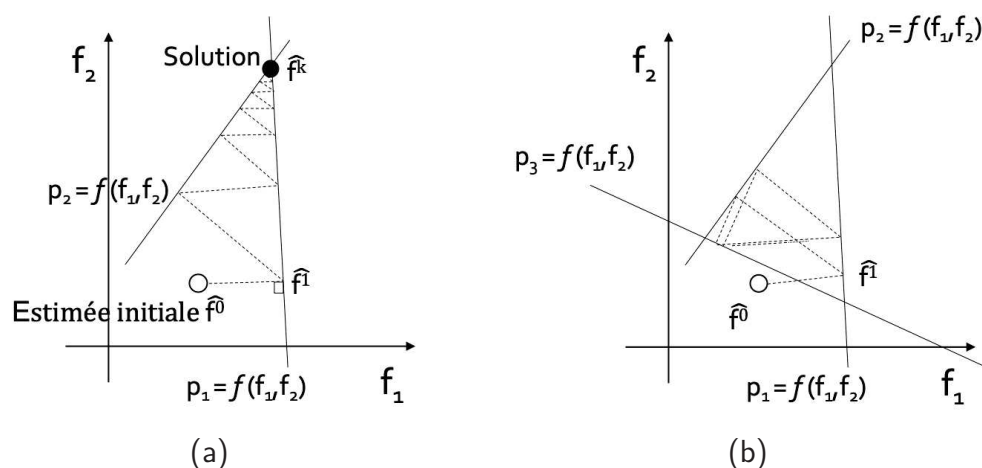


FIGURE 1.17 – Exemples simples de la résolution du système matriciel par la méthode ART. a) Cas favorable quand une solution  $\hat{f}^k$  existe. b) Cas lorsque le système est surdéterminé. Il y a plus d'équations que d'inconnues, l'algorithme ne converge pas.

Nous ne nous appesantissons pas plus sur ce type d'approches, pour lesquelles de nombreuses variantes ont par la suite été proposées. La principale limitation de cette classe d'algorithme est de ne pas permettre la prise en compte de la statistique des données de projection dans le processus de reconstruction. Ces dernières ont, pour l'application de reconstruction TEP tout du moins, largement laissé place aux méthodes statistiques qui, elles, permettent cette modélisation.

#### 1.3.4.2 Techniques de reconstruction statistique itérative (SIR)

Suite aux travaux de (SHEPP et VARDI 1982; LANGE et CARSON 1984), de nombreuses recherches se sont concentrées sur les algorithmes itératifs statistiques. Comme brièvement évoqué précédemment, ils ont la spécificité de permettre de prendre en compte le modèle de bruit associée aux données de projection dans le modèle de reconstruction. L'objet de cette partie n'est pas de faire un descriptif exhaustif de tous les algorithmes de reconstruction itératifs proposés en TEP. Cependant, pour comprendre le raisonnement qui nous a guidé par la suite, il est important de décrire les principales composantes des Techniques de reconstruction statistique

itérative (SIR).

### Construction d'un SIR

Différents choix dans les étapes qui constituent les SIR aboutissent aux algorithmes proposés dans la littérature. Nous avons choisi de les classer en utilisant la segmentation en étapes clés proposée par J.A. Fessler dans (FESSLER 1994). Il propose de décomposer les SIR en cinq composantes :

1. la paramétrisation de la représentation discrète de la distribution du traceur radiopharmaceutique
2. la matrice système qui relie l'information en chaque point de l'image à reconstruire à l'espérance de chaque mesure associée à chaque détecteur
3. le modèle statistique qui définit comment les mesures associées aux détecteurs varient autour de leur l'espérance
4. la fonction objectif qui est à maximiser ou minimiser pour trouver une image solution
5. un algorithme, permettant, après le choix d'un nombre d'itérations et d'une estimée initiale, de maximiser ou minimiser la fonction objectif

Depuis les premiers travaux sur les SIR, de très nombreuses méthodes, proposant des variantes sur chacune de ces cinq composantes, ont été proposées dans la littérature.

### Représentation discrète de la distribution du traceur radiopharmaceutique

L'espace de l'image reconstruite en TEP est discret par essence. Cependant, la relation entre la mesure de radioactivité et la densité d'activité est, elle, définie dans le domaine continu. Il est donc nécessaire de définir une relation permettant de faire le lien entre l'espace discret de représentation de l'image et l'espace continu sous-jacent sur lequel le problème de reconstruction est défini. La discrétisation de l'espace continu peut être vue comme le choix arbitraire de points de l'espace pour représenter les valeurs continues. En pratique, ces points sont généralement répartis régulièrement dans l'espace image. Ces points forment ainsi grille, comme illustré sur la Figure 1.18(a). En chaque point  $\omega$  de l'espace image continu  $\Omega$  sous-jacent est associé un noyau  $\kappa$  (qui peut être d'interpolation ou non) qui permet de définir le passage discret-continu. La valeur continue  $f(\omega)$  à la position  $\omega$  de l'espace continu est reliée à l'ensemble des valeurs discrètes  $f_i$  pour  $i \in \{1, \dots, n\}$  à travers la relation :

$$f(\omega) = \sum_{i=1}^n f_i \kappa(\omega - \omega_i), \quad (1.19)$$

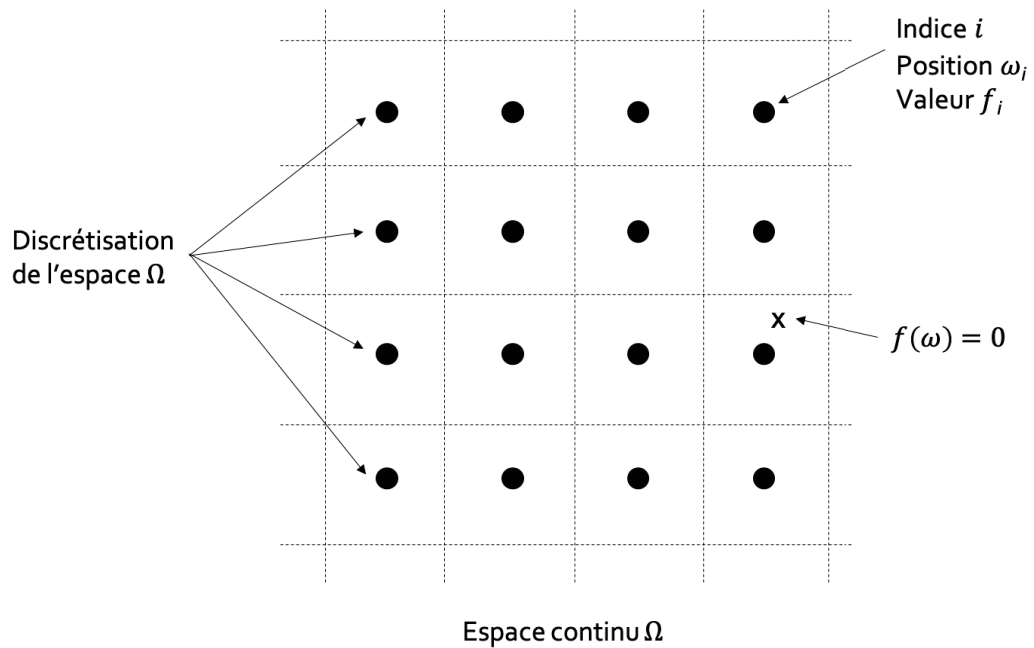
les  $\omega_i, i \in \{1, \dots, n\}$ , étant les points de l'espace choisis pour représenter la mesure continue. Notons que si le noyau  $\kappa$  vérifie  $\int_{\Omega} \kappa(\omega) d\omega = 1$  alors  $\sum_{i=1}^n f_i = \int_{\Omega} f(\omega) d\omega$ .

La représentation duale des points d'échantillonnage  $\omega_i$  est la grille des pavés  $C_i$  (voir Figure 1.18). A chacun de ces pavés est associée une fonction caractéristique  $\mathbb{1}_{C_i}$  telle que  $\mathbb{1}_{C_i}(\omega) = 1$  si  $\omega \in C_i$  et 0 sinon. Cette représentation duale aboutit au modèle d'interpolation plus proche voisin si  $\kappa_i = \mathbb{1}_{C_i}$ . Dans ce cas, la contrainte  $\int_{\Omega} \kappa(\omega) d\omega = 1$  n'est plus vérifiée. Ce choix de modèle de passage discret-continu aboutit à des images discrètes dont chaque élément est représenté par des domaines à base rectangulaire (ou parallélépipédique en 3D) alignés sur une grille cartésienne de manière contiguë, sans recouvrement avec ses voisins. On parle de pixels (ou voxels en 3D) dans ce cas.

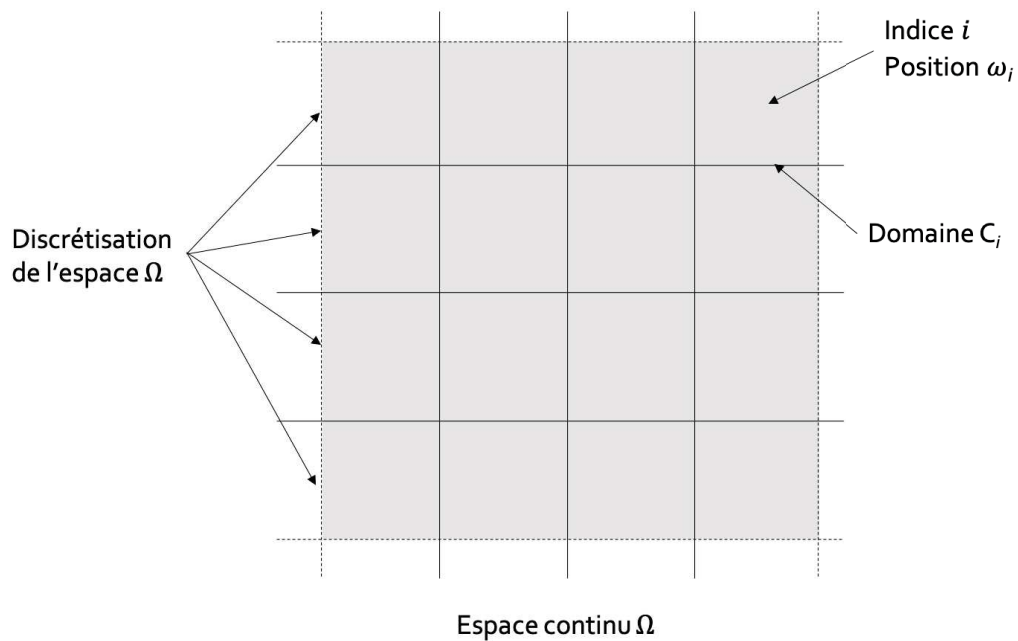
Notons également une propriété intéressante et généralement attendue à propos des noyaux de reconstruction  $\kappa$ . Si sur un sous-ensemble  $A$  de  $\Omega$ , toutes les valeurs échantillonnées  $f_i$  ont la même valeur  $a, a \in \mathbb{R}$ , alors il est espéré que le noyau de reconstruction  $\kappa$  permette d'obtenir une image continue valant  $a$  en tout point de  $A$ . Cette propriété est vérifiée par tous les noyaux d'interpolation (plus proche voisin, bilinéaire, bicubique, etc.) mais pas par des modèles comme celui du Dirac ou celui du disque concave qui est décrit dans le paragraphe suivant.

Malgré la très importante popularité de la représentation "pixel" dans les articles de la littérature, principalement pour des raisons de facilité de représentation, cette dernière a l'inconvénient de créer des contours artificiellement francs. Ce choix arbitraire influence de manière non négligeable la reconstruction (LEWITT 1990; LEWITT 1992; MATEJ 1996). Au lieu de choisir un modèle d'interpolation rectangulaire pour le passage discret-continu, d'autres méthodes proposent des noyaux permettant une transition plus lisse entre les différentes positions de l'espace discret. Plusieurs travaux ont été menés sur des supports sphériques appelés "blobs" (LEWITT 1992; MATEJ 1996) qui sont en fait une généralisation des fonctions fenêtre de Kaiser-Bessel (LEWITT 1990). Le lissage de l'image est ainsi contrôlé par plusieurs paramètres géométriques définissant la forme et la taille du support du noyau. La sélection des paramètres optimaux dépend de l'usage (pour reconstruction ou la visualisation) et peut être automatisée selon certaines procédures (GARDUÑO et HERMAN 2004). D'autres modèles comme par exemple ceux basés sur les éléments finis (BRANKOV, YANG et WERNICK 2004) ou utilisant des fonctions de base gaussiennes (LEWITT 1992) ont également été proposés dans la littérature.





(a) Modèle de Dirac



(b) Modèle du noyau rectangulaire

FIGURE 1.18 – Illustration de la discrétisation de l'espace continu  $\Omega$  avec (a) la fonction Dirac choisie comme noyau  $\kappa$  et (b) un noyau rectangulaire  $\kappa$ .

### La matrice système

Hormis les effets de temps mort<sup>12</sup> et les coïncidences fortuites qui sont des effets non-linéaires et donc doivent être pré-correctés au niveau du sinogramme (AUTRET 2015), la modélisation de la physique et de la géométrie de détection sont intégrées dans la matrice système  $R$ . Comme le montre (1.16), c'est à travers  $R$  que se fait le lien entre les projections  $p$  et la reconstruction  $f$ . Dans les algorithmes de reconstruction itératifs statistiques, la complexité se trouve généralement au niveau de la matrice système  $R$ .

En ce qui concerne la physique de la détection, la matrice  $R$  permet d'inclure une modélisation précise de l'atténuation, de la réponse du détecteur, et même des paramètres application-dépendants telles que ceux du mouvement respiratoire par exemple (RAHMIM et al. 2008). Cependant, il est important de noter que plus la modélisation du passage discret-continu au niveau de l'image d'une part et de la mesure d'autre part sont complètes et complexes, moins la matrice  $R$  est creuse. La complexification de la modélisation des phénomènes physiques impactant le trajet ou la détection des photons a le même effet sur  $R$ . Bien qu'il existe des manières efficaces de calculer à la volée certaines composantes de la matrice système (AUTRET et al. 2015; CUI et al. 2011), il est important de garder en tête que l'augmentation de sa complexité peut rapidement impacter fortement les temps de reconstruction.

L'élément de la matrice  $R$  qui nous intéresse particulièrement dans ce travail de thèse concerne sa composante géométrique pour laquelle chaque élément  $R_{i,j}$  de  $R$  représente la probabilité qu'une paire de photons  $\gamma$  émise sur le pixel  $i$  atteigne la paire de cristaux formant la LOR  $j$ .

A chaque indice  $i \in \{1, \dots, n\}$  est associé un point  $\omega_i$  qui est défini par un couple de coordonnées points  $(x_i, y_i)$ . Comme décrit dans le paragraphe précédent, l'image continue  $f$  en tout point  $\omega = (x, y)$  de  $\omega$  est obtenue via le noyau  $\kappa$ . Considérons également  $p_j$  le signal discret mesuré au niveau du  $j^{\text{ième}}$  dexel,  $j \in \{1, \dots, m\}$ , défini par sa position  $(x'_j, \theta_j)$  sur le cylindre et introduisons le noyau  $\eta$  modélisant le processus de mesure (qui définit le modèle de passage continu-discret dans l'espace des projections). Dans l'hypothèse de données d'acquisition non bruitées, le coefficient  $R_{i,j}$  peut, selon (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009; LOQUIN 2008), s'écrire sous la forme générale :

$$R_{i,j} = \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}^+} \int_0^\pi \eta(x' - x'_j, \theta - \theta_j) \kappa(x - x_i, y - y_i) \delta(x \cos(\theta) + y \sin(\theta) - x') dx dy dx' d\theta. \quad (1.20)$$

Notons que si  $\kappa$  n'est pas un noyau d'interpolation ou que  $\eta$  n'est pas un noyau n'échantillonnage, le calcul de projection (1.17) faisant intervenir les  $R_{i,j}$  doit être normalisé pour assurer la

12. latence liée au traitement électronique d'une coïncidence. Pendant ce temps, le système n'est pas apte à détecter d'autres impulsions

propriété de conservation d'énergie lors de la projection.

Il est théoriquement possible d'envisager utiliser une infinité de combinaisons de noyaux  $\kappa$  et  $\eta$ . En TEP, la principale limitation à une complexification à l'extrême de ces modèles est la ressource informatique. Il est en effet important de mentionner qu'une part très importante du temps de calcul nécessaire à une reconstruction tomographique est dédiée au calcul de  $R_{i,j}$ . Les choix arbitraires faits pour  $\kappa$  et  $\eta$  sont guidés par le compromis "calculabilité dans des temps raisonnables"/"modélisation fine du problème".

Dans la littérature, le choix est généralement fait de complexifier seulement un des deux modèles : à travers  $\eta$  dans l'espace des mesures, ou à travers  $\kappa$  dans l'espace image. Différents choix de  $\kappa$  et/ou  $\eta$  permettant de simplifier le calcul de la matrice système ont été décrits dans la librairie RECLBL - *Donner algorithm for Reconstruction Tomography* de Berkeley (HUESMAN et al. 1977).

Les approches qui consistent à fixer la complexité au niveau du pixel sont couramment référencées sous le nom de *pixel-driven* dans la littérature. A l'inverse, les approches fixant la complexité au niveau du dexel sont rencontrées sous la dénomination *dexel-driven* ou *LOR-driven*. Le calcul est dans le premier cas fait du point de vue du pixel, alors que dans le second cas, il est fait du point de vue du dexel.

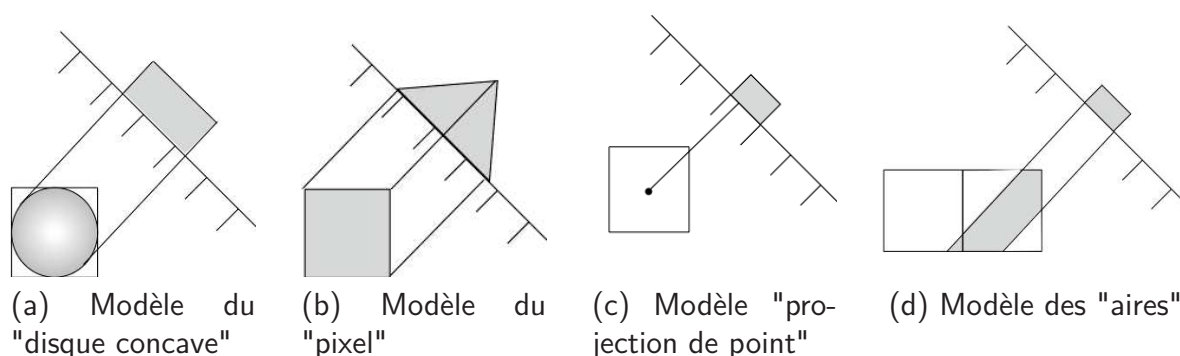


FIGURE 1.19 – Illustrations de modèles d'interaction issus de choix arbitraires de  $\kappa$  ou/ et  $\eta$

En respectant certaines conditions géométriques, (SERVIÈRES, GUÉDON et NORMAND 2003) utilise par exemple un modèle (la transformée Mojette) pour lequel  $\kappa$  et  $\eta$  sont des fonctions de Dirac. Dans (HUESMAN et al. 1977), Huesman décrit le modèle dit du "disque concave" où  $\kappa$  est une fonction convexe particulière dont la projection dans l'espace des dexels est une fonction rectangle, voir Figure 1.19(a). Dans ce cas,  $R_{i,j}$  est calculé en intégrant la réponse impulsionnelle du détecteur sur ce rectangle. Le modèle *pixel-driven* illustré en Figure 1.19(b) est basé sur le choix d'un  $\kappa$  étant un noyau d'interpolation plus proche voisin. Dans ce cadre, la projection d'un pixel dans l'espace des projections est un trapèze, sauf cas particuliers où  $\theta = \pi/4$  [ $\pi/2$ ] (triangle) ou  $\theta = 0$  [ $2\pi$ ] (rectangle). Le modèle "projection de point" est basé sur un noyau  $\kappa$  qui est une fonction de Dirac et où  $\eta$  est un noyau rectangulaire. Ainsi, toute l'intensité du pixel est considérée

concentrée en son centre. L'intensité est intégralement projetée dans le dixel sur lequel le centre du pixel est projeté. Enfin, dernier exemple, le modèle des "aires", qui est *dixel-driven*, se base sur un modèle de mesure  $\eta$  et un modèle discret-continu  $\kappa$  qui sont tous les deux des noyaux d'interpolation plus proche voisin. L'intensité associée au dixel est répartie entre tous les pixels qui intersectent la LOR, proportionnellement à leur aire.

Pour trouver plus d'informations sur les autres composantes (que celle géométrique) de la matrice  $R$ , le lecteur est invité à se référer à (QI et al. 1998; STUTE 2010; AUTRET 2015).

### Modèle statistique

Dans les algorithmes de reconstruction traités précédemment, le bruit statistique inhérent au processus de désintégration  $\beta^+$  n'a jamais été pris en compte dans le modèle. Le grand avantage des méthodes statistiques, et la principale raison qui a poussé à leur développement et utilisation jusqu'à aujourd'hui, est leur capacité à prendre en compte la modélisation de ce dernier dans le modèle de reconstruction.

Si l'on considère la variabilité statistique associée aux données acquises et que l'on néglige les fortuits et les diffusés, l'équation (1.16) s'écrit :

$$\hat{p} = \mathbb{E}(p) = Rf, \quad (1.21)$$

avec  $\mathbb{E}$  l'opérateur linéaire de l'espérance mathématique qui correspond à la valeur attendue, en moyenne, si l'on répète un nombre important de fois un même processus aléatoire. Ainsi  $\hat{p}_j$  est le  $j^{\text{ème}}$  élément de  $\mathbb{E}(p)$  tel que  $\hat{p}_j = \sum_{i=1}^n R_{i,j} f_i$ .

Deux principaux modèles de bruit ont été utilisés dans les SIR : le modèle de Poisson et le modèle de Gauss.

**Le modèle de Poisson** est utilisé de manière assez naturelle car l'on sait que l'émission de photons  $\gamma$  suit une statistique de Poisson. Si l'on s'en tient aux données de projection brutes sans correction, le sinogramme peut être considéré comme étant une collection de variables aléatoires indépendantes de Poisson.

La fonction de vraisemblance (ou loi de probabilité)  $L(f) = P(p|f)$  pour  $p$ , sachant la distribution  $f$  du traceur radiopharmaceutique est

**Le modèle de Gauss** est basé sur le fait que lorsque les taux de comptages de photons sont suffisamment hauts (valable pour  $\hat{p}_j \geq 20$ ) (KALB-FLEISCH 1985), la loi de Poisson peut être approximée au second ordre par la loi de Gauss (LALUSH et WERNICK 2004) et l'expression (1.22) ainsi s'écrire :

$$L(f) = \Lambda e^{-\frac{1}{2} \sum_{j=1}^m \frac{(p_j - \hat{p}_j)^2}{\hat{p}_j}}, \quad (1.23)$$

donnée par l'expression :

$$L(f) = \prod_j^m e^{-\hat{p}_j} \frac{\hat{p}_j^{p_j}}{p_j!}. \quad (1.22)$$

avec  $\Lambda$  une constante de normalisation.

Cette hypothèse n'est plus vérifiée dans le cas de sinogrammes pré-correctés (pour les foruits par exemple). Des méthodes permettant de se ramener à des statistiques connues ont été proposées (YAVUS et FESSLER 1996).

Malgré cette contrainte forte sur le modèle de projection, le modèle statistique de Poisson est le plus utilisé dans le monde de la reconstruction TEP. Bien que cette formulation basé sur un hypothèse statistique de Poisson soit la plus connue, il est également intéressant de noter qu'il est possible de justifier l'expression du log-vraisemblance de (1.22) sans aucune hypothèse statistique par l'entropie croisée (QI et LEAHY 2006; BYRNE 1993).

## Estimateur statistique

### 1. Problème classique : les données seules déterminent la solution

**Modèle de Poisson :** L'estimateur statistique généralement utilisé avec ce modèle est celui du maximum de vraisemblance (ou *Maximum-Likelihood* en anglais) (ML), introduit par R.A. Fisher en 1922 (ALDRICH 1997). L'estimée ML  $\hat{f}_{ML}$  de  $f$  correspond à la valeur de  $f$  pour laquelle la vraisemblance  $L(f)$  est maximale. Pour faciliter le calcul,  $L(f)$  étant positive, il est préférable de considérer son log pour calculer  $\hat{f}_{ML}$ , qui peut

**Modèle de statistique inconnue et modèle de Gauss :** Lorsque la statistique suivie par les données de projection est considérée inconnue, la meilleure solution  $\hat{f}_{LS}$  peut être exprimée à travers le critère des moindres carrés (ou *Least-Squares* en anglais) (LS) qui vise à minimiser la norme euclidienne entre les projections mesurées  $p$  et celles observées  $\hat{p}$  à travers la matrice

ainsi s'écrire :

$$\begin{aligned}\hat{f}_{ML} &= \operatorname{argmax}_f \log(L(f)), \\ &= \operatorname{argmax}_f \sum_{j=1}^m p_j \log(\hat{p}_j) - \hat{p}_j - \log(p_j!).\end{aligned}\quad (1.24)$$

Cette modélisation du problème d'estimation est le plus populaire en TEP pour plusieurs raisons. En effet, l'estimateur n'est pas biaisé ( $\mathbb{E}(\hat{f}_{ML}) - f = 0_n$ ,  $0_n$  étant le vecteur nul de  $\mathbb{R}^n$ ) lorsque le nombre de données collectées est suffisamment grand. De plus, ML est l'estimateur qui permet de reconstruire les images à la variance la plus faible parmi les estimateurs non biaisés.

De manière plus générale le problème d'estimation classique en reconstruction tomographique peut s'écrire de la forme :

$$\hat{f} = \operatorname{argmin}_f \epsilon_1(H(f, p)), \quad (1.26)$$

avec  $\epsilon_1$  le terme d'attache aux données qui exprime comment  $f$  est liée aux mesures  $p$  via le modèle d'observation  $H$ , représenté dans notre application par la matrice système  $R$ .

Le problème de ces méthodes d'estimation dites "classiques" est qu'elles produisent des estimées  $\hat{f}$  particulièrement bruitées. En effet, nous avons plusieurs fois souligné l'important niveau de bruit qui entache les données de projection en TEP. Comme ces estimateurs ont pour seul objectif de maximiser la cohérence entre les mesures  $p$  et l'estimation  $\hat{f}$ , les mesures étant bruitées, les estimations s'en retrouvent inévitablement également bruitées. Ce problème affecte tous les estimateurs décrits jusqu'à présent, même le ML qui reste cependant le moins affecté. La variance dans les images reconstruites est trop importante pour permettre une utilisation optimale de ces méthodes en l'état en routine clinique.

de projection  $R$  :

$$\begin{aligned}\hat{f}_{LS} &= \operatorname{argmin}_f \|p - Rf\|^2, \\ &= \operatorname{argmin}_f \sum_{j=1}^m (p_j - \sum_{i=1}^n R_{i,j} f_i)^2.\end{aligned}\quad (1.25)$$

Il est possible d'intégrer à l'estimateur LS une pondération des projections par l'inverse de leur variance statistique ( $1/\hat{p}_j$  si on considère que les projections suivent une loi de Poisson). Notons que LS et moindres carrés pondérés (ou *Weighted Least-Squares* en anglais) (WLS) sont équivalents au critère ML dans le cadre d'une modélisation statistique gaussienne.

## 2. Problème régularisé : une information additionnelle est intégrée afin de modifier la reconstruction conformément à certains *a priori* sur l'image

Pour essayer de limiter le phénomène d'amplification progressive du bruit dans les images reconstruites au fur et à mesure de la convergence vers  $\hat{f}$  (BARRETT, WILSON et TSUI 1994a), le problème d'estimation peut être décrit d'une manière différente. Au lieu de se limiter à l'hypothèse que l'image  $f$  est déterministe et que seules les données acquises doivent déterminer la solution, de nombreuses méthodes de régularisation ont été proposées dans la littérature afin de tenter de maintenir la variance de  $\hat{f}$  dans des niveaux raisonnables sans trop affecter le biais. Une première manière d'atteindre ce but est de procéder à une régularisation implicite de la solution qui consiste à stopper la reconstruction avant convergence de l'algorithme d'optimisation, permettant de résoudre (1.24) ou (1.25). L'autre principal groupe de méthodes, celui des approches dites "explicités", consiste soit en un post-traitement de l'estimée finale ( $\hat{f}_{ML}$ ,  $\hat{f}_{LS}$ , etc.) par un filtre passe-bas optimisé par rapport à la résolution du scanner, soit en l'incorporation d'un terme de régularisation au modèle d'estimation.

Dans le deuxième cas, celui de l'intégration d'un *a priori* sur l'image reconstruite, le problème d'estimation peut s'exprimer de la forme suivante par analogie avec (1.26) :

$$\hat{f} = \underset{f}{\operatorname{argmin}} \epsilon_1(H(f, p)) + \beta \cdot \epsilon_2(f), \quad (1.27)$$

où  $\epsilon_2$  est le terme de régularisation permettant de forcer la solution à répondre aux critères d'*a priori* de l'utilisateur. Le niveau de régularisation imposé à la solution par rapport au terme d'attache aux données  $\epsilon_1$  est fixé par l'hyperparamètre d'optimisation  $\beta$ .

De manière pratique, le théorème de Bayes permet d'exprimer la vraisemblance de  $p$  en fonction de celle de  $f$  par l'expression :

$$P(f|p) = \frac{P(p|f)P(f)}{P(p)}. \quad (1.28)$$

La reconstruction maximum *a posteriori* (MAP) (HEBERT et LEAHY 1989; PANIN, G.L. et G.T. 1999) consiste ainsi à rechercher une estimation  $\hat{f}_{MAP}$  maximisant la log-vraisemblance de  $p$ . Ce problème peut s'écrire :

$$\begin{aligned} \hat{f}_{MAP} &= \underset{f}{\operatorname{argmax}} \log(L(p)), \\ &= \underset{f}{\operatorname{argmax}} \log(L(f)) + \log(P(f)), \end{aligned} \quad (1.29)$$

avec  $P(p)$  négligé car ne dépendant pas de  $f$ . Le problème d'optimisation (1.29) essaie de conjointement maximiser l'attache aux données à travers le terme de vraisemblance tout en se conformant aux contraintes d'*a priori* imposées. Dans ce type d'approches, assez proches d'une estimation ML, la principale difficulté réside dans la manière d'exprimer le *prior*  $P(f)$ . Nous ne détaillons pas ici les différents *priors* proposés la littérature, nous retiendrons seulement l'expression du problème de reconstruction régularisée (1.27) et le fait que la régularisation bayésienne fait intervenir une somme pondérée par un hyperparamètre d'un terme de régularisation et un autre exprimant l'*a priori*. Pour information, une intéressante revue de la littérature sur les *priors* classiques est accessible dans (LALUSH et WERNICK 2004). Un état de la littérature spécifique sur les méthodes faisant usage d'*a priori* issus d'autres modalités d'imageries peut être trouvé en (BAI, LI et LEAHY 2013).

### Algorithme d'optimisation

Comme évoqué plus tôt, depuis les premiers algorithmes dans les années 1980 (SHEPP et VARDI 1982), la quantité de variantes de SIR proposées dans la littérature est très importante. Nous décrivons ici seulement les algorithmes de base permettant de résoudre le problème d'estimation posé, avec une attention particulière à *Maximum Likelihood - Expectation Maximization* (ML-EM) : l'algorithme permettant d'estimer  $\hat{f}_{ML}$ . Pour plus de détails sur les SIR, (LALUSH et WERNICK 2004; QI et LEAHY 2006) sont de très bonnes références.

L'algorithme ML-EM n'est pas seulement utilisé en reconstruction tomographique. Il a premièrement été présenté dans (DEMPSTER, LAIRD et RUBIN 1977) comme un algorithme générique de résolution itérative de problèmes d'estimation de ML. Sa version appliquée à la reconstruction en tomographie d'émission (SHEPP et VARDI 1982), qui est à la base de la grande majorité des algorithmes aujourd'hui utilisés en TEP, n'est qu'un cas particulier d'application de l'algorithme général de Dempster. Nous conseillons l'explication didactique de (CHEN et GUPTA 2010) pour approfondir la compréhension de cet algorithme.

L'algorithme ML-EM est basé sur la notion importante de "données manquantes". En effet, la logique de cet algorithme est de considérer que les données d'observation  $p$  sont des données incomplètes : soit réellement par un manque de données dans le jeu d'acquisition, soit de manière abstraite pour satisfaire le cadre de l'algorithme espérance-maximisation (ou *Expectation-Maximization* en anglais) (EM). Ici, les données sont considérées comme incomplètes car la position exacte de la réaction d'annihilation qui a conduit à la détection d'un couple de photons le long de la LOR  $j$  est inconnu. Les données seraient considérées complètes si la position et le nombre exact de chaque photon émis au niveau du pixel  $i$  ayant rencontré le détecteur  $j$  étaient connus (bien que dans ce cas, l'algorithme ne serait pas nécessaire). Si l'on note  $s$  les supposées données acquises complètes, un élément  $s_{i,j}$  de  $s$  correspond au nombre de photons émis du pixel  $i$  ayant été affectés au dixel  $j$ . Dans ce cadre, l'algorithme EM consiste à maximiser l'es-



pérance sur  $s$  de  $\log P(s, f)$  en utilisant itérativement une estimation  $\hat{f}^k$  de  $f$  pour estimer  $s$ . L'algorithme EM se compose de deux étapes : l'étape E du calcul de l'espérance et l'étape M de maximisation de l'espérance :

$$\begin{aligned} \text{Etape E:} \quad & Q(f|\hat{f}^k) = \mathbb{E}[\log(P(s|f))|p, \hat{f}^k], \\ \text{Etape M:} \quad & \hat{f}^{k+1} = \underset{f}{\operatorname{argmax}} Q(f|\hat{f}^k), \end{aligned} \quad (1.30)$$

et  $L(\hat{f}^{k+1}) \geq L(\hat{f}^k)$ , la convergence de l'algorithme ayant été prouvée (SHEPP et VARDI 1982).

Nous ne rentrons pas dans les détails de la construction de l'expression itérative (1.31) telle qu'utilisée en reconstruction tomographique. Ces derniers sont bien décrits dans (SHEPP et VARDI 1982; QI et LEAHY 2006; LALUSH et WERNICK 2004) et relativement hors du cadre de ce dont il sera question dans la suite du manuscrit. Cependant retenons que l'expression importante, après initialisation arbitraire<sup>13</sup> de  $\hat{f}^0$  et le choix d'un nombre d'itérations,  $\hat{f}_i^{k+1}$  se calcule, en chaque pixel  $i$  de l'image, par l'algorithme ML-EM de la manière suivante :

$$\hat{f}_i^{k+1} = \hat{f}_i^k \times \frac{1}{\sum_{j=1}^m R_{i,j}} \times \sum_{j=1}^m \frac{p_j}{\sum_{l=1}^n R_{l,j} \hat{f}_l^k} R_{i,j}, \quad (1.31)$$

que l'on peut écrire sous la forme :

$$\hat{f}^{k+1} = \hat{f}^k \times \mathcal{B}^* \left( \frac{p}{\mathcal{P}(\hat{f}^k)} \right) \quad \text{avec} \quad \mathcal{B}^*(e) = \frac{1}{\mathcal{B}(\mathbb{1})} \times \mathcal{B}(e), \quad (1.32)$$

où  $\times$  est ici l'opérateur de multiplication terme à terme et  $\mathcal{B}^*$  l'opérateur de rétroprojection normalisé défini pour tout vecteur  $e$  de  $\mathbb{R}^m$ , avec  $\mathbb{1}$  le vecteur unité de  $\mathbb{R}^m$ . Une illustration du processus de reconstruction par ML-EM est proposé en Figure 1.20.

Cet algorithme possède comme principal inconvénient d'avoir une convergence trop lente pour la reconstruction dans un cadre de routine clinique. *Ordered Subsets - Expectation Maximization* (OSEM), une variante de ML-EM, propose de décomposer les données de projection  $p$  en sous ensembles (HUDSON et LARKIN 2002). Le nombre de sous-ensembles et donc la taille de chaque sous-ensemble varient selon le choix arbitraire de l'utilisateur. L'image  $\hat{f}$  est mise à jour par un

13. vecteur unitaire ou reconstruction FBP par exemple pour accélérer la convergence -  $\hat{f}^0$  doit être positive et non nulle

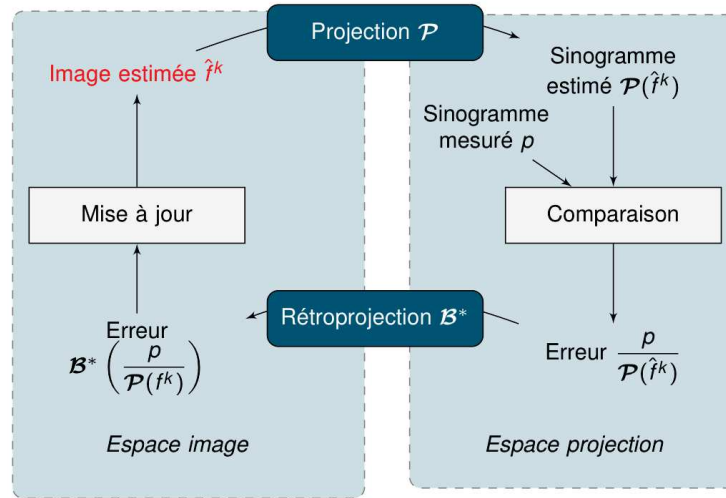


FIGURE 1.20 – Schéma de la reconstruction itérative par ML-EM

calcul analogue à (1.31) pour chaque sous-ensemble de projection successivement, jusqu'à avoir utilisé une première fois sur tous les ensembles pour la correction, puis recommencer ainsi de suite jusqu'à obtention d'un compromis biais/ variance acceptable. Une discussion intéressante sur ML-EM et ses variantes est disponible dans (STUTE 2010).

De la même manière, sans rentrer dans les détails de construction très bien explicités dans les ressources citées plus haut, l'expression de l'algorithme MAP-EM (GREEN 1990) permettant d'obtenir une approximation de la version régularisée du ML (1.29) s'écrit dans sa forme générique :

$$\hat{f}_i^{k+1} = \frac{\hat{f}_i^k}{\sum_{j=1}^m R_{i,j} + \beta \frac{\partial U(f)}{\partial f}} \times \sum_{j=1}^m R_{i,j} \frac{p_j}{\sum_{l=1}^n R_{l,k} \hat{f}_l^k}, \quad (1.33)$$

avec  $U(f)$  une fonction d'énergie de Gibbs (GEMAN et GEMAN 1984) et  $\beta$  l'hyperparamètre qui impose le poids du terme de régularisation dans la reconstruction. La convergence de l'algorithme n'est pas prouvée bien que suggérée empiriquement pour certaines conditions dans la choix de  $U$  et de  $\beta$ .

Malgré les nombreuses procédures proposées dans la littérature pour permettre de sélectionner le paramètre de pondération  $\beta$  adéquat pour l'optimisation du compromis biais/variance (KILMER et OLEARY 2001), la stratégie de régularisation MAP peut être contestée à plusieurs égards. Les approches MAP peuvent sembler parfois parfaitement adaptées aux simulations ou aux expérimentations sur fantômes pour lesquelles l'activité est généralement répartie de manière uniforme sur des régions continues par morceaux de l'espace. Le choix de *a priori* et l'importance à lui donner (à travers le choix de l'hyperparamètre  $\beta$ ) en routine clinique est beaucoup plus délicat car dépendant de nombreux paramètres comme le contenu de l'image à reconstruire ou le

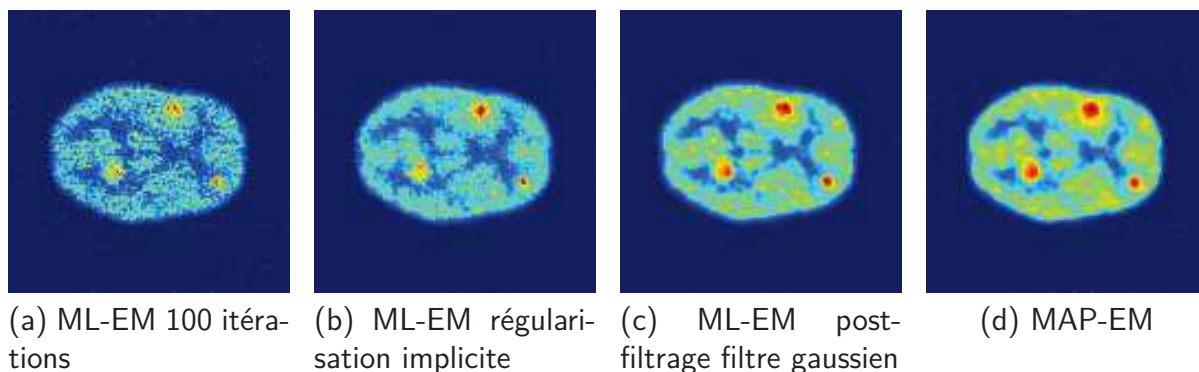


FIGURE 1.21 – Reconstructions possibles d'un fantôme de Hoffman avec différentes manières de régulariser la reconstruction tomographie basée sur une estimation ML. Illustration de la nécessité de régulariser la solution pour rester dans des niveaux de bruits acceptables.

taux de comptage par exemple. De ce fait, leur utilisation en pratique hospitalière reste, à notre connaissance, majoritairement encore de l'ordre de la recherche hormis depuis très récemment chez certains constructeurs (MATTI, LIMA et PETTINATO 2019). Une illustration de différentes approches de régularisation pour un fantôme de Hoffman est proposée en Figure 1.21.

En ce qui concerne les fonctions de coût quadratiques, la résolution de problèmes comme (1.25) a intéressé de nombreux travaux de la littérature. De nombreux algorithmes permettent ainsi de résoudre le problème LS ou WLS et ils sont tous de la forme :

$$\hat{f}^{k+1} = \hat{f}^k + t\Delta\hat{f}^k, \quad (1.34)$$

avec  $k$  le nombre d'itérations,  $t$  le pas et  $\Delta\hat{f}^k$  la direction de descente. Des algorithmes comme la descente de gradient, le gradient conjugué (HUESMAN et al. 1977; TSUI et al. 1991; KAUFMAN 1993) ou d'autres (FESSLER 1994) permettent de trouver des solutions à l'estimation LS ou WLS.

### 1.3.4.3 Nouvelles classes de méthodes de reconstruction

Même si les algorithmes basés sur l'optimisation du maximum de vraisemblance restent les références en routine clinique, ces dernières années ont vu le développement de nouveaux algorithmes de reconstruction. Nous ne nous attarderons pas sur ces classes d'algorithmes dans ce manuscrit, cependant il est intéressant de noter que de plus en plus de travaux sont focalisés sur la reconstruction par apprentissage. Les approches par apprentissage profond ont pris une importance indéniable dans (presque) tous les autres domaines du traitement d'image ces cinq dernières années. Ce n'est pas faire de la science fiction que d'imaginer les méthodes classiques

(décrites précédemment comme étant des standards depuis des dizaines d'années) soient potentiellement bientôt dépassées par des méthodes basées apprentissage. Une session spéciale que *IEEE Transactions in Medical Imaging* dédiée au sujet en 2018 a permis de conclure que la reconstruction d'image était la nouvelle frontière de l'apprentissage (WANG et al. 2018). Depuis, de nombreuses méthodes, basées sur l'apprentissage pour la reconstruction ont été publiées dans des revues de choix (HÄGGSTRÖM et al. 2019; HWANG et al. 2019; GONG et al. 2019b; GONG et al. 2019a).



# Reconstruction itérative et variabilité statistique

---

## Sommaire

<b>2.1</b>	<b>Préambule</b> . . . . .	<b>57</b>
<b>2.2</b>	<b>NIBEM : l'algorithme de reconstruction intervalliste</b> . . . . .	<b>59</b>
	<i>Article : Interval-based reconstruction for uncertainty quantification in PET</i> . . . . .	<b>60</b>
	<i>Introduction</i> . . . . .	60
	<i>Radon Matrix modeling and imprecision</i> . . . . .	61
	<i>Non-additive construction of the forward projection operator</i> . . . . .	63
	<i>Generalization of ML-EM to intervals</i> . . . . .	67
	<i>Experimental assessment of NIBEM</i> . . . . .	70
	<i>Discussion</i> . . . . .	78
<b>2.3</b>	<b>Compléments algorithmiques</b> . . . . .	<b>80</b>
<b>2.4</b>	<b>Discussion</b> . . . . .	<b>84</b>

---

## 2.1 Préambule

La quantification d'erreur, et plus particulièrement de la variabilité statistique en tomographie d'émission, reste, nous venons de le voir dans le chapitre précédent, un problème ouvert et non résolu. Dans ce chapitre, nous proposons une nouvelle manière de reconstruire les images tomographiques permettant une quantification de la variabilité statistique. La particularité de l'algorithme de reconstruction proposé consiste en l'utilisation d'une modélisation non-additive de l'opérateur de projection, qui a pour conséquence l'obtention de projections intervallistes (c.-à-d. que la valeur associée à chaque dixel est un intervalle, avec donc une borne inférieure et une borne supérieure). Nous présenterons dans ce chapitre comment cette modélisation permet de

quantifier la variabilité statistique dans le domaine des projections, et ensuite comment transférer ces informations dans le plan image de sorte à obtenir des intervalles de confiance au moyen d'un algorithme itératif.

---

## 2.2 NIBEM : l'algorithme de reconstruction intervalliste

---

---

### INTERVAL-BASED RECONSTRUCTION FOR UNCERTAINTY QUANTIFICATION IN PET

---

F. KUCHARCZAK, K. LOQUIN, I. BUVAT, O. STRAUSS, D. MARIANO-GOULART

#### ABSTRACT

A new directed interval-based tomographic reconstruction algorithm, called Non-additive Interval Based Expectation Maximization (NIBEM) is presented. It uses non-additive modeling of the forward operator that provides intervals instead of single-valued projections. The detailed approach is an extension of the Maximum Likelihood - Expectation Maximization (ML-EM) algorithm based on intervals. The main motivation for this extension is that the resulting intervals have appealing properties for estimating the statistical uncertainty associated with the reconstructed activity values. After reviewing previously published theoretical concepts related to interval-based projectors, this paper describes the NIBEM algorithm and gives examples that highlight the properties and advantages of this interval valued reconstruction.

**Keywords** Emission tomography · Uncertainty quantification · Statistical estimation · Image reconstruction · System matrix · Non-additive modeling.



## Introduction

In emission tomography, and particularly in Positron Emission Tomography (PET), tomographic reconstruction algorithms implemented by medical imaging manufacturers estimate the 3D map of a radio-tracer concentration without systematic estimation of the uncertainty associated with the reconstructed voxel activities. Yet decision procedures based on quantitative analysis of images would benefit from such uncertainty estimates. The methods currently used for comparing activity values in different Regions Of Interest (ROI) are mostly empirical. Associating a confidence interval with each estimated value would enable a statistical comparison based on hypothesis testing. For instance, in the context of patient monitoring, a physician would be able to perform an objective statistical analysis to compare two ROIs in the same image or in two images reconstructed at two different time points.

Uncertainties associated with reconstructed activity values can actually be estimated using numerous approaches. The first set of approaches consists of propagating the known variance of measurements to the variance and covariance of the reconstructed values. This is usually based on the assumption that the measurements follow a Poisson distribution. Methods have been described in (FESSLER 1996; QI et LEAHY 2000; STAYMAN et FESSLER 2004; LI 2011) for the Penalized Likelihood Maximization (PLM) algorithm, or equivalently for the Maximum A Posteriori (MAP) algorithm; (BARRETT, WILSON et TSUI 1994a; BARRETT, WILSON et TSUI 1994b) for the Maximum Likelihood - Expectation Maximization (ML-EM) method; (HIGDON et al. 1997; SITEK 2012) for Bayesian estimates; (SITEK 2008) for the origin ensembles method and (SOARES, BYRNE et GLICK 2000; SOARES, GLICK et HOPPIN 2005) for block-iterative methods<sup>1</sup>. The second set of approaches does not require any assumption regarding the statistical properties of the measured data. It uses bootstrap resampling to produce replicates that are then used to determine the statistical properties of the activity values (BUVAT 2002; DAHLBORN 2001; LARTIZIEN, AUBIN et BUVAT 2010). The common point between these methods is that they usually describe the statistical variability using the variance or standard deviation estimate. As the statistical distribution of the reconstructed image is not necessarily Gaussian, confidence intervals cannot be constructed in a straightforward way from these estimates. Moreover, all of these approaches are computationally demanding and difficult to implement in routine clinical applications.

The approach presented in this paper involves direct estimation of confidence intervals associated with activity values. Note that here we only focus on providing an estimate of the uncertainty induced by statistical variations in the measurements. Other sources of uncertainty (eg, associated with the scatter estimate) are not addressed in this paper. We describe a new reconstruction paradigm in which the error is estimated as part of the reconstruction process. Our algorithm, called Non-additive Interval Based Expectation Maximization (NIBEM), is an extension of the usual ML-EM algorithm. It uses non-additive modeling of the measuring process to build a

---

1. (FILIPOVIC et al. 2019) allows to assess uncertainty of the estimation from reconstruction of the posterior image probability. Not presented in the original version of the paper.

forward projection operator that generates intervals instead of precise values. This operator has already been described in (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009). In the aforementioned paper, the authors stressed that using this kind of projection operator leads to projected intervals whose width is closely correlated with the level of noise of the projected central image. Here we extend the work of (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009) to make those operators compatible with a multiplicative reconstruction algorithm such as ML-EM, which is, with its variants, the most widespread algorithm in PET clinical routine, by using directed interval arithmetic (MARKOV 1996). Some very preliminary results were briefly presented in the abstract (LOQUIN et al. 2014). In this paper, using analytical simulations and GATE (JAN et al. 2004) simulations, we show that NIBEM provides a practical approximation of confidence intervals associated with reconstructed values.

## Radon Matrix modeling and imprecision

The approach we present here is formulated for 2D reconstructions. The extension to 3D is straightforward when ignoring border effects due to the limited field of view of the tomograph.

Reconstructing a tomographic image involves inverting a model that projects the values of each pixel of the unknown image to the measured projections. As this projection model is usually supposed to be linear, this involves a system matrix  $R$ , also called a Radon matrix, whose  $(i, j)^{th}$  element can be interpreted as *the probability* of a photon emitted in the  $i^{th}$  pixel to reach the  $j^{th}$  detector<sup>2</sup>. Let  $f$  be the  $n \times 1$  vector of the pixel values of the image to be reconstructed and let  $p$  be the  $m \times 1$  measurement vector, then the linear projection operator  $\mathcal{P}$  based on the system matrix  $R$  is defined by :

$$\hat{p}_j = \mathcal{P}(f)_j = \sum_{i=1}^n R_{i,j} f_i, \quad (2.1)$$

Most reconstruction methods make use of the dual operator of the projection operator called the back-projection operator  $\mathcal{B}$  defined by :

$$\hat{f}_i = \mathcal{B}(p)_i = \sum_{j=1}^m R_{i,j} p_j. \quad (2.2)$$

Many different models of the system matrix have been proposed in the relevant literature that account for different ways of modeling the interplay (UNSER, ALDROUBI et EDEN 1993) between the discrete reconstruction space and the continuous space, where the problem can be formulated. On one hand, continuous-to-discrete interplay is modeled by describing how the detector

---

2. by analogy with the term *pixel* (for picture element) we call *dexel* a detector element

measures the projected activity. We call this the *measurement model* (MM). On the other hand, discrete-to-continuous interplay involves interpolation kernels. For example, a nearest neighbor interpolation kernel associated with a Dirac MM leads to the line-length model (WERNICK et AARSVOLD 2004), while rectangular modeling of the measurement with the same interpolation leads to the concave disk model (HUESMAN et al. 1977).

In this section, we highlight how the choice of the interplay modeling between the discrete image and its underlying continuous image impacts the resulting projected values. For the sake of simplicity, we choose a rectangular MM to illustrate the proposed method. More complex MM, e.g. taking the detector point spread function (PSF) into account, could also be used with the new framework we present here. Projecting the activity value associated with each pixel on the  $j^{\text{th}}$  dixel requires computation of the value  $p_j$  as a weighted sum (3.2). This weighted sum involves an interpolation kernel  $\kappa$ . Fig. 2.1 illustrates the fact that using the same rectangular MM with three different interpolation kernels leads to three different projected values ( $\widehat{p}_j^1$ ,  $\widehat{p}_j^2$  and  $\widehat{p}_j^3$ ), i.e. a projected value highly depends on the choice of the interpolation method.

In (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009), the authors assumed that the appropriate model (i.e. the appropriate kernel) to be used to ensure the discrete-to-continuous interplay is usually unknown and therefore used a convex set  $\mathcal{K}$  of bounded interpolation kernels. They thus propose to use this convex set  $\mathcal{K}$  to define a new interval-valued projection operator that can be expressed as :

$\overline{p}_j = [\min\{p_j^{\kappa \in \mathcal{K}}\}; \max\{p_j^{\kappa \in \mathcal{K}}\}]$ . One appealing property is that, since the spread of the resulting intervals reflects the consensus between the different possible projections, it is thus linked to local variations in the projections. As pointed out in (LOQUIN, STRAUSS et CROUZET 2010), poor consensus in the projected values, i.e. a wide spread in the intervals, is a marker of the effect of noise in the projections.

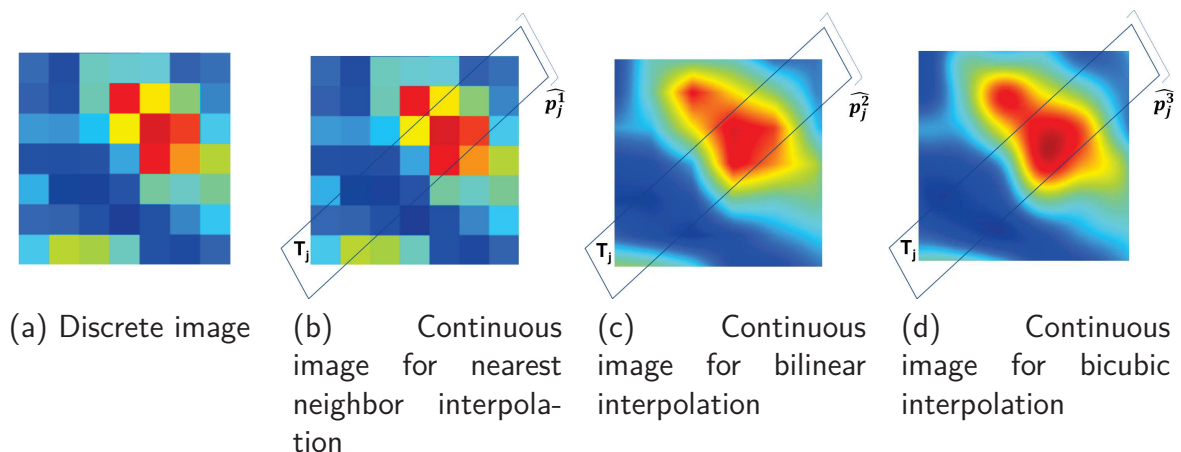


FIGURE 2.1 – Different interpolation kernels lead to different projected values

Computing this interval-valued projection can appear to be computationally complex since no pair of interpolation kernels can provide the extreme values of every set  $\overline{p_j}$ . A Monte-Carlo-like approach could be used, however, this would be very time consuming and would only provide an inner approximation of the two extreme points. The solution proposed in (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009) uses the notion of concave capacities. We explain in Section 2.1 how this solution can be used to define an interval valued projection operator that accounts for the supposed imprecise knowledge on this appropriate interpolation kernel.

## Non-additive construction of the forward projection operator

This section explains how a concave capacity (DENNEBERG 1994) can be used to model imprecise knowledge regarding the most appropriate interpolation model (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009). As previously, we choose a rectangular MM for didactic purposes and show that the method can be seen as a non-additive extension of the concave disk model.

### A concave capacity to define the geometric interaction between pixels and dexels

Let  $\Omega$  be a reference set (e.g.  $\{1, \dots, n\}$ ). A concave capacity  $\nu$  is a non-additive confidence measure, i.e. a weight associated with any subset of  $\Omega$ . It extends the notion of probability measure since it does not follow the additive axiom, i.e.  $\forall A, B \subseteq \Omega, \nu(A) + \nu(B) \geq \nu(A \cup B) + \nu(A \cap B)$ , while a probability measure  $P$  would verify  $P(A) + P(B) = P(A \cup B) + P(A \cap B)$ : a probability measure is an additive confidence measure. Let  $\Lambda(\Omega)$  be the set of all probability measures on  $\Omega$ . It has been shown in (DENNEBERG 1994; SCHMEIDLER 1986) that a concave capacity  $\nu$  encodes a convex subset of  $\Lambda(\Omega)$  called the core of  $\nu$  and is denoted  $\mathcal{M}(\nu)$ :

$$\mathcal{M}(\nu) = \{P \in \Lambda(\Omega) \mid \forall A \subseteq \Omega, P(A) \in [\nu^c(A), \nu(A)]\}, \quad (2.3)$$

where  $\nu^c$  is the dual capacity of  $\nu$  defined by:  $\forall A \subseteq \Omega, \nu^c(A) = \nu(\Omega) - \nu(A^c)$ , with  $A^c$  being the complementary set of  $A$  in  $\Omega$ . By construction,  $\nu^c$  is convex (RICO et STRAUSS 2010) (i.e.  $\nu^c(A) + \nu^c(B) \leq \nu^c(A \cup B) + \nu^c(A \cap B)$ ).

Let us now call  $T_j$  the Tube Of Response (TOR) associated with the  $j^{th}$  dixel of the measurement vector (i.e. the MM is assumed to be a rectangular function). Then, the confidence measure (i.e. the weight) associated with the interaction between the  $i^{th}$  pixel and the  $j^{th}$  dixel can be expressed as:

$$R_{i,j} = |C_i \cap T_j|, \quad (2.4)$$

where  $|\cdot|$  is the Lebesgue measure. This is the concave disk model. Let  $A$  be a subset of  $\Omega$ . The confidence measure  $P_j(A)$  associated with the interaction between  $A$  and the  $j^{\text{th}}$  dexel is defined by  $P_j(A) = \sum_{i \in A} R_{i,j}$ . The thus-defined confidence measure is additive, since  $\forall i \neq i', C_i \cap C_{i'} = \emptyset$ .

Let us consider the four pixel discrete image depicted in Fig. 2.2(a) with  $\Omega = \{1, 2, 3, 4\}$ . With the usual (additive) modeling of the interaction between pixels and dexels, the domain  $C_i$  associated with the  $i^{\text{th}}$  pixel is obtained by partitioning the continuous domain as illustrated in Fig. 2.2(a). With this partitioning,  $\forall i \neq i', C_i \cap C_{i'} = \emptyset$  and  $\bigcup_{i \in \Omega} C_i$  covers the entire continuous domain. Each domain  $C_i$  can be considered as being generated by the rectangular kernel  $\kappa_r$  that defines the nearest neighbor interpolation : let  $\omega_i$  be the center of  $C_i$ , then  $C_i = \{\omega \in \mathbb{R}^2, \kappa_r(\omega - \omega_i) = 1\}$ . Thus, the continuous value  $\hat{f}(\omega)$  associated with a location  $\omega$  in the continuous domain is defined by  $\hat{f}(\omega) = f_i$ , where  $i$  is the only value of  $\Omega$  such that  $\omega \in C_i$  (i.e.  $\kappa_r(\omega - \omega_i) = 1$ ).

We now show how a concave capacity can be used to compute the bounds of the  $j^{\text{th}}$  interval-valued projection  $\overline{p}_j$  defined in Section 4.1. The approach proposed in (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009) allows us to define an interval-valued extension of the concave disk model. Let us replace the usual partitioning of Fig. 2.2(a) by a partitioning including overlaps as depicted in Fig. 2.2(b). We still have  $\bigcup_{i \in \Omega} C_i$  covering the entire continuous domain, but now  $\exists i \neq i', C_i \cap C_{i'} \neq \emptyset$ . This partitioning can be considered as being generated by a rectangular kernel  $\eta_r$  that is larger than  $\kappa_r$ . This leads to an imprecise extension of the nearest neighbor interpolation : the interpolated continuous activity values at location  $\omega$  is interval-valued and defined by  $\underline{f}(\omega) = [\min_{i \in \mathcal{N}(\omega)} \{f_i\}; \max_{i \in \mathcal{N}(\omega)} \{f_i\}]$ , where  $\mathcal{N}(\omega) \subseteq \Omega$  is the set of neighbors of  $\omega$  defined by :  $\mathcal{N}(\omega) = \{i \in \Omega \mid \eta_r(\omega - \omega_i) = 1\}$ .  $\underline{f}(\omega)$  is the set of all the values that can be obtained by a normalized weighted sum of the nearest neighbors of  $\omega$ . The proposed model no longer coincides with the concave disk model but defines a concave capacity  $\nu_j$  that can be considered as its imprecise extension. The core  $\mathcal{M}(\nu_j)$  of  $\nu_j$  contains any classical (Radon-matrix based) model that could have been defined by considering any four-neighbor weighted based linear interpolation operator.

We now graphically illustrate that the above defined capacity is a concave capacity (this property has been proved in (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009)). Let us consider  $A = \{1, 3\}$  and  $B = \{2, 3\}$  and the  $j^{\text{th}}$  TOR  $T_j$  illustrated in Fig. 2.3. Computation of the values  $\nu_j(A), \nu_j(B), \nu_j(A \cup B)$  and  $\nu_j(A \cap B)$  is based on the Lebesgue measures of the blue areas depicted in Figs. 2.3(a), 2.3(b), 2.3(c) and 2.3(d).

In this particular example,

$$\nu_j(A) + \nu_j(B) \geq \nu_j(A \cup B) + \nu_j(A \cap B). \quad (2.5)$$

It is easy to check that the difference between  $\nu_j(A) + \nu_j(B)$  and  $\nu_j(A \cup B) + \nu_j(A \cap B)$  is

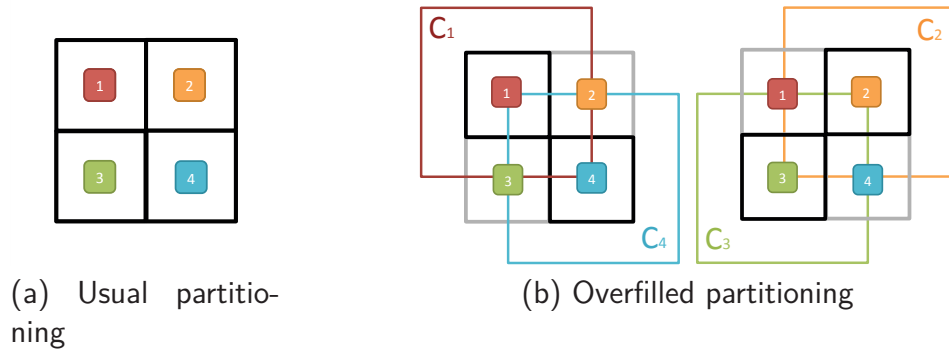


FIGURE 2.2 – Partitioning the continuous space for nearest neighbor interpolation (a) and any 4-neighbor based interpolation (b)

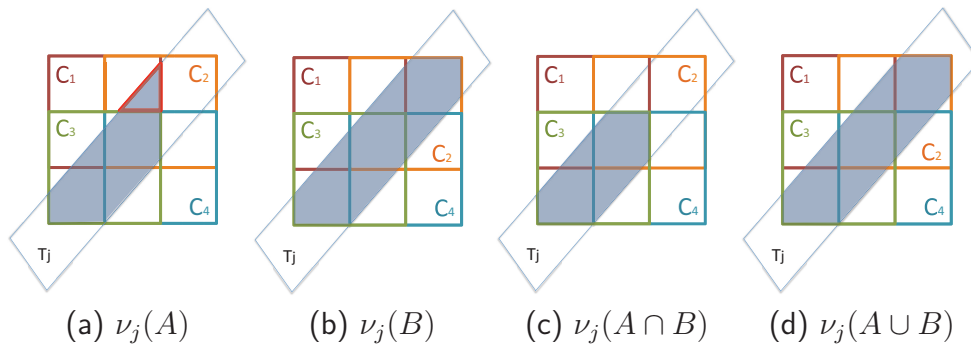


FIGURE 2.3 – Weight interaction computation

the area of the triangle with red borders in Fig. 2.3a.

### Interval-based forward projection operator construction

A concave capacity, as defined in Section 2.1, can be used to define an interval-valued projection operator as defined in Section 4.1. This is illustrated here using a concave disk model but can be performed with any other model constructed in the same way (i.e. involving an MM and an interpolation kernel).

The conventional projection of pixel activities on the  $j^{th}$  dexel (3.2) can be rewritten as :

$$\hat{p}_j = \mathcal{P}(f)_j = \mathbb{E}_{P_j}(f), \tag{2.6}$$

with  $\mathbb{E}$  being the linear expectation operator and  $P_j$  being the  $j^{th}$  additive confidence measure associated with the Radon matrix defined by Equation (2.4).

Now let us consider a concave capacity measure  $\nu_j$  as defined in Section 2.1 with an overlapping partition as depicted in Fig. 2.2(b). The concave capacity theoretical framework allows us to keep the computational complexity as low as possible. It consists of replacing the linear expectation operator  $\mathbb{E}$  by its interval-valued extension  $\overline{\mathbb{E}}$ , as defined in (RICO et STRAUSS 2010), based on the use of the Choquet integral (DENNEBERG 1994) :

$$[\underline{p}_j, \overline{p}_j] = \overline{\mathcal{P}}(f)_j = \overline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(f) = [\underline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(f), \overline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(f)], \quad (2.7)$$

with  $\underline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(f) = \mathbb{C}_{\nu_j^c}(f)$  and  $\overline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(f) = \mathbb{C}_{\nu_j}(f)$ ,  $\mathbb{C}_{\nu_j}(f)$  being the discrete Choquet integral with respect to the capacity  $\nu$  defined by :

$$\mathbb{C}_{\nu_j}(f) = \sum_{i=1}^n f_{(i)}(\nu_j(A_{(i)}) - \nu_j(A_{(i+1)})), \quad (2.8)$$

where  $(\cdot)$  is the permutation of  $n$  pixel values, such that  $f_{(1)} \leq \dots \leq f_{(n)}$ .  $A_{(i)} = \{(i), \dots, (n)\}$  is the set of pixels whose values are greater than or equal to  $f_{(i)}$ . By convention  $A_{(n+1)} = \emptyset$ .  $\overline{\mathcal{P}}$  defined by (2.7) is an interval-valued extension of the projection operator defined by Equation (3.2).

The fact that the obtained interval  $[\underline{p}_j, \overline{p}_j]$  is exactly the interval of all projected values that could have been obtained by considering the convex set of all four-neighbor based linear interpolation kernels, derives from the property proved in (RICO et STRAUSS 2010) : if  $P \in \mathcal{M}(\nu_j)$ , then  $\mathbb{E}_P(f) \in \overline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(f)$  and conversely if  $g \in \overline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(f)$ , then  $\exists P \in \mathcal{M}(\nu_j)$  such that  $g = \mathbb{E}_P(f)$ .

Moreover, it has been proven in (STRAUSS et RICO 2012) that this imprecise projection operator can easily be extended to an interval-valued function  $[f] = [\underline{f}, \overline{f}]$ . We can thus define the imprecise projection of an imprecise image by :

$$[\underline{p}_j, \overline{p}_j] = \overline{\mathcal{P}}([f])_j = \overline{\mathbb{E}}_{\nu_j}([f]) = [\underline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(\underline{f}), \overline{\mathbb{E}}_{\nu_j}(\overline{f})]. \quad (2.9)$$

Finally we denote  $\overline{\mathcal{P}}([f])$  the interval-valued vector of all the interval-valued projections of the interval-valued image  $[f]$ . This vector pools all projections that would have been obtained by using all possible four-neighbor based interpolations.

### Calculation of a non-additive projection

This section gives an example of how the Choquet integral defined by Equation (2.8) can be used to compute the upper projection of a four-pixel image. The capacity that we use in this

example is the imprecise extension of the concave disk model presented in Section 2.1. The different values of the capacity are illustrated in Fig. 2.4. The intersection of each pixel group with the TOR  $T_j$  is calculated as a pseudo-code and represented by the same color in Fig. 2.4 and Procedure 6. The output of Procedure 6 is the upper bound  $\bar{p}_j$  of the interval-valued estimate. The lower bound can be computed in a similar way.

---

**Algorithm 1** Computation of the upper projection  $\bar{p}_j$

---

**Require:** Image  $f$  considering  $f_1 < f_4 < f_3 < f_2$

$$\begin{aligned} \nu_j(A_{(1)}) &= |(C_1 \cup C_4 \cup C_3 \cup C_2) \cap T_j| \\ \nu_j(A_{(2)}) &= |(C_4 \cup C_3 \cup C_2) \cap T_j| \\ \nu_j(A_{(3)}) &= |(C_3 \cup C_2) \cap T_j| \\ \nu_j(A_{(4)}) &= |C_2 \cap T_j| \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bar{p}_j &= \mathbb{C}_{\nu_j}(f) = \sum_{i=1}^4 f_i(\nu_j(A_{(i)}) - \nu_j(A_{(i+1)})) \\ &= f_1(\nu_j(A_{(1)}) - \nu_j(A_{(2)})) + f_4(\nu_j(A_{(2)}) - \nu_j(A_{(3)})) + f_3(\nu_j(A_{(3)}) - \nu_j(A_{(4)})) \\ &\quad + f_2(\nu_j(A_{(4)})) \\ &= 0 + 0 + f_3(|(C_3 \cup C_2) \cap T_j| - |C_2 \cap T_j|) + f_2 |C_2 \cap T_j| \end{aligned}$$

**Ensure:**  $\bar{p}_j$

---

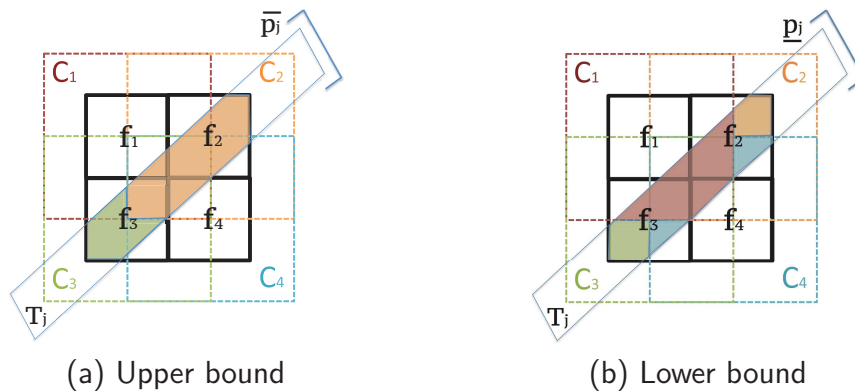


FIGURE 2.4 – Non-additive projection with  $f_1 < f_4 < f_3 < f_2$

### Generalization of ML-EM to intervals

The NIBEM algorithm can be seen as an interval-valued extension of the ML-EM iterative algorithm (SHEPP et VARDI 1982). Each iteration of this reconstruction algorithm can be written



as :

$$f_i^{k+1} = f_i^k \times \frac{1}{\sum_{j=1}^m R_{i,j}} \times \sum_{j=1}^m \frac{p_j}{\sum_{l=1}^n R_{l,j} f_l^k} R_{i,j}, \quad (2.10)$$

where  $f^k$  is the image reconstructed at iteration  $k$  and  $\times$  stands for the term by term product.

To facilitate the extension of ML-EM to intervals, let us rewrite the iterative scheme of Equation (2.10) as follows :

$$f^{k+1}/f^k = \mathbf{B}^* \left( \frac{\mathcal{P}}{\mathcal{P}(f^k)} \right) \quad \text{with} \quad \mathbf{B}^*(e) = \frac{1}{\mathbf{B}(\mathbf{1})} \times \mathbf{B}(e). \quad (2.11)$$

where  $/$  stands for the term by term division and  $\mathbf{B}^*$  is a normalized back-projection operator defined for any vector  $e$  of  $\mathbb{R}^m$ , with  $\mathbf{1}$  being the unit vector of  $\mathbb{R}^m$ . Thus  $f^{k+1} = f^k \times \mathbf{B}^* \left( \frac{\mathcal{P}}{\mathcal{P}(f^k)} \right)$  is the iterative solution of the iterative gradient descent expressed by Equation (2.11). In this solution, the role of the back-projection operator is to transfer the error from the projection space to the image space. Its normalization ensures energy conservation throughout the reconstruction process.

### Directed intervals

The ML-EM tomographic reconstruction algorithm requires vector element-wise multiplications and divisions. Since the operator  $\mathcal{P}$  is replaced by its imprecise extension  $\overline{\mathcal{P}}$ , extending the MLEM algorithm requires interval-valued arithmetical operations.

Like the extension proposed in (STRAUSS et al. 2009), we worked in the framework of directed intervals (MARKOV 1996) to ensure the consistency of this extension. A directed interval  $[a] = [\underline{a}, \overline{a}]$  is an interval whose bounds are not always properly directed. An interval is properly directed if  $\underline{a} \leq \overline{a}$ . Such an interval is called a *real interval*. An interval is not properly directed if  $\underline{a} > \overline{a}$ .

Since the values involved in the reconstruction process are always positive, we considered positive intervals. In the directed interval framework, each arithmetic operation has two Minkowsky extensions.

The first Minkowsky extensions of product ( $\otimes$ ) and division ( $\oslash$ ) are defined for any strictly

positive intervals  $[a] = [\underline{a}, \bar{a}]$  and  $[b] = [\underline{b}, \bar{b}]$  by

$$\begin{aligned} [a] \otimes [b] &= [\underline{ab}, \bar{a}\bar{b}], \\ [a] \oslash [b] &= [\underline{a/\bar{b}}, \bar{a}/\underline{b}]. \end{aligned} \quad (2.12)$$

If  $[a]$  and  $[b]$  are proper intervals,  $[a] \otimes [b]$  and  $[a] \oslash [b]$  are also proper intervals. Moreover  $[a] \oslash [b] \otimes [b] = [\underline{ab/\bar{b}}, \bar{a}\bar{b}/\underline{b}] \neq [a]$  in general, and the following inclusion is always true:  $[a] \subseteq ([a] \oslash [b] \otimes [b])$ .

The second Minkowsky extensions of product ( $\boxtimes$ ) and division ( $\boxdiv$ ) are defined by :

$$\begin{aligned} [a] \boxtimes [b] &= [a] \otimes [b]_- = [\underline{a\bar{b}}, \bar{a}\underline{b}], \\ [a] \boxdiv [b] &= [a] \oslash [b]_- = [\underline{a/\bar{b}}, \bar{a}/\underline{b}]. \end{aligned} \quad (2.13)$$

Those operators are built to be the dual operators of the first extensions. We have:  $[a] \oslash [b] \boxtimes [b] = [a]$  and  $[a] \otimes [b] \boxdiv [b] = [a]$ . Those operators do not fit in the real interval framework since, if  $[a]$  and  $[b]$  are proper intervals,  $[a] \boxtimes [b]$  and  $[a] \boxdiv [b]$  are not always proper intervals.

Thus, in the directed interval framework, the following interval-valued equations :

$$[x] \otimes [a] = [b], \quad (2.14)$$

$$[x] \oslash [a] = [b], \quad (2.15)$$

where  $[a]$  and  $[b]$  are given and  $[x]$  is the unknown, always have a solution :

$$\begin{aligned} [x] \oslash [a] = [b] &\implies [x] = [b] \boxtimes [a], \\ [x] \otimes [a] = [b] &\implies [x] = [b] \boxdiv [a]. \end{aligned} \quad (2.16)$$

Interpreting those solutions is not straightforward. In the positive real interval framework, let  $[a]$  and  $[b]$  be two positive real intervals and let us consider the solution of Equation 2.14. If  $[x] = [b] \boxtimes [a]$  is proper, then  $\forall a \in [a], \exists b \in [b], \forall x \in [x]$  such that  $a.x = b$ . If  $[x]$  is improper, then  $\exists a \in [a], \forall b \in [b], \forall x \in [x]_-$  such that  $a.x = b$ ,  $[x]_-$  is the dual of  $[x]$  defined by  $[x]_- = [\bar{x}, \underline{x}]$ . When  $[x]$  is proper  $[x]_-$  is improper and vice versa. These semantics were formalized in (GARDENES et al. 2001). All those Minkowsky extensions of product and division can easily be extended to interval-valued vectors like any other arithmetic operators (see e.g. (STRAUSS et RICO 2012)).

## NIBEM algorithm

NIBEM can be viewed as a straightforward interval-based extension of the iterative ML-EM algorithm corresponding to Equation (2.11). Shifting directly from the precise framework to an

interval-valued framework using the projection  $\overline{\mathbf{P}}$  and back-projection  $\mathbf{B}^*$  operators, (2.15) gives :

$$[f^{k+1}] \oslash [f^k] = \mathbf{B}^* \left( p \oslash \overline{\mathbf{P}}([f^k]) \right), \quad (2.17)$$

where applying the linear operator  $\mathbf{B}^*$  to the interval  $(p \oslash \overline{\mathbf{P}}([f^k]))$  simply consists of applying this operator to each of its bounds (see Fig. 2.5).

Solving Equation (2.17) is similar to solving Equation (2.15). The final expression of the NIBEM iterative scheme is :

$$[f^{k+1}] = \mathbf{B}^* \left( p \oslash \overline{\mathbf{P}}([f^k]) \right) \boxtimes [f^k], \quad (2.18)$$

where  $p$  are the measured projections and  $k$  the current iteration. Note that, even if image  $[f^0]$  used for initialization is precise, image  $[f^1]$  is likely to be imprecise.

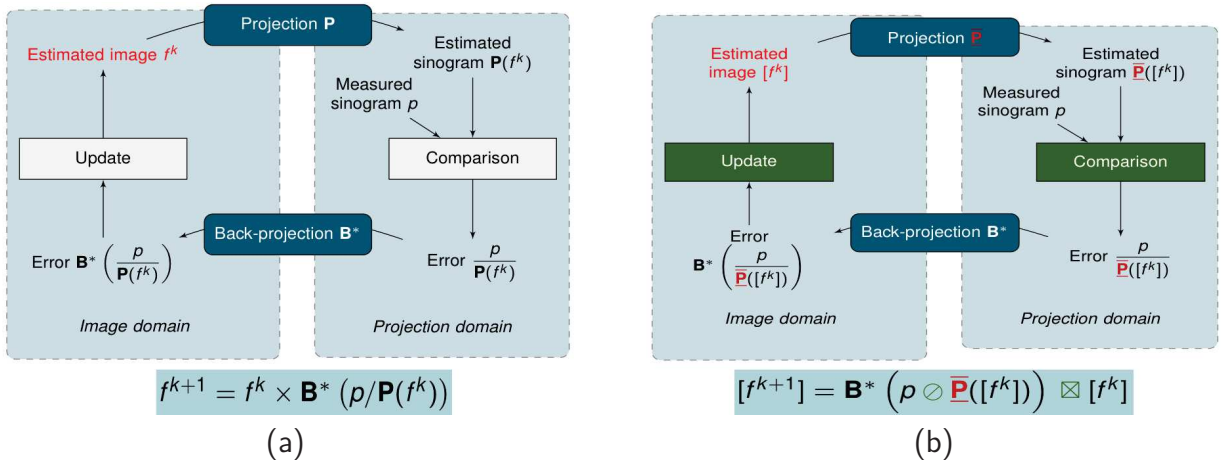


FIGURE 2.5 – Schematic comparison of ML-EM (a) and NIBEM (b).

## Experimental assessment of NIBEM

This section aims at testing the ability of the NIBEM algorithm to estimate the statistical variability of the measurements in the reconstructed images.

The first experiment, based on simulated statistical repetitions, aims at testing whether intervals produced by the NIBEM algorithm could be considered as statistical confidence intervals (LI 2011). This experiment, presented in Section 2.1, uses noisy realizations of a simulated Jaszczak-like phantom. The second experiment, presented in Section 2.1, aims at comparing the interval-based statistical estimation produced by NIBEM to the one relying on the bootstrap approach

described in (BUVAT 2002). Finally, the third experiment, presented in Section 2.1, aims at investigating the estimated uncertainty as a function of the number of counts.

## NIBEM intervals as confidence intervals

### Simulation setup

A modified Jaszczak-like phantom with a similar setup like that used in (LI 2011) was used. It consisted of a 2D uniform disk of diameter 160 mm including six hot regions with diameters of 9.5, 11.1, 12.7, 15.9, 19.1 and 25.4 mm. The hot region concentration was 3-fold greater than the concentration of the background. The phantom was digitalized into a 64x64 image with 3.125 mm pixel size. The sinograms were simulated with 64 linearly sampled detector bins and 64 angular views evenly spaced over  $180^\circ$ . The Radon matrix was computed using the rectangular MM model, implemented as described in (FESSLER 1995). Photon attenuation and scatter were not simulated. Three different noise levels (high, medium and low) were simulated using a Poisson random generator on noise-free projections (50k, 250k and 1250k expected events in the projection data).

### Data analysis

We performed NIBEM reconstructions of  $q = 1000$  simulations for the three noise levels. For each pixel  $i$ , we computed how many times the true activity  $A_i$  was included in the  $r^{th}$  estimated interval  $[f_i^r]$  corresponding to pixel  $i$ . The Confidence Level ( $CL$ ) of the interval corresponding to the  $i^{th}$  pixel is defined by :  $CL_i = \frac{1}{q} \sum_{r=1}^q \mathbb{1}_{[f_i^r, \overline{f_i^r}]}(A_i)$ . The mean  $CL$  of a region (hot regions or background) is estimated by averaging the  $CL$  of all pixels belonging to it.

## Results

Region	Background			Hot regions		
Noise level	High	Medium	Low	High	Medium	Low
Mean	0.868	0.897	0.899	0.919	0.932	0.937

TABLE 2.1 – Quantitative assessment of NIBEM - The mean  $CL$  is the average  $CL$  value over all hot regions or over the whole background region in the phantom image.

Table 2.1 shows the mean  $CL$  of all interval-valued activity in each of the two considered regions (background and hot spots).  $CL$  of the background and the hot regions was close to 0.9.

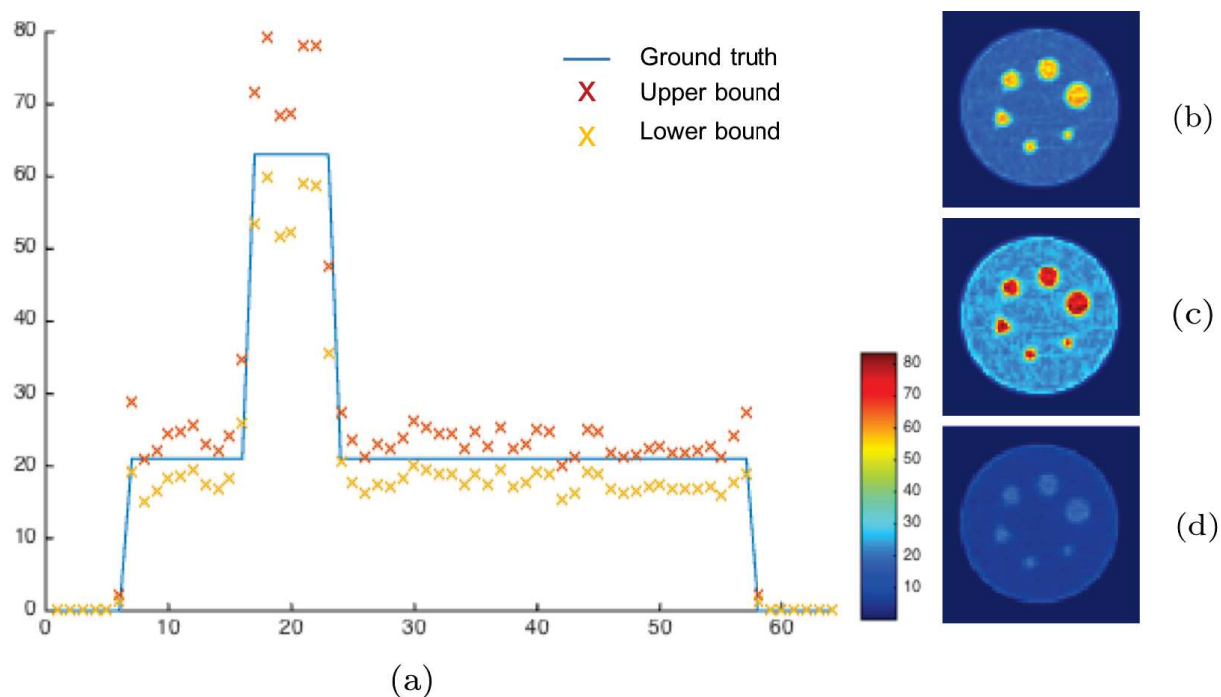


FIGURE 2.6 – (a) Vertical profile through the NIBEM reconstruction and ground truth, (b) lower, (c) upper, and (d) interval length (difference between the interval upper bound and lower bound) images at iteration 25 for 50k expected events in the projection data.

Whatever the noise level, the confidence level did not depend on the reconstructed value or on the level of noise. This experiment showed that the reconstructed intervals could be considered as having the same  $CL$ .

### NIBEM intervals as a statistical variability estimator

This experiment aimed at testing whether the information contained in the interval-valued images reconstructed by the NIBEM algorithm could be considered as a statistical variability estimator or not. The NIBEM image statistical properties were compared with those obtained using the bootstrap approach (BUVAT 2002).

### Cylinder phantom

PET data were simulated using a GATE model of the Siemens Biograph PET scanner (JAN et al. 2004). The PET acquisition of a 25 cm high cylindrical phantom (50 cm diameter) including three smaller cylinders (16 cm high, 8 cm in diameter) filled of water was simulated. Each cylinder was simulated with different fluoro-deoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) concentrations. The activity ratios in the

three cylinders  $c_{1,2,3}$  with respect to  $c_1$  were 2 :1 (200kBq for  $c_2$ ) and 3 :1 (300kBq for  $c_3$ ). The activity ratio of the background cylinder  $c_{bg}$  was 0.5 :1 with respect to  $c_1$ . Only one cross-section was considered for this experiment and only coincidences located within that cross-section were registered. Scatter was not simulated. An acquisition of 180 s was simulated and detected coincidences (about 217k) were sorted to obtain 30 sub-sinograms, where each sub-sinogram corresponded to a 6 s acquisition. For the bootstrap approach, we created 15k bootstrap sub-sinograms based on the 30 sub-sinograms of 6s, that we grouped 30 by 30 to obtain 500 bootstrap sinograms (BUVAT 2002). Sinograms had 276 bins of projections and 276 angular views. The reconstructed images were 276x276. As visual inspection of the ML-EM and NIBEM reconstructed images suggested a similar convergence rate of the two algorithms, an implicit regularization was obtained by stopping ML-EM and NIBEM iterative processes at the same 20 iteration for the cylinder phantom reconstruction. A typical reconstructed slice is presented in Fig. 2.7.

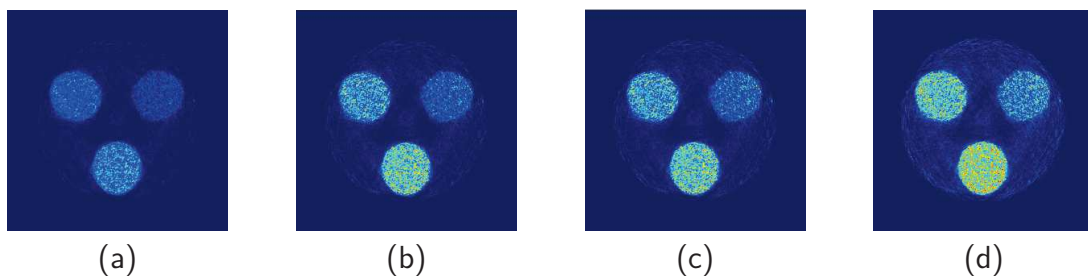


FIGURE 2.7 – a) NIBEM lower image, b) NIBEM upper image - same colorscale as a), c) NIBEM standard deviation estimate (radius of the reconstructed intervals), d) Bootstrap standard deviation estimate - same colorscale as c). All figures for 20 iterations of ML-EM and NIBEM.

### Hoffman phantom

To test the ability of the proposed method to estimate statistical variability in more complex objects, we performed a similar experiment on 128x128 sinograms of a slice of a Hoffman phantom simulated using GATE (Fig. 2.8(a)). For the bootstrap approach, we created two series of 15k bootstrap sub-sinograms based on the 30 sub-sinograms of approximately 100k and 300k counts. We grouped those sub-sinograms 30 by 30 to obtain 500 bootstrap sinograms (BUVAT 2002) for each count level (respectively 3M and 9M counts). Acquisitions were pre-corrected for attenuation, normalization, scatter and random. We performed 120 iterations for NIBEM and ML-EM reconstructions. Activity ratios and typical reconstructed images of the Hoffman phantom for 3M and 9M counts are presented in Fig. 2.8.

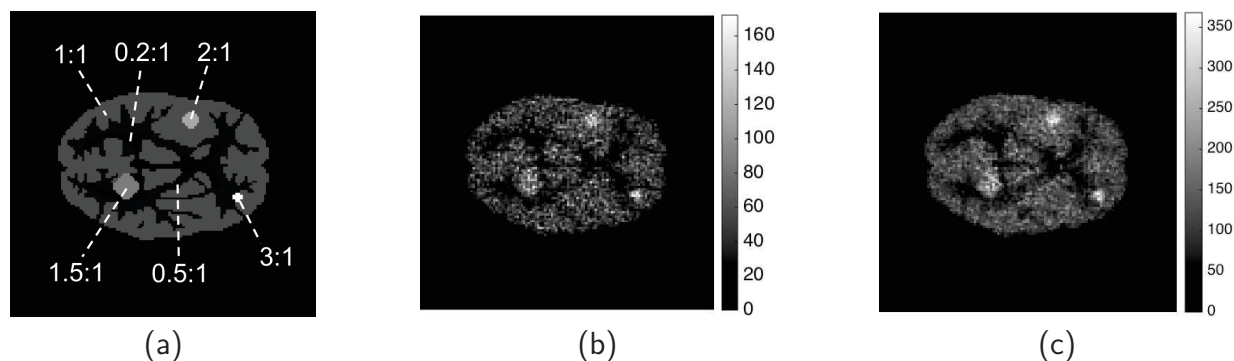


FIGURE 2.8 – (a) Simulated Hoffman phantom activity distribution with activity ratios, (b) Reconstructed NIBEM central image when  $3M$  counts were simulated, (c) Reconstructed NIBEM central image when  $9M$  counts were simulated.

## Results

In this experiment, we investigated whether the NIBEM radius  $r_i = \frac{1}{2} |\bar{f}_i - \underline{f}_i|$  of the  $i^{th}$  reconstructed interval  $[\underline{f}_i; \bar{f}_i]$  was related to the variability estimated by the bootstrap standard deviation or not. For the cylinder phantom, we computed the Spearman correlation coefficient  $r$  in each cylinder between the NIBEM and bootstrap statistical variation estimates. The corresponding scatter plots are shown in Fig. 2.9. The Hoffman phantom results are displayed in Fig. 2.10.

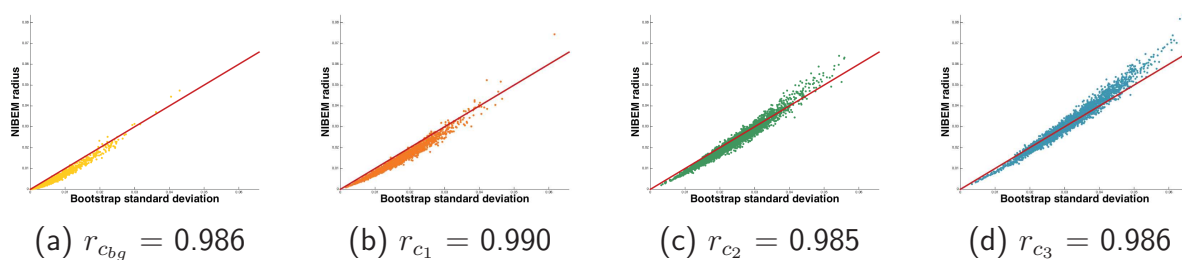


FIGURE 2.9 – Cylinder phantom - Comparison of statistical variability predictions between NIBEM and the bootstrap approach on  $c_{bg}$ ,  $c_1$ ,  $c_2$  and  $c_3$  from left to right.

In the cylinder phantom experiment, we observed that the NIBEM statistical variability estimate was highly correlated with that obtained with the bootstrap approach, independently of the activity level in the considered regions. Indeed, Fig. 2.9 shows that the correlation coefficient was around 0.99 for the four cylinders of the phantom. The amplitudes of the bootstrap standard deviation and NIBEM radius were consistent, as highlighted by the identity line shown in red in Fig. 2.9. This experiment suggests that the NIBEM statistical variability estimated by the

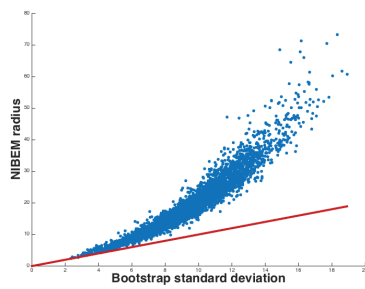
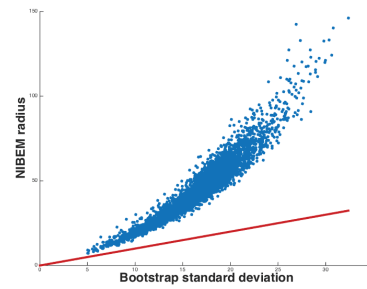
(a)  $r_{3M} = 0.974$  for 3M counts(b)  $r_{9M} = 0.964$  for 9M counts

FIGURE 2.10 – Hoffman phantom - Comparison of statistical variability estimates between NIBEM and the bootstrap approach on the Hoffman phantom for (a)  $3M$  and (b)  $9M$  counts.

reconstructed radius matches the bootstrap standard deviation.

In the Hoffman phantom experiment, the Spearman correlation coefficient remained high (around 0.97) for both  $3M$  and  $9M$  counts. However the plots in Fig. 2.10 highlighted that the dependency was not linear. We also observed that the amplitudes of the NIBEM and bootstrap statistical variation estimates were different and dependent on the number of counts. This result suggests that the NIBEM interval radii cannot be considered as direct estimates of the standard deviation. In fact, bootstrap and NIBEM estimates are correlated because they both provide an estimate of the statistical variability. But while bootstrap technique yields an estimate of the standard deviation of this variability, the NIBEM approach rather yields an estimate of confidence intervals. Confidence intervals could be easily constructed by using the mean and standard deviation if the statistical distribution is Gaussian. Yet, in our Hoffman phantom experiment, we tested whether the statistical distribution computed from the bootstrap replicates followed a Gaussian distribution or not, for both the  $3M$  and  $9M$  counts simulations. The null hypothesis of normality of the distribution at a 5% significance level was always rejected by the Kolmogorov Smirnov test whatever the considered region of interest and number of counts.

Both information items - NIBEM confidence intervals and bootstrap standard deviations - can potentially lead to more reliable comparisons between regions of interest, and thus to more reliable diagnosis based on this comparison. But while the bootstrap approach requires generation of 15k sub-sinograms in order to make 500 bootstrap sinograms, the algorithmic complexity of the NIBEM approach is comparable to that of the MLEM approach. For example, a bootstrap reconstruction using 120 iterations of an MLEM algorithm lasted 1989 sec, while, with the same setup and the same number of iterations, the NIBEM algorithm lasted only 18.4 sec. i.e. 100 times faster<sup>3</sup>. Note also that the NIBEM computation time could still be reduced by paralleling some operations. In addition, as NIBEM is an extension of ML-EM, an accelerated ordered subset version

3. experiments have been carried out on a MacBook Pro, 2,8 GHz Intel Core i7



of NIBEM can be straightforwardly deduced from OSEM (HUDSON et LARKIN 2002). Preliminary tests (results not shown) showed that the ordered subset NIBEM reconstructions had properties very similar to those of NIBEM in terms of computation time and statistical variability estimation.

### Statistical uncertainty estimation as confidence level estimator

What NIBEM provides is an estimation of a confidence interval associated with the statistical variability of the reconstructed activity, while state of the art methods are devoted to estimating the standard deviation associated with this variability. Since it has been proven that this variability cannot be modeled by a normal variable, comparing the two approaches can be challenging (i.e. we cannot assume that the confidence of an interval centered on the mean and whose radius is proportional to the standard deviation has a known confidence). In this section, we propose to investigate the consistency between the bootstrap approach (considered as a gold standard (BUVAT 2002; LARTIZIEN, AUBIN et BUVAT 2010)) and the NIBEM approach, by considering the ratio of bootstrap values included in the NIBEM intervals. This Inclusion Rate (IR) is known to be highly dependent on the confidence level of the considered interval.

### Data analysis

A setup as presented in Section 2.1 was used, where a Hoffman phantom was simulated using GATE for  $3M$  and  $9M$  counts. For both  $3M$  and  $9M$  counts, we considered the 3 regions of interest of ratio 1 :1, 1.5 :1 and 2 :1 of Fig. 2.8 a). On one hand, for each  $3M$  and  $9M$  count and each region, we estimated the mean CL for the NIBEM approach assuming that all pixels in the considered region had the same statistics. This estimate was computed with the ratio of NIBEM interval-valued estimates that contained the true value. This result is reported in the first two columns of Table 2.2 (NIBEM CL). On the other hand, we computed, for each pixel of each region, the proportion of the 500 bootstrap values included in the corresponding interval-valued NIBEM estimate. The average of these values within a region is reported in columns 4 and 5 of Table 2.2 ( $IR_{bootstrap}$ ). The statistical distribution is not Gaussian, but since it is unimodal it could be naively tempting to build confidence intervals using the mean and standard deviation estimated with bootstrap approach. We tested, whether or not, intervals constructed as  $\text{mean} \pm 1.96$  standard deviations estimated from the bootstrap replicates could be considered as confidence intervals. In the last two columns of Table 2.2, we reported the CL of these intervals (Naive CL).

### Results

Table 2.2 shows that the mean  $CL$  estimated by NIBEM was very stable and independent of the overall number of counts. This statement is also true for the ratio of the bootstrap estimated

Number of counts	NIBEM CL		$IR_{bootstrap}$		Naive CL	
	3M	9M	3M	9M	3M	9M
<b>Region 1 :1</b>	0.940	0.920	0.920	0.979	0.761	0.669
<b>Region 1.5 :1</b>	0.963	0.975	0.932	0.986	0.716	0.580
<b>Region 2 :1</b>	1.0	1.0	0.965	0.989	0.757	0.595

TABLE 2.2 – Quantitative comparison of mean  $CL$  of NIBEM, mean  $IR$  from NIBEM intervals set on the bootstrap estimated distribution and mean  $CL$  of naive intervals calculated as mean  $\pm 1.96$  standard deviations estimated from the bootstrap replicates.

values included in the NIBEM estimated interval.  $IR_{bootstrap}$  is over 0.9 for the three investigated regions and both  $3M$  and  $9M$  cases. Those results highlight the link between the NIBEM and bootstrap statistical variability estimates. As expected, we also found that intervals built on the basis of the Gaussian hypothesis had unstable  $CL$  depending on the overall number of counts, so they could not be considered as confidence intervals. NIBEM does not produce direct estimates of standard deviation like bootstrap does, but instead provides direct stable and reliable estimates of confidence intervals, which is not possible with other state of the art methods. This property is particularly relevant for ROI comparison.

### Estimated statistical variability as a function of the number of counts

This experiment illustrates the behavior of NIBEM confidence intervals for different number of counts.

### Experimental setup

We simulated 100 acquisitions of the Hoffman phantom presented in Fig. 2.8(a) using GATE. Simulations corresponding to different number of counts were performed, from  $100k$  to  $10M$  with a step of  $100k$  counts between each. The simulated data were pre-corrected for attenuation, normalization, scatter and random. Sinograms had 128 bins of projections and 128 angular views. Reconstructions of  $128 \times 128$  images were performed using 120 iterations of NIBEM.

### Data analysis

Fig. 2.11(a) plots the mean NIBEM central value versus the number of counts and Fig. 2.11(b) plots the average NIBEM radius versus the numbers of counts, both for the region with a 1.5 :1 activity ratio. Fig. 2.11(c) plots the mean  $CL$  in 3 regions with 1 :1, 1.5 :1 and 2 :1 activity ratios versus the number of counts.

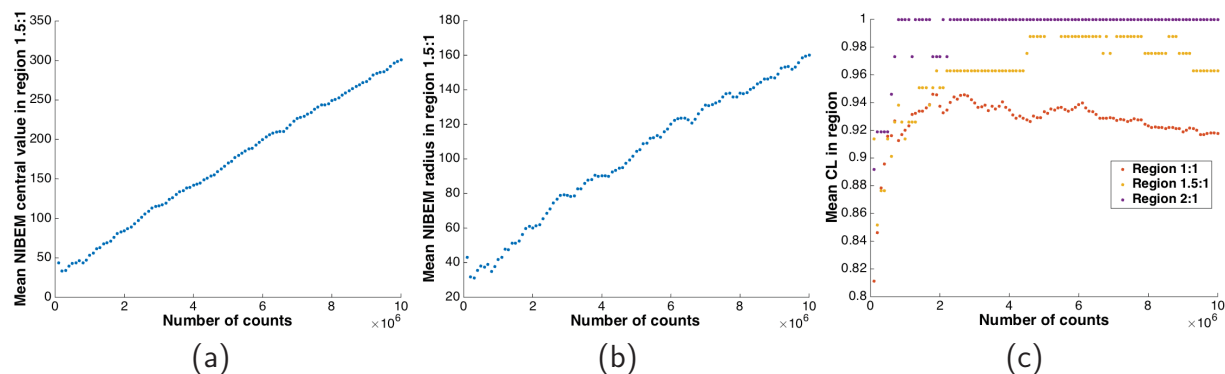


FIGURE 2.11 – (a) Mean NIBEM central value in the 1.5 :1 region as a function of the simulated number of counts, (b) Radius of the NIBEM reconstructed interval in the 1.5 :1 region as a function of the simulated number of counts, (c) Mean CL in the 1 :1, 1.5 :1 and 2 :1 regions.

## Results

Fig. 2.11(a) suggests that the mean central value in the 1.5 :1 region increased linearly with the number of counts. Fig. 2.11(b) suggests that the mean NIBEM statistical variation estimate (radius) follows the same trend. Fig. 2.11(c) highlights the fact that the NIBEM reconstructed intervals estimated stable and reliable confidence intervals for the 3 investigated regions. However, Fig. 2.11 c) shows that if the number of counts (i.e. the signal-to-noise ratio) is high enough (approximately  $1M$  here), then the mean CL remains stable and higher than 90%, whatever the activity level and size of the ROI in the object.

## Discussion

We have proposed here a new original reconstruction algorithm for Positron Emission Tomography. NIBEM is an adaption of the widely used iterative reconstruction algorithm ML-EM based on a directed interval arithmetic. One of its specificities lies in the fact that the projection operator used is interval-valued because it is based on a non-additive aggregation operator.

The main advantages of reconstructing interval-valued instead of precise activity values concern the properties of the reconstructed intervals. Indeed, we showed that the radius of these intervals can be used as a statistical variation predictor. In other words, it is now possible to replace the high number of statistical repetitions of ML-EM needed to estimate the reconstruction uncertainty by only one NIBEM reconstruction. The simulations also suggest that the reconstructed intervals might be interpreted as confidence intervals associated with the true value of the activity of each pixel. It is also important to underline that the presented method only focuses on providing an estimate of the statistical uncertainty. However, if uncertainties associated with,

for instance, injected activity, scanner sensitivity, patient physiology, scatter estimate, can be quantified, they could also be integrated in the proposed framework. NIBEM is also fully compatible with Time-of-Flight (ToF) framework (LEWELLEN 1998). This would result in a reduction in the estimated uncertainty represented by the interval lengths.

NIBEM has a potential scope of applications in patient monitoring in oncology and in neurodegenerative disease early diagnosis. Indeed, comparing two image values at two different times, or comparing the reconstructed activities of two ROI in the same image would be greatly facilitated by the availability of confidence interval associated with each reconstructed voxel value, combined with a procedure for comparing intervals. Such procedures have already been proposed in the relevant literature (PEROLAT et al. 2015 ; DENCEUX, MASSONAND et HÉBERT 2005). Further studies are now necessary to thoroughly investigate the behavior of reconstructed intervals provided by NIBEM, to develop appropriate statistical tests in order to decide whether two sets of intervals measured in two different ROI are different, and to model effects beyond noise and image discretization in the NIBEM framework.

## 2.3 Compléments algorithmiques

Pour des raisons de clarté et par nécessité de synthèse, il n'a pas été possible d'aborder certains détails algorithmiques de NIBEM dans cet article. Le point le plus important de cette contribution concerne le projecteur intervalliste. Le pseudo-code (2) permet de comprendre sur un exemple simple et générique d'une image  $2 \times 2$  comment la projection de la borne supérieure  $\bar{p}_j$  associée au dixel  $j$  est calculée (illustration disponible en Figure 2.12a)). Cet algorithme est rappelé ici, ce qui permet de le mettre en parallèle avec celui du calcul de la projection de la borne inférieure  $\underline{p}_j$  illustrée graphiquement en Figure 2.12b). Ce calcul n'avait pas été décrit précédemment.

---

**Algorithm 2** Calcul de la borne supérieure  $\bar{p}_j$  de la projection

---

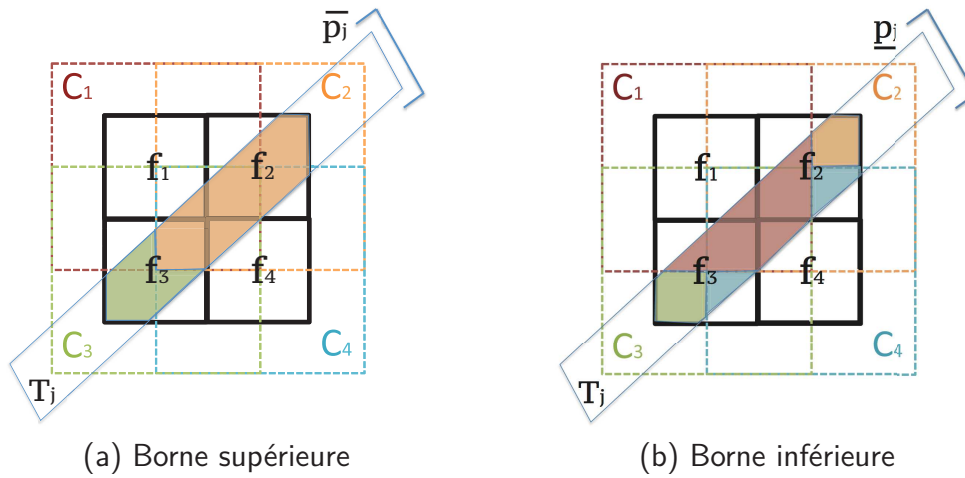
**Require:** Image  $f$

$$\begin{aligned}\nu_j(A_{(1)}) &= |(C_1 \cup C_4 \cup C_3 \cup C_2) \cap T_j| \\ \nu_j(A_{(2)}) &= |(C_4 \cup C_3 \cup C_2) \cap T_j| \\ \nu_j(A_{(3)}) &= |(C_3 \cup C_2) \cap T_j| \\ \nu_j(A_{(4)}) &= |C_2 \cap T_j|\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\bar{p}_j &= \mathbb{C}_{\nu_j}(f) \\ &= \sum_{i=1}^4 f_{(i)}(\nu_j(A_{(i)}) - \nu_j(A_{(i+1)})) \\ &= f_1(\nu_j(A_{(1)}) - \nu_j(A_{(2)})) \\ &\quad + f_4(\nu_j(A_{(2)}) - \nu_j(A_{(3)})) \\ &\quad + f_3(\nu_j(A_{(3)}) - \nu_j(A_{(4)})) \\ &\quad + f_2(\nu_j(A_{(4)})) \\ &= 0 + 0 + f_3(|(C_3 \cup C_2) \cap T_j| - |C_2 \cap T_j|) \\ &\quad + f_2|C_2 \cap T_j|\end{aligned}$$

**Ensure:**  $\bar{p}_j$

---

FIGURE 2.12 – Projection non-additive avec  $f_1 < f_4 < f_3 < f_2$ 


---

**Algorithm 3** Calcul de la borne inférieure  $\underline{p}_j$  de la projection
 

---

**Require:** Image  $f$ 

$$\begin{aligned}
 \nu_j^c(A_{(1)}) &= 1 - \nu_j(A_{(1)}^c) = 1 \\
 \nu_j^c(A_{(2)}) &= 1 - \nu_j(A_{(2)}^c) = 1 - |C_1 \cap T_j| \\
 \nu_j^c(A_{(3)}) &= 1 - \nu_j(A_{(3)}^c) = 1 - |(C_1 \cup C_4) \cap T_j| \\
 \nu_j^c(A_{(4)}) &= 1 - \nu_j(A_{(4)}^c) = 1 - |(C_1 \cup C_4 \cup C_3) \cap T_j| \\
 \nu_j^c(A_{(5)}) &= 1 - \nu_j(A_{(5)}^c) = 1 - |(C_1 \cup C_4 \cup C_3 \cup C_2) \cap T_j|
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \underline{p}_j &= \mathbb{C}_{\nu_j^c}^c(f) \\
 &= \sum_{i=1}^4 f(i) (\nu_j^c(A_{(i)}) - \nu_j^c(A_{(i+1)})) \\
 &= f_1 (\nu_j^c(A_{(1)}) - \nu_j^c(A_{(2)})) \\
 &\quad + f_4 (\nu_j^c(A_{(2)}) - \nu_j^c(A_{(3)})) \\
 &\quad + f_3 (\nu_j^c(A_{(3)}) - \nu_j^c(A_{(4)})) \\
 &\quad + f_2 (\nu_j^c(A_{(4)}) - \nu_j^c(A_{(5)})) \\
 &= f_1 |C_1 \cap T_j| + f_4 (|(C_1 \cup C_4) \cap T_j| - |C_1 \cap T_j|) \\
 &\quad + f_3 (|(C_1 \cup C_4 \cup C_3) \cap T_j| - |(C_1 \cup C_4) \cap T_j|) \\
 &\quad + f_2 (|(C_1 \cup C_4 \cup C_3 \cup C_2) \cap T_j| - |(C_1 \cup C_4 \cup C_3) \cap T_j|)
 \end{aligned}$$

**Ensure:**  $\underline{p}_j$

Afin d'être plus spécifique et d'aider le lecteur dans sa compréhension de la mise en pratique de l'algorithme NIBEM, un pseudo-code permettant de calculer l'expression (2.18) est proposé. Pour une schématisation graphique de l'algorithme itératif NIBEM dans la configuration d'un MM rectangulaire, le lecteur est invité à se référer à la Figure 2.5b).

**Algorithm 4** Proposition d'implémentation de l'algorithme NIBEM

---

Sinogramme :  $[p] = [p, p]$   
 Nombre de dexels :  $M$   
**Input :** Nombre de pixels à reconstruire :  $N$   
 Nombre d'itérations de reconstruction :  $ItRec$   
**Output :** IC reconstruits  $[\mathbf{f}]$

Initialisation :  $[\mathbf{f}^0] = [\underline{\mathbf{f}}^0, \overline{\mathbf{f}}^0]$  avec  $\underline{\mathbf{f}}^0 = \overline{\mathbf{f}}^0 = [1_N, 1_N]$ ,  $1_N$  étant la matrice unité dans  $\mathbb{R}^N$

**for**  $k = 0$  to  $ItRec$  **do**  
 Doublement de la résolution de  $[\mathbf{f}^k]$  par interpolation plus proche voisins :  
 $[\mathbf{f}_{2N}^k] = \text{upsample}([\mathbf{f}^k])$  ;  
 Erosion avec support carré 3x3 de la borne supérieure  $\overline{\mathbf{f}}_{2N}^k$  :  
 $\overline{\mathbf{f}}_{2N}^k = \text{erode}(\overline{\mathbf{f}}_{2N}^k)$  ;  
 Dilatation avec support carré 3x3 de la borne inférieure  $\underline{\mathbf{f}}_{2N}^k$  :  
 $\underline{\mathbf{f}}_{2N}^k = \text{dilate}(\underline{\mathbf{f}}_{2N}^k)$  ;  
 Projection et calcul d'erreur dans le domaine des projections :  
**for**  $j = 0$  to  $M$  **do**  
 $\overline{p}_j^k = \sum_{i=1}^{2N} R_{i,j} \overline{\mathbf{f}}_{i_{2N}}^k$  ;  
 $\underline{p}_j^k = \sum_{i=1}^{2N} R_{i,j} \underline{\mathbf{f}}_{i_{2N}}^k$  ;  
 Calcul de l'erreur  $[p_{er}]$  pour le pixel  $j$  dans le domaine des projections :  
 $\overline{p_{er}}_j^k = p / \overline{p}_j^k$  ;  
 $\underline{p_{er}}_j^k = p / \underline{p}_j^k$  ;  
**end for**  
 Rétroprojection  $[im_{er}]$  de l'erreur  $[p_{er}]$  :  
**for**  $i = 0$  to  $N$  **do**  
 $\overline{im_{er}}_i^k = \frac{1}{\sum_{j=1}^M R_{i,j}} \times \sum_{j=1}^M R_{i,j} \overline{p_{er}}_j^k$  ;  
 $\underline{im_{er}}_i^k = \frac{1}{\sum_{j=1}^M R_{i,j}} \times \sum_{j=1}^M R_{i,j} \underline{p_{er}}_j^k$  ;  
**end for**  
 Mise à jour et calcul de  $[\mathbf{f}^{k+1}]$  :  
 $\overline{\mathbf{f}}^{k+1} = \max(\overline{im_{er}}_i^k \times \underline{\mathbf{f}}^k; \underline{im_{er}}_i^k \times \overline{\mathbf{f}}^k)$  ;  
 $\underline{\mathbf{f}}^{k+1} = \min(\underline{im_{er}}_i^k \times \underline{\mathbf{f}}^k; \overline{im_{er}}_i^k \times \overline{\mathbf{f}}^k)$  ;  
**end for**

$[\mathbf{f}] = [\underline{\mathbf{f}}, \overline{\mathbf{f}}] = [\mathbf{f}^{ItRec}]$   
**return**  $[\mathbf{f}]$

---



## 2.4 Discussion

Dans cette section, nous avons proposé une nouvelle manière de traiter le problème de reconstruction tomographique jusque là relativement peu exploré (STRAUSS et al. 2009; LOQUIN et al. 2014). En effet, en s'intéressant au modèle d'interpolation utilisé pour modéliser le passage discret-continu habituellement choisi empiriquement, nous avons montré qu'une modélisation basée sur les capacités concaves du modèle d'interpolation permettait de construire un projecteur d'un nouveau genre. Ce dernier rend possible l'obtention de l'ensemble des projections qui auraient été calculées en considérant n'importe quel noyau dominé par la capacité considérée pour modéliser le passage discret-continu dans le domaine image. Le résultat le plus important concerne les propriétés des intervalles projetés. Il a en effet été montré que la largeur de ces derniers était fortement corrélée avec l'effet des variations statistiques des acquisitions sur l'image reconstruite. Nous avons ensuite proposé une modification de l'algorithme ML-EM permettant de propager cette information dans le domaine image et il a été montré sur des simulations analytiques, des simulations GATE et des acquisitions réelles que ces intervalles reconstruits ont des propriétés d'intervalles de confiance.

Ces travaux ouvrent des perspectives à différents niveaux. En premier lieu, des pistes d'amélioration. Par exemple, il serait intéressant de comparer les IC reconstruits par la méthode NI-BEM (KUCHARCZAK et al. 2018) à d'autres méthodes permettant de reconstruire des IC comme (BUVAT 2002), qui permet d'obtenir une estimation de la distribution statistique des données reconstruites en chaque pixel de l'image par rééchantillonnage *bootstrap*. Jusqu'à présent, de tels travaux n'ont, à notre connaissance, jamais été menés. Il serait également intéressant, pour une meilleure adaptation à la routine clinique, de réfléchir à une généralisation 3D de la reconstruction, en s'affranchissant de l'étape de *rebinning*, d'autant plus que la statistique des sinogrammes traités en mode  $2D_{1/2}$  ont des propriétés de bruit statistique qui peuvent être différentes des données 3D originales. Il semble également envisageable d'intégrer l'information sur les données tronquées en extrémité du FOV et la prendre en compte en utilisant également la logique intervalliste. Ces pistes n'ont pas encore été traitées durant la thèse et ces problématiques associées restent ouvertes.

L'algorithme proposé permet de répondre, par une approche nouvelle, au problème de reconstruction directe d'IC en reconstruction tomographique. Cependant, elle pose également de nouvelles questions. En effet, reconstruire des images sous forme d'intervalles n'est pas courant, d'autant plus lorsqu'aucune information sur la densité de distribution sous jacente n'est connue. Prenant en compte le fait que les travaux menés durant cette thèse ont pour but d'essayer de contribuer à une amélioration de la pratique clinique, deux principales problématiques se dégagent des résultats de ce chapitre.

- La première concerne la représentation des données et la question de savoir comment pré-

senter une image issue d'une reconstruction intervalliste de façon à ce qu'elle soit interprétable par le médecin nucléaire. Cette réflexion a mené à la contribution présentée dans le Chapitre 3.

- La seconde concerne l'utilité d'approches exploitant la variabilité statistique associée aux données reconstruites pour améliorer le diagnostic en médecine nucléaire. Une première étape dans l'introduction de ce genre d'approches en routine clinique a été franchie avec la contribution présentée dans le Chapitre 4 dans lequel la reconstruction d'IC permet de classer patients sains et patients atteints de démences neuro-dégénératives en conditions réelles sur des données TEP acquises en routine clinique.



# Sélection régularisée et problèmes inverses

---

## Sommaire

<b>3.1</b>	<b>Préambule . . . . .</b>	<b>87</b>
<b>3.2</b>	<b>La sélection régularisée en TEP . . . . .</b>	<b>93</b>
	<i>Article : Confidence interval constraint based regularization framework for PET quantization . . . . .</i>	<i>94</i>
	<i>Introduction . . . . .</i>	<i>94</i>
	<i>The constrained, regularized reconstruction framework . . . . .</i>	<i>95</i>
	<i>Experiments . . . . .</i>	<i>101</i>
	<i>Conclusion . . . . .</i>	<i>113</i>
<b>3.3</b>	<b>Application en super-résolution . . . . .</b>	<b>117</b>
	<i>Article : Regularized selection : a new paradigm for inverse based regularized image reconstruction techniques . . . . .</i>	<i>118</i>
	<i>Introduction . . . . .</i>	<i>118</i>
	<i>Interval-valued image processing techniques . . . . .</i>	<i>119</i>
	<i>Regularized selection for interval-valued images . . . . .</i>	<i>120</i>
	<i>Experiments . . . . .</i>	<i>122</i>
	<i>Conclusion . . . . .</i>	<i>124</i>
<b>3.4</b>	<b>Discussion . . . . .</b>	<b>126</b>

---

## 3.1 Préambule

Pour envisager l'intégration d'un algorithme comme Non-additive Interval-Based Expectation Maximization (NIBEM) sur une console dans un service de médecine nucléaire, nous devons poser la question de la visualisation des données reconstruites tant l'interprétation visuelle du médecin est indispensable. En effet, l'approche proposée dans le chapitre précédent a la spécificité de

fournir, si l'on considère une coupe donnée, non pas une image précise comme les algorithmes de reconstruction classiques mais une infinité d'images reconstruites comprises à l'intérieur de l'ensemble convexe défini par une borne inférieure et une borne supérieure. La référence à l'ensemble convexe reconstruit est souvent faite à travers l'expression "image intervalliste". Cette dernière est caractérisée par ses deux bornes reconstruites inférieure et supérieure.

Deux questions principales se posent face à cette problématique :

1. Quelle image précise est la plus représentative des intervalles : pour la visualisation mais également en termes quantitatifs. Qu'en serait-il des performances de cette image comparée à d'autres reconstructions issues de méthodes classiques de la littérature qui reconstruisent des images précises?
2. Comment proposer une approche de sélection de cette image en cohérence avec l'approche intervalliste et les attentes des médecins nucléaire et peut-on tirer parti de cette information pour optimiser le compromis biais-variance de l'image reconstruite?

### Quelle est l'image la plus représentative des intervalles ?

Dans le chapitre précédent, la problématique de visualisation des données intervallistes reconstruites n'a volontairement pas été approfondie car l'attention était focalisée sur la quantification d'erreur et la confiance associée aux intervalles reconstruits. Afin d'illustrer la qualité visuelle des reconstructions, nous avons utilisé l'image centrale  $f_{\text{center}}$  définie par :

$$f_{\text{center}} = \frac{f + \bar{f}}{2}. \quad (3.1)$$

Cette dernière correspond à l'image la plus proche au sens de la distance de Hausdorff de l'image intervalliste et a l'avantage d'être quasiment identique à la reconstruction classique produite par ML-EM. A notre connaissance, tous les travaux utilisant des approches intervallistes pour résoudre des problèmes inverses en traitement d'image utilisent l'image centrale pour l'évaluation visuelle et quantitative. Dans certaines applications, comme la super-résolution (GRABA, COMBY et STRAUSS 2017), l'aspect « quantification d'erreur » revêt un intérêt très secondaire. Dans ce cas, l'objectif est plutôt d'utiliser l'information estimée par rapport à l'incertitude associée aux données pour fournir une image précise de meilleure qualité que les approches concurrentes, elles mêmes précises. Malgré les résultats très prometteurs obtenus par ce genre d'approches, il nous a semblé que se limiter à l'utilisation de l'image centrale constituait une sous-exploitation de l'information contenue dans les intervalles reconstruits. Nous proposons dans ce chapitre une autre approche pour résoudre le problème de la représentation précise des images imprécises.

### Comment optimiser le compromis-biais variance ?

En parallèle, le choix de l'image précise à représenter se heurte à un problème classique de reconstruction, celui du compromis biais-variance. De part la nature mal-conditionnée du problème, le choix du nombre d'itérations de l'algorithme itératif de reconstruction utilisé n'est pas aisé si il doit être le seul paramètre permettant d'assurer le compromis entre le biais et la variance. La Figure 3.1, qui illustre le comportement du biais et de la variance en fonction du nombre d'itérations choisies, permet de rapidement comprendre l'objectif posé ici : réduire la variance spatiale en maintenant un biais le plus faible possible.

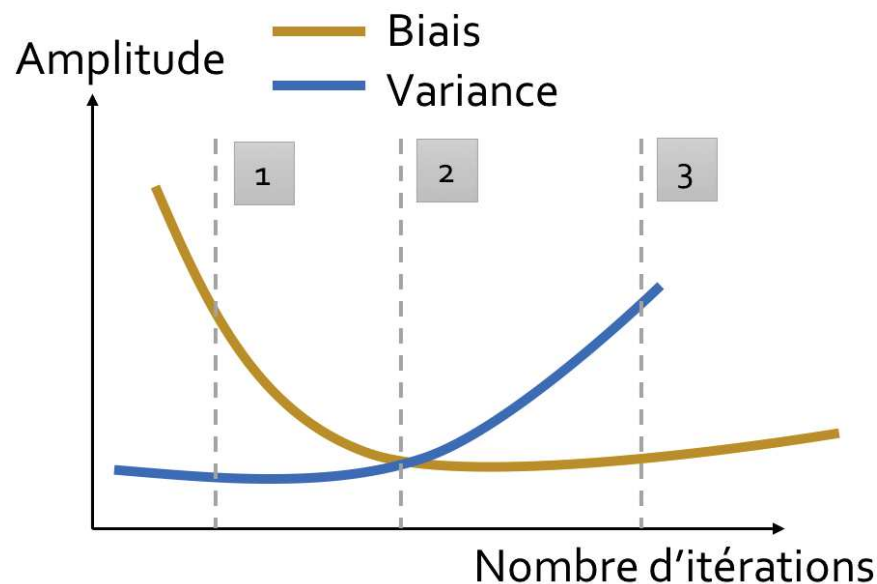


FIGURE 3.1 – Illustration du comportement du biais et de la variance en fonction du nombre d'itérations d'un algorithme itératif de reconstruction tomographique comme ML-EM.

La Figure 3.2 permet de visualiser le biais et la variance associée à l'image, avec les trois nombres d'itérations mis en avant sur la Figure 3.2, pour un exemple de reconstruction d'un fantôme de Shepp-Logan. Evidemment, la vérité terrain n'étant pas connue dans les conditions réelles, le meilleur compromis dans le choix de l'itération est très difficile car dépendant de nombreux paramètres déjà évoqués dans le Chapitre 1 et que nous évoquerons à nouveau par la suite.

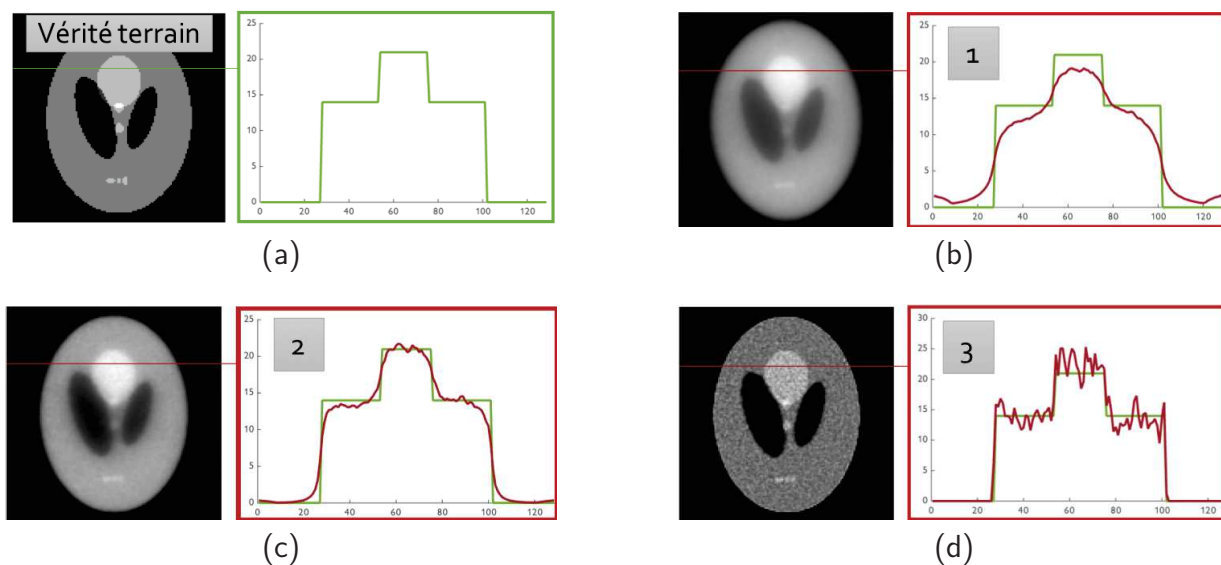


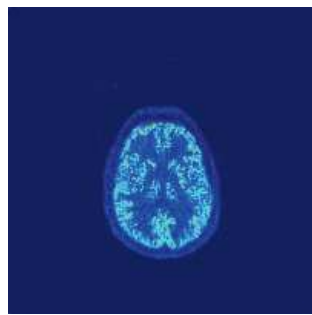
FIGURE 3.2 – Reconstructions d’une simulation d’un fantôme de Shepp-Logan pour différents nombres d’itérations de l’algorithme ML-EM.

Concernant la reconstruction par intervalles, la problématique est exactement la même, à savoir : « comment trouver une image précise qui permette de réaliser un compromis acceptable entre le biais et la variance ? ». Si l’on considère l’image médiane comme image représentative de la sortie de l’algorithme NIBEM, alors le problème de régularisation implicite et explicite (par post-filtrage passe-bas) qui se pose est identique à celui posé par les approches classiques telles que ML-EM.

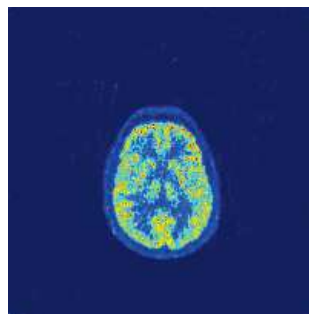
Pour forcer l’image solution à avoir une variance faible en conservant des niveaux de biais acceptable, ont été mises au point des méthodes de "régularisation". Nous les avons introduites dans la Section 1.3.4.2 du Chapitre 1. Nous ne rentrerons pas ici dans la formalisation mathématique du problème qui est également rappelé par la suite. Rappelons simplement qu’en pratique, les algorithmes itératifs utilisés en routine clinique utilisent des méthodes de régularisation peu sophistiquées. La reconstruction par un algorithme de type ML-EM est souvent régularisée par post-lissage, en utilisant un noyau Gaussien paramétré en fonction de la résolution spatiale du tomographe. Une autre manière simple de régulariser le problème de reconstruction est, comme nous l’avons illustré Figure 3.2, d’arrêter précocement les itérations.

Si l’on applique une régularisation implicite de la solution pour une reconstruction intervalle, cela implique que la confiance des intervalles soit faussée, c’est à dire largement sur-estimée si elle était considérée à 90%. Nous avons montré dans le Chapitre 2 que la largeur des intervalles dépendait du nombre d’itérations. De plus, il est connu que la régularisation implicite par arrêt précoce des itérations n’est pas optimale pour ce genre de problèmes.

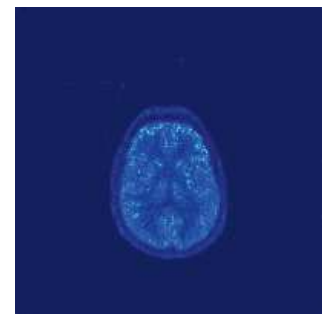
Malgré cela, à notre connaissance, toutes les méthodes intervallistes de résolution de problèmes inverses de la littérature ont été publiées en utilisant l'arrêt précoce des itérations pour assurer la régularisation. Dans l'état actuel des choses, les options qui permettent de visualiser une image précise issue des reconstructions intervallistes sont limitées à celles présentées en Figure 3.3.



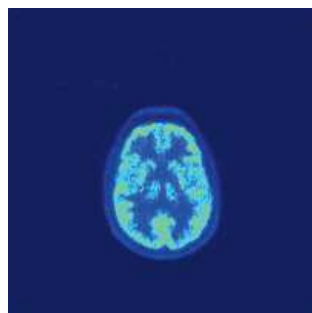
(a) Borne inf - 70 itérations



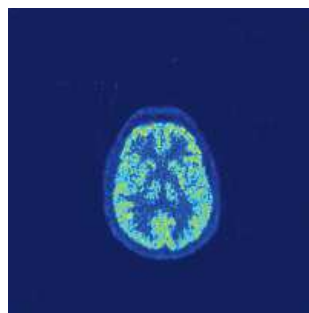
(b) Borne sup - 70 itérations



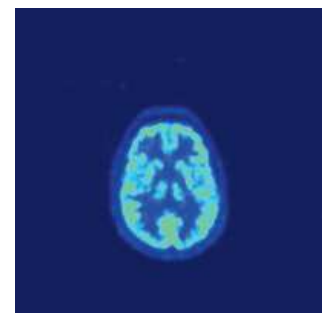
(c) Largeur des intervalles - 70 itérations



(d) Mediane arrêt précoce - 30 itérations



(e) Mediane à convergence - 70 itérations



(f) Mediane post-filtrée - 70 itérations

FIGURE 3.3 – Visualisation des données accessibles directement pour une coupe cérébrale reconstruite par NIBEM - acquisition en conditions de routine clinique sur un tomographe Siemens Biograph mCT Flow. La même échelle de couleur a été utilisée pour l'affichage de toutes les vignettes.

Comme expliqué plus tôt, ces approches n'exploitent que très peu l'information exprimée à travers les IC. Pour aller plus loin, il pourrait sembler intuitif de suivre la logique classique des algorithmes de reconstruction régularisés en essayant de minimiser un critère s'exprimant comme la somme d'un terme d'attache aux données et d'un terme de régularisation qui force la solution à garder une variance faible comme formalisé par (1.27). La pondération entre ces deux termes et donc le contrôle du niveau de régularisation de la solution se fait à l'aide d'un hyperparamètre d'optimisation  $\beta$ . La minimisation de cette somme pondérée par un algorithme d'optimisation se fait conjointement et dépend de façon drastique de cet hyperparamètre. Ce type d'approche



n'est pas compatible avec un algorithme comme NIBEM. En effet, régulariser les bornes ne veut pas nécessairement dire régulariser l'image sous-jacente. En effet, même avec des bornes "lisses", toutes les images incluses dans cet ensemble restent des images reconstruites possibles, et ces dernières ne répondent dans ce cas à aucun critère de régularité. De plus, régulariser les bornes est complètement contraire à la logique de la méthode de reconstruction NIBEM car elle ferait perdre leurs propriétés aux intervalles.

La contribution que nous proposons dans ce chapitre propose d'appréhender le problème de la régularisation tomographique d'une manière différente, à travers ce que l'on a appelé la "sélection régularisée". L'idée principale est de tirer parti de l'information supplémentaire accessible sous forme d'IC, afin de permettre une régularisation plus sûre et donc s'affranchir de certains problèmes tels que le choix du paramètre de pondération  $\beta$  ou le risque de sur-lissage.

Dans la prochaine section, le lecteur est invité à découvrir cette approche appliquée à la reconstruction TEP. Elle propose, dans un cadre assez général, de régulariser le problème de reconstruction intervalliste en sélectionnant la meilleure image intervalliste au sens de la Variation Totale (TV) qui respecte des conditions d'appartenance ou de proximité par rapport aux IC. Cette approche a l'avantage de facilement pouvoir s'appliquer sur n'importe quel problème de reconstruction faisant intervenir des intervalles de confiance. Nous proposons dans ce manuscrit d'illustrer les performances de cette approche dans un autre cadre de problème inverse qui est celui de la super-résolution. En effet, des travaux récents ont permis de proposer une approche de reconstruction intervalliste permettant, en considérant l'image centrale, d'obtenir des résultats surpassant les méthodes classiques de super-résolution multi-images. Il nous a donc semblé opportun de valider l'intérêt d'une telle approche de régularisation, permettant de proposer une alternative au choix de l'image centrale. Dans ce cadre, l'algorithme de reconstruction utilisé n'est pas NIBEM mais une extension de l'algorithme itératif de Schulz analogue à ART (GORDON, BENDER et HERMAN 1970).

## 3.2 La sélection régularisée en TEP

---

### CONFIDENCE INTERVAL CONSTRAINT BASED REGULARIZATION FRAMEWORK FOR PET QUANTIZATION

---

F. KUCHARCZAK, F. BEN BOUALLEGUE, O. STRAUSS, D. MARIANO-GOULART

#### ABSTRACT

In this paper, a new generic regularized reconstruction framework based on confidence interval constraints for tomographic reconstruction is presented. As opposed to usual state-of-the-art regularization methods that try to minimize a cost function expressed as the sum of a data-fitting term and a regularization term weighted by a scalar parameter, the proposed algorithm is a two-step process. The first step concentrates on finding a set of images that relies on direct estimation of confidence intervals for each reconstructed value. Then, the second step uses confidence intervals as a constraint to choose the most appropriate candidate according to a regularization criterion. Two different constraints are proposed in this paper. The first one has the main advantage of strictly ensuring that the regularized solution will respect the interval-valued data-fitting constraint, thus preventing over-smoothing of the solution while offering interesting properties in terms of spatial and statistical bias/variance trade-off. Another regularization proposition based on the design of a smoother constraint also with appealing properties is proposed as an alternative. The competitiveness of the proposed framework is illustrated in comparison to other regularization schemes using analytical and GATE-based simulation and real PET acquisition.

**Keywords** Image reconstruction · Positron emission tomography · Confidence intervals · Constrained regularization · Total variation.

## Introduction

In recent decades, Positron Emission Tomography (PET) has gained great interest in many medical fields (STRAUSS et CONTI 1991) due to its ability to provide semi-quantitative measures of the radiotracer uptake in a volume of interest. However, PET reconstruction is an ill-posed problem and thus, the most widespread iterative reconstruction algorithms (SIRT-based (GORDON, BENDER et HERMAN 1970; LAKSHMINARAYANAN et LENT 1979) and ML-EM-based (SHEPP et VARDI 1982; LANGE et CARSON 1984)) produce images with undesirable noise amplification and instability under data perturbations that increase with the number of iterations. As a consequence, such algorithms have to be regularized, i.e. the solution of the inverse problem has to be constrained to comply with some prior knowledge. Such regularization is usually performed either by early stopping (NEMIROVSKII 1986; FLEMMING 1990) or by post-processing procedures (DECKER, LEE et VERLYSEN 2009; KIM et al. 2013) like filtering or deconvolution. Bayesian reconstruction procedures like those based on maximum a posteriori (MAP) (HEBERT et LEAHY 1989; GREEN 1990; QI et LEAHY 2000) or penalized maximum-likelihood (PML) (FESSLER 1994; WANG et QI 2012) include a regularization term that fosters spatial smoothness in the estimated PET images.

In recent years, the prevalent use of  $\mathcal{L}_2$  norm based regularization has been questioned in image processing, leading to increasing interest in optimization-based reconstruction techniques using compress sensing approaches (RANI, DHOK et DESHMUKH 2018). The objective of these approaches is to recover sparse images by solving linear optimization problems involving the  $\mathcal{L}_1$  norm. These approaches were proven to be efficient in problems such as denoising (VOGEL et OMAN 1996; DONOHO, JOHNSTONE et JOHNSTONE 1993), image compression (DONOHO 2006), image restoration (CHAN, GOLUB et MULET 1999; COMBETTES et PESQUET 2004) and inverse problems like super-resolution (ALY et E.DUBOIS 2005; NG et al. 2007a; MARQUINA et OSHER 2008) and in CT (SIDKY et PAN 2008; SIDKY, JORGENSEN et PAN 2012). Since the radiotracer activity distribution in PET may in a first approximation be considered as a piecewise constant function, reconstructing sparse gradient-magnitude images seems completely relevant. This strategy has been proposed to reconstruct sparse gradient-magnitude images in PET (WANG et al. 2014; BURGER et al. 2014). Recent work focusing on edge-preserving regularization via smooth non-quadratic penalties have also been presented using patch-based PML approaches (WANG et QI 2012) or trust optimization transfer algorithms (WANG et QI 2015). A common problem currently faced by most of these approaches is that a regularization hyper-parameter is needed to balance data fidelity and regularization criterion. It makes the trade-off between the two conflicting objectives dependent on the hyper-parameter involved in this combination (KUCHARCZAK et al. 2017).

We propose an innovative approach based on a two-step process to solve this trade-off problem. First, we define a convex set  $\mathbf{D}$  of images complying with the data fidelity criterion and then we seek in  $\mathbf{D}$  for the image that best fulfills a chosen regularization criterion. Such an approach has recently been proposed to achieve super-resolution reconstruction (KUCHARCZAK et al. 2017), JPEG deblocking (BREDIES et HOLLER 2012; BREDIES et HOLLER 2015), CT reconstruction (SIDKY

et PAN 2008) and Total Variation (TV) optimization-based reconstruction in PET (ZHANG et al. 2016). However, within this approach, one of the main challenges concerns the definition of a meaningful convex set  $\mathbf{D}$  to be used as a data fidelity constraint for regularization. Recent works has been carried out in the open field of statistical variability estimation of PET reconstructed data. In (STRAUSS et al. 2009; KUCHARCZAK et al. 2018), authors proposed extensions of both SIRT and ML-EM algorithms that reconstruct voxel-wise stable confidence intervals (CI) instead of scalar values. Here, we propose  $\mathbf{D}$  to be these meaningful, reliable and stable CI. The generic reconstruction we propose consists in selecting the image that best minimizes a chosen regularization criterion under the constraint of  $\mathbf{D}$ . In this paper, the choice was made to use the widely known TV regularization criteria.

In this paper, we first briefly recall the fundamentals of CI reconstruction in PET, then present the TV constrained regularized step. Next, the full methodology of the reconstruction procedure is summarized. Finally, the competitiveness of the presented algorithm is discussed in terms of the bias/variance trade-off in both spatial and statistical terms using analytic and GATE (JAN et al. 2004) simulation and real PET acquisition of phantom and clinical data. Finally, the conclusions and perspectives are discussed.

## The constrained, regularized reconstruction framework

In this paper, we propose a new reconstruction framework based on CI constrained TV regularization. The novelty of this approach resides in the fact that the regularized reconstruction technique deals with inverse problem resolution in two steps. Instead of trying to balance a data-fitting term and a regularization term in the same reconstruction process, we instead propose to first focus on reconstructing a convex set of admissible solutions that ensure the data fidelity and then, in a second step, to select the most appropriate image according to a regularization criterion under the constraint established in step one.

### First step - data-fitting constraint reconstruction

In PET, the problem of assessing the uncertainty associated with the reconstructed activity distribution has been addressed using numerous approaches. However, none of them explicitly presented algorithms for direct estimation of CI until (KUCHARCZAK et al. 2018). The NIBEM (resp. NIBART) algorithm, presented in (KUCHARCZAK et al. 2018) (resp. (STRAUSS et al. 2009)) is an extension of the widely known ML-EM (resp. SIRT) algorithm. Its distinctive characteristic is, for each pixel, to reconstruct intervals with appealing properties instead of scalar values. This section presents a brief overview of the founding principles of this algorithm.

### Discrete-to-continuous interplay

Reconstructing a tomographic image involves inverting a model that describes the projection of the studied distribution onto a finite set of projection bins.

As this projection model is assumed to be linear, it can be computed using a system matrix  $R$ , also called a Radon matrix, whose  $(i, j)^{th}$  element stands for *the probability* of a photon emitted in the  $i^{th}$  pixel to reach the  $j^{th}$  detector. Considering this model, the projection operator  $\mathcal{P}$  and its dual operator, the back-projection operator  $\mathcal{B}$ , can be defined by :

$$\mathcal{P}(f)_j = \sum_{i=1}^N R_{i,j} f_i, \quad (3.2)$$

$$\mathcal{B}(p)_i = \sum_{j=1}^M R_{i,j} p_j, \quad (3.3)$$

with  $f \in \mathbb{R}^N$  being the image to reconstruct and  $p \in \mathbb{R}^M$  the measurement vector.

Although the projection model usually requires the activity distribution to be continuous, the activity image  $f$  is reconstructed on a discrete grid whose sampling is arbitrarily set according to the resolution of the PET device. Thus, the reconstruction makes intensive use of kernel-based interpolation to ensure this discrete-to-continuous interplay. Modeling the interplay between the discrete reconstruction space and the underlying continuous space, where the problem can be formulated, impacts the resulting projected values. In (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009), the authors propose to reduce the impact of arbitrarily choosing a kernel by switching to a method that computes all projections that could have been obtained by using all possible interpolation kernels having a bounded support. By construction, all of these kernels form a continuous convex set (i.e. if two kernels belong to the set, any linear combination of those belongs to the set). Let  $\mathcal{K}$  be this set, then the interval-valued projection operator they propose can be expressed as :  $[p_j] = [\min_{\kappa \in \mathcal{K}} (\mathcal{P}_\kappa(f)_j); \max_{\kappa \in \mathcal{K}} (\mathcal{P}_\kappa(f)_j)]$ , with  $\mathcal{P}_\kappa$  being the projection operator based on the interpolation kernel  $\kappa$ . The appealing property of this framework is that, since the spread of the resulting intervals reflects the range of possible projections, it is thus linked to local variations in the projections. As pointed out in (LOQUIN, STRAUSS et CROUZET 2010), poor consensus on the projected values, i.e. a wide interval spread, is a marker of the effect of noise on the projections. Using the concave capacities theory (DENNEBERG 1994), it is possible to build an interval-valued projection operator  $\overline{\mathcal{P}}$  that pools all projectors that would have been obtained by using all possible four-neighbor based interpolations that could ensure the discrete-to-continuous interplay. The theoretical justifications for  $\overline{\mathcal{P}}$  are presented in (RICO, STRAUSS et MARIANO-GOULART 2009). Practical details about the implementation of  $\overline{\mathcal{P}}$  and information on how it can be used for tomographic reconstruction can be found in (KUCHARCZAK et al. 2018), where a graphical illustration

(Fig. 4 of (KUCHARCZAK et al. 2018)) and the corresponding pseudo-code (Procedure 1 of (KUCHARCZAK et al. 2018)) to compute the upper projection of a four-pixel image is presented. With this example, computation of the lower bound is straightforward. Using the so-defined interval-valued projector  $\overline{\mathcal{P}}$ , it has been shown in (STRAUSS et al. 2009; KUCHARCZAK et al. 2018) that SIRT and ML-EM algorithms can be extended to produce interval-valued reconstructions.

### Interval arithmetic

As the SIRT and ML-EM reconstruction algorithms require vector element-wise arithmetical operations and since the operator  $\mathcal{P}$  is replaced by its imprecise extension  $\overline{\mathcal{P}}$ , the SIRT and ML-EM interval-based extensions require interval-valued arithmetical operations to be performed. Let us consider  $[a] = [\underline{a}, \overline{a}]$  a real-valued interval whose lower bound is  $\underline{a}$  and upper bound is  $\overline{a}$ . Using real intervals, Minkowski  $\odot$  and dual Minkowski  $\boxtimes$  arithmetical operators are necessary (with  $\cdot \in \{+, -, \times, /\}$ ). They are defined, with  $[a]$  and  $[b]$  being two real intervals, as :

$$[a] \ominus [b] = [\underline{a} - \overline{b}, \overline{a} - \underline{b}], \quad (3.4)$$

$$[a] \boxplus [b] = [\underline{a} + \overline{b}, \overline{a} + \underline{b}], \quad (3.5)$$

and with  $[a]$  and  $[b]$  being two real positive intervals, as :

$$[a] \oslash [b] = [\underline{a}/\overline{b}, \overline{a}/\underline{b}], \quad (3.6)$$

$$[a] \boxtimes [b] = [\underline{a} \times \overline{b}, \overline{a} \times \underline{b}], \quad (3.7)$$

Note also that for any  $\lambda \in \mathbf{R}^+$ ,  $\lambda \times [a] = [\lambda \times \underline{a}, \lambda \times \overline{a}]$ . The interval-based arithmetical formalism is not in the scope of this paper but more details can be found in (STRAUSS et al. 2009; KUCHARCZAK et al. 2018).

### CI reconstruction

NIBART (STRAUSS et al. 2009) and NIBEM (KUCHARCZAK et al. 2018) algorithms can be seen as straightforward interval-based extensions of ML-EM and ART algorithms. As their precise version, these algorithms are iterative. With  $k$  being the current iteration and  $[\mathbf{f}^k]$  the reconstructed interval-based image at iteration  $k$ , both NIBART and NIBEM iterative schemes are defined as :

$$\text{NIBART} : [\mathbf{f}^{k+1}] = \lambda \mathcal{B}^* \left( [p] \ominus \overline{\mathcal{P}}([\mathbf{f}^k]) \right) \boxplus [\mathbf{f}^k], \quad (3.8)$$

$$\text{NIBEM} : [\mathbf{f}^{k+1}] = \mathcal{B}^* \left( [p] \circlearrowleft \overline{\mathcal{P}}([\mathbf{f}^k]) \right) \boxtimes [\mathbf{f}^k], \quad (3.9)$$

with  $[p] = [p, p]$  being the measurement vector,  $\lambda \in [0, 1]$  a relaxation parameter and  $\mathcal{B}^*$  the normalized version of the back-projection operator defined in Eq. (3.3). In first step of Fig. 3.4, NIBEM reconstruction is schematically decomposed to facilitate the understanding of Eq. (3.9).

In (KUCHARCZAK et al. 2018), it has been highlighted that the reconstructed intervals  $[\mathbf{f}]$  reflect statistical variability of the reconstructed values and can be considered as reliable CI, with the confidence value of these intervals being around 90%. It has also been shown in (KUCHARCZAK et al. 2018) that the estimated CI can be considered as stable and independent of the reconstructed value and the noise level. We propose here to consider the convex set  $[\mathbf{f}]$  as a data-fitting constraint to perform TV regularization and prevent over-smoothing of the solution.

## Second step - regularized selection

The data fidelity constraint used in the proposed framework is the interval-valued image  $[\mathbf{f}]$  reconstructed in the first step.  $[\mathbf{f}]$  represents the convex-set of admissible images within which the function that best fits a regularization criterion  $\epsilon_2$  is constrained. With  $\mathbf{f}$  denoting the regularized image, the constrained optimization problem to solve can be formulated as the follows :

$$\min_{\mathbf{f} \in \mathbb{R}^N} \epsilon_2(\mathbf{f}) + g_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f}). \quad (3.10)$$

with  $\epsilon_2$  being a convex regularization criterion and  $g$  being the data fitting constraint relative to the interval-valued image  $[\mathbf{f}]$  reconstructed in the first step. For computability purposes,  $\epsilon_2$  and  $g$  are assumed to be proper, convex and lower-semi-continuous (l.s.c) functions.

The convex optimization problem expressed in Eq. (3.10) involving a sum of two convex functions is common, and numerous convex optimization algorithms have been presented in the literature (COMBETTES et al. 2014). Here, we use the primal-dual Chambolle Pock algorithm (CHAMBOLLE et POCK 2010) that was already used for CT convex optimization-based reconstruction (SIDKY, JORGENSEN et PAN 2012).

The proximal formulation of the primal-dual Chambolle-Pock algorithm can be written, to solve

Eq. (3.10), as :

$$\begin{cases} v^{(k+1)} = \text{prox}_{\nu\epsilon_2^*}(v^{(k)} + \nu w^{(k)}) \\ \mathbf{f}^{(k+1)} = \text{prox}_{\mu g}(\mathbf{f}^{(k)} - \mu v^{(k+1)}) \\ w^{(k+1)} = \mathbf{f}^{(k+1)} + \theta(\mathbf{f}^{(k+1)} - \mathbf{f}^{(k)}), \end{cases} \quad (3.11)$$

with  $\text{prox}_F(\mathbf{X}) = \underset{\mathbf{Y}}{\text{argmin}} (F(\mathbf{Y}) + \frac{1}{2}|\mathbf{X} - \mathbf{Y}|_2^2)$ ,  $||_2$  being the  $\mathcal{L}_2$  norm,  $\mu$ ,  $\nu$  and  $\theta$  being real numbers.

Within this formulation, the sufficient condition for the Chambolle-Pock algorithm to converge is  $\nu\mu < 1$ . Setting  $\nu = 1$  and  $\mu = 1/2$  fulfills this condition. Note that  $\theta$  is set at 1, like in the third section of (CHAMBOLLE et POCK 2010), and that it is possible to compute the proximal of the convex conjugate  $F^*$  of  $F$  with the relation  $\text{prox}_{F^*}(\mathbf{f}) = \mathbf{f} - \text{prox}_F(\mathbf{f})$  for  $\mathbf{f} \in \mathbb{R}^N$ .

### Choice of regularization criterion

The new regularization scheme presented in this paper has various advantages : the CI constraint prevents from over-smoothing and the reconstruction scheme is generic in terms of the regularization function to use (with the only limit being to find an algorithm to solve Eq. (3.10) with the chosen  $\epsilon_2$ ).

As opposed to the widely used Tikhonov-like regularization functions, TV functions better preserve sharp edges and object boundaries that are usually the most important features to recover. Indeed, as the radiotracer activity distribution could be well-grounded considered as a piece-wise constant function, reconstructing sparse gradient-magnitude images seems to be completely relevant. In this paper, the usual discrete TV presented first in (RUDIN, OSHER et FATEMI 1992) was chosen as regularization function  $\epsilon_2$ , which is defined as the  $\mathcal{L}_1$  norm of the discrete gradient of image  $\mathbf{f}$ . Note that quadratic or more complex convex penalties would also perfectly fit within the proposed approach.

Considering this choice, Eq. (3.10) becomes :

$$\min_{\mathbf{f} \in \mathbb{R}^N} TV(\mathbf{f}) + g_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f}), \quad (3.12)$$



### Choice of the interval inclusion constraint

In Eq. (3.12), it is mandatory to formulate the data-fitting constraint in terms of the attachment function. In this paper, we propose two different choices for function  $g$ . As the density probability of the true distribution within the intervals is unknown, according to the Laplace principle, it is more judicious to consider the values within the CI as equally likely. The most intuitive approach is to constrain the TV regularized solution to be strictly included within the intervals  $[\mathbf{f}]$ . In the following, this constraint will be denoted "Hard Constraint" (HC). The second data-fitting constraint proposes to take into account the fact that the reconstructed intervals  $[\mathbf{f}]$  are not 100% intervals and to authorize the solution to go beyond the CI. We propose to quadratically penalize the solution in this case. In the following, this constraint will be denoted "Soft Constraint" (SC).

The HC constraint can be expressed using the convex indicator function  $i_{[\mathbf{f}]}$  defined as :

$$g_{[\mathbf{f}]}^{\text{HC}}(\mathbf{f}) = i_{[\mathbf{f}]} : \mathbf{f} \mapsto i_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f}) = \begin{cases} 0 & \text{if } \mathbf{f} \in [\mathbf{f}], \\ +\infty & \text{if } \mathbf{f} \notin [\mathbf{f}]. \end{cases} \quad (3.13)$$

$g_{[\mathbf{f}]}^{\text{HC}}$  imposes the regularized solution (i.e. the function that minimizes the TV in Eq. (3.12)) to strictly remain within the reconstructed interval-valued image  $[\mathbf{f}]$ .

To take into account the fact that the reconstructed intervals  $[\mathbf{f}]$  are not 100% intervals, the proposed SC constraint allows the solution to go beyond the intervals. However, to ensure sufficient data-fitting, the SC constraint  $g_{[\mathbf{f}]}^{\text{SC}}$  was defined as the squared Euclidean distance to the convex set  $[\mathbf{f}]$  :

$$g_{[\mathbf{f}]}^{\text{SC}}(\mathbf{f}) = \frac{1}{2}(d_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f}))^2, \quad (3.14)$$

with the Euclidean distance  $d_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f})$  of  $\mathbf{f}$  to the convex set  $[\mathbf{f}]$  being defined as  $d_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f}) = \inf_{y \in [\mathbf{f}]} \|\mathbf{f} - y\|_2$ . Considering the data-fitting constraint defined in Eq. (3.14) for solving Eq. (3.12), the regularized solution  $\mathbf{f}$  is free to vary inside the intervals. It is however quadratically penalized when going beyond the convex set  $[\mathbf{f}]$  (the more the solution is far from  $[\mathbf{f}]$ , the more it is penalized).

The constrained TV reconstruction framework of Eq. (3.12) requires computation of the proximal operators of the discrete TV, HC and SC functions.  $\text{prox}_{\text{TV}}$  is easily computed using Chambolle-Pock like algorithms (CHAMBOLLE et POCK 2010). The TV reconstruction framework of Eq. (3.12) also requires the computation of  $\text{prox}_{g_{[\mathbf{f}]}^{\text{HC}}}$  for HC or  $\text{prox}_{g_{[\mathbf{f}]}^{\text{SC}}}$  for SC.

From Chapter 10 of (BAUSCHKE et al. 2011), the proximity operator  $\text{prox}_{g_{[\mathbf{f}]}}^{\text{HC}}$  of the convex indicator function  $g_{[\mathbf{f}]}^{\text{HC}}$  onto the closed and convex set  $[\mathbf{f}]$  is the projection operator  $P_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f})$  onto  $[\mathbf{f}]$  with  $[\mathbf{f}]$  being a nonempty subset of  $\mathbb{R}^N$ .  $P_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f})$  is defined as the only point verifying  $d_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f}) = \|\mathbf{f} - \mathbf{P}_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f})\|_2$ . The proximity operator of the squared distance to a convex set is also defined in (BAUSCHKE et al. 2011).

Thus, the expression of both  $\text{prox}_{g_{[\mathbf{f}]}^{\text{HC}}}$  and  $\text{prox}_{g_{[\mathbf{f}]}^{\text{SC}}}$  proximal operators are :

$$\begin{aligned}\text{prox}_{g_{[\mathbf{f}]}^{\text{HC}}} &= P_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f}), \\ \text{prox}_{g_{[\mathbf{f}]}^{\text{SC}}} &= \frac{1}{2}(\mathbf{f} + P_{[\mathbf{f}]}(\mathbf{f})).\end{aligned}\tag{3.15}$$

Note that the 3D formulation of the proposed TV constrained reconstruction framework is rather straightforward for both CI reconstruction and TV constrained regularized selection.

### Proposed reconstruction framework

This section presents how to practically reconstruct an image within the Regularized-Selection (RS) framework. The output of Algorithm 5 is the image  $\mathbf{f}$  obtained after regularizing the NIBEM (rsp. NIBART) algorithm with the RS procedure for both HC and SC constraints.

Algorithm 1 is composed of two successive iterative steps, each one is controlled by an iteration number. The first step is the CI reconstruction step. As the process is not regularized, an iteration number  $ItRec$  needs to be set to stop the iterative process. In practice,  $ItRec$  is chosen according to the value specified by the manufacturer for each corresponding usual algorithm (ie. ML-EM or SIRT). The second step is the TV constrained regularization step. For this step, there are two cases. When HC constraint is considered, the Chambolle-Pock minimization algorithm is run until convergence. In this case, the step is considered as regularization hyper-parameter free in the sense that no parameter is needed to set the balance between data-fitting and regularization level. In the second case, when considering the SC constraint, an iteration number  $ItReg$  has to be set to control the regularization level of solution  $\mathbf{f}$ . The more iterations are performed, the more  $\mathbf{f}$  is regularized. As this step is computationally inexpensive, one could imagine letting the physician decide which iteration corresponds to the desired regularization level.

In the following, NIBEM reconstruction using an HC constraint for RS will be denoted HRS-NIBEM. When instead using the SC constraint, the algorithm will be denoted SRS-NIBEM. For the experiments, the  $\text{prox}_{TV}$  implementation proposed in (BARBERO et SRA 2011 ; « Modular proximal optimization for multidimensional total-variation regularization ») was used.

**Algorithm 5** CI constrained TV regularizationAcquisition data :  $[p] = [p, p]$ **Input :** Reconstruction iteration number :  $ItRec$ Regularization iteration number :  $ItReg$ **Output :** Regularized reconstructed image  $\mathbf{f}$ 

FIRST STEP : CI constraint reconstruction

Initialization :  $[\mathbf{f}^0] = [1_N, 1_N]$ ,  $1_N$  being the ones matrix in  $\mathbb{R}^N$ **for**  $k = 0$  to  $ItRec$  **do****if** (MLEM) **then**

$$[\mathbf{f}^{k+1}] = \mathcal{B}^* \left( [p] \oslash \overline{\mathcal{P}}([\mathbf{f}^k]) \right) \boxtimes [\mathbf{f}^k]$$

**else if** (SIRT) **then**

$$[\mathbf{f}^{k+1}] = [\mathbf{f}^k] \boxplus \lambda \mathcal{B}^* \left( [p] \ominus \overline{\mathcal{P}}([\mathbf{f}^k]) \right)$$

**end if****end for**

$$[\mathbf{f}] = [\underline{\mathbf{f}}, \overline{\mathbf{f}}] = [\mathbf{f}^{ItRec}]$$

SECOND STEP : TV constrained RS

Initialization :  $v^0 = 0_N$ ,  $n^0 = \mathbf{f}_{\text{center}}$ ,  $w^0 = \mathbf{f}_{\text{center}}$ , with  $0_N$  being the zero matrix in  $\mathbb{R}^N$  and

$$\mathbf{f}_{\text{center}} = \frac{1}{2}(\underline{\mathbf{f}} + \overline{\mathbf{f}})$$

**for**  $i = 0$  to  $ItReg$  **do**

$$v^{i+1} = v^i + w^i - \text{prox}_{TV}(v^i + w^i)$$

**if** (HC) **then**

$$n^{i+1} = \max\left(\min\left(n^i - \frac{1}{2}v^{i+1}, \overline{\mathbf{f}}\right), \underline{\mathbf{f}}\right)$$

**else if** (SC) **then**

$$n^{i+1} = \frac{1}{2}\left(n^i - \frac{1}{2}v^{i+1} + \max\left(\min\left(n^i - \frac{1}{2}v^{i+1}, \overline{\mathbf{f}}\right), \underline{\mathbf{f}}\right)\right)$$

**end if**

$$w^{i+1} = 2.n^{i+1} - n^i$$

**end for**

$$\mathbf{f} = n^{ItReg}$$

**return**  $\mathbf{f}$

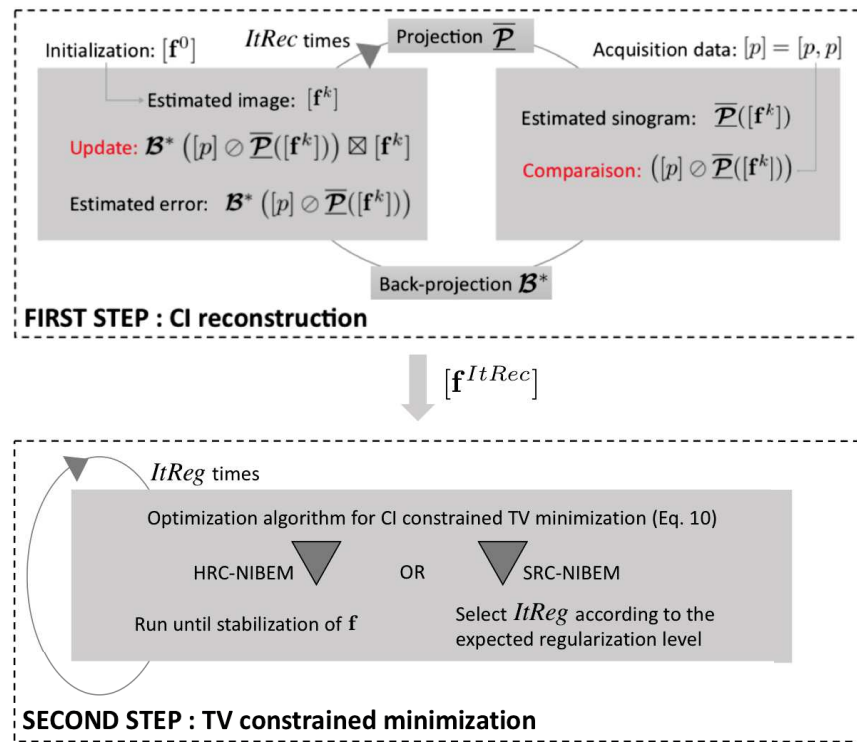


FIGURE 3.4 – Graphical illustration of HRS-NIBEM and SRS-NIBEM reconstruction algorithms

## Experiments

Experiments were carried out to validate the proposed regularization scheme and to quantitatively compare the proposed method with usual ML-EM early-stop, Gaussian post-smoothing and MAP-EM-OSL reconstruction using quadratic (GREEN 1990) and TV (PANIN, G.L. et G.T. 1999) priors. Quantitative results were also compared to a recent patch-based reconstruction method (WANG et QI 2012). The first experiment aimed to investigate the behavior of the proposed regularized reconstruction scheme in terms of the spatial bias/variance trade-off. In the second experiment, the sensitivity to partial volume effect of the proposed methods is addressed.

### Spatial bias/variance trade-off

For this experiment, we investigated the behavior of the proposed CI based constrained TV regularization in terms of spatial bias and variance. In the first experiment of this section, we compared the Contrast Recovery Coefficient (CRC) as a function of the regularization weighting parameters of the proposed reconstruction scheme to other regularization methods. As the spatial bias/variance trade-off is difficult to evaluate, we propose to use the spatial bias and variance estimation of HRS-NIBEM reconstructions as a reference since this method does not require pa-

rameters to set the regularization level (the only parameter ( $ItRec$ ) to select is chosen in accordance with the value specified by the manufacturer for ML-EM). First, we found the parameter for usual regularization methods to reach the same variance level as the reference one and compared the corresponding bias. Then we compared, for all tested methods, the best bias level obtained and the corresponding variance level.

### Experimental setup

For this experiment, two different phantoms were simulated : an analytical Jaszczak phantom simulation and a more realistic Hoffman phantom acquisition using (JAN et al. 2004). A physical Jaszczak phantom acquisition was also performed in clinical routine conditions to validate the experiments using real data.

The Jaszczak-like phantom consisted of a 2D uniform disk of 160 mm diameter including six hot regions with diameters of 9.5, 11.1, 12.7, 15.9, 19.1 and 25.4 mm. The hot region concentration was 4 times greater than the background concentration (Fig.3.5a). The Jaszczak-like phantom was digitalized into a 128x128 image with 1.563 mm pixel size. The sinogram was simulated with 128 linearly sampled detector bins and 128 angular views evenly spaced over  $180^\circ$ . The projection matrix was computed using a rectangular measurement model, implemented as described in (FESSLER 1995). Photon attenuation and scatter were not simulated. Two different count levels were simulated using a Poisson random generator ( $100k$  and  $1M$  expected events in the projection data).

2D PET data for the Hoffman phantom were simulated using a realistic GATE (JAN et al. 2004) model of the Siemens Biograph PET scanner. Only one slice of the phantom (Fig.3.5b) was considered for this experiment and only coincidences located within that cross-section were recorded. Two different count levels were simulated ( $1M$  and  $3M$  counts). Acquisitions were corrected for attenuation, normalization, scatter and random.

The real Jaszczak phantom acquisition was performed using a Siemens Biograph mCT20Flow.  $^{18}F$ FDG was injected in the phantom in order to obtain a 4 :1 concentration ratio between the hot spheres and the background. In this experiment, only the four biggest spheres of the Jaszczak were used. Acquisitions were corrected for attenuation, normalization, scatter and random. 2D reconstructions were performed after FORE rebinning (M. DEFRISE et al. 1997) of the 3D data. In the following experiments, we considered the transaxial slice that includes the centers of the hot spheres.

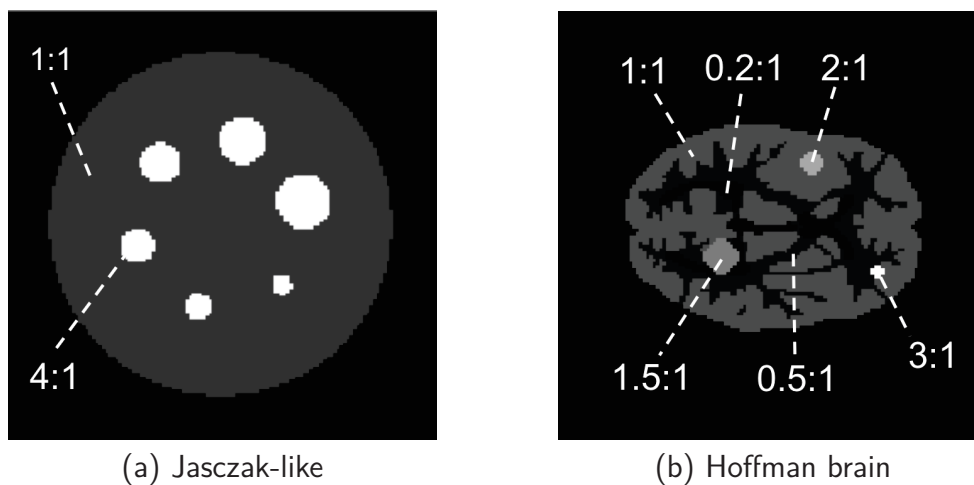


FIGURE 3.5 – Simulated phantoms and activity ratios

### Data analysis

In order to quantitatively compare the performance of the proposed method with other usual regularization methods, we propose here to compare the mean tumor Contrast Recovery Coefficient (CRC) versus the Standard Deviation (SD) of a background region with uniform expected activity values. For the Jaszczak phantom, we compared the mean (CRC) in the hot spheres (4 :1 ratio) versus a square patch of background (1 :1 ratio) located at the center of the image. For the Hoffman phantom, we investigated the mean CRC in the bigger tumor (1.5 :1 ratio) versus the gray matter (1 :1 ratio) region considered as background. For real data, we used the same methodology as for Jaszczak phantom. Inspired by (WANG et QI 2012), the CRC, for the regularized reconstructed image was computed as :

$$CRC = \frac{|A_{tumor} - A_{background}|_1}{CR_0 \times A_{background}}, \quad (3.16)$$

with  $CR_0$  being the normalization ratio between the expected tumor and the background activity (3 for simulated Jaszczak phantom and real acquisition, 0.5 for the Hoffman experiment),  $A_{tumor}$  the mean activity value in the Region Of Interest (ROI) *tumor*, and  $A_{background}$  the mean activity value in the background.

Plots in Fig. 3.6 show the CRC versus the SD of the background when varying the regularization weighting parameter of the corresponding method. For early-stop, the number of iterations of the ML-EM reconstruction was used as a regularization weighting parameter. For Gaussian post-smoothing, the regularization weighting was performed by varying the SD  $\sigma$  of the filtering Gaussian kernel. For MAP-EM-OSL and patch-based edge-preserving reconstructions, the regula-

rization weighting parameter is denoted  $\beta$ . For the proposed methods, HRS-NIBEM is considered regularization hyper-parameter free as RS is run until convergence. For SRS-NIBEM, the regularization level is set by the the number of RS iterations.

To obtain these curves, we computed one noisy simulation and two noise levels for each simulated phantom (100k and 1M in Fig. 3.6c and Fig. 3.6d for the Jaszczak phantom and 1M and 3M in Fig. 3.6a and Fig. 3.6b for the Hoffman phantom). Fig. 3.6e presents a comparison for real data acquisitions.

The behavior of the proposed method with respect to the bias/variance tradeoff is highlighted by comparing the values of normalized mean absolute error (NMAE) and normalized mean variance (NMV) for the different regularization methods. NMAE and NMV are respectively defined, for ROI R of  $N$  pixels, by :

$$\begin{aligned} \text{NMAE}_R &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|f_i - f^{true}|}{f^{true}}, \\ \text{NMV}_R &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(f_i - f^{mean})^2}{f^{true}}, \end{aligned} \quad (3.17)$$

with  $f^{true}$  being the ground truth value in uniform ROI R,  $f^{mean}$  being the mean reconstructed value in uniform ROI R and  $f_i$  the reconstructed value of the  $i^{th}$  pixel in uniform ROI R.

Considering two different ROIs representing tumors and gray matter in realistic GATE simulations of 3M counts of the Hoffman phantom (Fig. 3.5b), we tried to recover the regularization parameters of the usual methods and SRS-NIBEM that allow reconstruction of the images with the same NMV as the HRS-NIBEM reference one. Results are presented in Table 3.1.

## Results

For each phantom and each noise level, Fig. 3.6 presents quantitative comparisons of the mean tumor CRC versus the SD of background noise as a function of the regularization weighting parameter for each tested reconstruction algorithm. The performance of RS-NIBEM regularization techniques are appealing. Indeed, for each of the simulations (Fig. 3.6a,3.6b,3.6c,3.6d) and real acquisitions (Fig. 3.6e), the CRC at any given background SD level is higher than the one obtained with usual regularization methods. For the HRC-NIBEM reconstructions, which do not make use of an hyper-parameter to set the balance between data-fitting and the regularization level, the CRC is higher than the other usual regularization schemes for the same background SD (except for Hoffman 1M, where HRS-NIBEM CRC is slightly lower than MAP-EM TV and the patch-based edge-preserving method (WANG et QI 2012)), thus highlighting the competitiveness of this method. The SRS-NIBEM reconstruction is likely to be more robust than usual regularization schemes, and

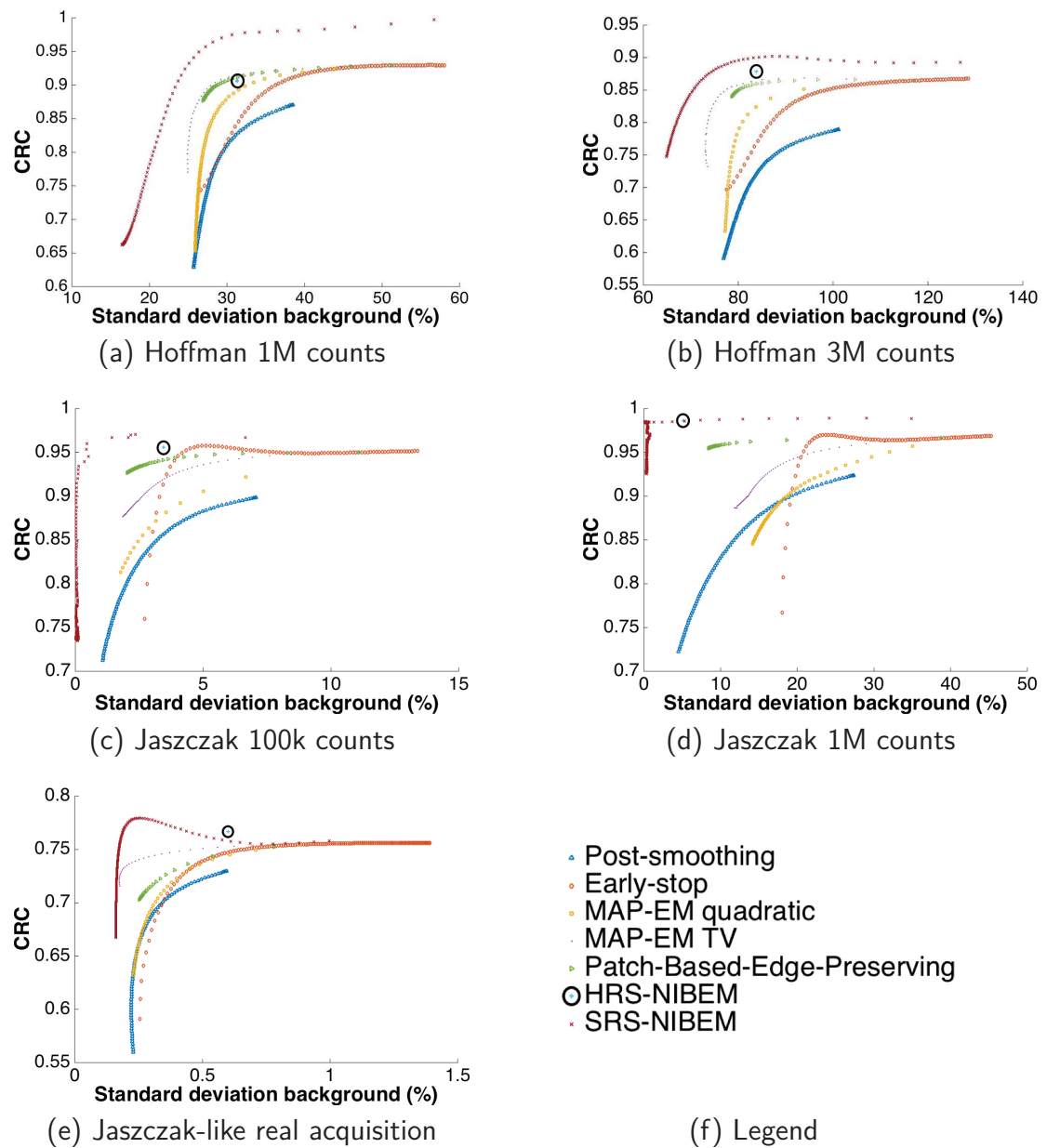


FIGURE 3.6 – Contrast recovery curves of tumor (Hoffman phantom) and hot spheres (Jaszczak phantoms) versus background SD for the different regularization techniques. The curves were obtained by varying the corresponding regularization weighting parameters.

the quality competitiveness of this approach in terms of CRC is even more noticeable for low SD values, thus highlighting that SRS-NIBEM allows us to reconstruct regularized images with a CRC in acceptable ranges. It is also interesting to note the CRC peak obtained for SRS-NIBEM in Fig.3.6b and Fig.3.6e, that can be considered as the rupture point of the balance between the



data-fitting and regularization level. Indeed, from that point, SC allows TV regularization to get the upper hand on the data fitting constraint. Speaking of complexity, the computation time to obtain a reconstruction of Hoffman 3M phantom for MAP-EM TV algorithm lasted 7.5s. By comparison, 200 iterations of SRS-NIBEM lasted 46.1s (24.1s for NIBEM CI reconstruction and 22s for the 200 iterations of SRS).

ROI		HRS-NIBEM	MAP-EM quadratic	MAP-EM TV	Patch-based (WANG et QI 2012)	Early-stop	SRS-NIBEM
<b>Tumor 3 :1 ratio</b>	Regularization parameter	free	$\beta = 0.003$	$\beta = 0.1$	$\beta = 0.07$	It = 53	ItReg = 21
	NMV	1.656	1.567	1.658	1.604	1.650	1.614
	NMAE	0.361	0.432	0.388	0.390	0.434	<b>0.344</b>
<b>Tumor 2 :1 ratio</b>	Regularization parameter	free	$\beta = 0.013$	$\beta = 0.4$	$\beta = 0.6$	It = 22	ItReg = 20
	NMV	0.891	0.873	0.901	0.898	0.870	0.894
	NMAE	0.177	0.193	0.187	0.186	0.197	<b>0.162</b>
<b>Gray matter 1 :1 ratio</b>	Regularization parameter	free	$\beta = 0.025$	$\beta = 0.4$	$\beta = 0.6$	It = 21	ItReg = 15
	NMV	1.501	1.500	1.490	1.490	1.501	1.509
	NMAE	0.165	0.162	0.158	0.160	0.155	<b>0.155</b>

TABLE 3.1 – Quantitative bias-variance tradeoff comparison for different ROI of 3M counts Hoffman phantom simulation

To visually highlight the CRC comparison presented here, in Fig. 3.9 we present the reconstructions of ML-EM, HRS-NIBEM and SRS-NIBEM having the higher CRC for a real Jaszczak-like phantom. For better CRC levels, RS-NIBEM methods clearly achieve more interesting statistical variance levels.

Table 3.1 presents the NMAE obtained for each methods for the same NMV. For both tumors and gray matter, best results were obtained with SRS-NIBEM. The second better results were obtained with HRS-NIBEM for tumors but not for gray matter.

Globally, RS-NIBEM methods allow us to obtain better results than usual regularized reconstruction methods, for both uniform large regions (SRS-NIBEM should be preferred) and small tumors. As expected, HRS-NIBEM gives interesting results for small tumors because the HC constraint prevents the solution from over-smoothing and thus tends to prevent the reconstructions from partial volume effects. However, SRS performs better, for the same NMV level, than HRS-NIBEM in terms of NMAE, especially in large uniform regions. Indeed, as the gray matter is a large and uniform ROI, the TV regularization term associated with the SC constraint allows to better recover the uniformity of the ROI because the penalty substantially reduces the perturbation of noisy pixels for which the ground truth is not included in the intervals reconstructed with NIBEM.

To visually highlight the results showed here, in Fig. 3.7, we present the reconstructions with same variance level ( $NMV \approx 1.5$ ) as HRS-NIBEM in gray matter (1 :1 ratio) of 3M counts of the Hoffman phantom.

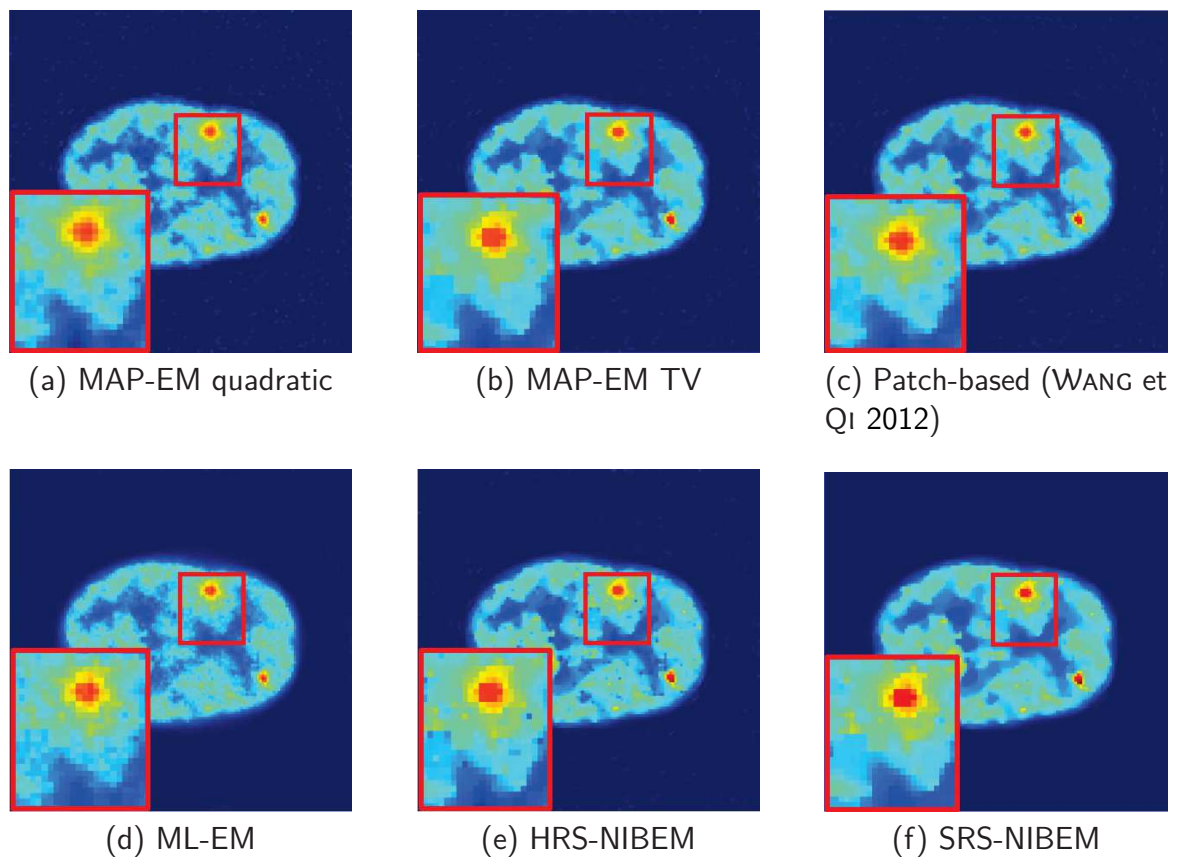


FIGURE 3.7 – Typical reconstructions with regularization parameters chosen to obtain the same spatial variance ( $NMV=1.5$ ) in the gray matter of an Hoffman brain acquisition for 3M counts. The same colorscale was used for all figures.

In the last experiments, we investigated the NMAE obtained for the same NMV with different reconstruction algorithms. Now, for each algorithm, we computed reconstructions until reaching the regularization hyper-parameter that allows us to obtain the smallest global NMAE possible. Considering the corresponding reconstructions of 100k Jaszczak phantom, we compared the best achievable global NMAE and the NMV in the background (1 :1 ratio) between the different reconstruction algorithms. The best results were obtained with RS-based methods and MAP-EM TV. The corresponding reconstructions are presented in Fig. 3.8. Other usual methods gave the following results : MAP-EM quadratic :  $NMAE=0.089$ ,  $NMV_{1:1}=0.350$ ; Gaussian smoothing :  $NMAE=0.093$ ,  $NMV_{1:1}=0.479$ ; ML-EM :  $NMAE=0.086$ ,  $NMV_{1:1} = 0.256$ . Thus, except for MAP-EM TV which also gives interesting results, SRS-NIBEM performs two times better in terms of global NMAE and NMV in the background than the usual regularization methods. For HRS-NIBEM, the quantitative improvement is about 60% in terms of global NMAE and background NVM. As mentioned, for this experiment where " $\mathcal{L}_1$  like" priors are more adapted, MAP-EM TV gives interesting results, but still not as effective as those of SRS-NIBEM. Interesting quantitative properties have

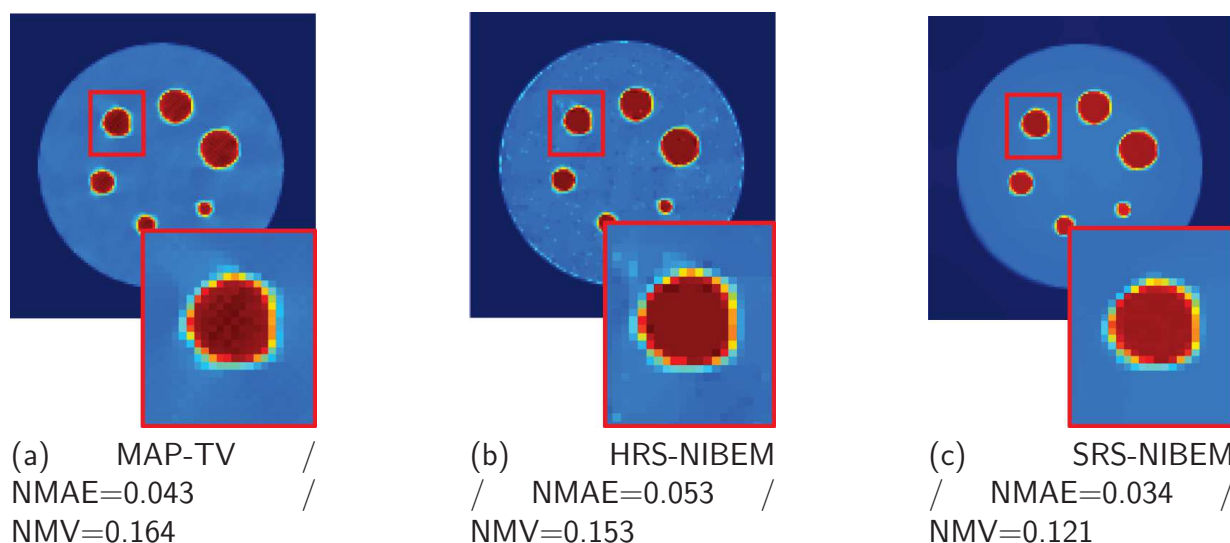


FIGURE 3.8 – Typical reconstructions with regularization parameters chosen to obtain lower global NMAE possible for 100k Jaszczak simulation (only MAP-TV, HRS-NIBEM and SRS-NIBEM are presented since they provided the best results in terms of global NMAE here). NMV values in the background (1 :1 ratio) for the same parameters are also displayed. The same colorscale was used for all figures.

been found for both HRS-NIBEM and SRS-NIBEM reconstructions, however it is worth mentioning that point-like artifacts can be present in HRS-NIBEM reconstructions (Fig.3.7e,3.8b). SRS-NIBEM was designed to reduce these artifacts. It gave both quantitatively (Table. 3.1) and qualitatively (Fig.3.7e,3.8c,3.12c,3.12f) improved results when choosing the optimal  $ItReg$  parameter. As the computational cost to perform SRS-NIBEM reconstructions for different regularization levels is relatively low, SRS-NIBEM seems a better option for clinical use. Indeed, the choice of regularization level could be left to the physician as it is directly related to the iteration number of the second step. This operation would be computationally inexpensive as it only consists of saving all iterations of the SRS step.

### Statistical sensitivity to partial volume effects

After investigating the spatial bias and variance properties of the propose RS-NIBEM framework, we proposed in this section to investigate the sensitivity to partial volume effects of the reconstructed estimates.

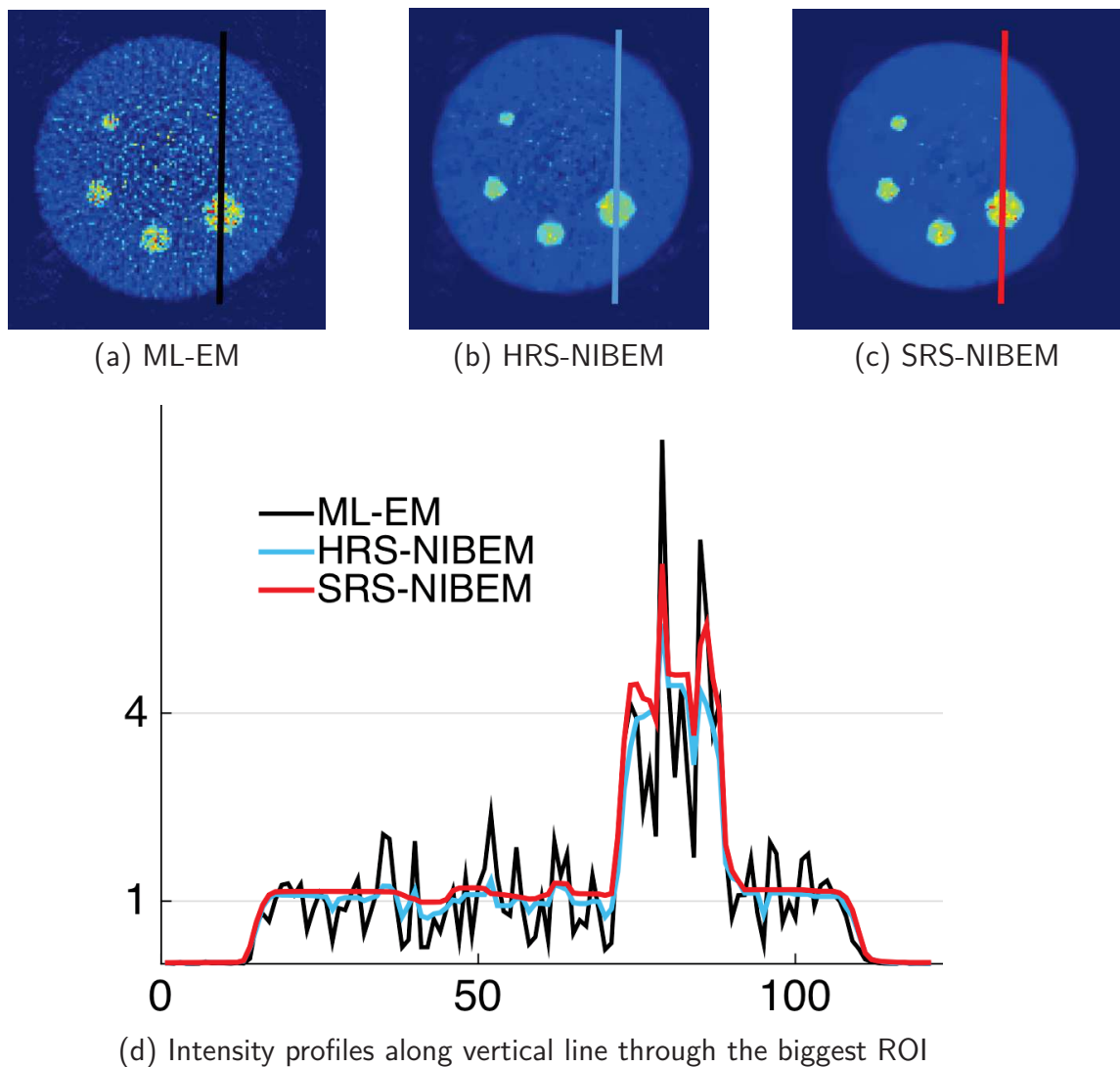


FIGURE 3.9 – Real Jaszczak-like reconstructions with higher CRC for a) ML-EM, b) HRS-NIBEM and c) SRS-NIBEM and d) horizontal profiles through the center of the biggest hot sphere. For visualization matter, data were normalized in order to obtain a mean background value of 1. Ratio expected between hot sphere and background is 4 :1.

### Simulated setup

For this experiment, we used the same simulation setup as previously defined. In order to investigate the statistical variability of the estimates, we simulated, for both Jaszczak and Hoffman phantoms,  $K = 100$  statistical replicates for each considered count level.

### Data analysis

For the Jaszczak phantom, for the  $K$  reconstructions performed, for each sphere section  $i \in \{2,4\}$  (with  $i$  being the index of the sphere sections from smallest to biggest), the Central Intensity Recovery  $CIR_{p_i,k}$  for the central pixel  $p_i$  of each sphere of index  $i$ , for each replicate  $k$ , was computed as :

$$CIR_{p_i,k} = \frac{f_{p_i,k}}{f_{p_i}^{true}}, \quad (3.18)$$

with  $f_{p_i,k}$  being the intensity value of pixel  $p_i$  for replicate  $k$ , and  $f_{p_i,k}^{true}$  being the ground truth expected value for this same pixel.

For the Hoffman phantom, we also computed  $CIR_{p_i,k}$  as in Eq. 3.18, for each tumor  $i \in \{2,3\}$  (with  $i$  being the index of the tumor from the smallest activity ratio (1.5 :1) to the highest activity ratio (3 :1) as displayed in Fig. 3.6).

The parameters that allow us to achieve the smallest global NMAE in the whole image of the first replicate for both Jaszczak and Hoffman phantoms were used for this experiment.

To quantitatively compare the sensitivity of the reconstruction methods in terms of partial volume effect, we computed the SRC through the  $K$  repetitions for each ROI of each phantom. The results are presented in Fig. 3.10 for Jaszczak phantoms and in Fig. 3.11 for Hoffman phantoms.

### Results

Concerning Jaszczak phantoms, the statistical sensitivity of the reconstructed estimates to partial volume effects using the proposed approach is appealing. Indeed, HRS-NIBEM and SRS-NIBEM CIRs are always better than CIRs obtained with usual methods either for mean bias or dispersion. While the mean bias obtained with HRS-NIBEM and SRS-NIBEM are slightly higher than those obtained with the usual method, the difference remains in a reasonable range. This statement is valid for both count levels. Dispersion is always smaller for SRS-NIBEM, and comparable to that obtained with the most efficient usual regularization scheme in terms of CIR for HRS-NIBEM.

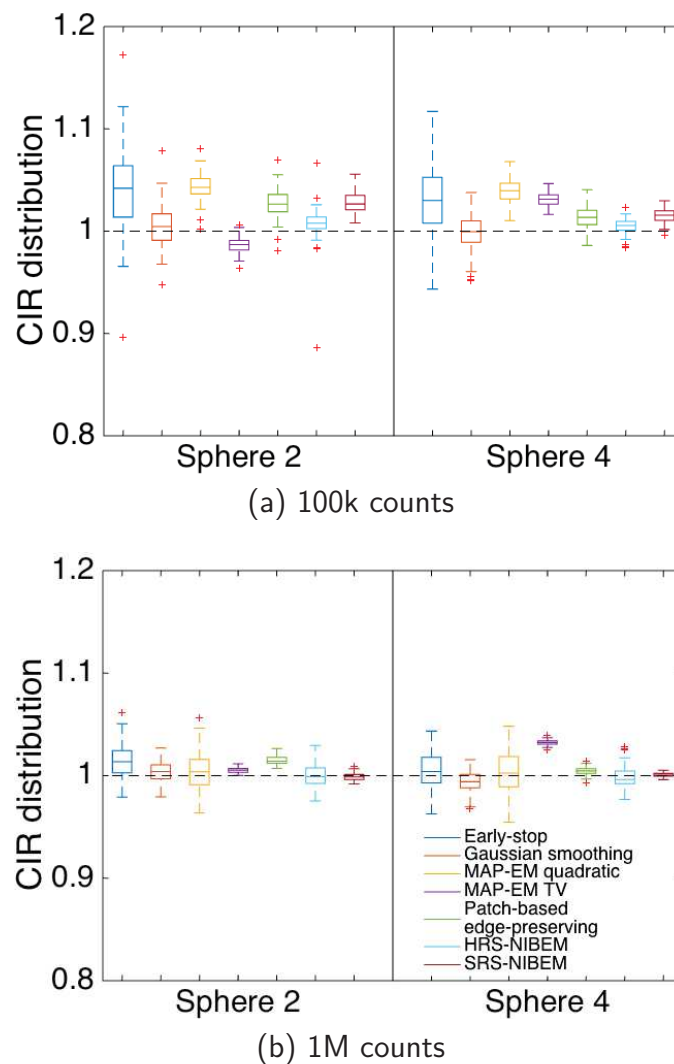


FIGURE 3.10 – CIR for Jaszczak phantoms

Experiments carried out on the more realistic Hoffman phantom confirmed this trend. Quantitative results of statistical sensitivity to partial volume effects for both SRS-NIBEM and HRS-NIBEM reconstruction techniques are appealing in terms of mean bias, with a reasonable estimated dispersion. In terms of dispersion, they are overtaken by MAP-EM methods and patch-based edge-preserving method that however give worse CIR mean bias.

For visual assessment of the proposed framework, real data acquired with a Siemens Biograph mCT 20 Flow scanner 30 minutes after injection of 2.5 Mbq/Kg of  $^{18}\text{F}$ -FDG were reconstructed using the proposed framework. Typical reconstructions of a transaxial-slice of a healthy control and a patient suffering from Alzheimer disease in clinical acquisition conditions are presented in Fig. 3.12. Reconstructions are qualitatively compatible with clinical routines.

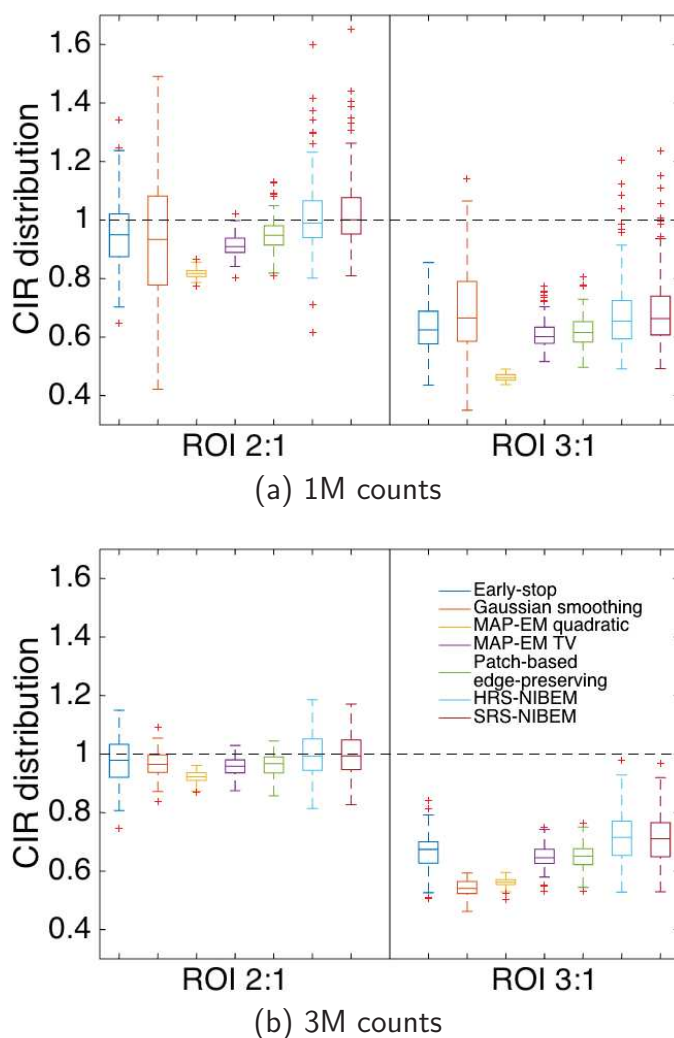


FIGURE 3.11 – CIR for Hoffman phantoms

## Conclusion

We proposed in this paper a new framework for PET reconstruction involving CI-based constrained TV regularization. One of the features of the proposed methodology lies in the fact that the reconstruction scheme is a two-step process. We propose first to focus on reconstructing a convex-set of admissible solutions that ensure the data fidelity and then, in a second step, to select the most appropriate image according to a regularization criterion under the constraint established in step one.

In this paper, the proposed methodology was put into practice using, for the first step, a new class of algorithms that focus on statistical noise quantization. It makes it possible to reconstruct stable and reliable CI. For the second step, the widely used TV regularization function was used.

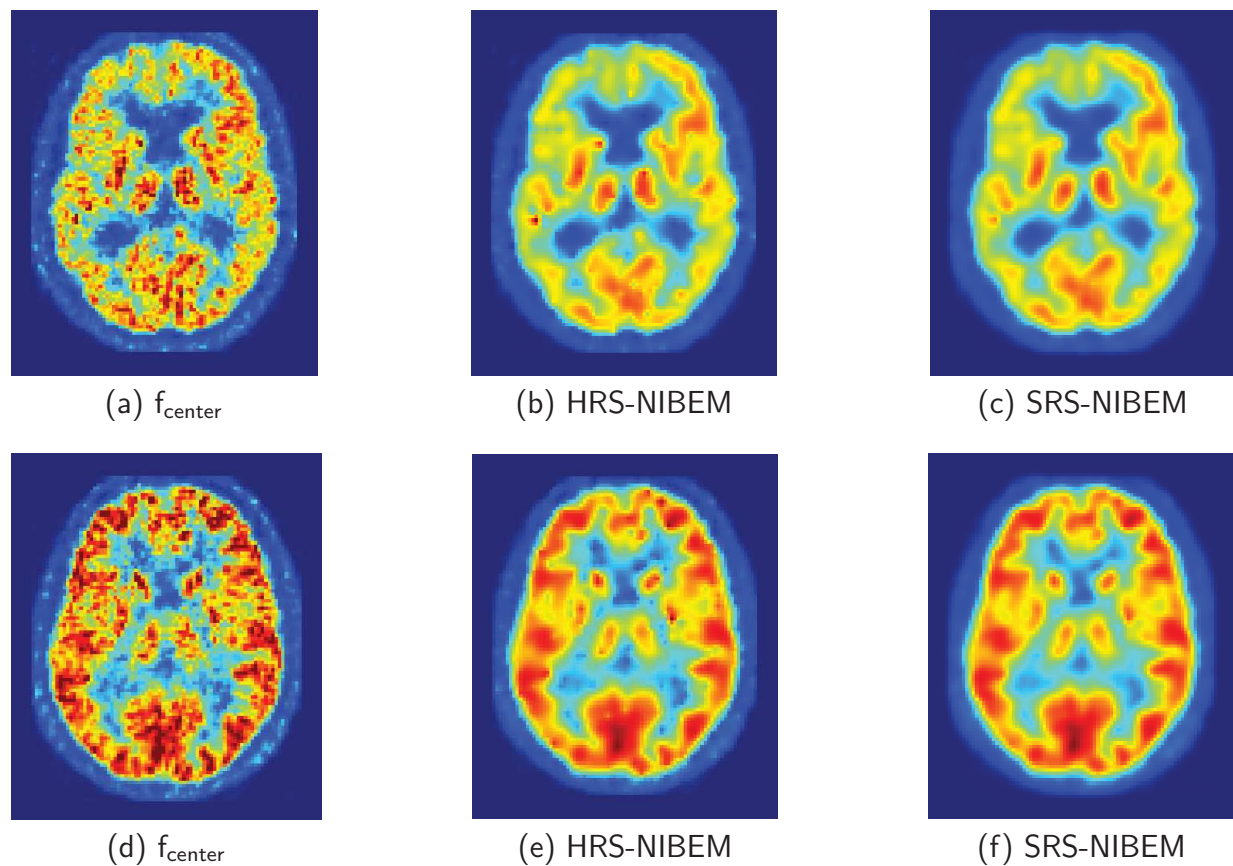


FIGURE 3.12 – Reconstruction of a trans-axial slice of a healthy control (bottom row) and an Alzheimer's disease patient (top row). Data were acquired in clinical setting and reconstructed using the proposed framework. (a) and (d) are obtained in output of the first step. (b,c,e,f) are reconstructed with image smoothness compatible with visual interpretation. The same colormap is used for all of the presented slices.

In particular, we investigated the properties of RS-NIBEM algorithms in terms of the spatial and statistical bias/variance trade-off. We showed with simulated and real data that HRC-NIBEM reconstructions have appealing properties compared to the usual regularization schemes in terms of the bias/variance balance. The combination between the hard constraint and the reconstructed CI used in this framework allows for the design of a regularized algorithm that does not make data-fitting compromises when regularizing the solution. Indeed, the CI-constraint is a guarantee that over-smoothing will not occur. An alternative to the hard constraint was also proposed. The proposed soft constraint takes into account the fact that currently reconstructed CI are not 100% CI. The SRS-NIBEM allows us to reconstruct images with even more accurate variance levels, keeping bias in reasonable ranges compared to usual regularization procedures. Within this configuration, the regularization level needs to be set by early-stopping the second step. However, the optimization algorithm used (CHAMBOLLE et POCK 2010) was proven to be fast and efficient. It



is thus straightforward to reconstruct and select the reconstruction that best fits the expected level of regularization.

RS-NIBEM has a potential scope of applications in detecting small lesions, which is particularly relevant for oncological imaging in which partial volume effects appear critical. Low-dose PET reconstruction would undoubtedly benefit from such an approach.

To conclude, it is also important to mention that the proposed framework is generic. Indeed, it would benefit from further work on CI reconstruction and from using more sophisticated regularization functions such as (BREDIES, KUNISCH et POCK 2010). The HRS-NIBEM algorithm would still benefit from its over-smoothing prevention nature. Nevertheless, other more complex soft constraints could be worth considering by for example, making use of prior anatomical information knowledge obtained by using anatomical imaging such as CT or MR. Within this framework, design of regularization procedures for specific clinical application tasks could also be the focus of further studies.

## 3.3 Application en super-résolution

---

### REGULARIZED SELECTION: A NEW PARADIGM FOR INVERSE BASED REGULARIZED IMAGE RECONSTRUCTION TECHNIQUES

---

F. KUCHARCZAK, CYRIL MORY, OLIVIER STRAUSS, FREDERIC COMBY, DENIS MARIANO-GOULART

#### ABSTRACT

In this paper, we present a new regularization paradigm for inverse based regularized image reconstruction techniques. These methods usually attempt to minimize a cost function expressed as the sum of a data-fitting term and a regularization term. The trade-off between both terms is determined by a weighting parameter that has to be set by the user since this trade-off is data dependent. In the approach we present here, we first concentrate on finding a set of eligible candidates for the data fitting term minimization and then select the most appropriate candidate according to the regularization criterion. The main advantage of this method is that it does not require any weighting parameter, and guarantees that no over-regularization can occur. We illustrate this method with a super-resolution reconstruction technique to show its efficiency compared to other competitive methods. Comparisons are carried out with simulated and real data.

**Keywords** Regularization · Inverse problems · Interval-based methods · Imprecise modeling · Super-resolution.

## Introduction

In the traditional approach, inverse based regularized reconstruction techniques consist in minimizing a criterion  $\epsilon$  of the form :

$$\epsilon(\mathbf{X}) = \epsilon_1(\mathbf{H}(\mathbf{X}, \mathbf{Y})) + \beta \cdot \epsilon_2(\mathbf{X}), \quad (3.19)$$

that gathers a data-fitting term  $\epsilon_1$ , that expresses how the output image  $\mathbf{X}$  is linked to the input measurements  $\mathbf{Y}$  via the observation model  $\mathbf{H}$ , and a regularization term  $\epsilon_2$  that aims at discarding inappropriate solutions, preventing over-fitting. Those two terms have to be balanced thanks to a parameter  $\beta$  used to control the regularization level of the solution. Once both  $\epsilon_1$  and  $\epsilon_2$  criteria are chosen (usually expressed as a norm of the output error for  $\epsilon_1$  and of a sparsifying transform of the reconstructed image for  $\epsilon_2$ ), the most challenging problem is to choose the parameter  $\beta$ . Even if some methods present a way to find a suitable value of  $\beta$  (KILMER et OLEARY 2001), this choice remains difficult and fully dependent on the image content. Thus many authors still prefer to regularize the solution by an early stop of an un-regularized reconstruction process (NEMIROVSKII 1986; FLEMMING 1990) or to achieve a post-regularization (i.e. a smoothing of the obtained image) rather than minimizing a regularized criterion. All these methods have in common that setting their regularization parameter ( $\beta$  or iteration number) is difficult and image content dependent.

In this paper, we propose an innovative solution to the problem of balancing data-fitting and regularization, which we call "regularized selection". We propose to first select a convex set of images that fully satisfy the first criterion  $\epsilon_1$ , and then to select, in this convex set, the image that minimizes the regularization criterion  $\epsilon_2$ .

This method is based on previous works that consider more deeply the fitting term  $\mathbf{H}$ . In fact, digital signal-image processing usually relies on an underlying real-valued continuous model, while the processing is achieved by an algorithm working in the digital space, i.e. an integer-valued discrete space. This kind of methods make extensive use of kernels to ensure the interplay between continuous and discrete space. The choice of a particular kernel (e.g. bicubic) can have a major effect especially in inverse based image processing reconstruction techniques. In the last decade, a new generic approach has been proposed in the literature to lower the impact of the discrete-to-continuous interplay modeling in image processing (e.g. (STRAUSS et al. 2009) in tomography, (GRABA et STRAUSS 2016) in image upsampling, (DESTERCKE et STRAUSS 2012) in low-pass filtering or (GRABA et al. 2013) in super resolution reconstruction). This approach mainly consists in modeling scant knowledge of the appropriate discrete to continuous interplay by using a non-additive neighborhood function (GRABA, COMBY et STRAUSS 2017) that models a convex set of conventional methods. Due to this modeling, the resulting image is interval-valued, i.e. each pixel value is a real interval. After convergence, this interval-valued image represents the convex set of images that satisfy the first criterion. Until now, the center image has been used to gather the information of the interval-valued image, since this center image is the closest, in the sense of the Hausdorff distance, to the obtained interval valued image. However, the central image being

rather noisy when the reconstruction process is carried out till convergence, the reconstruction had to be early stopped to ensure a kind of regularization.

In this paper, we present a method that uses the interval-based modeling of inverse problems to introduce a new regularization paradigm : the regularized selection. This method has two advantages : it does not require an early stop of the un-regularized interval-valued reconstruction anymore, and the regularized image is protected from over-smoothing by the interval constraint. We illustrate the performance of this approach by applying this new regularized selection method to the super-resolution (SR) technique proposed in (GRABA, COMBY et STRAUSS 2017) and comparing it to other competitive and regularized SR methods. Naturally, such a regularization can be used for any of the above mentioned interval-valued inverse based approaches (STRAUSS et al. 2009; GRABA et STRAUSS 2016; DESTERCKE et STRAUSS 2012; GRABA et al. 2013).

### Interval-valued image processing techniques

Most inverse based image reconstruction approaches rely on a model of the form :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{F}(\mathbf{X}, \kappa, \eta), \quad (3.20)$$

linking the observations  $\mathbf{Y}$  to the image to be reconstructed  $\mathbf{X}$  via two kernels :  $\kappa$ , the interpolation kernel and  $\eta$ , the PSF of the sensor. The reconstruction of  $\mathbf{X}$  consists in minimizing  $\epsilon$  as defined in (3.19) with  $\mathbf{H}(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) = \mathbf{Y} - \mathbf{F}(\mathbf{X}, \kappa, \eta)$ . In this framework, the role of  $\kappa$  is to ensure the interplay between the discrete domain  $\Omega$ , where measurements and image to be reconstructed are defined, and the continuous domain, where the fitting problem is defined.  $\eta$  is the point spread function (PSF) of the measuring device. For example, in SR problems,  $\kappa$  is an interpolation kernel used to align the low resolution images on the high resolution image to be reconstructed, while  $\eta$  is the PSF of the imager.

Interval-valued inverse based reconstruction techniques consist in replacing at least one of the two kernels ( $\kappa$  or  $\eta$ ) by a maxitive kernel (LOQUIN et STRAUSS 2008). This replacement allows to represent the fact that the model is imprecisely known, since a maxitive kernel represents a convex family of usual kernels. For example, in (GRABA, COMBY et STRAUSS 2017), a maxitive kernel  $\pi$  has to be chosen to define a convex set  $\mathcal{M}(\pi)$  of the possible PSF of the imager, while the bilinear kernel  $\kappa$  ensures the interpolation. Note that trying to regularize an interval-valued process like a precise one would not be relevant because regularization would apply on the bounds of the reconstructed intervals, which makes no sense according to the modeling we present here. This is the reason why every interval-valued image processing techniques presented in the literature (STRAUSS et al. 2009; GRABA et STRAUSS 2016; DESTERCKE et STRAUSS 2012; GRABA et al. 2013) consider  $\beta = 0$ . The imprecise model is thus of the form :

$$\overline{\mathbf{Y}} = [\underline{\mathbf{Y}}, \overline{\mathbf{Y}}] = \overline{\mathbf{F}}(\mathbf{X}, \kappa, \pi), \quad (3.21)$$

where  $\mathbf{X}$  is the image to be reconstructed and  $\mathbf{Y}$  the set of all the images that would have been obtained by using expression (3.20) with  $\eta \in \mathcal{M}(\pi)$ . When  $\epsilon_1$  is chosen to be the  $L_2$  norm, then the reconstruction process can be ensured by using the extension of the Schulz iterative algorithm proposed in (STRAUSS et RICO 2012). Inverting expression (3.21) consists in starting from a precise observation  $\mathbf{Y}$ , estimating the convex set  $\overline{\mathbf{X}}$  of reconstructed images that minimizes  $\epsilon_1(\mathbf{Y} - \mathbf{F}(\mathbf{X}, \kappa, \eta))$  with  $\eta \in \mathcal{M}(\pi)$ . In (GRABA, COMBY et STRAUSS 2017), this solution has been proposed to solve an SR interval-valued inverse problem, leading to reconstruct an interval-valued high resolution HR image  $\overline{\mathbf{X}}$ .

## Regularized selection for interval-valued images

The regularized selection techniques consists in considering the reconstructed interval-valued image  $\overline{\mathbf{X}}$  (representing the convex-set of admissible images) to select the most appropriate candidate according to the chosen regularization criterion  $\epsilon_2$ . The selection uses the widely used primal-dual algorithm presented by Chambolle and Pock in (CHAMBOLLE et POCK 2010).

### Chambolle-Pock algorithm

The Chambolle-Pock algorithm is an efficient and robust method to solve a problem of the form :

$$\min_{\mathbf{X} \in \mathbb{R}^N} F(A.\mathbf{X}) + G(\mathbf{X}). \quad (3.22)$$

with  $A$  being a linear operator, and  $F$  and  $G$  being two proper, convex, lower-semi-continuous (l.s.c) functions.

To be as simple and as straightforward as possible, let us use the proximal (COMBETTES et PESQUET 2011) formulation of the primal-dual algorithm. Its general form is :

$$\begin{cases} v^{(k+1)} = \text{prox}_{\nu F^*}(v^{(k)} + \nu A w^{(k)}) \\ u^{(k+1)} = \text{prox}_{\mu G}(u^{(k)} - \mu A^* v^{(k+1)}) \\ w^{(k+1)} = u^{(k+1)} + \theta(u^{(k+1)} - u^{(k)}), \end{cases} \quad (3.23)$$

with  $\text{prox}_F(\mathbf{X}) = \underset{\mathbf{Y}}{\text{argmin}} (F(\mathbf{Y}) + \frac{1}{2} \|\mathbf{X} - \mathbf{Y}\|_2^2)$ ,  $\|\bullet\|_2$  being the  $L_2$  norm,  $\mu$ ,  $\nu$  and  $\theta$  being real numbers.

### Regularized selection for proper, convex and lower-semicontinuous regularization criteria

Considering a regularization criterion  $\epsilon_2$  being a proper, convex and lower-semi-continuous (l.s.c) function, the regularized selection problem can be solved with the algorithm presented above. In this particular case,  $A$  is the identity matrix,  $F = \epsilon_2$  is the regularization criterion, and  $G = i_{\underline{\mathbf{X}}}$  is the convex indicator function that ensures that the solution  $\mathbf{X}$  is included into the convex set of admissible images  $\underline{\mathbf{X}}$ .  $i_{\underline{\mathbf{X}}}$  is defined by :

$$i_{\underline{\mathbf{X}}} : \mathbf{X} \mapsto i_{\underline{\mathbf{X}}}(\mathbf{X}) = \begin{cases} 0 & \text{if } \mathbf{X} \in \underline{\mathbf{X}} \\ +\infty & \text{if } \mathbf{X} \notin \underline{\mathbf{X}}, \end{cases} \quad (3.24)$$

$\underline{\mathbf{X}}$  is seen here as an optimization constraint. The general form of the regularized selection problem can be expressed as :

$$\min_{\mathbf{X} \in \Omega} \epsilon_2(\mathbf{X}) + i_{\underline{\mathbf{X}}}(\mathbf{X}). \quad (3.25)$$

A sufficient condition for the Chambolle-Pock algorithm to converge is  $\nu\mu\|A\|^2 < 1$ . In this case, setting  $\nu = 1$  and  $\mu = 1/2$  fulfills this condition as the linear operator  $A$  is the identity matrix. Note that  $\theta$  is set to 1, like in the third section of (CHAMBOLLE et POCK 2010) and that it is possible to compute the proximal of the convex conjugate  $F^*$  of  $F$  with the relation  $\text{prox}_{F^*}(\mathbf{X}) = \mathbf{X} - \text{prox}_F(\mathbf{X})$  for  $\mathbf{X} \in \Omega$ .

Using these settings, the problem (3.25) can be solved by Algorithm 6.

### Regularized selection with $L_1$ and $L_2$ norm based criteria

In order to illustrate the performance of the proposed method, the regularized selection is presented in the context of SR reconstruction. We chose the widely used Total Variation (TV) (RUDIN, OSHER et FATEMI 1992) and the squared  $L_2$  norm of the image derivative as regularization criteria  $\epsilon_2$ . The latter are respectively denoted  $C_1$  and  $C_2$ . They are defined as :

$$\begin{aligned} C_1(\mathbf{X}) &= \sum_{\Omega} |\nabla(\mathbf{X})|_2, \\ C_2(\mathbf{X}) &= \sum_{\Omega} |\nabla(\mathbf{X})|_2^2, \end{aligned} \quad (3.26)$$

with  $\nabla$  being the discrete gradient approximation operator, and  $\Omega$  being the definition space of the image  $\mathbf{X}$ .

---

**Algorithm 6** Chambolle-Pock iterative algorithm for regularized selection of interval-valued images

---

**Require:** Convex set of images  $\overline{\mathbf{X}}$ .

Initialization :

$v^{(0)} = \mathbf{0}$ ,  $\mathbf{X}^{(0)} = \mathbf{0}$ ,  $w^{(0)} = \mathbf{X}_{\text{center}}$  with  $\mathbf{0}$  being the null vector and  $\mathbf{X}_{\text{center}}$  the central image.

Step 1 -  $\epsilon_2$  minimization step :

$$v^{(k+1)} = v^{(k)} + w^{(k)} - \text{prox}_{\epsilon_2}(v^{(k)} + w^{(k)})$$

Step 2 - Projection on  $\overline{\mathbf{X}}$  :

$$\mathbf{X}^{(k+1)} = \text{prox}_{i_{\overline{\mathbf{X}}}}(\mathbf{X}^{(k)} - \mu v^{(k+1)})$$

Step 3 - Update :

$$w^{(k+1)} = 2.\mathbf{X}^{(k+1)} - \mathbf{X}^{(k)}$$

**Ensure:** Regularized selection  $\mathbf{X}$ .

---

To use the algorithm presented above, we computed  $\text{prox}_{C_1}$  with the method described in (JACQUES, HAMMOND et FADILI 2011) and  $\text{prox}_{C_2}$  with the conjugate gradient algorithm.

## Experiments

To compare the proposed  $C_1$  and  $C_2$  regularized selection methods, we used the well known  $L_1$  and  $L_2$  regularized IBP methods (IRANI et PELEG 1991; ZOMET et PELEG 2000). We use the implementation provided in the MDSP software<sup>1</sup>. The interval-based super-resolution method we use is presented in (GRABA, COMBY et STRAUSS 2017), where the central image is used to make the comparison with state of the art methods. The experiments presented in this section are made on both synthetic and natural images.

In both experiments, we consider only the case where movements between images are pure translations. In (GRABA, COMBY et STRAUSS 2017), the number of iterations of the reconstruction algorithm is set to 8. Here, this number is set to 20 to ensure that no implicit regularization is performed by early stop of the iterative process.

---

1. <https://users.soe.ucsc.edu/~milanfar/SR-Software.html>

### Experiment with synthetic images

In this experiment, we use an HR image of the Eia target. The Low Resolution (LR) image sequence is obtained by down-scaling by a factor of 4 each HR corresponding image using an Epanechnikov interpolation kernel. Registration is achieved by considering the translation values used to mimic LR acquisitions. As the reference image is available, we selected the  $\beta$  parameter that provides the best PSNR with both IBP  $L_1$  and  $L_2$  reconstructions. Thus, we set  $\beta = 0.015$  for IBP  $L_1$  and  $\beta = 0.005$  for IBP  $L_2$ . For the regularized selection, the minimization of the regularization function was run until convergence for both  $C_1$  and  $C_2$  selections.

SR method	Iterative back-projection			
	Precise		Imprecise	
Regularization cost function	$L_1$	$L_2$	$C_1$	$C_2$
PSNR	19.635	17.935	20.653	19.097

TABLE 3.2 – Quantitative assessment of the proposed method

Table 3.2 shows that the regularized selection leads to a higher PSNR value in both  $C_1$  and  $C_2$  cases.  $C_1$  and  $C_2$  selection are closer, in PSNR, to the original image, than their respective competitors IBP  $L_1$  and IBP  $L_2$ .

In Fig. 3.13 (a-f), we can observe that only IBP  $L_2$  remains with Gibbs effects. Even if these artifacts disappear with the  $C_2$  selection, the quadratic nature of the regularization term leads to a blurred image. The results are more significant with  $L_1$  regularization terms. The best IBP  $L_1$  is close to the  $C_1$  selection, but we can notice that  $C_1$  selection leads to a better separation between the white and black strips.

Fig. 3.14 illustrates the behavior of the regularized selections that satisfy both data-fitting (interval constraints) and regularization term. We can see that the properties of the regularization terms are respected. The  $C_1$  selection separates the strips with a step profile, while  $C_2$  selection tends to smooth the image.

### Independence of the method w.r.t. the data

The following qualitative experiment is based on 9 shifted natural acquisitions of a book cover. It aims at showing the independence of our regularization method with respect to the content of the image (we focus on  $L_1$  regularization criterion here).

To reconstruct the IBP  $L_1$  HR image of the book cover presented in Fig. 3.15, we select  $\beta_1 = 0.005$  and  $\beta_2 = 0.013$  that respectively give the better trade-off between edges preservation and smoothing in the right and left zoomed image patches. We can see in Fig. 3.15 (a)



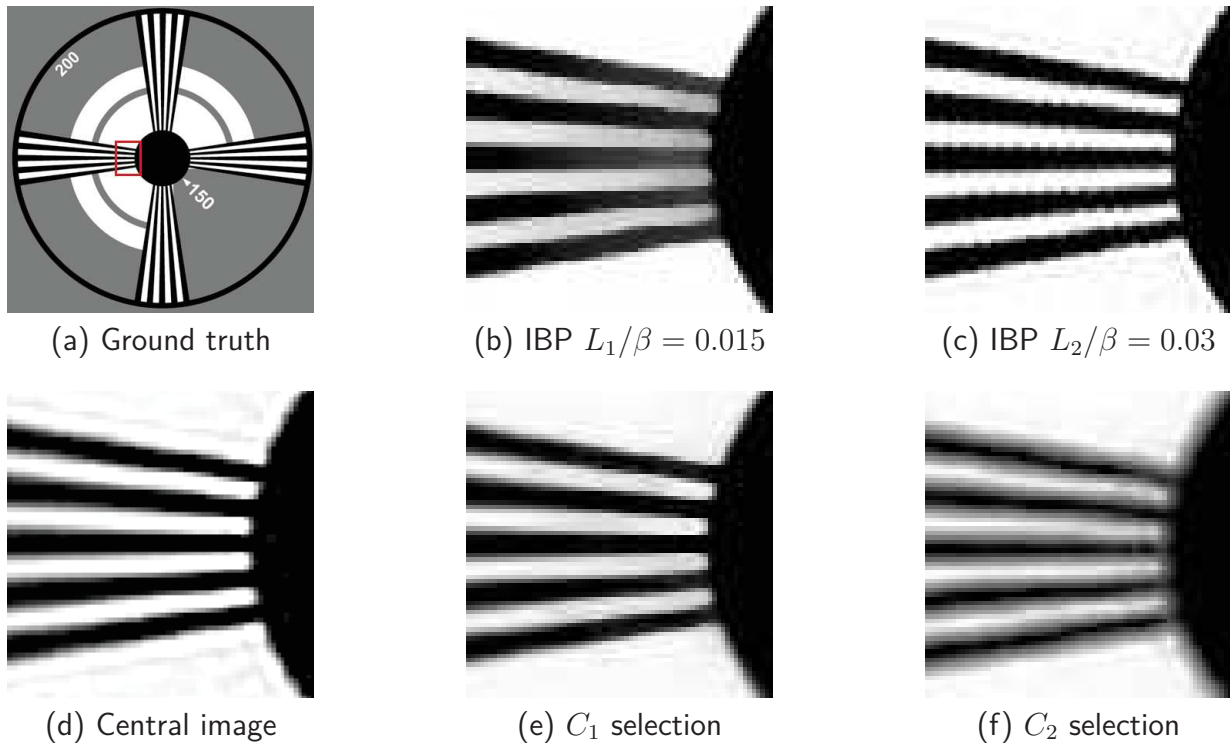
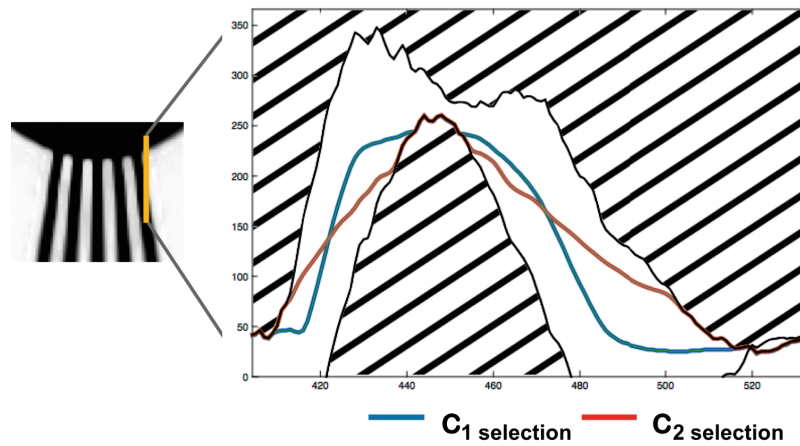


FIGURE 3.13 – HR reconstructions of Eia target with different methods.

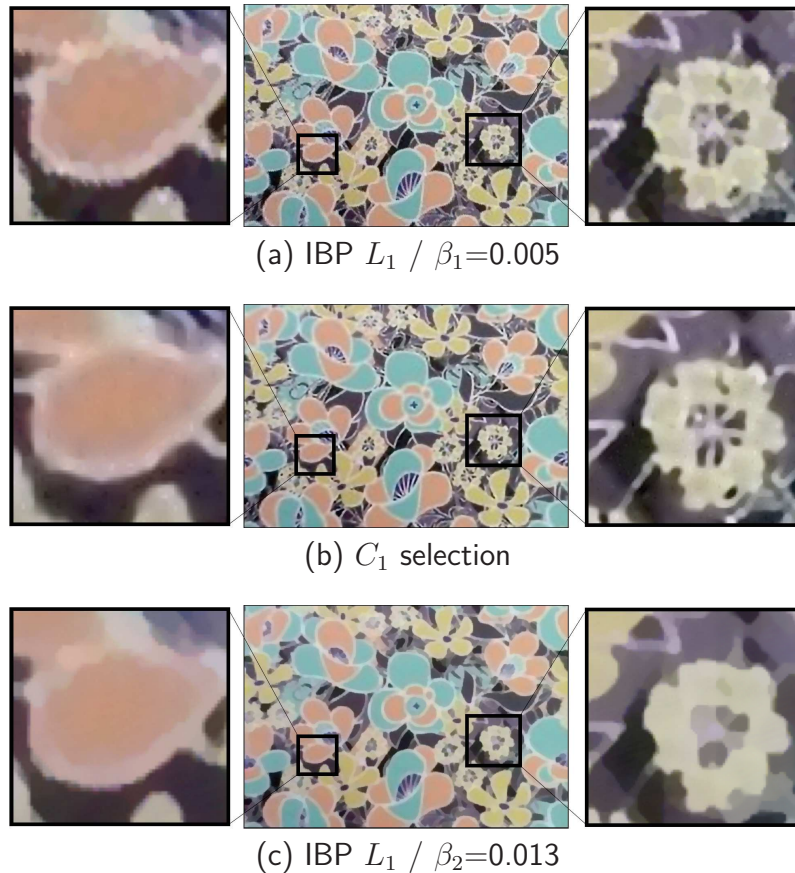
that the reconstruction with  $\beta_1$  that gives satisfying detail preservation in the right patch, gives poor results (Gibbs artifacts) in the left patch. Conversely, as presented in Fig. 3.15 (c), the reconstruction with  $\beta_2$  that gives better results for the left patch, results in an important loss of the flower details in the right patch. This experiment highlights the image content dependence of the  $\beta$  choice. As opposed to the  $\beta$  dependent regularized reconstructions, we can observe in Fig. 3.15 (b) that the  $C_1$  selection has an interesting balance between preserving the edges and smoothing the more homogeneous parts of the image. Indeed, the right and left patches obtained with regularized selection are at least as satisfactory as the best IBP  $L_1$  right and left patches. Notice that another advantage of this method is that, as the reconstruction process is independent of the regularization, it can be performed as a post-processing. If the user is not satisfied by the result, it would then be both easy and fast to perform regularized selections with other regularization criteria.

## Conclusion

In this paper, we presented a new method of regularization, that we called regularized selection. This method applies to interval based signals. We illustrated the behavior of the method on super-resolution reconstruction examples. Using the interval-based algorithm presented in

FIGURE 3.14 –  $C_1$  and  $C_2$  regularized selection profiles

(GRABA, COMBY et STRAUSS 2017), we showed that the presented method is easy to use, and leads to more homogeneous and robust results than its state-of-the-art competitors. This method has the advantage not to require any regularization parameter. The fact that the regularized selection is *a posteriori* allows to run different regularized selections in the set of admissible solutions in a reduced amount of time, while usual regularized methods require the algorithm to restart from scratch with every new type or weight of regularization. In further works, we will try to find and adapt other regularization criteria to other applications.

FIGURE 3.15 – Comparison of IBP  $L_1$  and  $C_1$  selection on a book cover

### 3.4 Discussion

La contribution que nous avons proposée se base sur l'idée que la régularisation du problème tomographique peut être vu comme un problème d'optimisation sous contraintes dans lequel la contrainte est le terme d'attache aux données. Au travers des deux articles présentés dans ce chapitre, nous nous sommes concentrés sur des méthodes de reconstruction directe par intervalles. Cependant, ce qui fait la richesse de l'approche proposée est qu'elle est complètement générique et qu'elle ne se limite pas à ce que nous avons présenté ici, autant dans le choix de la méthode de reconstruction, de la méthode d'optimisation que de la contrainte imposée pour le terme d'attache aux données. Par exemple, nous pourrions parfaitement envisager utiliser cette stratégie de reconstruction avec une approche bootstrap (BUVAT 2002). Cette dernière aurait le double intérêt de permettre d'estimer des intervalles de confiance, mais également, comme cette méthode fournit directement une estimation de la distribution statistique associée aux données, il serait complètement possible d'envisager utiliser cette information pour proposer une contrainte plus spécifique. Il serait également intéressant de réfléchir à une manière d'intégrer des informa-

tions *a priori* telles que des informations anatomiques issues du CT mais surtout de l'IRM. Sur les exemples proposés, cette approche permet d'obtenir des résultats probants, autant quantitativement que qualitativement, en comparaison aux données la littérature. Malgré ce, et pour toutes les possibilités d'amélioration énoncées plus haut, les travaux présentés dans ce chapitre pourraient n'être qu'une introduction.



# Validation clinique - diagnostic des démences neuro-dégénératives

---

## Sommaire

4.1	Préambule . . . . .	129
4.2	Reconstruction par intervalles - contribution au diagnostic de démences . . . . .	135
	Article : <i>Brain</i> $^{18}\text{F}$ -FDG PET analysis via interval-valued reconstruction in the area of neurodegenerative disorders . . . . .	136
	<i>Introduction</i> . . . . .	136
	<i>Materials and methods</i> . . . . .	137
	<i>Results</i> . . . . .	141
	<i>Discussion</i> . . . . .	143
	<i>Conclusion</i> . . . . .	146
4.3	Conclusion . . . . .	147

---

## 4.1 Préambule

Une partie conséquente de l'activité clinique de la TEP en médecine nucléaire se concentre sur l'oncologie et le diagnostic de démences. Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la deuxième application. Le traceur utilisé est le  $^{18}\text{F}$ -FDG, ce dernier étant reconnu comme un marqueur sensible du dysfonctionnement de l'activité synaptique (GIOVACCHINI et al. 2011) et ainsi de la dysfonction cérébrale précoce (ANCHISI et al. 2005; SILVERMAN et al. 2001). En TEP, le diagnostic de démences repose principalement sur la comparaison de ROIs. Après reconstruction de la cartographie métabolique cérébrale 3D du patient, certaines régions connues pour être spécifiquement atteintes par la démence recherchée sont analysées, à la recherche d'un éventuel hypométabolisme, ce dernier serait le marqueur d'une activité synaptique déficiente et donc en faveur du diagnostic de démence (voir Figure 4.3 pour illustration). Nous proposons dans ce

chapitre une méthodologie semi-automatique complète, allant de la reconstruction à la classification "atteint" vs "non atteint", basée sur les intervalles de confiance, pour proposer une aide diagnostique au médecin nucléaire.

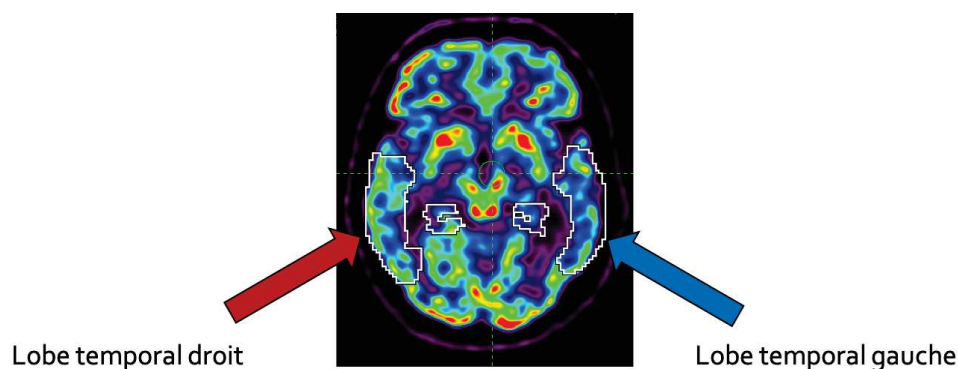


FIGURE 4.1 – Coupe cérébrale reconstituée d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Mise en évidence d'un hypométabolisme franc au niveau du lobe temporal gauche.

A notre connaissance, l'exclusivité des méthodes décrites dans la littérature ayant pour objectif d'aider au diagnostic de démences à l'aide de données TEP se basent sur une approche comparative par rapport à une base de données d'une manière ou d'une autre. La base de données validée sert de référence, permettant soit par l'apprentissage (DING et al. 2018; LIU et al. 2018; DE CARLI et al. 2019) soit par comparaison directe voxels à voxels relativement à un grand nombre de reconstructions contrôles (CERAMI et al. 2014; PERANI et al. 2014; YAMANE et al. 2014; CAMINITI et al. 2018; BRUGNOLO et al. 2019), de fournir un score de dissimilarité de chaque région par rapport à la référence. L'interprétation de ces scores permet de proposer une classification et un diagnostic semi-automatique des patients analysés. Ces approches nécessitent d'importantes bases de données pour garantir une certaine robustesse. Les bases sont souvent construites de manière multi-centriques et une multitudes de données cliniques et paracliniques sont récoltées (nous pensons par exemple à la base *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)* (PETERSEN, AISEN et BECKETT 2010) pour la maladie Alzheimer).

Comme décrit dans le Chapitre 2, aucune méthode de reconstruction classique ne permet d'estimer la statistique associée aux données reconstruites (dans des temps raisonnables). Il est difficilement envisageable de comparer directement deux ROIs de manière robuste et donc, en l'état, de s'affranchir des bases de données pour la comparaison. Dans ce chapitre, nous proposons un exemple d'application clinique concret de la reconstruction intervalliste dans le contexte d'aide au diagnostic de démences. Un algorithme comme NIBEM permet de fournir une information intervalliste sur la statistique des données reconstruites et offre l'espoir de pouvoir proposer une approche indépendante de toute base de données pour l'aide au diagnostic de démences.

La prise de décision de l'approche diagnostique proposée dans la suite de ce chapitre ne nécessite l'appel à aucune base de données. Cependant, pour valider les performances de cette

méthode, il est nécessaire d'avoir accès à des données TEP de patients pour lesquels, après suivi, un diagnostic a été posé permettant de dire s'ils sont atteints ou non par la MA ou par d'autres démences plus rares. Pour des raisons de stockage, les données brutes de TEP, trop volumineuses, ne sont pas accessibles dans les bases de données disponibles en libre accès. Comme ces informations sont nécessaires à la reconstruction NIBEM, nous avons nous même construit notre propre base. Ont été récoltées de manière prospective, au long de ces travaux de thèse, sur l'activité du service de médecine nucléaire du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Gui de Chauviac de Montpellier, les données brutes de TEP de patients venant consulter pour suspicion de démence neuro-dégénérative. Après suivi de l'évolution des patients au cours du temps, deux groupes ont été constitués, celui des patients contrôles (patients indemnes de toute démence neuro-dégénérative objectivable à la TEP et à l'évaluation clinique) et celui des patients atteints de démences (après validation du diagnostic par un gériatre ou un neurologue, sur la base des différents arguments cliniques et paracliniques à sa disposition). La grande majorité des patients classifiés comme "atteints" dans la base sont atteints de la MA.

Pour ce travail, les données ont été acquises sur des scanner hybrides TEP/CT Biograph mCT 20 Flow de la marque Siemens Healthineers. Les données ont été pré-corrigées avec le logiciel *e7tools*, de la même manière qu'elles le sont en routine clinique. Ensuite, après une étape de *rebinning* qui permet de rééchantillonner des sinogrammes 3D en un ensemble de sinogrammes 2D par FORE (DEFRISE et al. 1997), les sinogrammes correspondant à chacune des 109 coupes cérébrales ont été reconstruits avec NIBEM.

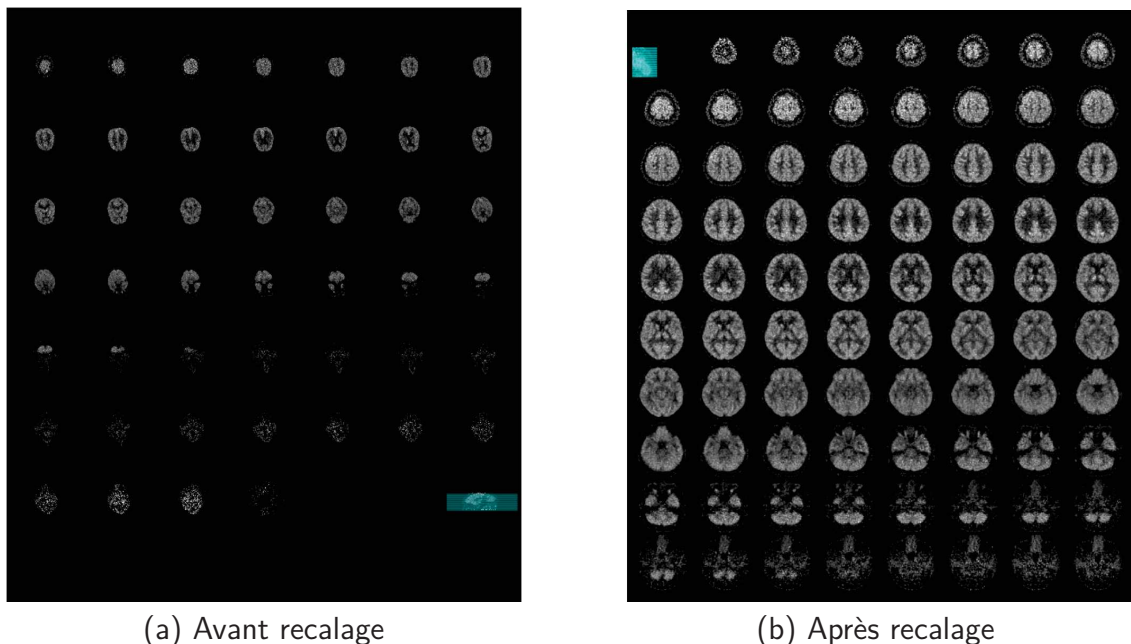


FIGURE 4.2 – Différentes coupes axiales reconstruites pour un même patient : avant et après recalage dans l'espace MNI.



### Procédure de recalage

En TEP, la segmentation de ROIs cérébrales ne se fait pas directement. Elle nécessite généralement une étape de recalage dans un espace de référence dans lequel les différentes ROIs ont préalablement été segmentées et validées (BRETT, JOHNSTRUDE et OWEN 2002). Le volume 3D à analyser est recalé dans cet espace, ce qui permet d'associer un label de ROI à chaque voxel du nouveau volume. Dans ces travaux préliminaires, nous avons décidé de nous intéresser aux ROIs les plus significatives et de nous limiter à une comparaison ROIs *vs* leur symétrique controlatéral (droit et gauche) uniquement : les lobes temporaux, temporaux médians et pariétaux.

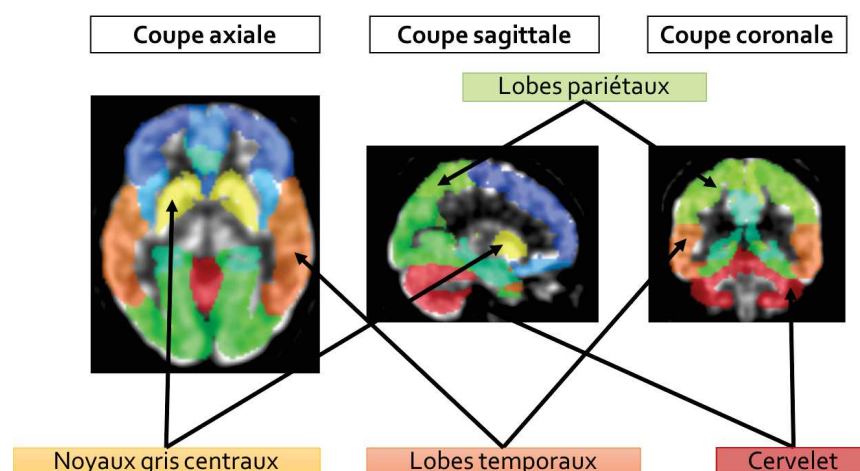


FIGURE 4.3 – Segmentation des données TEP recalées dans l'espace MNI. Vue en superposition avec le template de segmentation AAL2.

### Mesure de consistance entre deux distributions d'intervalles

Considérons deux ensembles d'intervalles  $[f_L^1], \dots, [f_L^N]$  issus de la ROI  $\mathcal{L}^1$  et  $[f_R^1], \dots, [f_R^M]$  issus de la ROI  $\mathcal{R}^2$ . Dans notre démarche diagnostique nous cherchons à définir si l'ensemble  $[f_L^1], \dots, [f_L^N]$  peut être considéré comme étant statistiquement identique à  $[f_R^1], \dots, [f_R^M]$ . Si tel est le cas, nous considérerons que la première ROI testée n'est pas hypométabolique par rapport à la seconde ROI testée et *vice versa*. À l'inverse, une des deux régions est considérée comme hypométabolique par rapport à son symétrique controlatéral.

Les deux ensembles  $[f_L^1], \dots, [f_L^N]$  et  $[f_R^1], \dots, [f_R^M]$  peuvent être considérés comme étant deux distributions empiriques aléatoires d'intervalles, pour lesquelles chaque élément  $[f_L^i]$  de  $\mathcal{L}$  a le poids  $1/N$  et chaque élément  $[f_R^j]$  de  $\mathcal{R}$  a le poids  $1/M$ .

1.  $\mathcal{L}$  faisant référence à la région d'intérêt gauche
2.  $\mathcal{R}$  faisant référence à la région d'intérêt droite

Deux intervalles  $[f_L^i]$  et  $[f_R^j]$  sont dits inconsistants si  $[f_L^i] \cap [f_R^j] = \emptyset$  et consistants si  $[f_L^i] \cap [f_R^j] \neq \emptyset$ . La fonction de consistance  $\mathbf{g}([f_L^i], [f_R^j])$  vaut 1 si les deux intervalles sont consistants, 0 si ils sont inconsistants. Si l'on considère la paire  $[f_L^i], [f_R^j]$  et que l'on suppose ces deux intervalles indépendants, le poids  $1/N.M$  peut être associé à la paire. Sous cette hypothèse, la manière la plus courante de calculer une mesure de consistance entre les deux ensemble dans la théorie des fonctions de croyance est de considérer la masse cumulée sur les paires qui sont consistantes (correspondant à 1-le nombre de paires inconsistantes). La mesure de consistance IR entre les deux régions  $\mathcal{L}$  et  $\mathcal{R}$  utilisée est ainsi définie par l'équation :

$$\text{IR}_{\mathcal{L}, \mathcal{R}} = \frac{1}{NM} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \mathbf{g}([f_L^i], [f_R^j]). \quad (4.1)$$

### Comparaison des résultats

Dans ces travaux, nous sommes focalisés sur une comparaison par rapport au logiciel Scenium proposé par Siemens Healthineers sur ses consoles TEP. Ce logiciel permet, après recalage dans un espace identique à celui d'une base de données de reconstructions TEP cérébrales de patients contrôles appariés en sexe, origine ethnique, et âge, de fournir une information sur la similarité ou dissimilarité entre la valeur mesurée en chaque voxel de notre volume 3D et celui attendu chez un patient contrôle "moyen". Le score, exprimé en nombres d'écart types, informe sur un éventuel hypo- ou hyper-métabolisme d'un voxel (ou plus souvent utilisé à l'échelle d'une ROI) par rapport à ce qu'il aurait été attendu chez un patient non atteint par une baisse de l'activité synaptique. La Figure 4.4 illustre le type de résultats obtenus avec une telle approche. Cette méthode nous servira de référence par la suite pour l'évaluation des capacités d'aide au diagnostic de la méthode proposée.

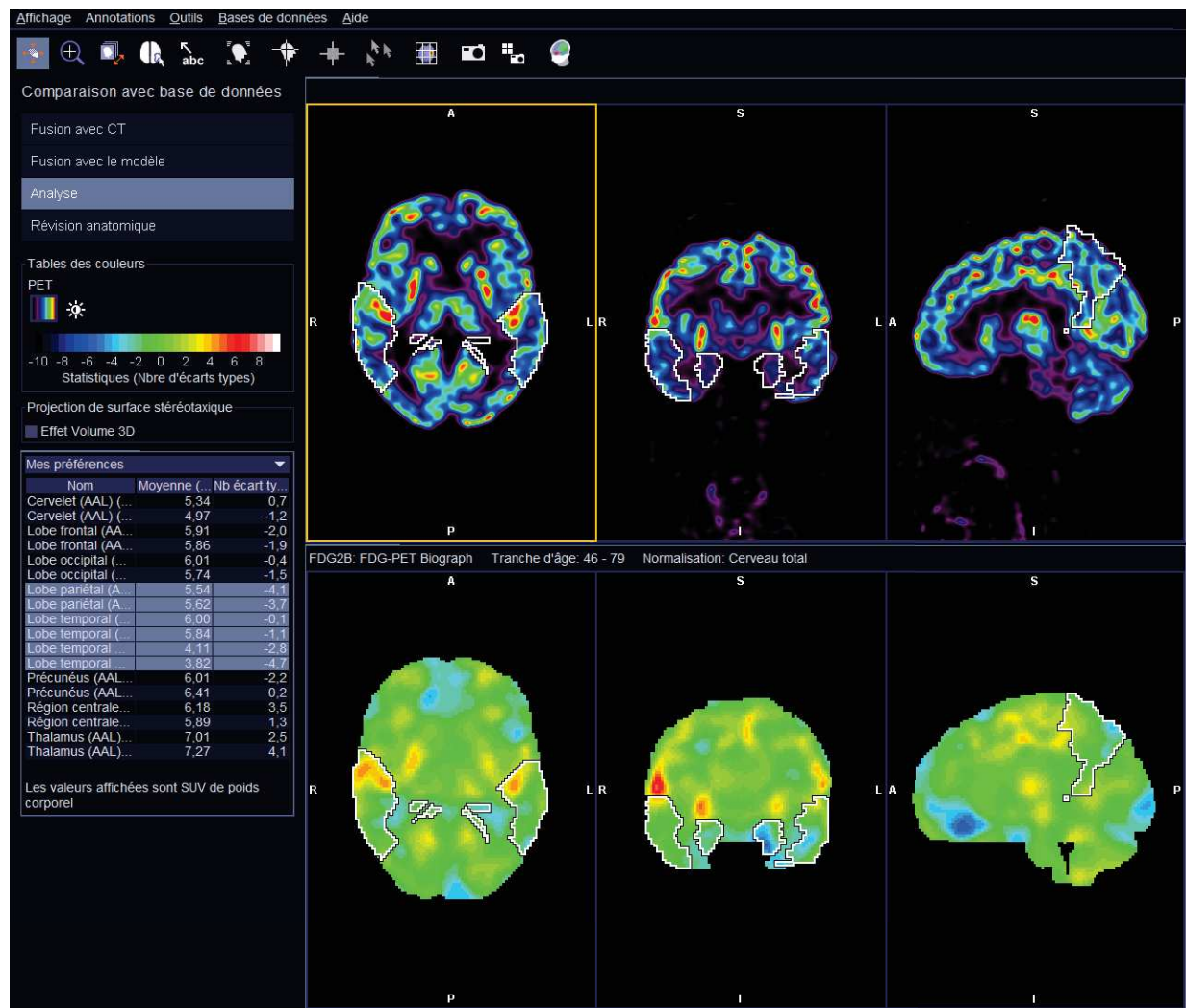


FIGURE 4.4 – Analyse par Scenium d'une acquisition TEP chez un patient qui sera par la suite diagnostiqué comme étant atteint de la MA.

## 4.2 Reconstruction par intervalles - contribution au diagnostic de démences

---

### BRAIN $^{18}\text{F}$ -FDG PET ANALYSIS VIA INTERVAL-VALUED RECONSTRUCTION IN THE AREA OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

---

F. KUCHARCZAK, M. SUAU, O. STRAUSS, F. BEN BOUALLÈGUE, D. MARIANO-GOULART

#### ABSTRACT

**Purpose :** We appraised the feasibility of brain  $^{18}\text{F}$ -FDG PET analysis based on an interval-valued reconstruction of the  $^{18}\text{F}$ -FDG distribution, and assessed its diagnostic performance for Alzheimer's disease (AD) diagnosis with comparison to a validated post-processing software.

**Method :** Brain  $^{18}\text{F}$ -FDG PET data from 32 subjects were acquired in a clinical routine setting. Raw data were reconstructed using an interval-valued version of the ML-EM algorithm (NIBEM). Subject classification was obtained via interval-based statistical comparison (intersection ratio, IR) of homologous cortical regions of interest (ROI), including parietal, temporal, and temporo-mesial cortices. No database or metadata information is required to perform the proposed analysis. PET images were also post-processed using a validated automated software based on the computation of ROI normalized uptake ratios (SUVr) with reference to a healthy control database (Siemens Scenium). Clinical diagnosis made during follow-up was considered as the gold-standard for patient classification (16 healthy controls, 10 AD patients, and 6 patients with non-AD dementia).

**Results :** Both methods provided cortical ROI indices that were significantly different between controls and AD patients. The area under the ROC curve for control/AD classification was similar (0.95 for Scenium SUVr and 0.91 for NIBEM IR,  $p = \text{NS}$ ). At the optimal threshold, the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value were respectively 100%, 88%, 92%, 83%, and 100% for Scenium SUVr, and 80%, 88%, 85%, 80%, and 88% for NIBEM IR (all  $p$ -values = NS).

**Conclusion :** Interval-valued reconstruction allows self-consistent analysis of brain  $^{18}\text{F}$ -FDG PET data, yielding diagnostic performances similar to those of a standard post-processing software using SUVr and reference databases.

**Keywords** Brain  $^{18}\text{F}$ -FDG PET · Alzheimer's disease · interval-valued reconstruction · ROI comparison.

### Introduction

As the world population ages, early diagnosis of neurodegenerative dementia represents a challenge for both society and the medical community. It is estimated that 46.8 million people worldwide were living with dementia in 2015. This number will almost double every 20 years, reaching 74.7 million in 2030 and 131.5 million in 2050 (PRINCE et al. 2015). Alzheimer's disease (AD) is considered as the main etiology of neurodegenerative dementia. AD impairs patient cognitive functions, impacts daily life autonomy, and as such raises major public health policy issues in terms of home care and institutional placement (CASTRO et al. 2010). Early diagnosis is a key feature in current patient management, since treatments become less effective as the patient's state worsens.

Considerable effort is ongoing to identify and develop reliable biomarkers of incipient AD (BLOUDEK et al. 2011; PERANI et al. 2016) and other types of dementia (SIDEROWF et al. 2018) in order to target individuals who would most benefit from early treatment intervention (PETRELLA 2013). Among these biomarkers,  $^{18}\text{F}$ -FDG positron emission tomography (PET) has been recognized as a valuable imaging modality for positive and differential diagnosis of neurodegenerative dementia (NASRALLAH et WOLK 2014; BOHNEN et al. 2012; KATO et al. 2016; NESTOR et al. 2018). Since absolute quantification of cortical glucose metabolism requires dynamic acquisitions (NG et al. 2007b) that seldom fit with clinical constraints, visual interpretation is generally performed using a static scan (VARRONE et al. 2009).  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake is a sensitive marker of synaptic dysfunction (GIOVACCHINI et al. 2011), and as such it has been shown to have good sensitivity in the detection of early brain dysfunction (ANCHISI et al. 2005; SILVERMAN et al. 2001) and monitoring of disease progression over time (MOSCONI et al. 2009). Nevertheless, visual rating of relative cortical  $^{18}\text{F}$ -FDG distribution yields undesirable inter-reader variability (NG et al. 2007b; GRIMMER et al. 2016) and sub-optimal specificity, especially among moderately-skilled readers (LEHMAN et al. 2012; MORBELLI et al. 2015).

Several automated semi-quantitative techniques have been developed to overcome these visual interpretation limitations. Although complex computational approaches showing promising classification capabilities based on deep learning (DING et al. 2018), neural networks (LIU et al. 2018) or Support Vector Machine (SVM) (DE CARLI et al. 2019) have recently been reported, most semi-quantitative methods rely on statistical mapping of the voxel-based normalized cortical uptake ratio with respect to some reference regions (CERAMI et al. 2014; PERANI et al. 2014; YAMANE et al. 2014; CAMINITI et al. 2018; BRUGNOLO et al. 2019).

The aim of the present study was to assess the feasibility and relevance of brain  $^{18}\text{F}$ -FDG PET analysis based on an interval-valued reconstruction of the  $^{18}\text{F}$ -FDG distribution (KUCHARCZAK et al. 2018; KUCHARCZAK et al. 2019). The proposed framework allows for direct estimation of voxel-wise confidence intervals accounting for the statistical variability of voxel values. Subject classification was obtained via interval-based statistical comparison between homologous sym-

## 4.2. Reconstruction par intervalles - contribution au diagnostic de démences 137

	Healthy controls (N=16)	AD dementias (N=10)	Non AD dementia (N=6)
<b>Male</b>	9 (56%)	3 (30%)	3 (50%)
<b>Age (yrs)</b>	61 ± 13 [36 77]	76 ± 6 [64 84] *	70 ± 11 [59 85]
<b>Follow-up (days)</b>	158 ± 162 [0 590]	320 ± 204 [101 606]	112 ± 68 [25 222]
<b>Injected activity (MBq)</b>	147 ± 17 [121 173]	141 ± 18 [121 166]	149 ± 24 [126 185]
<b>Plasma glucose level (g/L)</b>	1.06 ± 0.26 [0.71 1.62]	0.96 ± 0.07 [0.85 1.10]	0.95 ± 0.18 [0.8,1.3]
<b>Injection-acquisition delay (min)</b>	30 ± 3 [20 35]	32 ± 3 [30 36]	34 ± 10 [27 55]

TABLE 4.1 – Characteristics of the study groups. Categorical variables are given as number (percentage). Continuous variables are given as mean ± standard deviation [range]. \* : significantly different from healthy controls.

metrical cortical regions of interest. Only raw data from current PET acquisition were required. Diagnostic performances were compared to those obtained through PET data post-processing using validated automated software based on the computation of regional normalized uptake ratios with reference to a healthy control database (JENA et al. 2014).

## Materials and methods

### Patients characteristics

Thirty-two patients were prospectively recruited from outpatients of the Nuclear Medicine Department at Montpellier University Hospital from November 2016 to July 2017. All included patients were referred for brain <sup>18</sup>F-FDG PET in routine conditions for assessment of memory or executive dysfunction. Clinical diagnosis made during follow-up was considered as the gold-standard for patient classification.

The AD group (10 patients, 3 men and 7 women, 76 ± 6 years, range 64-84 years) was composed of patients diagnosed with probable AD according to NINCDS-ADRDA criteria (DUBOIS et al. 2007) during a clinical follow-up of 320 ± 204 days (range 101-606).

The control group (16 patients, 9 men and 7 women, 61 ± 13 years, range 36-77 years) was constituted of patients with a low pre-test probability of neurodegenerative disease and for whom <sup>18</sup>F-FDG PET data were within the normal range, and/or were rated as normal during a clinical follow-up of 158 ± 162 days (range 0-590).

An additional group of 6 patients with rarer non-AD dementia were also included for exploratory purposes : 1 multiple system atrophy (MSA), 1 progressive supra-nuclear palsy (PSP), 2 diffuse Lewy body diseases (DLBD), 1 fronto-temporal dementia (FTD), and 1 cortico-basal degeneration (CBD).

### PET data acquisition and reconstruction

PET examinations were performed on a Siemens Biograph mCT 20 Flow PET-CT system (Siemens Medical Solutions Knoxville, USA) about 30 min after intravenous (IV) injection of 2.5 MBq/kg of  $^{18}\text{F}$ -FDG. Data were acquired in three-dimensional (3D) time-of-flight mode during 10 min. Emission data were corrected for attenuation using the embedded computerized tomography (CT) scanner. Random, scatter, and dead-time were also corrected using dedicated manufacturer's tools. Patient characteristics and technical data are summarized in Table 4.1. PET data were reconstructed twice.

First, PET images were obtained using the routine workflow implemented at our institution for brain PET imaging. Iterative reconstruction was performed using 3D OSEM (21 subsets, 8 iterations) including PSF correction, followed by a 5, 5, 5 mm Gaussian post-smoothing procedure. Images were sampled on a  $400 \times 400 \times 109$  grid with a  $2.04 \times 2.04 \times 2.03$  mm<sup>3</sup> voxel size.

Second, PET data were reconstructed using an interval-valued extension of the maximum likelihood expectation maximization (ML-EM) algorithm (SHEPP et VARDI 1982; LANGE et CARSON 1984), called NIBEM (KUCHARCZAK et al. 2018; KUCHARCZAK et al. 2019). The main reason for using this algorithm was to take advantage of its ability to directly reconstruct voxel-wise confidence intervals. The considered confidence intervals accounted for the statistical variability affecting reconstructed voxel values. The confidence level associated with these intervals was shown to be about 90% (KUCHARCZAK et al. 2018). First, the 3D emission data were rebinned into a stack of 109 2-dimensional (2D) sinograms using the Fourier rebinning (FORE) algorithm (35). Then the 2D sinograms were reconstructed using NIBEM on a  $200 \times 200$  grid with a  $4.1 \times 4.1$  mm<sup>2</sup> pixel size. Reconstructions were performed using 70 iterations, which allows us to reach images with a similar noise level as obtained with the 3D OSEM algorithm described in the routine workflow. Time-of-flight information was not exploited. As the algorithm used was interval-valued, the measure associated with each voxel  $i$  was an interval denoted  $\underline{f}_i$  and  $\overline{f}_i$ . The central image was defined as  $\hat{f}_i = (\underline{f}_i + \overline{f}_i)/2$ . A graphical illustration of the reconstruction procedure is presented in Figure 4.5.

### Patient classification using SUV ratio

The first set of images (3D OSEM) was post-processed using the manufacturer's tool designed for statistical analysis of brain PET data (Siemens Scenium) (JENA et al. 2014). PET images were automatically registered on the Montreal Neurological Institute (MNI) space, then segmented into cortical regions of interest (ROI), including whole brain, parietal, temporal, and temporo-mesial cortices. Mean standardized uptake values (SUV) were measured in each cortical ROI and normalized to the mean whole brain SUV to produce cortical SUV ratios (SUVr). Finally, these cortical SUVr were converted to standard deviations (SUVr SD) based on reference distributions

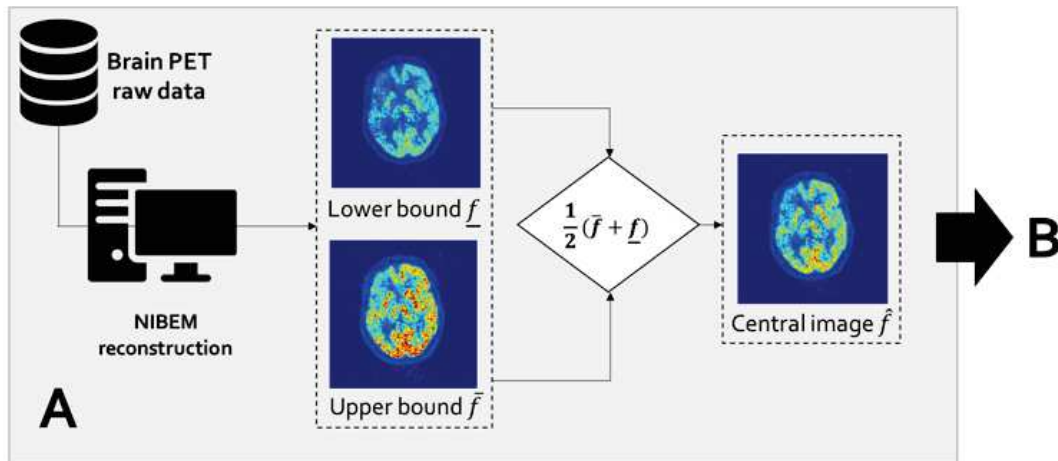


FIGURE 4.5 – PET data reconstruction step

from age-matched control populations. For a given classification threshold, a subject was considered as normal if all of the SUVr SDs computed in 6 reference ROIs (parietal left/right, temporal left/right, and temporo-mesial left/right) were above the threshold. If at least one SUVr SD was below the threshold, the subject was considered as pathological.

### Patient classification using NIBEM

For each subject, the NIBEM central image  $\hat{f}_i$  was smoothed with a Gaussian kernel of 5, 5, 5 mm FWHM, then spatially registered to the MNI space using the tissue probability map template provided by SPM12 (Wellcome Trust Centre, London, UK). NIBEM lower and upper bound images (respectively  $f_i$  and  $\bar{f}_i$ ) were then spatially registered using the same transformation parameters. Resulting PET images were sampled on a  $91 \times 109 \times 91$  grid with cubic voxels. Image voxels were labeled according to the maximum probability tissue atlas derived from the “MICCAI 2012 grand challenge and workshop on multi-atlas labeling” and provided by Neuromorphometrics, Inc. (neuromorphometrics.com) under academical subscription. A graphical illustration of the proposed spatial registration procedure is shown in Figure 4.6.

Spatially registered NIBEM images were segmented based on voxel labels to define cortical ROIs including left and right frontal, parietal, temporal, temporo-mesial, and occipital cortices. Since asymmetrical cortical uptake in one of these reference regions may be interpreted as a systematized hypometabolism, and thus a marker of neurodegeneration, the NIBEM data analysis focused on statistical comparisons between symmetrical homologous cortical ROIs (parietal, temporal and temporo-mesial lobes).

Literature concerning interval-valued distribution comparison remains, to our knowledge, ra-



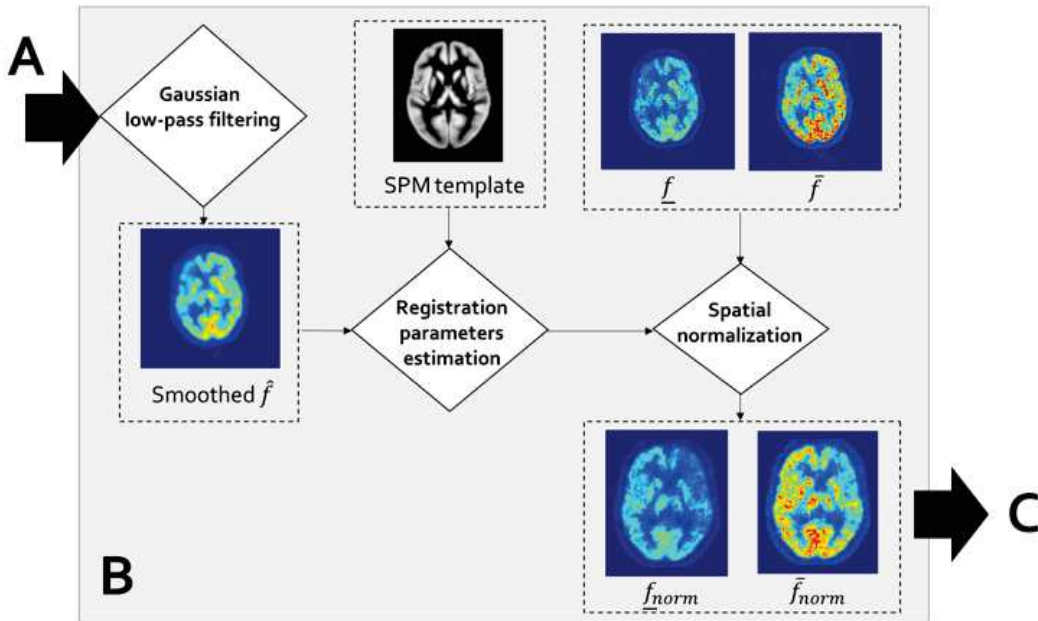


FIGURE 4.6 – PET data spatial registration step

ther scarce. Although an interval-valued generalization of the Wilcoxon rank-sum test was proposed (PEROLAT et al. 2015), it appears to be insufficiently informative for the statistical comparison required in this present study. Therefore, we propose to compare interval-valued distributions through a criterion based on the interval intersection ratio. Given a left ROI L gathering  $N$  voxels and a right ROI R gathering  $M$  voxels, and given a pair of voxels  $(i, j)$  with voxel  $i$  inside ROI L and voxel  $j$  inside ROI R, the intersection function  $\mathbf{g}$  between the two intervals  $[f_L^i]$  and  $[f_R^j]$  was defined as :

$$\mathbf{g}([f_L^i], [f_R^j]) = \begin{cases} 0 & \text{if } \underline{f}_L^i > \overline{f}_R^j \text{ or } \overline{f}_L^i < \underline{f}_R^j, \\ 1 & \text{else.} \end{cases} \quad (4.2)$$

The normalized intersection ratio between ROI L and ROI R denoted  $\text{IR}_{L,R}$  was defined as :

$$\text{IR}_{L,R} = \frac{1}{NM} \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M \mathbf{g}([f_L^n], [f_R^m]). \quad (4.3)$$

$\text{IR}_{L,R} = 1$  means that all intervals of both ROIs intersected. Conversely,  $\text{IR}_{L,R} = 0$  means that none of the intervals intersected between the two considered ROIs. For a given classification threshold, a subject was considered as normal if all the intersection ratios computed in 3 reference ROIs (parietal, temporal, and temporo-mesial) were above the threshold. If at least one

intersection ratio was below the threshold, the subject was considered as pathological. The ROI segmentation and comparison processes are graphically detailed in Figure 4.7. An illustration of both post-processing and proposed methods outputs for an AD patient extracted from the database can be found in Figure 4.8.

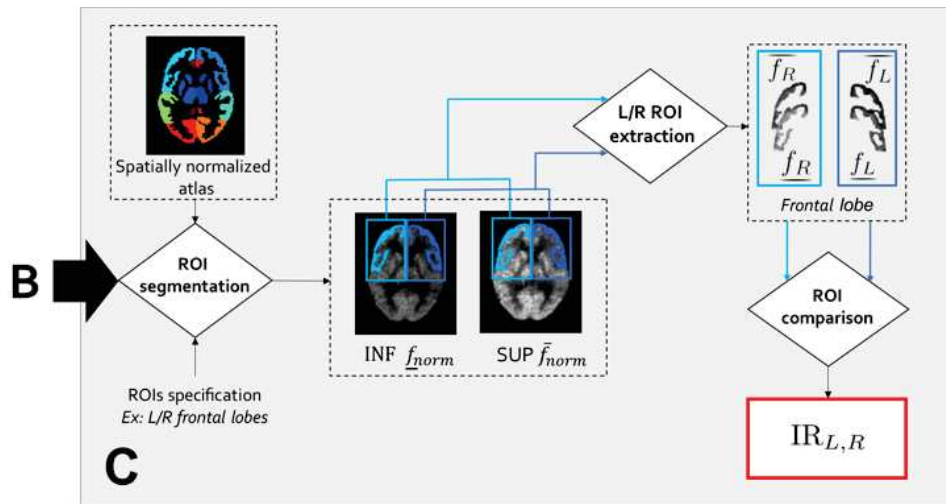


FIGURE 4.7 – PET data segmentation and ROI comparison step

## Statistical analysis

Differences between the control group and the AD group in the distribution of SUVr SD and NI-BEM IR computed on a ROI basis were assessed using a Mann-Whitney test. Multiple comparisons were accounted for using Dunn-Šidák correction. The ability of the two methods in discriminating between controls and AD subjects was evaluated using a receiver operating characteristic (ROC) analysis by varying the classification thresholds. Areas under the ROC curve (ROC AUC) were compared (HANLEY et McNEIL 1982) and the optimal threshold was defined as that maximizing Youden's index (sensitivity + specificity - 1). Diagnostic performances of the two methods were compared using Fisher's exact test. A p-value  $\leq 0.05$  was considered as significant. All statistical computations were performed using MATLAB (MathWorks, Inc).

## Results

The distributions of SUVr SD by cortical ROI in controls and AD subjects are presented in Figure 4.9. The distributions were significantly different in all tested cortical ROIs except for the right temporal cortex.

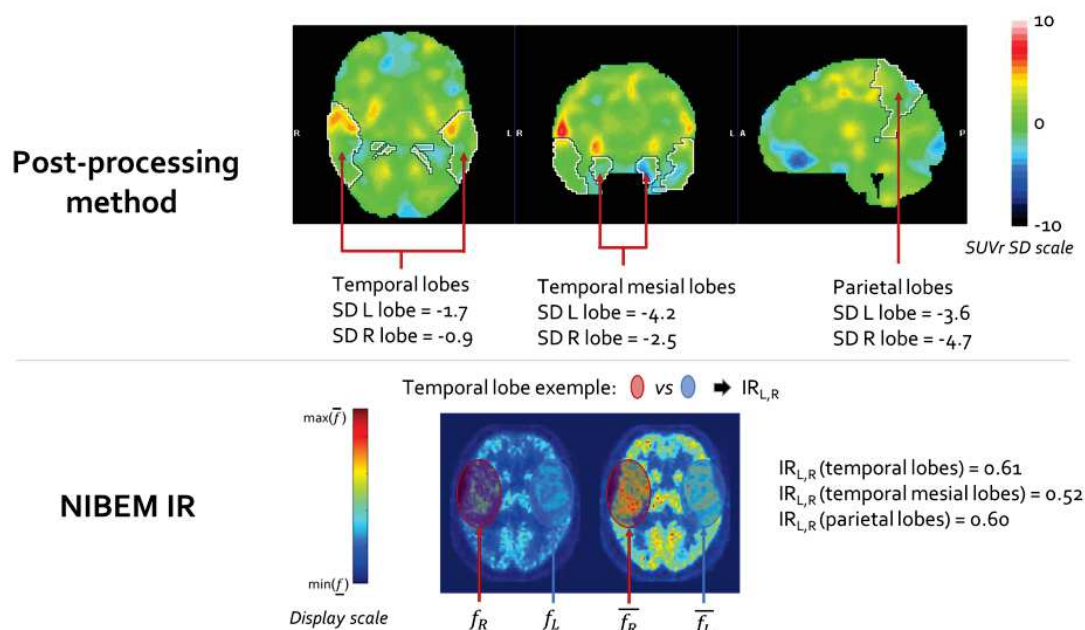


FIGURE 4.8 – Illustration of a brain  $^{18}\text{F}$ -FDG PET analysis for a patient diagnosed with Alzheimer diseases. Both compared methods are presented.

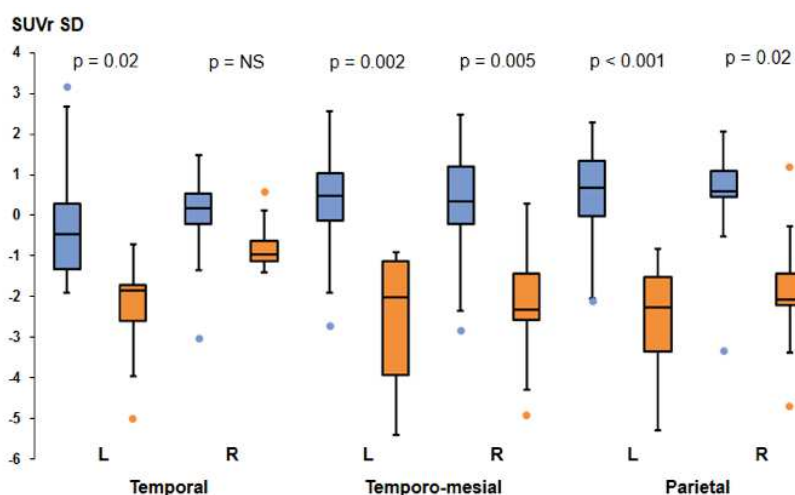


FIGURE 4.9 – Box plots of SUVR SD distributions in healthy controls (blue) and AD patients (orange) according to cortical ROI. Box : median and inter-quartile range. Whiskers : mean  $\pm$  1.5 standard deviations. Round markers stand for extremal outliers beyond the whiskers limits. P-values are corrected for multiple comparisons.

Cortical ROI NIBEM IR distributions in controls and AD subjects are presented in Figure 4.10. The distributions were shown to be significantly different in the three reference cortical ROIs.

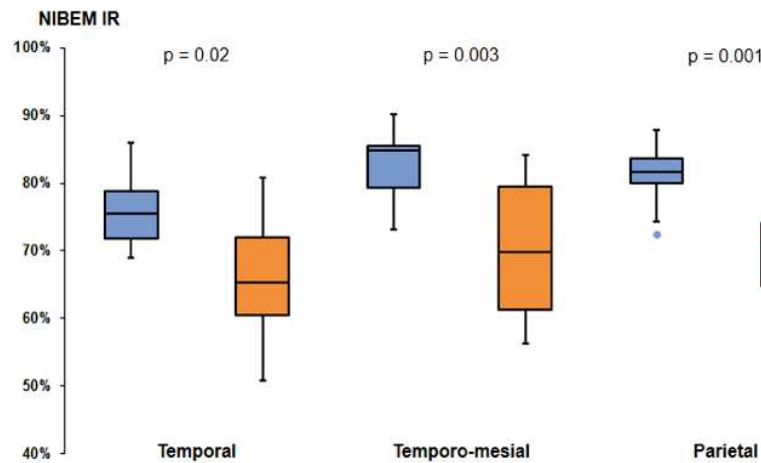


FIGURE 4.10 – Box plots of NIBEM IR distributions in healthy controls (blue) and AD patients (orange) according to cortical ROI. Box : median and inter-quartile range. Whiskers : mean  $\pm$ 1.5 standard deviations. Round markers stand for extreme outliers beyond the whiskers limits. P-values are corrected for multiple comparisons.

	ROC AUC	Se	Sp	Acc	PPV	NPV
<b>SUVr SD</b>	0.95	100% (10/10)	88% (14/16)	92% (24/26)	83% (10/12)	100% (14/14)
<b>NIBEM IR</b>	0.91	80% (8/10)	88% (14/16)	85% (22/26)	80% (8/10)	88% (14/16)
<b>p-value</b>	0.61	0.47	1	0.67	1	0.49

TABLE 4.2 – Diagnostic performances of SUVr SD and NIBEM IR in differentiating healthy controls from AD patients computed using the optimal threshold maximizing the Youden's index. ROC AUC : area under the ROC curve. Se : sensitivity. Sp : specificity. Acc : accuracy. PPV : positive predictive value. NPV : negative predictive value.

Figure 4.11 shows the ROC curves obtained by varying the classification threshold of each method. There was no significant difference between the ROC AUCs obtained by the two methods (0.95 vs 0.91 for SUVr SD and NIBEM IR respectively,  $p = 0.61$ ). The diagnostic performances of the two methods are summarized in Table 4.2.

Figure 4.12 shows the NIBEM IR values in the 6 patients with rare dementia etiologies compared to NIBEM IR distributions in healthy controls.

## Discussion

It is well documented that at the first stages of the AD progression, temporal and parietal lobes are usually affected by amyloid deposition (LEHMAN et al. 2012). This coincides with neurofibri-

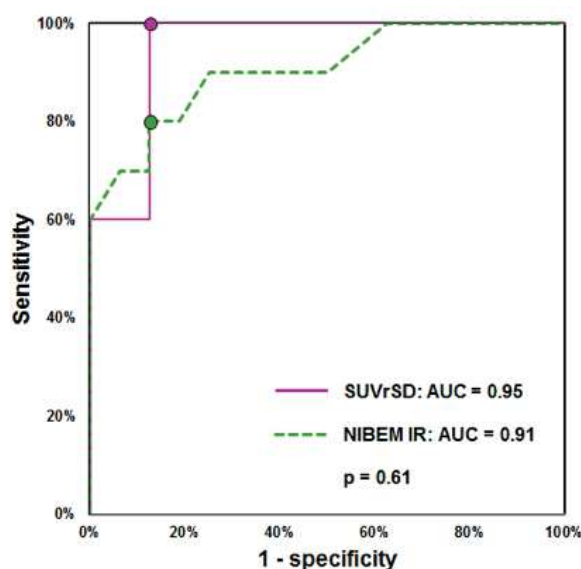


FIGURE 4.11 – Receiver operating curves (ROC) of SUVR SD (purple) and NIBEM IR (green) in differentiating healthy controls from AD patients. Round markers indicate the optimal threshold maximizing the Youden's index.

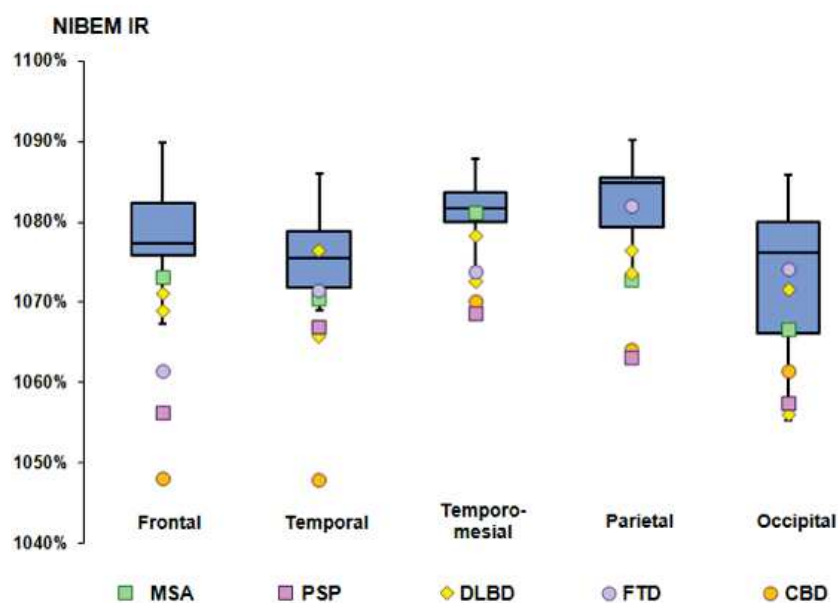


FIGURE 4.12 – NIBEM IR values in patients with rare dementia etiologies (MSA : multiple system atrophy. PSP : progressive supra-nuclear palsy. DLBD : diffuse Lewy body disease. FTD : fronto-temporal dementia. CBD : cortico-basal degeneration). Box plots of healthy control distributions are given for comparison

lation deposition that is initially confined in the medial temporal lobe and limbic structures (NG et al. 2007b; LEHMAN et al. 2012). These disorders tend to be represented as hypo-metabolisms on  $^{18}\text{F}$ -FDG reconstructed images. Visual rating of cortical distribution yields undesirable inter-reader variability (NG et al. 2007b; GRIMMER et al. 2016) and sub-optimal specificity, especially among moderately-skilled readers (LEHMAN et al. 2012; MORBELLI et al. 2015). To overcome these limitations, automated semi-quantitative techniques have been developed to help physicians determine whether the ROI can be considered as hypo-metabolic or not. Hypo-metabolism is not usually observed symmetrically in the first stages of the disease. It thus would seem intuitive to make a relative comparison : can the considered ROI be considered as identical in terms of radio-tracer concentration with respect to its symmetrical counterpart or a reference region ? The key limitation for reliable direct homologous ROI comparison in PET is that no information about the statistical variability of the reconstructed data is directly available with reconstruction algorithms used in clinical routine (KUCHARCZAK et al. 2019).

To overcome this problem, most diagnostic assistance techniques recently proposed in the literature rely on databases. These techniques can be divided into two families. The first one is artificial intelligence (AI) based : for a very specific task, a convolutional neural network can be trained using a previously annotated database to classify whether the proposed  $^{18}\text{F}$ -FDG PET scan belongs to a patient suffering from the disease or not. Such approaches can lead to very promising classification performance (DING et al. 2018). The second family of approaches rely on statistical mapping of the voxel-based normalized cortical uptake ratio with respect to some reference regions (CERAMI et al. 2014; PERANI et al. 2014; YAMANE et al. 2014; CAMINITI et al. 2018; BRUGNOLO et al. 2019). Each investigated voxel or ROI is characterized by a score that reflects its distance to a reference score. The latter is computed based on a database of ethnical-, age- and sex-matched healthy controls. As previously mentioned, these approaches give promising results. However, they have certain limitations. The major drawback is that they always depend on the database on which they rely or from which they have been trained. This raises the question of the performance variations of these methods due to changes in acquisition equipment, reconstruction parameters, acquisition conditions, radio-tracer doses, etc. As institution-wide, country-specific or equipment manufacturer-wide recommendations are and will continue to be different, it would be very difficult to trust a diagnosis relying only in AI or database-aided techniques.

The method proposed in this article does not compete with the approaches described above. Rather, it proposes an alternative and a complementary framework to deal with the problem of ROI comparison in PET. The first clear advantage of this technique, over what has been stated previously, is that it does not depend on any database. Only raw PET acquisition data is needed. Through the reconstruction of confidence intervals, what is proposed is to directly compare regions of interest of the same reconstruction on the basis of the intersection ratios. In this paper, it has been shown that this approach gives diagnostic performances that are statistically comparable to a validated post-processing software for AD diagnosis. Experiments carried out on cases with rare dementia etiologies also illustrated that the obtained NIBEM IR are able to discriminate

specific regions that could be affected in these particular diseases.

The current approach has, however, some limitations. Concerning the clinical validation, the number of patients included remains limited. Indeed, as this method requires access to raw PET data, it is impossible to use databases such as ADNI (PETERSEN, AISEN et BECKETT 2010) because associated raw data are usually not available. It thus could be interesting to validate the results on a more consistent database. Regarding the approach, the study was limited to a symmetric comparison regarding three specific cortex regions. For further studies, it could be interesting to consider extending the proposed framework for comparison of normalized interval-valued ROI. Indeed, this would avoid limiting the analysis to homologous cortical region comparisons and would make it possible to compare identical ROI on two different PET scans from the same patient acquired at two different times. It could thus enhance monitoring of disease progression over time. Theoretical improvements on statistical testing of interval-valued distributions would also benefit the diagnosis performance. However, this is beyond of the scope of this paper. The preliminary and original results presented here highlighted that clinical routine will directly benefit from theoretical progress in the field of confidence interval estimation and comparison. Moreover, the limited computational cost of the proposed method and its relatively easy implementation in the clinical routine framework should warrant its use as a diagnosis aid tool and thus improve the AD diagnosis decision algorithm.

### **Conclusion**

To conclude, this paper has demonstrated that interval-valued reconstruction allows self-consistent (only raw PET data required) analysis of brain  $^{18}\text{F}$ -FDG PET data, yielding diagnostic performances similar to those of a standard post-processing software using SUVr and reference databases.

## 4.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une nouvelle manière de proposer une aide diagnostique au médecin nucléaire dans une tâche de comparaison de ROIs en TEP. Dans l'étude qui a été menée, il a été montré qu'il est statistiquement impossible de différencier les deux méthodes comparées (la nôtre et la méthode Scenium) en terme de diagnostic. Les limites de ce travail ainsi que les perspectives d'amélioration mises en lumière seront abordées plus en détails dans le prochain chapitre de conclusion.





# Conclusion et perspectives

La tomographie d'émission, et plus particulièrement la TEP à laquelle nous nous sommes intéressés tout au long de ce manuscrit, est une modalité d'imagerie médicale d'un grand intérêt pour de nombreux diagnostics dans divers champs de la médecine. Cependant, bien que d'énormes progrès aient été effectués ces dernières années, tant au niveau de l'instrumentation que de la partie logicielle, la principale limitation des images TEP est que les images reconstruites sont de faible résolution spatiale et sont entachées d'un bruit important. Ces limitations sont principalement causées par le phénomène à la base de la TEP, à savoir l'émission stochastique de positons, mais également par les nombreux événements inhérents au processus d'acquisition ainsi que l'utilisation d'un modèle approximatif du phénomène d'acquisition des données.. De nombreux efforts ont été déployés pour intégrer des modélisations précises des artéfacts d'acquisition dans les algorithmes utilisés en routine clinique. En revanche, malgré le fait que certaines pistes aient été étudiées et publiées dans la littérature, le problème du bruit statistique et de sa quantification dans les données reconstruites reste un problème ouvert. La principale limitation aux solutions efficaces proposées est le temps de calcul et son incompatibilité avec une utilisation en routine clinique.

Si l'on devait résumer les contributions de ce travail en une phrase, ce serait : **1/ améliorer la modélisation du processus de reconstruction et la prise en compte du bruit statistique associé aux données pour 2/ améliorer les performances de biais/ variance dans les images, mais également 3/ améliorer la procédure de comparaison de ROIs, essentielle au diagnostic de démences neurodégénératives.** Le postulat de base est qu'une meilleure connaissance du bruit statistique entachant les données reconstruites peut permettre d'améliorer qualitativement et quantitativement le processus de reconstruction mais également l'analyse des données à des fins médicales. Chacun des trois axes explorés dans ce manuscrit sont, dans ce qui suit, traités indépendamment en terme de conclusions et perspectives.

## Quantification de variabilité statistique

NIBEM, l'algorithme proposé pour traiter du problème de quantification de la variabilité statistique dans les données reconstruites, a la spécificité de directement reconstruire des données intervallistes. Contrairement aux autres méthodes s'intéressant à ce problème qui habituellement, expriment une estimée du bruit sous forme de variance, NIBEM reconstruit directement des IC par l'intermédiaire d'un projecteur intervalliste basé sur un processus d'aggrégation non-additif. Cette approche se base sur le fait que le noyau d'interpolation choisi pour modéliser le passage discret-continu, lors du calcul de projection, est arbitraire. Le projecteur proposé permet d'obtenir, par l'intermédiaire de capacités concaves, une projection à valeur d'intervalle qui correspond à

l'ensemble de toutes les projections qui auraient été obtenues avec un noyau d'interpolation basé sur une combinaison linéaire des valeurs de ses plus proches voisins. L'intérêt de cette approche réside dans le fait que la largeur des intervalles associées à chaque projection est un bon estimateur de la variabilité statistique induite par les variations aléatoires des mesures de projection. Une extension intervalliste de l'algorithme classique de reconstruction tomographique ML-EM, l'algorithme NIBEM, permet de produire, après un certain nombre d'itérations successives préalablement définies, des intervalles aux propriétés intéressantes. En effet, le rayon de chaque intervalle peut être vu comme un prédicteur de la variabilité statistique : une reconstruction NIBEM peut remplacer la reconstruction ML-EM d'un grand nombre de répétitions statistiques acquises ou simulées dans les mêmes conditions. A travers diverses simulations, il a été montré que ces intervalles reconstruits en chaque pixel (voxel) de l'image (du volume) peuvent être interprétés comme des IC. La valeur de confiance a été montrée comme étant supérieure à 90%, ce qui signifie que sur une expérience pour laquelle par exemple 1000 reconstructions NIBEM d'un même objet simulé 1000 fois dans les mêmes conditions sont effectuées, la valeur d'activité simulée attendue va en moyenne être incluse 900 fois dans l'intervalle reconstruit par NIBEM.

Certaines pistes d'améliorations sont à évoquer. Tout d'abord, il est important de mentionner que le projecteur, et donc l'algorithme proposé, n'exploite que l'imprécision sur le choix du noyau d'interpolation pour le passage discret-continu. Nous pourrions très bien imaginer intégrer des informations sur de nombreux autres paramètres pour lesquels une modélisation de l'incertitude est accessible, par exemple la sensibilité des détecteurs, l'activité injectée, etc. Sur une éventuelle reconstruction 3D, complètement compatible avec l'approche NIBEM, il serait intéressant d'essayer de prendre en compte l'information sur le manque de sensibilité du tomographe à proximité des bords de ce dernier dans le modèle. Il a également été évoqué la possibilité d'intégrer le calcul du ToF à NIBEM, ce qui semble tout à fait possible en terme de modélisation. Cependant, la largeur d'intervalles pourrait avoir tendance à diminuer, par baisse de l'incertitude. Il faudrait par conséquent réévaluer les propriétés des nouveaux intervalles en terme de quantification de la variabilité statistique. Une autre piste d'amélioration concerne la convergence de l'algorithme qui n'a pour l'instant pas été mathématiquement prouvée. Jusqu'à présent, le nombre d'itérations pour la reconstruction NIBEM est empiriquement choisi comme identique à celui permettant à l'analogue précis ML-EM de converger. La problématique de régularisation de l'algorithme a été adressée dans le Chapitre 3 où une proposition d'approche a été formulée. Enfin, il pourrait être intéressant d'envisager exploiter le projecteur intervalliste avec un autre algorithme de reconstruction plus rapide, en généralisation OSEM par exemple.

### **Optimisation compromis biais/ variance dans les images**

De la nécessité de proposer des images compatibles avec ce qu'attendent les médecins nucléaires est née une nouvelle approche de régularisation du problème de reconstruction sur des données à valeurs intervallistes. Nous l'avons appelée la "sélection régularisée". En effet, au cours

du développement de l'algorithme NIBEM, la question du choix du nombre d'itérations optimal pour obtenir une image de qualité au sens du biais, de la variance ET de l'estimation de la variabilité statistique s'est posé. Dans un premier temps, le choix s'est penché sur un arrêt précoce des itérations, mais pas trop précoce pour ne pas compromettre la confiance des intervalles reconstruits. Ce choix est purement empirique, très dépendant du taux de comptage dans les acquisitions et du type d'objet acquis. La régularisation dans les approches classiques, réalisée soit par post-filtrage, soit par intégration d'un *a priori* sur la régularité de l'image sous forme de contrainte sur le voisinage n'est pas compatible avec l'approche NIBEM. Une nouvelle approche était nécessaire pour répondre au problème de régularisation sur ce type de données "originales". Nous avons, dans le Chapitre 3, proposé une approche en deux étapes. Dans un premier temps, un ensemble convexe de solutions admissibles garantissant l'attache aux données d'acquisition est reconstruit. Dans un second temps, nous proposons de sélectionner, sous condition d'appartenance au premier ensemble, la solution la plus appropriée au sens d'un critère de régularisation préalablement choisi. Cette approche présente l'avantage de prévenir du sur-lissage de la solution, et garantit le maintien du biais faible grâce à la contrainte d'inclusion ou de proximité relative à l'ensemble des solutions admissibles. Pour l'algorithme de minimisation de la fonctionnelle de régularisation, le choix s'est porté sur l'algorithme de Chambolle-Pock pour sa robustesse, sa rapidité de convergence et sa facilité d'implémentation. Pour la fonction de régularisation, la TV a été préférée aux fonctionnelles de type  $\mathcal{L}_2$ . Autant pour l'algorithme que pour la fonctionnelle de régularisation, l'approche proposée est complètement générique. De fait, les choix proposés pour l'algorithme d'optimisation et la fonction de régularisation ne sont que des exemples d'application. Pour contraindre la solution lors de la sélection régularisée, nous avons proposé deux approches : soit la contrainte "stricte", pour laquelle la solution doit obligatoirement se trouver dans l'IC, soit la contrainte "douce", pour laquelle la solution est pénalisée quadratiquement lorsqu'il est favorable de légèrement sortir de l'intervalle pour minimiser considérablement la fonctionnelle de régularisation.

Comme explicité précédemment, la méthode de régularisation proposée est relativement générique. Elle peut être utilisée pour n'importe quel problème inverse pour lequel des intervalles de confiance peuvent être reconstruits. Nous avons montré l'intérêt pratique dans l'amélioration quantitative et qualitative des résultats obtenus de la méthode proposée. Son utilisation sur des problématiques comme celle de la super-résolution (KUCHARCZAK et al. 2017; TKACHENKO et al. 2018), de la compression JPEG (ITIER et al. 2018) et la reconstruction tomographique en TEP (KUCHARCZAK et al. 2019) a montré des performances intéressantes. Pour l'application en TEP qui est celle qui nous intéresse dans ces travaux de thèse, nous sommes limités à un choix d'itérations de NIBEM calqué sur celui qui permet à ML-EM de converger. L'algorithme de l'étape de sélection régularisée est également itératif. Bien qu'en itérant jusqu'à stabilisation de ce dernier, les résultats obtenus sont très satisfaisants par rapport à certaines approches concurrentes de la littérature, une perspective possible de ce travail serait de rechercher le couple (nombre d'itérations de NIBEM, nombre d'itérations de l'algorithme Chambolle-Pock) optimal en terme de biais/variance. Les premières expériences menées montrent qu'il semblerait que le biais comme fonc-

tion du couple des nombres d'itérations admette un minimum global avec une variance et un biais en ce point très proche du meilleur compromis atteignable. Cette piste nous semble prometteuse pour repousser encore les performances de la méthode. Le point fort de cette méthode est sa capacité à limiter, sur l'image régularisée, les effets de volume partiel. En clinique, ces effets sont critiques pour des applications de recherche de petites lésions comme c'est souvent le cas en oncologie. Il serait intéressant de valider l'apport de ce type de reconstruction au diagnostic oncologique. Une autre perspective d'amélioration de l'approche de reconstruction régularisée proposée concerne le *design* de nouvelles contraintes de régularisation. En effet, dans ces travaux, nous avons proposé d'utiliser la seule information sur la variabilité statistique pour contraindre le problème de régularisation. Il pourrait être complètement envisageable d'intégrer des informations de type anatomique par exemple (issues de l'acquisition CT ou IRM du TEP hybride). De même, le modèle de contrainte utilisé peut être adapté à l'application spécifique visée en routine clinique. Le nombre de possibilités de combinaisons du trio (algorithme de reconstruction d'ensemble de solutions admissibles, fonction de régularisation, contrainte de la solution par rapport à l'ensemble des solutions admissibles) est très important, et peut être décliné de l'application la plus générale à la plus spécifique. Pour finir, il semble intéressant d'évoquer le contexte actuel qui semble voir l'expansion rapide de méthodes de reconstruction basées sur l'apprentissage et plus particulièrement l'apprentissage profond (WANG et al. 2018; HÄGGSTRÖM et al. 2019; HWANG et al. 2019; GONG et al. 2019b; GONG et al. 2019a). La principale préoccupation concernant ce type d'approche dans un contexte médical est l'effet boîte noire de ces approches qui engendrent un manque inévitable de contrôle sur la solution. L'approche proposée dans le Chapitre 3 semble être une solution qui pourrait se montrer intéressante pour contraindre la solution dans une optique de reconstruction par apprentissage et ainsi garantir une reconstruction plus sûre et robuste.

### Utilisation de l'information sur la variabilité statistique pour l'aide au diagnostic

Concernant les perspectives de cette contribution, elles sont nombreuses et de deux types : 1/ sur le plan clinique, 2/ sur le plan de la méthode. Sur le plan clinique, le travail proposé bénéficierait évidemment de l'apport d'une base de donnée plus importante, d'un suivi plus cadré des patients jusqu'au diagnostic ainsi que d'un recueil uniformisé de divers critères diagnostics cliniques ou radiologiques (le score MMSE<sup>3</sup> (FOLSTEIN, FOLSTEIN et MCHUGH 1975), le score Scheltens<sup>4</sup> (SCHELTENS et al. 1995), etc. (PARK et MOON 2016)). Une étude clinique de plus grande ampleur permettrait, par tous ces éléments, d'apporter une puissance statistique plus importante et un niveau de preuve plus élevé également. Dans ce cas, il serait intéressant d'avoir accès à des données TEP acquises avec des traceurs plus spécifiques de la MA comme ceux ciblant les protéines amyloïdes ou les dégénérescences neuro-fibrillaires et ainsi comparer le potentiel prédictif de la méthode proposée avec les méthodes concurrentes mais aussi avec le <sup>18</sup>F-FDG. Un autre point

3. test d'évaluation clinique sous forme de formulaire des fonctions cognitives et de la capacité mnésique d'une personne

4. méthode de classification de l'atrophie hippocampique à l'IRM gradée de 0 à 4

d'amélioration concerne le choix des ROIs à comparer pour le diagnostic. Nous nous sommes limités à la comparaison de ROIs symétriques. Dans ce cas de figure, si ces dernières sont toutes les deux hypo-métaboliques, la méthode proposée sera à l'origine d'un faux négatif : aucune région ne sera considérée comme hypo-métabolique alors que les deux le sont. Cela pourrait être amélioré par une procédure de comparaison double : une première entre la ROI investiguée et son symétrique controlatéral et une deuxième avec une région de référence, généralement les noyaux gris centraux ou le cervelet, ces dernières ayant une fixation supposée uniforme et n'étant généralement pas affectée par les démences recherchées.

Malgré les limitations cliniques de l'étude proposée, le potentiel d'amélioration de l'approche proposée le plus important concerne la méthode. En effet, nous avons dans un premier temps proposé une procédure assez directe : la reconstruction intervalliste est recalée dans l'espace MNI (BRETT, JOHNSRUDE et OWEN 2002) dans lequel les ROIs sont segmentées. Chaque ROI intervalliste est comparée avec son symétrique controlatéral également intervalliste à l'aide d'une métrique de concordance. Le score obtenu est ainsi interprété comme un score de dissimilarité entre les deux distributions d'intervalles associées aux ROIs testées. En plus de la comparaison double évoquée plus haut pour éviter les faux négatifs, le problème de suivi temporel n'a pas été évoqué. En effet, il serait possible d'envisager comparer une ROI avec elle même lors de deux acquisitions différentes, pour évaluer la progression de la maladie par exemple. Pour ce faire, une étape de normalisation des deux reconstructions serait nécessaire. Cependant, la normalisation de distributions d'intervalles entre elles n'est pas une tâche triviale. Cette étape est primordiale afin de pouvoir comparer des ROIs à valeurs d'intervalles entre elles et ainsi pouvoir assurer un suivi temporel de l'évolution de la fonction synaptique cérébrale à travers son métabolisme du glucose. Cette perspective serait intéressante à investiguer, afin de permettre ce type de comparaisons fort utiles en clinique. Pour terminer, il est intéressant de noter que l'approche proposée ici peut à première vue sembler à contre-courant de la logique actuelle où la "donnée", en quantité massive, est reine. Le peu de ressources informatiques mobilisées et le partage de certaines tâches (recalage par exemple) entre les méthodes permet de les rendre plus complémentaires que concurrentes. Nous pouvons, avec les améliorations proposées plus tôt, imaginer améliorer le potentiel de classification et donc de diagnostic de la méthode proposée. S'affranchir de l'appel à une base de données pour la comparaison n'est pas un apport négligeable, de par l'indépendance aux caractéristiques du patient et du système d'acquisition. En effet, il est impossible d'avoir une base de donnée parfaitement adaptée à chaque patient. A l'heure de la médecine personnalisée (*Médecine personnalisée : la France à l'heure des enjeux au 4e congrès de la SFMPP 2017*), l'approche proposée semble finalement plus dans l'air du temps que les approches qui dépendent de bases de données pour prendre une décision.

## Ouverture

Dans chacune des trois principales contributions de cette thèse, nous avons posé les jalons pour une nouvelle appréhension des problèmes auxquels nous nous sommes intéressés. Ces travaux n'ont pas la prétention d'avoir exploré toutes les possibilités que les solutions proposées offrent, mais plutôt de présenter de nouvelles façons de répondre aux problèmes posés. Ces derniers ne sont pas indépendants dans leur champ d'application. Bien au contraire, ils pourraient s'enrichir de nombreux concepts et méthodes qui ont eux, bien été explorés. Nous avons la conviction que ces derniers pourraient bénéficier au diagnostic dans divers domaines d'application de la médecine nucléaire. Si une thématique devait être mise en avant, ce serait finalement le suivi et l'évaluation de la réponse en cancérologie. Cette piste, qui nécessitera des améliorations à tous les maillons de la chaîne de traitement, de la reconstruction à l'analyse, constitue notre principale perspective de développement.

# Bibliographie

- ALDRICH, J. (1997). « R.A Fisher and the making of maximum likelihood 1912-1922 ». In : *Statistical science* 12.3 (cf. p. 48).
- ALY, H. A. et E.DUBOIS (2005). « Image up-sampling using total-variation regularization with a new observation model ». In : *IEEE Transactions on Image Processing* 14.10, p. 1647-1659 (cf. p. 94).
- ANCHISI, D. et al. (2005). « Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease ». In : *Arch Neurol* 62.11, 1728-33 (cf. p. 129, 136).
- ANGER, H.O. (1958). « Scintillation Camera ». In : *Review of Scientific Instruments* 29.27 (cf. p. 11).
- AUTRET, A. (2015). « Amélioration qualitative et quantitative de la reconstruction TEP sur plateforme graphique ». Thèse de doct. Université européenne de Bretagne (cf. p. 45, 47).
- AUTRET, A. et al. (2015). « Detector modeling in PET list-mode reconstruction : comparison between pre-calculated and on-the-fly computed system matrices ». In : *International Meeting on Fully 3-D Image Reconstruction in Radiology and Nuclear medicine* (cf. p. 45).
- BAI, B., Q. LI et R. M. LEAHY (2013). « Magnetic resonance-guided positron emission tomography image reconstruction ». In : *Seminars in Nuclear Medicine* 43.1, p. 30-44 (cf. p. 51).
- BARBERO, A. et S. SRA. « Modular proximal optimization for multidimensional total-variation regularization ». In : URL : <http://arxiv.org/abs/1411.0589> (cf. p. 101).
- (2011). « Fast Newton-type Methods for Total Variation Regularization ». In : *ICML* (cf. p. 101).
- BARRETT, H.H., D.W. WILSON et B.M.W. TSUI (1994a). « Noise properties of the EM algorithm : I. Theory ». In : *Phys. Med. Biol.* 39, p. 833-846 (cf. p. 50, 60).
- (1994b). « Noise properties of the EM algorithm : II. Monte Carlo simulations ». In : *Phys. Med. Biol.* 39, p. 847-871 (cf. p. 60).
- BAUSCHKE, H.H. et al. (2011). *Fixed-Point Algorithms for Inverse Problems in Science and Engineering*. T. 49. 1. Springer-Verlag New York (cf. p. 101).
- BENEDITTI, S.D. (1950). « On the angular distribution of two-photon annihilation radiation ». In : *Phys. Rev.* 77, p. 205-212 (cf. p. 13, 29).
- BLOUDEK, L.M. et al. (2011). « Review and MetaAnalysis of Biomarkers and Diagnostic Imaging in Alzheimer's Disease ». In : *Journal of Alzheimer's Disease* 26.4, p. 627-645 (cf. p. 136).
- BOHNEN, N.I. et al. (2012). « Effectiveness and safety of 18FFDG PET in the evaluation of dementia : a review of the recent literature ». In : *J Nucl Med* 53.1, 59-71 (cf. p. 15, 136).
- BOUALLÈGUE, F.B. et al. (2007). « Exact and approximate Fourier rebinning algorithms for the solution of the data truncation problem in 3-D PET ». In : *IEEE Trans. Med. Imag.* 26.7, p. 1001-1009 (cf. p. 33).



- BRANKOV, J., Y. YANG et M.N. WERNICK (2004). « Tomographic image reconstruction based on a content-adaptative mesh model ». In : *IEEE Trans. Med. Imaging* 23, p. 202-212 (cf. p. 43).
- BREDIES, K. et M. HOLLER (2012). « Artifact-free JPEG Decompression with Total Generalized Variation. » In : *VISAPP*, p. 12-21 (cf. p. 94).
- (2015). « A TGV-based framework for variational image decompression, zooming, and reconstruction. Part I : Analytics ». In : *SIAM Journal on Imaging Sciences* 8.4, p. 2814-2850 (cf. p. 94).
- BREDIES, K., K. KUNISCH et T. POCK (2010). « Total Generalized Variation ». In : *SIAM J. Imaging Sci.* 3.3, p. 492-526 (cf. p. 116).
- BRETT, M., I.S. JOHNSRUDE et A.M. OWEN (2002). « The problem of functional localization in the human brain ». In : *Nature Reviews Neuroscience* 3.3, p. 243-249 (cf. p. 132, 153).
- BRUGNOLO, A. et al. (2019). « Head-to-Head Comparison among Semi-Quantification Tools of Brain FDG-PET to Aid the Diagnosis of Prodromal Alzheimer's Disease ». In : *J Alzheimers Dis* 68.1, 383-394 (cf. p. 4, 130, 136, 145).
- BURGER, M. et al. (2014). « Total Variation Regularisation in Measurement and Image space for PET reconstruction ». In : *Inverse Problems* 30.10 (cf. p. 94).
- BUVAT, I. (2002). « A non-parametric bootstrap approach for analyzing the statistical properties of SPECT and PET images ». In : *Phys. Med. Biol.* 47, p. 1761-1775 (cf. p. 60, 71-73, 76, 84, 126).
- BYRNE, C. (1993). « Iterative image reconstruction algorithms based on cross-entropy minimization ». In : *IEEE Transactions on Image Processing* 2.1, p. 96-103 (cf. p. 48).
- CAMINITI, S.P. et al. (2018). « FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort ». In : *Neuroimage Clin* 28.18, p. 167-177 (cf. p. 4, 130, 136, 145).
- CAMPAGNOLO, R.E., P. GARDERET et J. VACHER (1979). « Tomographie par émetteurs positrons avec mesure de temp de vol ». In : *Colloque National sur Le Traitement du Signal* (cf. p. 22).
- CASEY, M.E. et R. Nutt R. (1985). « A multi-crystal two-dimensional BGO detector system for positron emission tomography ». In : *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 33, p. 460-463 (cf. p. 20).
- CASTRO, D.M. et al. (2010). « The economic cost of Alzheimer's disease : Family or public health burden ? » In : *Dement Neuropsychol* 4, 262-267 (cf. p. 136).
- CERAMI, C. et al. (2014). « Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia ». In : *Neuroimage Clin* 7, p. 187-94 (cf. p. 4, 130, 136, 145).
- CHAMBOLLE, A. et T. POCK (2010). « A First-Order Primal-Dual Algorithm for Convex Problems with Applications to Imaging ». In : *Journal of Mathematical Imaging and Vision* 40, p. 120-145 (cf. p. 98-100, 115, 120, 121).
- CHAN, T. F., G. H. GOLUB et P. MULET (1999). « A Nonlinear Primal-Dual Method for Total Variation-Based Image Restoration ». In : *SIAM J. Sci. Comput.* 20.6, p. 1964-1977 (cf. p. 94).

- CHEN, Y. et M.R. GUPTA (2010). « EM Demystified : An Expectation-Maximization Tutorial ». In : (cf. p. 51).
- COMBETTES, P. L. et J.-C. PESQUET (2004). « Image Restoration Subject to a Total Variation Constraint ». In : *IEEE Transactions on Image Processing* 13.9 (cf. p. 94).
- COMBETTES, P. L. et al. (2014). « A forward-backward view of some primal-dual optimization methods in image recovery ». In : IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), p. 4141-4145 (cf. p. 98).
- COMBETTES, P.L. et J.C. PESQUET (2011). « Proximal splitting methods in signal processing ». In : *Fixed-Point for Inverse Problems in Science and Engineering*, p. 185-212 (cf. p. 120).
- CUI, J. et al. (2011). « Fully 3D list-mode time-of-flight PET image reconstruction on GPUs using cuda ». In : *Medical Physics* 38, p. 6775-86 (cf. p. 45).
- DAHLBORN, M. (2001). « Estimation of image noise in PET using a bootstrap method ». In : *Nucl. Sci. Symp. Conf. Record* 4, p. 2075-2079 (cf. p. 60).
- DAUBE-WITHERSPOON, M. E. et G. MUEHLEHNER (1987). « Treatment of axial data in three-dimensional PET ». In : *J. Nucl. Med.* 28, p. 1717-1724 (cf. p. 33).
- DAVISON, M.E. (1983). « The ill-conditioned nature of the limited angle tomography problem ». In : *SIAM Journal of applied mathematics* 42.3, p. 428-448 (cf. p. 37).
- DE CARLI, F. et al. (2019). « Accuracy and generalization capability of an automatic method for the detection of typical brain hypometabolism in prodromal Alzheimer disease ». In : *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46.2, 334-347 (cf. p. 130, 136).
- DECKER, A. de, J. A. LEE et M. VERLYSEN (2009). « Variance stabilizing transforms in patch-Based bilateral filters for Poisson noise image denoising ». In : *Engineering in Medicine and Biology Society Conf. IEEE* (cf. p. 94).
- DEFRISE, M. et al. (1997). « Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data ». In : *IEEE Trans. Med. Imaging* 16.2, p. 194-204 (cf. p. 33, 34, 131).
- DEMPSTER, A., N. LAIRD et D. RUBIN (1977). « Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm ». In : *J. Royal Stat. Soc.* 39, p. 1-38 (cf. p. 51).
- DENNEBERG, D. (1994). *Non-additive measure and Integral*. Kluwer Academic Publishers (cf. p. 63, 66, 96).
- DENŒUX, T., M.H. MASSONAND et P.A. HÉBERT (2005). « Nonparametric rank-based statistics and significance tests for fuzzy data ». In : *Fuzzy Sets Syst.* 153, p. 1-28 (cf. p. 79).
- DESTERCKE, S. et O. STRAUSS (2012). « Filtering with clouds ». In : *Soft Computing* 16.5, p. 821-831 (cf. p. 118, 119).
- DING, Y. et al. (2018). « A deep learning model to predict a diagnosis of Alzheimer Disease by using 18F-FDG PET of the brain ». In : *Radiology* (cf. p. 130, 136, 145).
- DONOHO, D. (2006). « Compressed sensing ». In : *IEEE Transactions on Information Theory* 52.4, p. 1289-1306 (cf. p. 94).
- DONOHO, D., I. JOHNSTONE et I.M. JOHNSTONE (1993). « Ideal Spatial Adaptation by Wavelet Shrinkage ». In : *Biometrika* 81, p. 425-455 (cf. p. 94).

- DUBOIS, B. et al. (2007). « Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria ». In : *Lancet Neurol* 6, p. 734-46 (cf. p. 137).
- DUBOIS, B. et al. (2010). « Revising the definition of Alzheimer's disease : a new lexicon ». In : *The Lancet Neurology* 9.11, p. 1118-1127. URL : [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4) (cf. p. 1, 2).
- DUBOIS, P. (2009). « Historique de l'imagerie en médecine nucléaire ». In : *IRBM* 30.2, p. 40-46 (cf. p. 11).
- ERLANDSSON, K. et al. (1994). « 3-D reconstruction for a multi-ring PET scanner by single-slice rebinning and axial deconvolution ». In : *Phys. Med. Biol.* 39, p. 619-629 (cf. p. 33).
- FAHEY, F.H. (2002). « Data acquisition in PET imaging. » In : *J Nucl Med Technol.* 2.30, p. 39-49 (cf. p. 28, 39).
- FESSLER, J. (1995). *ASPIRE 3.0 user's guide : a sparse iterative reconstruction library*. Rapp. tech. 293. Department EECS, University of Michigan, Ann Arbor (cf. p. 71, 104).
- (1996). « Mean and variance of implicitly defined biased estimators (such as penalized maximum likelihood) : Applications to tomography ». In : *IEEE Trans. Image Processing* 5.3, p. 493-506 (cf. p. 60).
- FESSLER, J.A. (1994). « Penalized weighted least squares image reconstruction for positron emission tomography ». In : *IEEE Trans. Med. Imaging* 13, p. 290-300 (cf. p. 42, 54, 94).
- FILIPOVIC, M. et al. (2019). « PET Reconstruction of the Posterior Image Probability, Including Multimodal Images ». In : *IEEE Trans Med Imaging* 38.7, p. 1643-1654 (cf. p. 60).
- FLEMMING, H.E. (1990). « Equivalence of regularization and truncated iteration in the solution of ill-posed image reconstruction problems ». In : *Linear Algebra Appl* 130, p. 133-150 (cf. p. 94, 118).
- FOLSTEIN, M.F., S.E. FOLSTEIN et P.R. MCHUGH (1975). « ?Mini-mental state? : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician ». In : *J Neurol* 12.3, p. 189 -198 (cf. p. 152).
- GARDENES, E. et al. (2001). « Modal Intervals ». In : *Reliable Computing* 7.2, p. 77-111 (cf. p. 69).
- GARDUÑO, E. et G.T. HERMAN (2004). « Optimization of basis functions for both reconstruction and visualization ». In : *Discrete Applied Mathematics* 139, p. 95-111 (cf. p. 43).
- GEMAN, S. et D. GEMAN (1984). « Stochastic relaxation, Gibbs distributions and the Bayesian restoration of images ». In : *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 6, 721-41 (cf. p. 53).
- GHEZZI, L., E. SCARPINI et D. GALIMBERTI (2013). « Disease-modifying drugs in Alzheimer's disease ». In : *Drug. Des. Devel. Thera.* 7, p. 1471-1478 (cf. p. 2).
- GIOVACCHINI, G. et al. (2011). « PET translates neurophysiology into images : A review to stimulate a network between neuroimaging and basic research ». In : *J Cell Physiol* 226.4, 948-61 (cf. p. 129, 136).
- GONG, K. et al. (2019a). « Iterative PET Image Reconstruction Using Convolutional Neural Network Representation ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 38.3, p. 675-685 (cf. p. 55, 152).

- GONG, K. et al. (2019b). « PET Image Reconstruction Using Deep Image Prior ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 38.7, p. 1655-1665 (cf. p. 55, 152).
- GORDON, R., R. BENDER et G. HERMAN (1970). « Algebraic reconstruction techniques (ART) for three dimensional electron microscopy and x-ray photography ». In : *Journal Theor. Bio.* 36, p. 471-481 (cf. p. 40, 92, 94).
- GRABA, F., F. COMBY et O. STRAUSS (2017). « Non-additive imprecise image super-resolution in a semi-blind context ». In : *IEEE Transactions on Image Processing*. to appear (cf. p. 88, 118-120, 122, 125).
- GRABA, F. et O. STRAUSS (2016). « An interval-valued inversion of the non-additive interval-valued F-transform : Use for upsampling a signal ». In : *Fuzzy Sets and Systems* 288, p. 26-45 (cf. p. 118, 119).
- GRABA, F. et al. (2013). « Guaranteed reconstruction for image super-resolution ». In : *Fuzzy Systems (FUZZ), 2013 IEEE International Conference on*. IEEE, p. 1-8 (cf. p. 118, 119).
- GREEN, P. J. (1990). « Bayesian Reconstructions From Emission Tomography Data Using a Modified EM Algorithm ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 9, p. 84-93 (cf. p. 53, 94, 103).
- GRIMMER, T. et al. (2016). « Visual Versus Fully Automated Analyses of 18F-FDG and Amyloid PET for Prediction of Dementia Due to Alzheimer Disease in Mild Cognitive Impairment ». In : *J Nucl Med* 57.2, p. 204-7 (cf. p. 4, 136, 145).
- GROOT, E. H. et al. (2013). « Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging ». In : *EJNMMI Res* 3 (cf. p. 25).
- HÄGGSTRÖM, I. et al. (mai 2019). « DeepPET : A deep encoder-decoder network for directly solving the PET image reconstruction inverse problem ». In : *Medical image analysis* 54, p. 253-262 (cf. p. 55, 152).
- HANLEY, J.A. et B.J. MCNEIL (1982). « The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve ». In : *Radiology* 143, 29-36 (cf. p. 141).
- HEBERT, T. et R. LEAHY (1989). « A generalized EM algorithm for 3D Bayesian reconstruction from Poisson data using Gibbs priors ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 8, p. 194-202 (cf. p. 50, 94).
- HIGDON, D.M. et al. (1997). « Fully Bayesian Estimation of Gibbs Hyperparameters for Emission Computed Tomography Data ». In : *IEEE Trans. Image Processing* 16, p. 516-526 (cf. p. 60).
- HOFFMAN, E.J. et M.E PHELPS (1978). « An analysis of some physical aspects of positron axial tomography ». In : *Comput. Biol. Med.* 6, p. 345-360 (cf. p. 29).
- HOFFMAN, E.J. et al. (1982). « Quantitation in positron emission computed tomography : 6 effect of nonuniform resolution ». In : *J. Comput. Assist. Tomogr.* 5, p. 987-999 (cf. p. 29).
- HOFSTADTER, R. (1949). « The Detection of Gamma-Rays with Thallium-Activated Sodium Iodide Crystals ». In : *Physical Review* 75, p. 1611 (cf. p. 20).
- HUDSON, H.M. et R.S. LARKIN (2002). « Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 13.4, p. 601-609 (cf. p. 52, 76).

- HUESMAN, R.H. et al. (1977). « Donner Algorithms for Reconstruction Tomography ». In : (cf. p. 46, 54, 62).
- HWANG, D. et al. (2019). « Generation of PET Attenuation Map for Whole-Body Time-of-Flight 18F-FDG PET/MRI Using a Deep Neural Network Trained with Simultaneously Reconstructed Activity and Attenuation Maps. 3rd ed. » In : *J. Nucl. Med.* 60, p. 1183-1189 (cf. p. 55, 152).
- Inside Neuroscience. Inside Neuroscience : Scientists Work to Detect Alzheimer's Disease Earlier.* en. URL : <https://www.sfn.org/443/news-and-calendar/news-and-calendar/news/spotlight/2013/scientists-work-to-detect-alzheimers-disease-earlier> (visité le 09/02/2018) (cf. p. 2).
- IRANI, M. et S. PELEG (1991). « Improving resolution by image registration ». In : *CVGIP : Graphical Models and Image Proc.* 53, p. 231-239 (cf. p. 122).
- ITIER, V. et al. (2018). « Interval-valued JPEG decompression for artifact suppression ». In : *IPTA : Image Processing Theory, Tools and Applications.* IEEE, p. 1-6 (cf. p. 151).
- JACQUES, L., D. HAMMOND et J.M. FADILI (2011). « Dequantizing compressed sensing : When oversampling and non-gaussian constraints combine ». In : *IEEE Transactions on Information Theory* 1.57, p. 559-571 (cf. p. 122).
- JAN, S. et al. (2004). « GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT ». In : *Phys. Med. Biol.* 49, p. 4543 -4561 (cf. p. 61, 72, 95, 104).
- JENA, A. et al. (2014). « Reliability of semiquantitative 18F-FDG PET parameters derived from simultaneous brain PET/MRI : a feasibility study ». In : *Eur J Radiol* 83.7, 1269-1274 (cf. p. 137, 138).
- JOSEPH, P.M., R.D. SPITAL et C.D. STOCKHAM (1980). « The effect of sampling in CT images ». In : *Computed Tomograph* 4, p. 189-206 (cf. p. 39).
- KALBFLEISCH, J.G (1985). « Probability and statistical inference ». In : *2nd ed. Springer-Verlag* (cf. p. 47).
- KATO, T. et al. (2016). « Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia ». In : *Ageing Res Rev* 30, 73-84 (cf. p. 136).
- KAUFMAN, L. (1993). « Maximum likelihood, least squares, and penalized least squares for PET ». In : *IEEE Trans. Med. Imaging* 12, p. 200-214 (cf. p. 54).
- KILMER, M.E. et D.P. OLEARY (2001). « Choosing Regularization Parameters in Iterative Methods for Ill-Posed Problems ». In : *SIAM J. Matrix Anal. and Appl.* 22.4, p. 1204-1221 (cf. p. 53, 118).
- KIM, J.H. et al. (2013). « Post-filtering of PET image based on noise characteristic and spatial sensitivity distribution ». In : *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC).* IEEE (cf. p. 94).
- KNOLL, G. (1999). *Radiation detection and measurement. 3rd ed.* Wiley (cf. p. 20).
- KUCHARCZAK, F. et al. (2017). « Regularized selection : a new paradigm for inverse based regularized image reconstruction techniques ». In : *Image Processing (ICIP), 2017 IEEE International Conference on.* IEEE, p. 1637-1641 (cf. p. 94, 151, 169, 170).

- KUCHARCZAK, F. et al. (2018). « Interval-based reconstruction for uncertainty quantification in PET ». In : *Phys Med Biol* 26.63, p. 035014 (cf. p. 84, 95-98, 136, 138).
- KUCHARCZAK, F. et al. (2019). « Confidence interval constraint based regularization framework for PET quantization ». In : *IEEE Trans Med Imaging* 38.6, 1513-1523 (cf. p. 136, 138, 145, 151).
- LAKSHMINARAYANAN, A. et A. LENT (1979). « Methods of least squares and SIRT in reconstruction ». In : *Journal Theor. Bio.* 76.3, p. 267-295 (cf. p. 94).
- LALUSH, D.S. et M.N. WERNICK (2004). *Emission Tomography : The Fundamentals of PET and SPECT - Chapter 21 : Iterative Image reconstruction*. Elsevier Academic Press (cf. p. 47, 51, 52).
- LANGE, K. et R. CARSON (1984). « EM Reconstruction Algorithms for Emission and Transmission Tomography ». In : *Journal of Computer Assisted Tomography* 2.8 (cf. p. 41, 94, 138).
- LARTIZIEN, C., J.B. AUBIN et I. BUVAT (2010). « Comparison of bootstrap resampling methods for 3-D PET imaging ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 29.7, p. 1442-1454 (cf. p. 60, 76).
- LEHMAN, V.T. et al. (2012). « Visual assessment versus quantitative three-dimensional stereotactic surface projection fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of mild cognitive impairment and Alzheimer disease ». In : *Clin Nucl Med* 37.8, 721-6 (cf. p. 136, 143, 145).
- LEWELLEN, T.K. (1998). « Time-of-flight PET ». In : *Semin. Nucl. Med.* 28.3, p. 268-275 (cf. p. 79).
- LEWITT, R.M. (1983). « Reconstruction algorithms : Transform methods ». In : *Proceedings of the IEEE* 71.3, p. 390-408 (cf. p. 36).
- (1990). « Multidimensional digital image representations using generalized Kaiser-Bessel window functions ». In : *J. Opt. Soc. Amer. A : Optics, Image Sci. Vision* 7, p. 1834-1846 (cf. p. 43).
- (1992). « Alternatives to voxels for image representation in iterative reconstruction algorithms ». In : *Phys. Med. Biol.* 37, p. 705-716 (cf. p. 43).
- LEWITT, R.M., G. MUEHLEHNER et J.S. KARP (1994). « Three-dimensional reconstruction for PET by multi-slice rebinning and axial image filtering ». In : *Phys. Med. Biol.* 39, p. 321-340 (cf. p. 33).
- LI, Y. (2011). « Noise propagation for iterative penalized-likelihood image reconstruction based on Fisher information ». In : *Phys. Med. Biol.* 56, p. 1083-1103 (cf. p. 60, 70, 71).
- LIU, M. et al. (2018). « Multi-Modality Cascaded Convolutional Neural Networks for Alzheimer's Disease Diagnosis ». In : *Neuroinformatics* (cf. p. 130, 136).
- LIU, X. et al. (1999). « Exact rebinning methods for three-dimensional positron tomography ». In : *IEEE Trans. Med. Imag* 18, p. 657-664 (cf. p. 33).
- LOQUIN, K. (2008). « De l'utilisation des noyaux maxitifs en traitement de l'information ». Thèse de doct. Université Montpellier 2 (cf. p. 45).

- LOQUIN, K. et O. STRAUSS (2008). « On the granularity of summative kernels ». In : *Fuzzy sets and systems* 159.15, p. 1952-1972 (cf. p. 119).
- LOQUIN, K., O. STRAUSS et J.F. CROUZET (2010). « Possibilistic signal processing : How to handle noise ? » In : *International Journal of Approximate Reasoning* 51.9, p. 1129-1144 (cf. p. 62, 96).
- LOQUIN, K. et al. (2014). « A non-additive interval-valued reconstruction method in emission tomography ». In : *Journal of Nuclear Medicine*. T. 55. 1, p. 270 (cf. p. 61, 84).
- M. DEFRISE P.E. Kinahan, D.W. Townsend et al. (1997). « Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data ». In : *IEEE Trans. Med. Imaging* 16.2, p. 194-204 (cf. p. 104).
- MARKOV, S. (1996). « On directed interval arithmetic and its applications ». In : *The Journal of Universal Computer Science* 514-26 (cf. p. 61, 68).
- MARQUINA, A. et S. J. OSHER (2008). « Image Super-Resolution by TV-Regularization and Bregman Iteration ». In : *Journal of Scientific Computing* 37.367 (cf. p. 94).
- MATEJ S. and Lewitt, R.M. (1996). « Practical considerations for 3-D image reconstruction using spherically symmetric volume elements ». In : *IEEE Trans. Med. Imaging* 15, p. 68-78 (cf. p. 43).
- MATEJ, S. et al. (1998). « Performance of the Fourier rebinning algorithm for the 3-D PET with large acceptance angles ». In : *Phys. Med. Biol.* 43, p. 787-797 (cf. p. 33).
- MATTI, A., G.M. LIMA et C. et al. PETTINATO (2019). « How Do the More Recent Reconstruction Algorithms Affect the Interpretation Criteria of PET/CT Images ? » In : *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 53.3, p. 216-222 (cf. p. 54).
- MAWLAWI, O. et al. (2006). « Truncation Artifact on PET/CT : Impact on Measurements of Activity Concentration and Assessment of a Correction Algorithm ». In : *American Journal of Roentgenology* 186.5, p. 1001-1009 (cf. p. 33).
- MELCHER, C.L. (2000). « Scintillation Crystals for PET ». In : *J Nucl Med.* 41.6, p. 1051-1055 (cf. p. 20).
- MORBELLI, S. et al. (2015). « Visual versus semi-quantitative analysis of 18F-FDG-PET in amnesic MCI : an European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) project ». In : *J Alzheimers Dis* 44.3, p. 815-26 (cf. p. 136, 145).
- MOSCONI, L. (2005). « Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease ». In : *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32, p. 486-510 (cf. p. 15).
- MOSCONI, L. et al. (2009). « FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease ». In : *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36.5, 811-22 (cf. p. 136).
- MUEHLEHNER, G., M.P. BUCHIN et J.H. DUDEK (1976). « Performance parameters of a positron imaging camera ». In : *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 23, p. 528-537 (cf. p. 29).
- Médecine personnalisée : la France à l'heure des enjeux au 4e congrès de la SFMPP* (2017). Rapp. tech. Haut Conseil de la Santé Publique (cf. p. 153).
- NASRALLAH, I.M. et D.A. WOLK (2014). « Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias ». In : *J Nucl Med* 55.12, p. 2003-11 (cf. p. 136).

- NEMIROVSKII, A. (1986). « The regularization properties of adjoint gradient method in ill-posed problems ». In : *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics* 26.2, p. 7-16 (cf. p. 94, 118).
- NESTOR, P.J. et al. (2018). « Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia ». In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (cf. p. 136).
- NG, M.K. et al. (2007a). « A Total Variation Regularization Based Super-Resolution Reconstruction Algorithm for Digital Video ». In : *Journal on Advances in Signal Processing* (cf. p. 94).
- NG, S. et al. (2007b). « Visual assessment versus quantitative assessment of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease ». In : *J Nucl Med* 48.4, 547-52 (cf. p. 4, 136, 145).
- OEHMIGEN, M. et al. (2014). « Radiotracer Dose Reduction in Integrated PET/MR : Implications from National Electrical Manufacturers Association Phantom Studies ». In : *J Nucl Med* 55 (cf. p. 25).
- PANIN, V.Y., Zeng G.L. et Gullberg G.T. (1999). « Total Variation Regulated EM Algorithm ». In : *IEEE Trans. on Nuclear Science* 46.6, p. 2202-2210 (cf. p. 50, 103).
- PARK, M. et W.J. MOON (2016). « Structural MR Imaging in the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Dementia : Current Imaging Approach and Future Perspectives ». In : *Korean J Radiol* 17.6, p. 827-845 (cf. p. 152).
- PERANI, D. et al. (2014). « Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting ». In : *NeuroImage : Clinical* 6, 445-54 (cf. p. 4, 130, 136, 145).
- PERANI, D. et al. (2016). « Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting ». In : *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43.3, 499-508 (cf. p. 136).
- PEROLAT, J. et al. (2015). « Generalizing the Wilcoxon rank-sum test for interval data ». In : *Journal of Approximate Reasoning* 56, 108-121 (cf. p. 79, 140).
- PETERSEN, R.C., P.S. AISEN et L.A. BECKETT (2010). « Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) : clinical characterization ». In : *Neurology* 74.3, p. 201-209 (cf. p. 8, 130, 146).
- PETRELLA, J.R. (2013). « Neuroimaging and the search for a cure for Alzheimer disease ». In : *Radiology* 269.3, 671-91 (cf. p. 136).
- PHELPS, M.E. et al. (1975). « Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography ». In : *Journal of Nuclear Medicine* 16.3, p. 210-224 (cf. p. 11, 29).
- PIDOL, L. (2004). « Scintillateurs denses et rapides pour la detection de rayonnement gamma Monocristaux a base de silicates de lutecium dopes  $Ce^{3+}$  ». Thèse de doct. Université Pierre et Marie Curie. Paris VI (cf. p. 19).



- Prevention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées* (2017). Rapp. tech. Haut Conseil de la Santé Publique (cf. p. 1).
- PRINCE, M. et al. (2015). « World Alzheimer Report 2015 : the global impact of dementia : an analysis of prevalence, incidence, cost and trends ». In : (cf. p. 136).
- QI, J. et R.M. LEAHY (2000). « Resolution and noise properties of MAP reconstruction for fully 3-D PET ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 19.5, p. 493-506 (cf. p. 60, 94).
- (2006). « Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography ». In : *Phys. Med. Biol.* 51, p. 541-578 (cf. p. 30, 48, 51, 52).
- QI, J. et al. (1998). « High-resolution 3D Bayesian image reconstruction using the microPET small-animal scanner ». In : *Phys. Med. Biol.* 43, p. 1001-1013 (cf. p. 47).
- RADON, J (1917). « Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten ». In : *Ber Verb Sächs Akad Wiss Leipzig, MathNat Kl.* 69, p. 262-277 (cf. p. 30, 39).
- RAHMIM, A. et al. (juin 2008). « System matrix modelling of externally tracked motion ». In : *Nuclear medicine communications* 29.6, p. 574-581 (cf. p. 45).
- RANI, M., S. B. DHOK et R. B. DESHMUKH (2018). « A Systematic Review of Compressive Sensing : Concepts, Implementations and Applications ». In : *IEEE Access* 6, p. 4875-4894 (cf. p. 94).
- RAUSCH, Ivo et al. (déc. 2015). « Performance evaluation of the Biograph mCT Flow PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard ». In : *EJNMMI physics* 2.1, p. 26-26 (cf. p. 23).
- RAUSCH, Ivo et al. (2019). « Performance Evaluation of the Vereos PET/CT System According to the NEMA NU2-2012 Standard ». In : *J Nucl Med* 60.4, p. 561-567 (cf. p. 21).
- RICO, A. et O. STRAUSS (2010). « Imprecise expectations for imprecise linear filtering ». In : *International Journal of Approximate Reasoning* 51.8, p. 933-947 (cf. p. 63, 66).
- RICO, A., O. STRAUSS et D. MARIANO-GOULART (2009). « Choquet integrals as projection operators for quantified tomographic reconstruction ». In : *Fuzzy Sets and Systems* 160.2, p. 198-211 (cf. p. 45, 61-64, 96).
- ROBERT-BOBÉE, I. (2006). *Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050*. Rapp. tech. 1089. Insee (cf. p. 1).
- RUDIN, L., S. OSHER et E. FATEMI (1992). « Nonlinear total variation based noise removal algorithms ». In : *Physica D* 60, p. 259-268 (cf. p. 99, 121).
- SCHELTENS, P. et al. (1995). « Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging : inter-observer reliability ». In : *J Neurol* 242, p. 557-560 (cf. p. 152).
- SCHMEIDLER, D. (1986). « Integral representation without additivity ». In : *Proc. of the AMS* 97, p. 255-261 (cf. p. 63).
- SEMAH, F., C. TAMAS et A. SYROTA (2004). « La tomographie par émission de positons et ses applications cliniques ». In : *Sang Thrombose Vaisseaux* 16.9, p. 471-495 (cf. p. 14).

- SERVIÈRES, M., J.P. GUÉDON et N. NORMAND (2003). « A discrete tomography approach to PET reconstruction. » In : *Fully 3D Reconstruction In Radiology and Nuclear Medicine*, p. 1-4 (cf. p. 46).
- SHEPP, L.A. et Y. VARDI (1982). « Maximum likelihood reconstruction for emission tomography ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 1.2, p. 113-122 (cf. p. 41, 51, 52, 67, 94, 138).
- SIDEROWF, A. et al. (2018). « Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders : Status and relevance for clinical trials : Biomarkers of Cognitive Impairment ». In : *Movement Disorders* 33.4, 528-536 (cf. p. 136).
- SIDKY, E.Y., J.H. JORGENSEN et X. PAN (2012). « Convex optimization problem prototyping for image reconstruction in computed tomography with the Chambolle-Pock algorithm ». In : *Phys. Med. Biol.* 57.3065 (cf. p. 94, 98).
- SIDKY, E.Y. et X. PAN (2008). « Image reconstruction in circular cone-beam computed tomography by constrained, total-variation minimization ». In : *Phys. Med. Biol.* 53, p. 4777-4807 (cf. p. 94).
- SILVERMAN, D.H. et al. (2001). « Positron emission tomography in evaluation of dementia : Regional brain metabolism and long-term outcome ». In : *JAMA* 286.17, 2120-27 (cf. p. 129, 136).
- SITEK, A. (2008). « Representation of photon limited data in emission tomography using origin ensembles ». In : *Phys. Med. Biol.* 53, p. 3201-3216 (cf. p. 60).
- (2012). « Data analysis in emission tomography using emission-count posteriors ». In : *Phys. Med. Biol.* 57, p. 6779-6795 (cf. p. 60).
- SOARES, E.J., C.L. BYRNE et S.J. GLICK (2000). « Noise characterization of block-iterative reconstruction algorithms : I. Theory ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 19.4, p. 261-270 (cf. p. 60).
- SOARES, E.J., S.J. GLICK et J.W. HOPPIN (2005). « Noise characterization of block-iterative reconstruction algorithms : II. Monte Carlo simulations ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 24.1, p. 112-121 (cf. p. 60).
- SOSSI, V. et al. (1994). « The performance of the single-slice rebinning for imaging the human striatum as evaluated by phantom studies ». In : *Phys. Med. Biol.* 39, p. 369-380 (cf. p. 33).
- STAYMAN, J. et J. FESSLER (2004). « Efficient calculation of resolution and covariance for penalized-likelihood reconstruction in full 3-D SPECT ». In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 23.12, p. 1543-1556 (cf. p. 60).
- STRAUSS, L. et P. CONTI (1991). « The application of PET in clinical oncology ». In : *Journal of Nuclear Medicine* 32, p. 623-648 (cf. p. 94).
- STRAUSS, O. et A. RICO (2012). « Towards interval-based non-additive deconvolution in signal processing ». In : *Soft. Comput.* 16, p. 809-820 (cf. p. 66, 69, 120).
- STRAUSS, O. et al. (2009). « NIBART : A New Interval Based Algebraic Reconstruction Technique for Error Quantification of Emission Tomography Images ». In : *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, p. 148-155 (cf. p. 68, 84, 95, 97, 118, 119).

- STUTE, S. (2010). « Modélisation avancée en simulations Monte Carlo de tomographie par émission de positons pour l'amélioration de la reconstruction et de la quantification ». Thèse de doct. Université de Paris-Sud. Faculté des Sciences d'Orsay. (cf. p. 13, 30, 47, 53).
- TER-POGOSSIAN, M.M. et al. (1975). « A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT) ». In : *Radiology* 114.1, p. 89-98 (cf. p. 11, 12).
- TEUNE, L. K. et al. (2010). « Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases ». In : *Movement Disorders* 25.14, p. 2395-2404 (cf. p. 3).
- TKACHENKO, I. et al. (2018). « Copy Sensitive Graphical Code Quality Improvement Using a Super-Resolution Technique ». In : *Image Processing (ICIP), 2018 IEEE International Conference on*. IEEE (cf. p. 151).
- TSUI, B.M.W. et al. (1991). « Comparison between EM and CG algorithmes for SPECT reconstruction ». In : *IEEE Trans. Nuc. Sci.* 38, p. 1766-1772 (cf. p. 54).
- UNSER, M., A. ALDROUBI et M. EDEN (1993). « B-Spline Signal Processing : Part I - Theory ». In : *IEEE Trans. Signal Processing* 41.2 (cf. p. 61).
- VANDEBERGHE, S et al. (2016). « Recent developments in time-of-flight PET ». In : *EJNMMI physics* 3.1, p. 3-3 (cf. p. 22).
- VARRONE, A. et al. (2009). « EANM procedure guidelines for PET brain imaging using 18F-FDG, version 2 ». In : *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36.12, 2103-10 (cf. p. 136).
- VOGEL, C. R. et M. E. OMAN (1996). « Iterative Methods for Total Variation Denoising ». In : *SIAM J. Sci. Comput.* 17.1, p. 227-238 (cf. p. 94).
- VOS, C.S. van der et al. (2017). « Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET ». In : *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44.Suppl 1, p. 4-16 (cf. p. 20).
- WANG, C. et al. (2014). « Low dose PET reconstruction with total variation regularization ». In : *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, p. 1917-1920 (cf. p. 94).
- WANG, G. et J. QI (2012). « Penalized Likelihood PET Image Reconstruction Using Patch-Based Edge-Preserving Regularization ». In : *IEEE Trans. Med. Imaging* 31.12, p. 194-204 (cf. p. 94, 103, 105, 106, 108, 109).
- (2015). « Edge-preserving PET image reconstruction using trust optimization transfer. » In : *IEEE Trans. Medical Imaging* 34.4, p. 930-939 (cf. p. 94).
- WANG, G. et al. (2018). « Image reconstruction is a new frontier of machine learning. 3rd ed. » In : *IEEE Trans. Med. Imag.* 37.6, p. 1289-1296 (cf. p. 31, 55, 152).
- WATSON, C. C., M. E. CASEY et B. BENDRIEM (2005). « Optimizing injected dose in clinical PET by accurately modeling the counting-rate response functions specific to individual patient scans ». In : *J Nucl Med* 46 (cf. p. 25).
- WERNICK, M. et J. AARVOLD (2004). *Emission Tomography : The Fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier Academic Press (cf. p. 25, 36).
- WERNICK, Miles N. et John N. AARVOLD (2004). *The Fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier Academic Press (cf. p. 30, 62).

- (2009). *Fundamentals of Medical Imaging*. Cambridge University Press (cf. p. 30).
- YAMANE, T. et al. (2014). « Visual-statistical interpretation of 18F-FDG-PET images for characteristic Alzheimer patterns in a multicenter study : interrater concordance and relationship to automated quantitative evaluation ». In : *AJNR Am J Neuroradiol* 35.2, 244-49 (cf. p. 4, 130, 136, 145).
- YAVUS, M. et J.A. FESSLER (1996). « Objective functions for tomographic reconstruction from randoms-precorrected PET scans ». In : *Conf. Rec. Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf.* 2, p. 1067-1071 (cf. p. 48).
- ZHANG, Z. et al. (2016). « Investigation of optimization-based reconstruction with an image-total-variation constraint in PET ». In : *Physics in Medicine Biology* 61.16, p. 6055 (cf. p. 95).
- ZOMET, A. et S. PELEG (2000). « Efficient super-resolution and applications to mosaics ». In : *ICPR* 1.579-583 (cf. p. 122).



## Contributions secondaires

---

Durant cette thèse, les questionnements et développements soulevés ont permis de proposer certaines solutions dans des domaines assez variés. De ceux qui ont donné lieu à des publications, nous pouvons tout d'abord grouper les deux articles de conférence suivants :

- V. Itier, F. Kucharczak, O. Strauss, W. Puech. **Interval-valued JPEG decompression for artifact suppression**. *IPTA : Image Processing Theory, Tools and Applications*, Nov 2018, Xi'an, China. pp.1-6.
- I. Tkachenko, F. Kucharczak, C. Destruel, O. Strauss, W. Puech. **Copy Sensitive Graphical Code Quality Improvement Using a Super-Resolution Technique**. *ICIP : International Conference on Image Processing*, Oct 2018, Athens, Greece. 10.1109/ICIP.2018.8451839

Ces travaux, menés en collaboration avec d'autres membres de l'équipe de recherche ICAR du LIRMM ainsi que Cyril Mory, à l'époque affilié à l'Université de Louvain en Belgique, ont été le résultat final de discussion initialement informelles sur la recherche de solutions à des problèmes posés dans différents domaines du traitement d'image.

Le premier concerne la décompression JPEG. Ce travail est basé sur le constat que l'information perdue lors de la compression peut être estimée et exploitée ce que ne fait aucun algorithme actuel. Nous avons, avec Vincent Itier et sous la supervision d'Olivier Strauss et William Puech, développé une approche considérant que le problème de décompression JPEG peut être vu comme un problème de reconstruction pour lequel l'information de quantification peut être utilisée pour produire une contrainte de régularisation. En effet, la méthode proposée permet de reconstruire une image intervalliste dans laquelle est incluse l'image originale non compressée. Ensuite, bien que l'approche pour la construction de l'image intervalliste soit différente, la stratégie de régularisation utilisée se base sur la contribution proposée dans (KUCHARCZAK et al. 2017) et présentée dans le Chapitre 3. Cependant ici, différemment de ce qui a été fait dans le Chapitre 3, l'itération de l'algorithme de sélection régularisée, permettant de produire l'image la plus qualitative possible, est choisie au moyen d'une métrique sans référence appelée NIMA et qui utilise le *deep learning* pour donner un score de qualité de l'image. Cela permet de produire des images avec le même taux de compression que les images JPEG classiques en réduisant considérablement les artéfacts de blocs ainsi que le bruit de compression.

Le second papier concerne un travail sur l'authentification des documents imprimés via des codes barres 2D (ou *QR codes*) à deux niveaux. Dans ce travail, nous proposons, grâce à la méthode de super-résolution publiée dans (KUCHARCZAK et al. 2017), d'améliorer le système d'authentification de ce type de données. La principale contribution a consisté en la réalisation des expérimentations et l'écriture des parties du papier qui concernaient l'utilisation d'une telle approche, en s'assurant de l'adéquation avec le problème posé.

Pour finir, nous nous sommes en parallèle intéressés à un problème posé dans le Chapitre 4 avec la même idée que le choix du modèle d'interpolation pour le passage discret-continu (les images étant numériques mais les opérations sous jacentes définies dans le domaine continu) est fait de manière arbitraire mais peut avoir un impact sur certains détails importants de l'image traitée dans bon nombre d'opérations classiques de traitement d'image. Nous nous sommes spécifiquement intéressés au problème des transformations rigides. Dans le dernier papier, une nouvelle manière d'appliquer des transformations géométriques en préservant l'information contenue dans l'image originale est présentée. Ce genre d'approches pourrait bénéficier à certaines applications médicales, particulièrement dans les cas où les régions à détecter/ segmenter/ analyser sont de petite taille et/ ou peu contrastées. En plus d'applications comme celle proposée dans le Chapitre 4, dans laquelle ce type de transformation pour le recalage s'intégrerait en parfaite cohérence avec la logique imprécise utilisée, nous pourrions citer l'exemple de la scintigraphie au MIBI pour l'analyse de la parathyroïde (glande de 2 à 3mm de diamètre, soit en dessous de la résolution de la TEMP). Cet examen peut être utilisé pour discriminer un nodule thyroïdien d'une lésion (adénome ou hyperplasie) parathyroïdienne cervicale. Une des approches consiste à réaliser deux examens avec deux traceurs radio-pharmaceutiques différents le même jour : un premier, spécifique de la thyroïde, et le second, le  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi qui se fixe sur la thyroïde et la parathyroïde à la fois. Après recalage, les deux images sont soustraites pour mettre en évidence la parathyroïde. Le recalage est sensible et nécessite d'être robuste et fiable. Il semblerait qu'une approche de recalage comme celle proposée puisse être d'un intérêt important dans ce type d'applications.

# Interval-valued JPEG decomposition for artifact suppression

Vincent Itier<sup>1</sup>, Florentin Kucharczak<sup>1,2</sup>, Olivier Strauss<sup>1</sup> and William Puech<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LIRMM, Univ. Montpellier, CNRS, France

<sup>2</sup>Siemens Healthineers, Saint-Denis, France

e-mail: vincent.itier@lirmm.fr, florentin.kucharczak@lirmm.fr, olivier.strauss@lirmm.fr, william.puech@lirmm.fr

**Abstract**—JPEG is the most used image compression algorithm but block wise DCT compression methods produce artifacts due to coefficient quantization. JPEG decomposition can be seen as a reconstruction problem constrained by quantization. In this context, we propose to handle this problem by using interval-valued arithmetic. Our method allows to produce interval-valued image that includes the non-compressed original image. The produced convex set allows to apply constrained Total Variation (TV) reconstruction in order to reduce JPEG artifacts (blocking, grainy effects and high frequency noise). Experiments show visual improvement of JPEG decoding assessed by non-reference quality metric. In addition, the stopping criterion of the TV algorithm is given by this metric which provides evidence about JPEG decomposition improvement.

**Keywords**—JPEG decomposition, interval-valued arithmetic, JPEG artifact removing, image reconstruction, image selection.

## I. INTRODUCTION

Digital images are widely used for information exchange, social network or visualization. Therefore, digital image storage and transmission are one of the main challenge in the field of image processing. The most popular image compression standard is JPEG [1]. JPEG efficiency comes from lossy compression and minimum redundancy codes. The IJG (Independent JPEG Group) has standardized the compression and decompression steps. The bitstream produced by the codec is often encapsulated into the JPEG File Interchange Format (JFIF) [2]. JPEG compression consists of four main steps. First, the image color space is transformed from RGB to YCbCr. Then, each channel is divided into non-overlapping  $N \times N$  blocks (basically  $N = 8$ ) and each block is transformed using Discrete Cosine Transform (DCT). Afterwards, each block is quantized using a  $N \times N$  quantization table (QT). Generally, there are two quantization tables one for the luminance channel and another for the chrominance channels. The quantization process rounds the quotient which induces loss of information. Finally, blocks are compressed using Huffman or arithmetic coding. The DCT decomposes then the signal into  $N \times N$  frequencies from the lowest to the highest. Human Visual System (HVS) is sensitive to luminance and blocking effects and is less sensitive to high frequencies which can therefore be more quantized. Main problem in JPEG compression with low quality factor is the degradation of texture, grainy effects and block artifacts [3]. Previous work has focused on methods that remove these artifacts. Some methods focus on removing artifacts on the decompressed RGB image as a post processing such as denoising filter [4].

Reducing artifact may also be done in the frequency domain by modifying boundary DCT coefficients [5], [6]. In [7], a method based on Regression Tree Fields aggregates the prediction of other algorithms to improve their individual contribution. More recently, with the increasing of machine learning, some methods based on learning from image database were proposed *e.g.* via learned dictionary [8] or by deep learning [9]. Such methods rely on the training database and do not guarantee that the final reconstruction belongs to the set of all possible images that could have produced the JPEG compressed image. In this context, intervals of DCT coefficients define a Quantization Constraint Set (QCS), which is the set of the all the possible DCT images in which the image before quantization belongs. This convex set can be used by the projection onto convex sets algorithm [10]. It is efficient for removing blocking artifacts but has low computational performance, due to the processing of both forward and Inverse DCT (IDCT) at each iteration of the algorithm. Therefore, authors have proposed to process the IDCT on the QCS to produce a highly sparse matrix to get a sparse estimate of the Image Quantization Constraint Set (IQCS), the set of all possible images. Then, the selection of the best image is dealt by using a regularization function such as total variation (TV) [11], learned dictionary [8], total generalized variation [12], [13], Markov Random Field using field of expert [14], [15]. Some authors also proposed a Gaussian approximation of the QCS [16] which improves the reconstruction algorithm convergence. Their method requires few iterations but the computation time is increased because they need both forward and inverse DCT for each iteration.

In this paper, we propose an efficient JPEG decomposition method for images, that does not require additional information. This method follows standard JPEG decoding steps. Our approach focuses on interval-valued based dequantization of the quantized DCT coefficients of JPEG images. Each DCT coefficient is then represented by an interval which contains the original DCT value forming the QCS. Estimating the best value inside each DCT coefficient interval is not trivial since DCT coefficients are badly correlated. Therefore, we propose an interval-valued IDCT to keep track of the errors across JPEG decompression steps. The resulting interval-valued image is then a convex hull containing all possible images whose compressed image is the current JPEG image. The method requires only one interval-valued IDCT on the convex hull which has the same size of the image, keeping our method fast and low memory consuming. This leads us to an



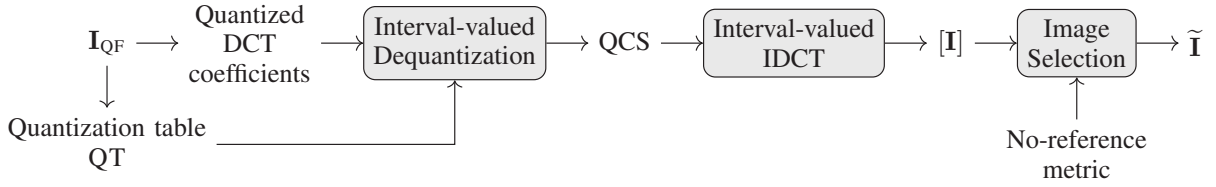


Fig. 1: Framework of the method: an interval-valued dequantization is applied on JPEG compressed image  $\mathbf{I}_{\text{QF}}$  producing a QCS. Then, the proposed Interval-valued IDCT transforms it into the spatial domain producing an interval-valued image  $[\mathbf{I}] = [\underline{\mathbf{I}}, \bar{\mathbf{I}}]$ . Finally, a regularization based on total variation is used to reconstruct the image  $\tilde{\mathbf{I}}$ .

image selection problem in the spatial domain. This problem is solved by using a TV regularization approach, with a number of iterations defined by a no-reference metric. This method generates a visually nice estimate of the original image.

In Section II, we present the proposed method, by developing the interval-valued dequantization, the interval-valued IDCT and the selection problem. Results are presented in Section III. Finally, Section IV, concludes the paper and provides some hints for future work.

## II. THE PROPOSED INTERVAL-VALUED JPEG DECOMPRESSION METHOD

In JFIF files, quantization tables are either stored in the header or are easily computable. The method we propose in this paper is outlined in in Fig. 1. It focuses on the image luminance component. The first step consists in associating, to each quantized value in the frequency domain, the interval of all values that could have been its original. The second step consists in using the fact that the IDCT is linear to define an interval-valued IDCT (IIDCT). It produces an interval-valued image  $[\mathbf{I}]$ , which, by construction, contains all the IQCS. Finally, we use a TV based selection method with no-reference to select the best estimate of the original image.

### A. Interval-valued dequantization

JPEG compression scheme is based on splitting the image into  $M$  non overlapping  $N \times N$  blocks  $B_k$ ,  $k \in [0, M - 1]$ , performing a DCT to each block and then quantizing each coefficient  $F_k(u, v)$  of each block  $B_k$ . The quantization operation is a pair-wise division of each coefficient  $F_k(u, v)$  of the block  $B_k$  by the quantization  $\text{QT} = \{q(u, v) \mid (u, v) \in [0, N - 1]^2\}$ . This step is performed in order to encode the quantized DCT coefficients  $F'_k(u, v)$  on 8 bits integers. This operation induces the main loss of information in JPEG compression:

$$F'_k(u, v) = \text{round} \left( \frac{F_k(u, v)}{q(u, v)} \right), \quad (1)$$

where  $\text{round}(\cdot)$  represents the nearest half up rounding operator. We denote  $Q$  the rounding quantization of a DCT coefficient:  $F'(u, v) = Q(F(u, v))$ . The JPEG decompression process consists in reversing the JPEG compression steps. Therefore, the dequantization consists of multiplying the

quantized DCT coefficients  $F'(u, v)$  by their corresponding frequency quantizer  $q(u, v)$  to obtain  $\hat{F}_k$  an estimate of  $F_k$ :

$$\hat{F}_k(u, v) = F'_k(u, v) \times q(u, v). \quad (2)$$

Inverting the DCT to return into the spatial domain is usually performed by applying an IDCT on each block. For a block  $B_k$  the IDCT is applied on its dequantized coefficients  $\hat{F}_k(u, v)$  which leads to get a sub-image  $\hat{\mathbf{I}}_k$  by clipping the obtained values into the  $[0, 255]$  integer range. The set of the  $M$  sub-images  $\hat{\mathbf{I}}_k$  forms the uncompressed image  $\hat{\mathbf{I}}$ . Let us now define  $[F_k(u, v)] = \{F_k(u, v) \mid Q(F_k(u, v)) = F'_k(u, v)\}$ . By construction  $[F_k(u, v)]$  is convex and its lower bound  $\underline{F}_k(u, v)$  and upper bound  $\bar{F}_k(u, v)$  can be easily computed by:

$$\underline{F}_k(u, v) = F'_k(u, v) \times q(u, v) - \frac{q(u, v)}{2}, \quad (3)$$

$$\bar{F}_k(u, v) = (F'_k(u, v) + 1) \times q(u, v) - \frac{q(u, v)}{2}. \quad (4)$$

Obviously,  $\hat{F}_k(u, v)$  is the central value of  $[F_k(u, v)]$ . The set of all values  $[F_k(u, v)]$  forms the QCS.

### B. Interval-valued IDCT

In this section, we use the efficiency of interval-valued arithmetic to propose a fast Interval-valued Inverse DCT (IIDCT). We adapt the IDCT to work with interval-valued DCT coefficients of the QCS, in order to solve the image selection problem in the spatial domain. The goal is to define an IQCS which is a convex set that contains for sure  $\{\mathbf{J} \mid \text{DCT}(\mathbf{J}) \in \text{QCS}\}$ . Considering a  $N \times N$  block  $B_k$  of the image  $\hat{\mathbf{I}}$ , then the standard IDCT inside  $B_k$  is defined by:

$$\hat{\mathbf{I}}_k(i, j) = \frac{2}{N} \sum_{u=0}^{N-1} \sum_{v=0}^{N-1} c_{u,v,i,j} \hat{F}_k(u, v), \quad (5)$$

$\forall (i, j) \in B_k$  and where:

$$c_{u,v,i,j} = C(u)C(v) \cos \left( \frac{(2i+1)u\pi}{2N} \right) \cos \left( \frac{(2j+1)v\pi}{2N} \right), \quad (6)$$

with  $C(\alpha) = \frac{1}{\sqrt{2}}$  if  $\alpha = 0$  and 1 otherwise. In this context of interval-valued dequantization, DCT coefficient scalar values are replaced by intervals, therefore the formula is adapted by replacing classic arithmetic operators by their corresponding

Minkowsky operators [17]. The Minkowsky addition is defined by:

$$[x] \oplus [y] = [\underline{x} + \underline{y}, \bar{x} + \bar{y}]. \quad (7)$$

The Minkowsky multiplication by a scalar value  $c \in \mathbb{R}$  is defined by:

$$[x] \times c = \begin{cases} [c \times \underline{x}, c \times \bar{x}] & , \text{ if } c \geq 0 \\ [c \times \bar{x}, c \times \underline{x}] & , \text{ else.} \end{cases} \quad (8)$$

Using these operators, the IIDCT can be defined by:

$$[\mathbf{I}_k(i, j)] = \frac{2}{N} \sum_{u=0}^{N-1} \sum_{v=0}^{N-1} [F_k(u, v)] \times c_{u,v,i,j}, \quad (9)$$

where  $\sum$  is the Minkowsky sum. Finally, after block junction, an interval-valued image  $[\mathbf{I}]$  is obtained:

$$[\mathbf{I}] = [\underline{\mathbf{I}}, \bar{\mathbf{I}}] = \text{IIDCT}([F]). \quad (10)$$

By construction, the obtained interval-valued image  $[\mathbf{I}]$  is an IQCS since it contains for sure all images whose could have produced the JPEG compressed image. One immediate result is that the selection of the median image is very near to a standard JPEG decompression. The proposed approach avoids to deal with the selection problem in the frequency domain or to perform heavily cost multiple IDCT as proposed by [11], [15], [16].

### C. Interval-valued image selection

The selection problem in interval-valued images has been addressed in [18] in the context of super-resolution reconstruction. Once the convex set  $[\mathbf{I}]$  that contains all the possible JPEG decompressed images is obtained, we propose to select, within this interval-valued image, the most appropriate candidate  $\tilde{\mathbf{I}} \in \mathbb{R}^{w \times h}$  ( $w, h \in \mathbb{N}$ ) according to a chosen regularization term that minimizes the unjustified variations caused by the JPEG compression. Plenty of regularization terms could fit for this purpose. In this paper, we propose to use the widely used TV [19] that already has been proven to be efficient for JPEG artifact suppression [11]. The problem we are trying to solve is a constrained minimization problem, where the function to be minimized is the TV and the constraint is the inclusion of the solution  $\tilde{\mathbf{I}}$  in the interval-valued JPEG decompressed image  $[\mathbf{I}]$ . This problem can be formalized as:

$$\tilde{\mathbf{I}} = \min_{\mathbf{J} \in \mathbb{R}^2} TV(\mathbf{J}) + ic_{[\mathbf{I}]}(\mathbf{J}), \quad (11)$$

where  $ic_{[\mathbf{I}]}$  is the convex indicator function that ensures that  $\mathbf{J}$  is included into the convex hull  $[\mathbf{I}]$ :

$$ic_{[\mathbf{I}]} : \mathbf{J} \mapsto ic_{[\mathbf{I}]}(\mathbf{J}) = \begin{cases} 0 & \text{if } \mathbf{J} \in [\mathbf{I}] \\ +\infty & \text{if } \mathbf{J} \notin [\mathbf{I}] \end{cases}. \quad (12)$$

To solve Eq. (11), we propose to use the widely used primal-dual algorithm presented by Chambolle and Pock in [20]. In this case, it can be formulated, in its proximal form, by:

$$\begin{cases} v^{i+1} = v^i + w^i - \text{prox}_{TV}(v^i + w^i) \\ \mathbf{I}^{i+1} = \max(\min(\mathbf{I}^i - \frac{1}{2}v^{i+1}, \bar{\mathbf{I}}), \underline{\mathbf{I}}), \\ w^{i+1} = 2\mathbf{I}^{i+1} - \mathbf{I}^i \end{cases}, \quad (13)$$

with  $\text{prox}_{TV}(\mathbf{X}) = \underset{\mathbf{Y}}{\text{argmin}}(TV(\mathbf{Y}) + \frac{1}{2}\|\mathbf{X} - \mathbf{Y}\|_2^2)$ ,  $\|\bullet\|_2$  being

the  $L_2$  norm,  $w^0$  and  $\mathbf{I}^0$  being initialized to  $\frac{1}{2}(\underline{\mathbf{I}} + \bar{\mathbf{I}})$ , and  $v^0$  to  $0^{w \times h}$ . The Chambolle Pock algorithm is an iterative algorithm. Even if the reconstruction process is constrained by the convex hull  $[\mathbf{I}]$ , if Eq. (13) is run until convergence (the convergence is ensured by construction), over-smoothing of textured regions can occur. In order to prevent this drawback, regularization is usually performed by early stopping iterations. In other words, an iteration number is chosen empirically to stop the algorithm before convergence. As this parameter is content dependent and challenging to choose, we propose to automatically select the stopping *criterion* by using a quality score. It is based on non-reference quality metrics, such as BLIINDS-II [21], BRISQUE [22] or NIMA [23]. The proposed method is thus fully parameter-free. Finally, the iteration number is chosen to obtain the regularized image that maximizes the quality score of the whatever chosen quality metric.

The proposed framework is generic in the sense that it can use any regularization *criteria* and any non-reference quality metrics as stopping *criteria*, depending on the target application. In this paper,  $L_1$  based TV regularization functional has been chosen. The  $L_1$  norm tends to reconstruct smooth uniform areas which leads to remove JPEG compression noise and artifacts [11]. Moreover, due to this smoothing behavior, if a never compressed digital photography is JPEG compressed, the reconstructed image would be similar to the never compressed image without its acquisition noise. Furthermore, since JPEG compression removes high frequencies, the proposed reconstruction method is appropriate since it smooths lost high frequencies areas while preserving edges.

## III. EXPERIMENTAL RESULTS

For our experimentation, we used standard JPEG quantization tables defined by the IJG (Independent JPEG Group). These quantization tables are generated given a quality factor (noted QF), such as  $\text{QF} \in [0, 100]$ . Decreasing the quality factor increases the compression rate, but generally, alters the visual quality of the image content by producing JPEG artifacts. Also, we proposed to use the NIMA quality assessment method [23] to automatically set the iterations number for regularization, because it seems to be well correlated with the HVS, even for low quality images. Given an image, the metric returns a rate ranged from 1 to 10, with 10 being the highest aesthetic score. Results are assessed in terms of SSIM, PSNR, PSNR-B [24] which take into account the blocking artifacts and the NIMA score which is reference-free and more visually correlated. Experimental results are split into two parts: one focusing on the luminance component, the other on color images.

### Luminance case analysis

A first example is presented in Fig. 2. It is a synthetic image from Big Buck Bunny (BBB) [25] ( $360 \times 360$ ), which has a NIMA score of 5.51, which is JPEG compressed Fig. 2a with a  $\text{QF} = 30\%$ , and decompressed with the standard

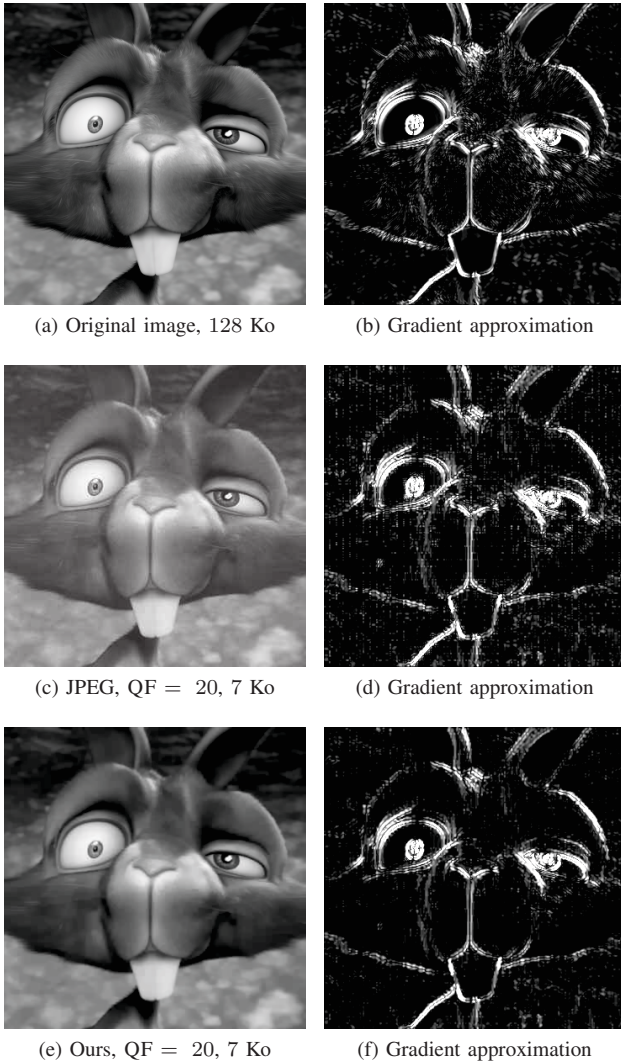


Fig. 2: Result of decompression on an image of the Big Buck Bunny [25] image ( $360 \times 360$ ) compressed with QF= 30, left column: a) original image, c) JPEG decompression and e) the proposed decompression, b), d), f): corresponding gradient Sobel estimate.

method, illustrated in Fig. 2c. Decompression scores using standard JPEG are: PSNR = 37.12 dB, PSNR-B = 37.27 dB, SSIM = 0.93 and NIMA score = 4.77. The proposed approach, presented Fig. 2e, provides better results with PSNR = 37.44 dB, PSNR-B = 38.20 dB, SSIM = 0.94 and NIMA score = 5.00. The proposed decompression is visually more comfortable, and removes JPEG artifacts. This is shown in Fig. 2b, 2d, 2f which represent the approximation of the gradient magnitude given by the combination of horizontal and vertical Sobel filters. Note that JPEG artifacts appear clearly, in Fig. 2d, which corresponds to the standard JPEG. Oppositely, Fig. 2f does not contain gradient on block edges while preserving image content edges as illustrated in Fig. 2b. The high frequency texture of the non compressed image,

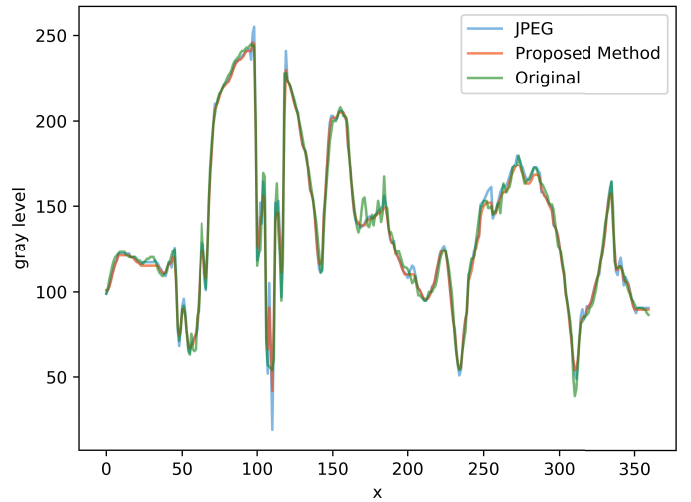


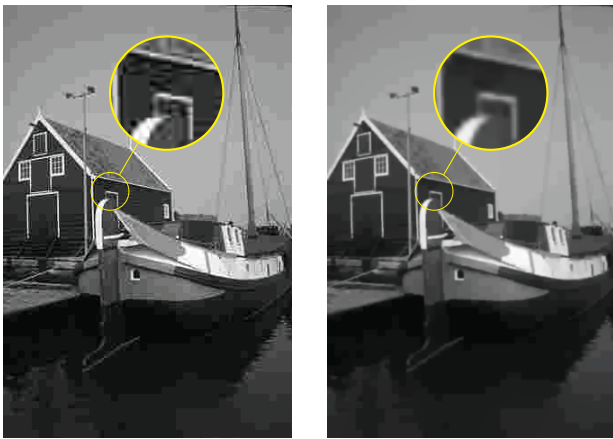
Fig. 3: Horizontal profile curves of the 145<sup>th</sup> line of the Big Buck Bunny image.

Fig. 2a is lost during JPEG compression, thus the proposed method tends to smooth those areas. The deblocking and edge preserving behavior is illustrated in Fig. 3, which presents the horizontal profiles of the 145<sup>th</sup> line of the BBB images presented in Fig. 2a, 2b, 2c.

Fig. 4 illustrates the performance in edge preservation of the proposed decompression on a second example. The test image is a natural image of the BSD500 database which has been converted in greyscale. The original image is JPEG compressed with QF = 10%, 20%, 30% and decompressed using standard JPEG and the proposed approach for each quality factor. Globally the image is smoother and most structures are well preserved and enhanced such as boat ropes or the highlighted part. Nevertheless, the reconstruction tends to smooth textured flat areas on which texture is mixed up with artifacts. More experiments have been conducted on the BSDS500 database [26] which is greyscale transformed and compressed with a quality factor QF = 30%. The overall NIMA score over the database is 4.90 with a gain of 1.023 compare to standard a JPEG decompression. Note that using a stopping *criterion* with no reference does not provide the best PSNR or SSIM the method could achieve. Nevertheless, it is just pointing out that these metrics are not enough correlated with the HVS. Moreover, as mentioned in Section II-C, the reconstructed image is also denoised which decreases the score given by the reference metrics.

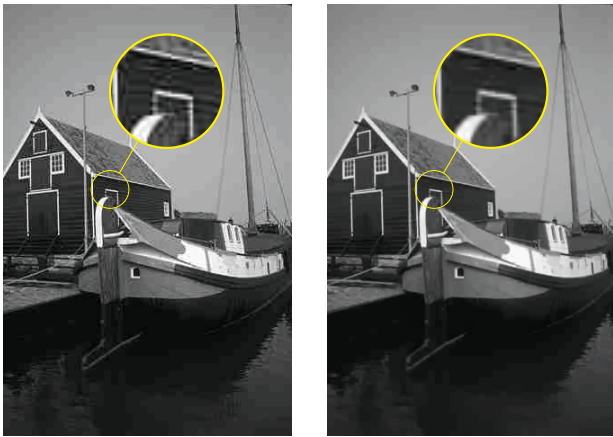
#### Color case analysis

JPEG compression of color images is done separately on each component in the YCbCr color-space. Moreover, standard JPEG implementation sub-samples chrominance channels on which HVS is less sensitive. The standard JPEG sub-sampling (4:2:2), basically divides by 4 the block size by averaging neighbour pixel values. In this part, we consider this standard JPEG compression which is the most realistic



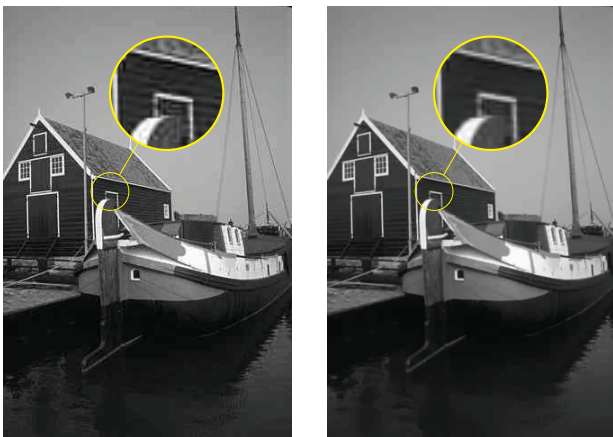
(a) JPEG, QF = 10%

(b) Ours, QF = 10%



(c) JPEG, QF = 20%

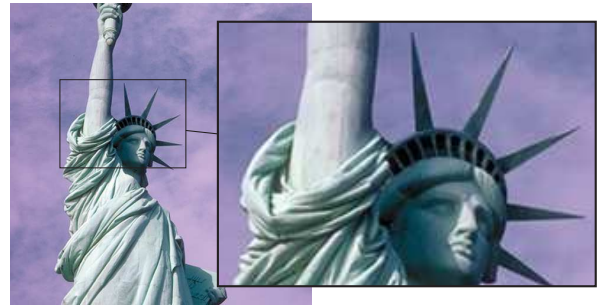
(d) Ours, QF = 20%



(e) JPEG, QF = 30%

(f) Ours, QF = 30%

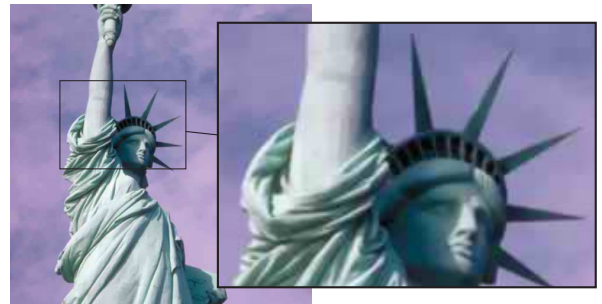
Fig. 4: Result of decompression on an image of the BSD500 database [26] JPEG compressed with QF = 10%, 20%, 30%, left column: standard decompression, right column: decompression with the proposed method.



(a) Original image, 374 Ko



(b) JPEG QF = 30%, 13.9 Ko



(c) Ours QF = 30%, 13.9 Ko

Fig. 5: Result of decompression on the Statue of Liberty image of the CSIQ database [27], compressed with QF = 30%.

scenario. The proposed method can be applied trivially on each channel, if chrominance channels were not sub-sampled. In the case of standard JPEG color images, the luminance channel can be reconstructed independently and space color transformation from YCbCr to RGB can be done without using intervalist reconstruction on chrominance channels. This is illustrated in Fig. 5a, the Statue of Liberty image of the CSIQ database [27], which has a NIMA score = 5.50. The image is JPEG compressed with a QF = 30%, and decompressed with standard method Fig. 5b with PSNR = 33.45 dB, SSIM = 0.92 and NIMA score = 5.09. The proposed approach, presented in Fig. 5c, provides better visual results, even if metrics are similar: PSNR = 32.45 dB, SSIM = 0.92 and NIMA score = 5.17. It can be seen that the proposed method performs well for edge preservation and for smoothing uniform areas. Nevertheless, JPEG artifacts are still visible in

the color. This is due to the fact that chrominance channels are more quantized and thus often lead to constant value in a block. Therefore, some blocks appear reddish compared to their neighbors in the sky.

The proposed method can be extended to keep interval valued image through the space color transformation and then reconstruct. Nevertheless, chrominance channels being sub-sampled and more quantized, the produced intervals are larger and their larger errors are propagated during an interval-valued color conversion. The simplest solution is to treat each channel independently before color conversion but the chrominance values are not enough constrained to move away from the center of the intervals.

#### IV. CONCLUSION

In this paper, we proposed a new approach to solve JPEG artifact compression problem. The interval-valued solution is useful for limiting the number of transformations *i.e.* it needs only one IIDCT by block. In our knowledge the proposed interval-valued decompression is a new approach. The proposed image selection framework is generic and will be thoroughly analyzed in future work. Results are convincing on gray level images and assessed by recent perceptual metric NIMA. This metric is used as part of the decompression framework and could be replaced by a more effective or specific one. For example, we are planning to train a convolutional neural network (CNN) focusing only on JPEG compressed images and their perceptual estimation by users. In future work, we aim to extend this work more carefully on color images which is non trivial due to the non linear color conversion and JPEG sub-sampling. Therefore, we are investigating for a new method using Interval Based Algebraic Reconstruction Technique [28] which could be efficient to reduce interval range.

#### ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank the financial support of the ANR-16-DEFA-0001 OEIL (statistiques rObustEs pour l'apprentissage Léger) research project of the French ANR/DGA challenge DEFALS (DEtection de FALSifications dans des images).

#### REFERENCES

- [1] G. K. Wallace, "The JPEG still picture compression standard," *IEEE Transactions on Consumer Electronics*, vol. 38, no. 1, pp. xviii–xxxiv, 1992.
- [2] E. Hamilton, "JPEG file interchange format," *C-Cube Microsystems*, 1992.
- [3] C. Syin, "Recompression of still images," *University of Kent, Canterbury, U.K.*, vol. Tech. Rep. 2-92, 1992.
- [4] A. Foi, V. Katkovnik, and K. Egiazarian, "Pointwise shape-adaptive DCT for high-quality denoising and deblocking of grayscale and color images," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 16, no. 5, pp. 1395–1411, 2007.
- [5] Y. Luo and R. K. Ward, "Removing the blocking artifacts of block-based DCT compressed images," *IEEE transactions on Image Processing*, vol. 12, no. 7, pp. 838–842, 2003.
- [6] S. Singh, V. Kumar, and HK Verma, "Reduction of blocking artifacts in JPEG compressed images," *Digital signal processing*, vol. 17, no. 1, pp. 225–243, 2007.

- [7] J. Jancsary, S. Nowozin, and C. Rother, "Loss-specific training of non-parametric image restoration models: A new state of the art," *European Conference on Computer Vision*, pp. 112–125, 2012.
- [8] H. Chang, M. K. Ng, and T. Zeng, "Reducing artifacts in JPEG decompression via a learned dictionary," *IEEE transactions on signal processing*, vol. 62, no. 3, pp. 718–728, 2014.
- [9] L. Cavigelli, P. Hager, and L. Benini, "CAS-CNN: A deep convolutional neural network for image compression artifact suppression," *International Joint Conference on Neural Networks*, pp. 752–759, 2017.
- [10] Y. Yang, N. P. Galatsanos, and A. K. Katsaggelos, "Projection-based spatially adaptive reconstruction of block-transform compressed images," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 4, no. 7, pp. 896–908, 1995.
- [11] K. Bredies and M. Holler, "Artifact-free JPEG decompression with total generalized variation," *VISAPP*, pp. 12–21, 2012.
- [12] K. Bredies and M. Holler, "A TGV-based framework for variational image decompression, zooming, and reconstruction. Part I: Analytics," *SIAM Journal on Imaging Sciences*, vol. 8, no. 4, pp. 2814–2850, 2015.
- [13] K. Bredies and M. Holler, "A TGV-based framework for variational image decompression, zooming, and reconstruction. Part II: Numerics," *SIAM Journal on Imaging Sciences*, vol. 8, no. 4, pp. 2851–2886, 2015.
- [14] D. Sun and W.-K. Cham, "Postprocessing of low bit-rate block DCT coded images based on a fields of experts prior," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 16, no. 11, pp. 2743–2751, 2007.
- [15] Y. Chen, "Variational JPEG artifacts suppression based on high-order MRFs," *Signal Processing: Image Communication*, vol. 52, pp. 33–40, 2017.
- [16] M. Šorel and M. Bartoš, "Fast bayesian JPEG decompression and denoising with tight frame priors," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 26, no. 1, pp. 490–501, 2017.
- [17] NS Dimitrova, SM Markov, and ED Popova, "Extended interval arithmetics: new results and applications," *Computer Arithmetic and Enclosure Methods*, pp. 225–232, 1992.
- [18] F. Kucharczak, C. Mory, O. Strauss, F. Comby, and D. Mariano-Goulart, "Regularized selection: A new paradigm for inverse based regularized image reconstruction techniques," *IEEE International Conference on Image Processing*, 2017.
- [19] L. I. Rudin, S. Osher, and E. Fatemi, "Nonlinear total variation based noise removal algorithms," *Phys. D*, vol. 60, no. 1-4, pp. 259–268, Nov. 1992.
- [20] A. Chambolle and T. Pock, "A first-order primal-dual algorithm for convex problems with applications to imaging," *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, vol. 40, pp. 120–145, 2010.
- [21] M. A. Saad, A. C. Bovik, and C. Charrier, "Blind image quality assessment: A natural scene statistics approach in the det domain," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 21, no. 8, pp. 3339–3352, 2012.
- [22] A. Mittal, A. K. Moorthy, and A. C. Bovik, "No-reference image quality assessment in the spatial domain," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 21, no. 12, pp. 4695–4708, 2012.
- [23] H. Talebi and P. Milanfar, "NIMA: Neural image assessment," *arXiv preprint arXiv:1709.05424*, 2017.
- [24] C. Yim and A. C. Bovik, "Quality assessment of deblocked images," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 20, no. 1, pp. 88–98, 2011.
- [25] S. Goedgebure, A. Goralczyk, E. Valenza, N. Vegdahl, W. Reynish, BV Lommel, C. Barton, J. Morgenstern, and T. Roosendaal, "Big buck bunny," 2008.
- [26] P. Arbelaez, M. Maire, C. Fowlkes, and J. Malik, "Contour detection and hierarchical image segmentation," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 33, no. 5, pp. 898–916, May 2011.
- [27] Eric Cooper Larson and Damon Michael Chandler, "Most apparent distortion: full-reference image quality assessment and the role of strategy," *Journal of Electronic Imaging*, vol. 19, no. 1, pp. 011006, 2010.
- [28] O. Strauss, A. Lahrech, A. Rico, D. Mariano-Goulart, and B. Telle, "NIBART: A new interval based algebraic reconstruction technique for error quantification of emission tomography images," *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pp. 148–155, 2009.

# COPY SENSITIVE GRAPHICAL CODE QUALITY IMPROVEMENT USING A SUPER-RESOLUTION TECHNIQUE

*I. Tkachenko*<sup>1</sup>

*F. Kucharczak*<sup>2</sup>, *C. Destruel*<sup>2</sup>, *O. Strauss*<sup>2</sup>, *W. Puech*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory Hubert Curien, UMR CNRS 5516  
University Lyon, UJM-Saint-Etienne  
18 Rue Professeur Benoît Lauras  
42000 Saint-Etienne, France

<sup>2</sup>Laboratory LIRMM, UMR CNRS 5506  
University of Montpellier  
161, rue Ada  
34090 Montpellier, France

## ABSTRACT

The authentication of printed documents is an important problem these days. Numerous authentication techniques have been proposed in the relevant literature. One of the most promising solutions uses copy-sensitive graphical codes made of particular patterns. The two Level QR (2LQR) code uses specific textured patterns in order to ensure the sensitivity to duplication process. The authentication test of this code is based on comparing the correlation values between the original and the printed-and-scanned codes with a pre-determined threshold. The weakest feature of this technique is the rejection of authentic codes due to the small gap between correlation values for authentic and duplicated code. In this paper, we propose to reduce the number of false-negative results of the authentication test by using a very competitive Super-Resolution (SR) technique. The experimental results show the significant improvement of correlation values when using the images printed-and-scanned once, without increasing the correlation values of duplicated codes. Therefore, the 2LQR code copy sensitivity is not affected by the suggested quality improvement process.

**Index Terms**— printed document authentication, print-and-scan process, super-resolution, image quality improvement

## 1. INTRODUCTION

The increasing use of numerical documents does not decrease the popularity and usefulness of printed documents. Unfortunately, the number of counterfeited printed documents increases every year due to cheap, accessible and high quality of printer and scanner devices. To counteract this fraud, different authentication systems were created to protect the document against falsification: watermarking techniques [1], self-embedding techniques [2] and use of copy sensitive graphical codes [3].

Using copy sensitive graphical codes is a very promising and cheap technique to secure valuable printed documents.

This technique relies on the loss of information due to the stochastic nature of Print-and-Scan (P&S) process [4]: after each P&S process, the structure of the patterns forming the graphical code changes. This change allows to distinguish original documents from their copies. This kind of code can be represented by a maximum entropy image, generated using a secret key [5], or by textured patterns [6].

In this paper, we focus on the two Level QR (2LQR) code proposed in [6] which is an enhanced 2D barcode with a copy sensitive ability. This 2LQR code has two storage levels. The first level is public, accessible for everybody who uses a standard QR code reader. The second level is based on replacing the black modules of the conventional QR code by  $q$  of those textured patterns  $P_l, l = 1, \dots, q$  that are sensitive to P&S process. This level is used to store a supplementary message and also to authenticate the 2LQR code. Due to the sensitivity of the patterns to the P&S process, a copy of the proposed 2LQR code can be successfully distinguished from its original print [7]. Nevertheless, the gap between original and copied 2LQR codes is not big and the control general conditions (impact of scanner, light) could be very different from one case to another: thus several authentic codes can be rejected by the authentication test used.

Here we consider increasing the quality of captured version of a code by using a multi-frame Super-Resolution (SR) approach. This allows us to improve the textured pattern recognition and to increase the gap between original and scanned codes. To solve the aforementioned problem, we envisage to use a novel and robust multi-frame SR method presented in [8]. We study its effectiveness for image quality improvements after P&S process. As the aforementioned SR method used is non-regularized, we decided to also compare the results with the regularized version (regularized selection framework) of this algorithm proposed in [9]. It is the only consistent explicit regularization method for [8]. Both regularized and non-regularized algorithms are proved to be very competitive compared to their state-of-the-art multi-frame SR competitors.

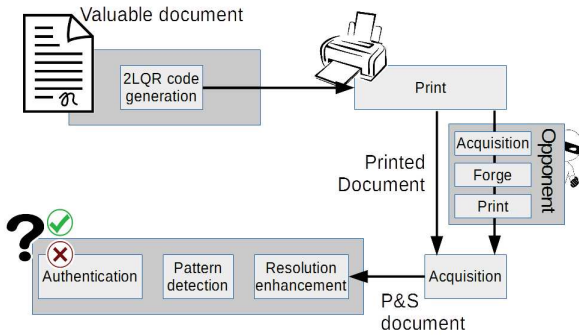
The rest of the paper is organized as follows. The printed

document authentication system based on graphical codes is presented in Section 2. The image quality improvement process using SR is discussed in Section 3. In Section 4 we describe the performed experiments and evaluate the obtained results. Finally, the conclusions and future paths are considered in Section 5.

## 2. AUTHENTICATION SYSTEM BASED ON COPY SENSITIVE GRAPHICAL CODES

The legitimate life-cycle of a document protected by a 2LQR code consists of the following parts 1) valuable document generation, where the authentic document and 2LQR code are put together and printed using a particular printer, 2) document authentication, where the document is scanned using a specific device and then, after textured pattern detection, the authentication test is performed. If the authentication test has a positive result, the scanned document is considered as authentic. The authentication process of 2LQR code is based on correlation values [10] and a pre-calculated authentication threshold.

In the adversary path, the printed document is scanned, reconstructed and re-printed by attacker. Then, this document is submitted to the authentication process: scan, pattern detection and authentication test. The forged document has undergone through two P&S processes. Thus, due to the loss of information due to the stochastic nature of each P&S process, the structure of the textured patterns has been significantly changed, and therefore the document is rejected as non-authentic. This authentication methodology is presented in Fig. 1.



**Fig. 1.** Considered authentication system using graphical codes.

The 2LQR code generation and authentication processes are proposed in [6]. An authentication threshold  $Th$  is determined during the pre-trial phase. The authentication test consists of comparing the mean value of  $cor_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  (where  $cor_i$  is the maximal correlation value between the P&S pattern and original patterns and  $n$  is the number of patterns in 2LQR code) with threshold  $Th$ . The document

is said to be authentic if this mean value is bigger than  $Th$  ( $mean(cor_1, \dots, cor_n) \geq Th$ ). The studied duplication and naive attacks [7, 10] show the problems of authentication process. The correlation values of several authentic codes are quite small and thus leads sometimes to its rejection. Therefore, we consider a pre-processing step that increases the image resolution via an SR technique in this paper. This kind of reconstruction is likely to compensate for the degradation due to the stochastic nature of the P&S process.

## 3. QUALITY IMPROVEMENT PROCESS

The main goal of this paper is to focus on a quality enhancement process that improves the image quality after scanning in order to improve the efficiency of the authentication test. Such an authentication test has to differentiate originals from copies: we want to improve the gap between both classes, after P&S process. This work is the first to deal with copy-sensitive codes.

We use an SR technique for image quality improvement. The main idea of this proposition is to improve the resolution of the captured 2LQR code image. The enhanced image is then used as any captured image to determine whether the code is authentic or not. The authentication test with quality improvement pre-processing is presented in Algorithm. 1.

---

### Algorithm 1 Authentication test with pre-processing

---

**Require:**  $N$  scanned 2LQR code

- 1: Apply the SR method to  $N$  scanned 2LQR codes
  - 2: HR is a pre-processed 2LQR code with  $S_i, i = 1, \dots, n$  patterns
  - 3: Calculate the correlation values  

$$cor_i = \max\{cor(S_i, P_1), \dots, cor(S_i, P_q)\}$$
  - 4: **if**  $mean(cor_1, \dots, cor_n) \geq Th$  **then**
  - 5: Document is authentic
  - 6: **else**
  - 7: Authentication alert
  - 8: **end if**
- 

Each printed 2LQR code is scanned  $N$  times. Each scan is considered as a Low Resolution (LR) image. A gray level High Resolution (HR) image is then reconstructed based on this set of  $N$  scanned LR images. Then, this HR image passes through the authentication test based on correlation value comparison. In Section 4, we show that the correlation values of an HR image are higher in comparison with that of the image obtained directly after P&S process.

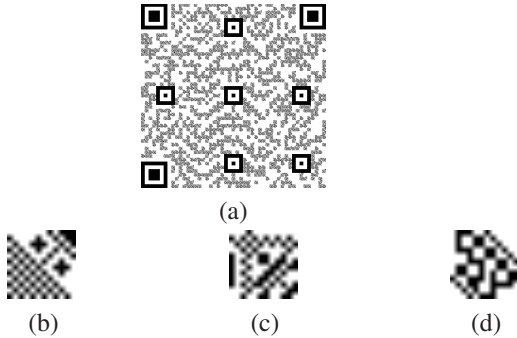
Our goal is to produce a more reliable authentication test that increases the gap of correlation scores between original and counterfeited codes. To do that we apply the pre-processing step by improving the image quality with SR technics before the authentication test.

## 4. EXPERIMENTS

In this section, we present the database used and the SR method setup. Then we describe the experiments and analyze the obtained results.

### 4.1. Database description

The database with original and P&S 2LQR codes was created in order to study the effects of SR methods on P&S images. In total we have 20 sets of samples with different 2LQR codes. Each set contains 15 different prints and scans of the same code. The 2LQR codes used are of size  $49 \times 49$  patterns that corresponds to a version 8 of QR code. The supplementary message is encoded using three different textured patterns. Each 2LQR code has been printed (with a Brother HL-4150CDN printer) and scanned (with a Canon LIDE210 scanner) with a 600 dpi resolution. An example of 2LQR code as well as the textured patterns used are illustrated in Fig. 2. Note that the 600dpi resolution for the capture step is chosen to be close to realistic use cases: even if higher resolutions are now available, various devices used can not provide more than 600dpi.



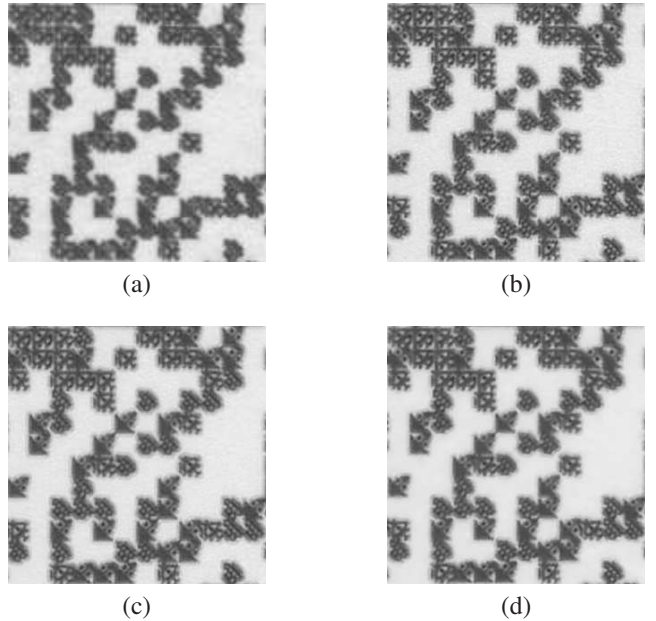
**Fig. 2.** Examples of 2LQR code and textured patterns used: (a) 2LQR code, (b) Pattern 1, (c) Pattern 2, (d) Pattern 3.

### 4.2. SR method setup

We propose to improve the image quality of the copy sensitive code by using a new, competitive and robust method based on LR multi-frame acquisition [8] and its regularized version [9]. The idea underlying this test is to compensate for the stochastic variability of the scanning process by reconstructing an HR image based on a set of different LR images. For the testing, we used subsets of 5, 10 and 15 LR images for each sample. Both reconstruction and regularization processes are iterative. In our tests, we performed 15 iterations for reconstruction and 8 for regularization. One particularity of the proposed non-regularized SR method, is that the reconstructed image is interval-valued. Thus, as in [8], we use the central image of each reconstructed interval-valued image.

### 4.3. Image quality improvement of scanned codes

As a first result, in all experiments, the resolution quality of the 2LQR code image was improved by SR reconstruction (see Fig. 3). Each HR image was constructed using 5 – 15 P&S 2LQR code images. Fig. 3 presents an example of the increased resolution of a P&S 2LQR code by using a non-regularized SR technique – see on Fig. 3.a an original LR image, its HR non-regularized reconstruction using 10 and 15 LR images on Fig. 3.b - Fig. 3.c, and its HR regularized reconstruction using 10 LR images on Fig. 3.d.



**Fig. 3.** (a) A zoomed part of a P&S 2LQR code, (b) Its HR version using non-regularized method with 10 images, (c) Its HR version using non-regularized method with 15 images and (d) Its HR version using regularized method with 10 images.

Our goal is to increase the correlation values of patterns after P&S process. Table 1 presents the comparison of mean correlation scores with and without an SR enhancement. This SR enhancement obviously increases the mean correlation values (at least up to 0.35 for whole 2LQR code image). This means that the number of authentic code rejections during authentication test decreases. As noted by [11], the SR enhancement increases with the number of images but reaches a limit that is inherent to the reconstruction process. This also can be observed with the correlation results: using more than 10 images does not lead to sensible improvement.

Table 1 shows the changes of correlation values depending on number of the LR subsample size used for HR image estimation. We can observe that the correlation results are worse for the regularized reconstruction method than for the non-regularized reconstruction method for all subsets. The regularization method allows to obtain better images in terms of



	Pattern 1	Pattern 2	Pattern 3	2LQR
After P&S				
	0.2900	0.2647	0.3706	0.3084
After SR non-regularized				
5 images	0.3697	0.3074	0.4611	0.3794
10 images	0.3724	<b>0.3076</b>	0.4634	<b>0.3811</b>
15 images	<b>0.3735</b>	0.3053	<b>0.4635</b>	0.3808
After SR regularized				
5 images	0.3560	0.2983	0.4155	0.3566
10 images	0.3587	0.2984	0.4447	0.3673
15 images	0.3575	0.2947	0.4420	0.3648

**Table 1.** Mean correlation values for each type of patterns and for whole 2LQR code before and after SR reconstruction.

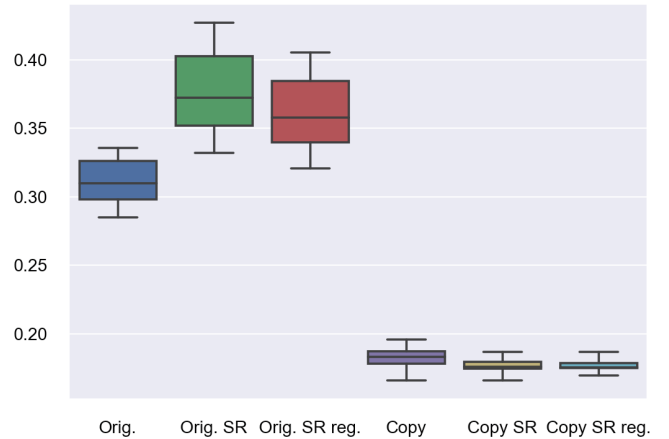
PSNR, but not necessarily improve the correlation. For the non-regularized SR method, as explained earlier, using subsets of 10 LR images seems to be sufficient for our framework.

#### 4.4. SR impact on counterfeited codes

As discussed in Section 3, it is necessary to evaluate the correlation levels for counterfeited codes. Our goal is to increase the difference between correlation scores of original and counterfeited codes. In order to study this difference, we construct a database of 2LQR code printed and scanned twice using 1200 dpi resolution. Then, the image quality of these codes was improved using the same setup described earlier for SR reconstruction. Finally, the authentication test with pre-determined authentication threshold  $Th = 0.3$  was performed under these HR double P&S 2LQR code images. The comparison of correlation measures is illustrated in Fig. 4. We note that the use of SR methods for original P&S images increases the correlation values. Nevertheless, the correlation values are almost stable for counterfeited (printed and scanned twice) images using the same SR method.

We have to make clear that the SR technique is used as a pre-processing step in order to increase the quality of codes during authentication test. The aim of this section is not to propose any attack technique: the possibilities are too large and it is not possible to guess which can be used by an attacker. One can imagine several attacks using any SR technique between two P&S operations. However, the HR image needs to be binarized before second P&S operation as common printers deal only with black and white information. The choice of good binarization strategy is an open question, that is why we do not perform the attacks using the SR technique in this paper.

Nevertheless, the results illustrated in Fig. 4 show that the use of the SR methods from [9] cannot improve the correlation values in duplicated code, thus the duplication codes cannot pass the authentication test. Therefore, the main property of



**Fig. 4.** Authentication test results for codes printed-and-scanned twice without and with SR pre-processing.

2LQR code - sensitivity to duplication process - is not affected by the image quality improvement using these SR methods.

## 5. CONCLUSION

In this paper we propose to improve an authentication system based on copy sensitive graphical codes by using a Super-Resolution (SR) method. Never until now have SR techniques been used for this type of application. The authentication we consider is based on detecting whether the 2LQR code, that is used to authenticate the document, has been printed once or printed then scanned then printed. This detection is based on a correlation measure between the original graphical patterns that are used to construct the 2LQR code and its printed-then-scanned version. The experiments we report here show that the resolution enhancement induced by the SR process increases the correlation values between original and printed-and-scanned patterns when the document is printed-then-scanned only once, but not if the document has been printed-then-scanned more than once. Therefore, by considering the SR as a preprocessing, the robustness of the authentication is increased: there are less false negatives. In the future, we would like to study the 2LQR code estimation attacks based on SR methods, and also to propose a SR regularization method to directly integrate the binarization in the reconstruction process (for example adding the information on the number of expected black pixels in each patterns). As second path, we would like to perform tests with single-image SR methods to reconstruct the known patterns. Finally, we need to perform the complete attack channel with a bigger database of different copy-sensitive graphical codes and several printers/scanners.

## 6. REFERENCES

- [1] J. Fridrich, "Visual hash for oblivious watermarking," in *Electronic Imaging*. International Society for Optics and Photonics, 2000, pp. 286–294.
- [2] R. Villán, S. Voloshynovskiy, O. Koval, F. Deguillaume, and T. Pun, "Tamper-proofing of electronic and printed text documents via robust hashing and data-hiding," in *Electronic Imaging 2007*. International Society for Optics and Photonics, 2007, pp. 65 051T–65 051T.
- [3] J. Picard, "Digital authentication with copy-detection patterns," in *Electronic Imaging 2004*. International Society for Optics and Photonics, 2004, pp. 176–183.
- [4] C. Baras and F. Cayre, "2D bar-codes for authentication: A security approach," in *Signal Processing Conference (EUSIPCO), Proceedings of the 20th European*, 2012, pp. 1760–1766.
- [5] J. Picard and J. Zhao, "Techniques for detecting, analyzing, and using visible authentication patterns," May 3 2011, uS Patent 7,937,588.
- [6] I. Tkachenko, W. Puech, C. Destruel, O. Strauss, J.-M. Gaudin, and C. Guichard, "Two-level QR code for private message sharing and document authentication," *IEEE Transactions on Information Forensics and Security*, vol. 11, no. 3, pp. 571–583, 2016.
- [7] I. Tkachenko, W. Puech, O. Strauss, C. Destruel, and J.-M. Gaudin, "Printed document authentication using two level QR code," in *2016 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. IEEE, 2016, pp. 2149–2153.
- [8] F. Graba, F. Comby, and O. Strauss, "Non-additive imprecise image super-resolution in a semi-blind context," *IEEE Trans. Image Processing*, vol. 26, no. 3, 2017.
- [9] F. Kucharczak, C. Mory, O. Strauss, F. Comby, and D. Mariano-Goulart, "Regularized selection: a new paradigm for inverse based regularized image reconstruction techniques," in *2017 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*. IEEE, 2017.
- [10] I. Tkachenko, C. Destruel, O. Strauss, and W. Puech, "Sensitivity of different correlation measures to print-and-scan process," *Electronic Imaging*, vol. 2017, 2017.
- [11] P. Milanfar, *Super-resolution imaging*. CRC Press, 2010.

# On Maxitive Image Processing

Olivier Strauss, Kevin Loquin, Florentin Kucharczak

**Abstract** Digital image processing has become the most common form of image processing. Many transformations can be achieved by very simple and versatile algorithms such as contrast enhancing, restoration, color correction, etc. However, a wide branch of image processing algorithms makes an extensive use of spatial transformations that are only defined in the analog domain such as rotation, translation, zoom, anamorphosis, homography, distortion, derivation, etc. Designing a digital image processing algorithm that mimics a spatial transformation is usually achieved by using the so-called *kernel based approach*. This approach involves two kernels to ensure the continuous to discrete interplay: the sampling kernel and the reconstruction kernel, whose choice is highly arbitrarily made. The maxitive kernel based approach can be seen as an extension of the conventional kernel based approach that reduces the impact of such an arbitrary choice. It consists in replacing at least one of the kernels by a normalized fuzzy subset of the image plane. When considering digital image spatial transformation, this replacement leads to compute the convex set of all the images that would have been obtained by using a (continuous convex set) of conventional kernels. Using this set induces a kind of robustness that can reduce the risk of false interpretation. Medical imaging for example would be a kind of applications that could benefit of such an approach.

---

Olivier Strauss

LIRMM – Université de Montpellier, Montpellier, France, e-mail: olivier.strauss@lirmm.fr

Kevin Loquin

DMS Imaging, Montpellier, France, e-mail: kloquin@dms-imaging.com

Florentin Kucharczak

LIRMM – Université de Montpellier, Montpellier, France, e-mail: florentin.kucharczak@lirmm.fr

## 1 Introduction

In digital image processing, fuzzy subsets have been used from its very first introduction for representing image information at different levels (see e.g. [2] for a nice overview on fuzzy set based image processing). Most research work has rather considered high level image processing [16]. The maxitive approach we present in this paper belongs to the class of low-level processing where a membership function is used to represent a local neighborhood around each point of the image plane.

Digital image processing refers to the set of algorithms used to transform, filter, enhance, modify, analyze, distort, fuse, etc., digital images. Many of these algorithms are designed to mimic an underlying physical operation defined in the continuous illumination domain and formerly achieved via optical or electronic filters or through manipulations including painting, cutting, moving or pasting of image patches. Spatial domain operations like derivation [23], morphing, filtering, geometric and perspective transformations [12], super-resolution [17], etc. are usually derived by using a kernel based approach [25]. Among all spatial domain operations, we are interested here by geometric transformations like affine and projective transformations or, more generally, diffeomorphisms or homeomorphisms. In kernel-based approaches, the choice of a particular kernel shape or spread is usually prompted more by practical aspects than by any theoretical purpose. Unfortunately, this choice can highly impact the output of the obtained discrete operator. Figure 2 illustrates this fact by highlighting the noise introduced by a digital approximation of a continuous rigid transformation operation. Two different interpolation methods have been used to rotate a detail of Figure 1 (see Figures 2.a,b). The obtained images are not identical as illustrated by enhancing their absolute difference (Figure 2.c).

This dependance is not a real problem when the considered operations are dedicated to artistic modifications of an image. Photographs have their own rule to choose among the three main interpolation methods (nearest neighbor, bilinear, bicubic), while some dedicated softwares have developed their own interpolation (or more generally reconstruction) method. It is more problematic when the information carried on by an image is quantitative, e.g. in medical applications where quantization is expected.

For example to study a lung tumor growth, the patient is subjected to hybrid PET-CT scan, where the CT<sup>1</sup> gives the anatomical structure information and PET<sup>2</sup> gives quantitative information about the tumor metabolism. After image acquisition, it is necessary to bring the image of either of one the modality w.r.t to other (PET w.r.t CT or vice versa). This operation involves geometrical transformations. If details in the images are comparable to the image resolution, the choice of registration algorithm can be critical.

---

<sup>1</sup> Computed Tomography scan is a computational method for reconstructing cross-sectional images from sets of X-ray measurements taken from different angles.

<sup>2</sup> Positron-Emission Tomography is a nuclear medicine functional imaging technique used to observe metabolic processes in the body.

A more careful approach would be to compute not a single transformed image but the set of all images that can be obtained by using different kernels. In medical diagnosis, this can lead to confirm a diagnosis (if all the images lead to the same diagnosis) or highlight the need for a complementary medical investigation (if different images lead to different diagnosis). This is what the maxitive approach proposes.

Maxitive image processing takes advantage of the obvious analogy between probability density functions (pdf) and positive kernels to extend the signal processing theory to the case where the modeling is imprecisely known [13]. Within this technique, the possibilistic interpretation [5] of fuzzy subsets is used to define *maxitive kernels* that can be seen as convex sets of conventional positive kernels. These convex sets aim at representing scant knowledge on the appropriate kernel to be used in a given application. Maxitive-based signal processing extensions lead to interval-valued signal that includes the set of all signals that would have been obtained by the corresponding conventional method using a positive kernel that belongs to the core of the maxitive kernel [18]. This approach has been extended into two dimensions and involved in image processing applications (see e.g. [14, 6, 20, 10]).

In this article, we propose a formalization of the maxitive approach for extending geometrical transformations in digital image processing, i.e. we show how this technique can be used to compute the convex set of all images that would have been obtained by considering a convex set of possible kernels when applying geometrical transformations to digital images.



**Fig. 1** A digitalized version of an illustration of Ivan Bilibin for Fairytale of the Tsar Saltan (1905).

After this introduction, Section 2 provides some notations and some necessary background knowledge. In Section 3 we present the kernel-based method to design discrete operators mimicking continuous geometrical transformations. We then propose the maxitive approach as a simple extension of the former method. We propose to use this extension to design a rigid transformation. We then conclude this article.

## 2 Preliminary Considerations, Definitions and Notations

### 2.1 Notations

Let  $\mathbb{R}$  be the real line and  $\mathbb{IR}$  be the set of all intervals of  $\mathbb{R}$ . Let  $\Omega$  be the image plane, i.e. a box of  $\mathbb{R}^2$ :  $\Omega = \Omega_1 \times \Omega_2$ , where  $\Omega_1, \Omega_2 \subseteq \mathbb{R}$ . Let  $\mathcal{P}(\Omega)$  be the set of all Lebesgue measurable subsets of  $\Omega$ . With  $N$  being a positive integer, we define  $\Theta_N$  by  $\Theta_N = \{1, \dots, N\} \subset \mathbb{N}$ . Let  $\mathcal{P}(\Theta_N) = 2^{\Theta_N}$  be the power set of  $\Theta_N$ .

### 2.2 Digital Images

A continuous (real) image is usually obtained by projecting on a plane, via an optical device, the light reflected by the objects placed in front of the camera. This projection is often referred to as *the illumination function*.

A digital image is a numeric representation of a continuous image. It is composed of a finite set of digital values called pixels, each value being associated to the measurement of the illumination function at a specific location on the continuous image plane.



**Fig. 2** Rotation of  $3^\circ$  of a detail of Figure 1 by using bilinear interpolation (a) bicubic interpolation (b) and an enhanced view of the difference between the two rotated images (c)

### 2.3 Capacities and Expectations

A capacity is a confidence measure that is more general than a probability measure [8]. It can be defined on both continuous and discrete domains. A capacity defined on a continuous reference set is called a *continuous capacity*, while a capacity defined on a discrete reference set is called a *discrete capacity*. Let  $\Phi$  be either  $\Omega$  or  $\Theta_N$ .

**Definition 1.** A (continuous or discrete) capacity  $\nu$  is a set function  $\nu: \mathcal{P}(\Phi) \rightarrow [0, 1]$  such that  $\nu(\emptyset) = 0$ ,  $\nu(\Phi) = 1$  and  $\forall A, B \in \mathcal{P}(\Phi)$ ,  $A \subseteq B \Rightarrow \nu(A) \leq \nu(B)$ .

Given a capacity  $\nu$ , its conjugate  $\nu^c$  is defined as:  $\nu^c(A) = 1 - \nu(A^c)$  for any subset  $A \in \mathcal{P}(\Phi)$ , with  $A^c$  being the complementary set of  $A$  in  $\Phi$ . A capacity  $\nu$  such that for all  $A, B$  in  $\mathcal{P}(\Phi)$ ,  $\nu(A \cup B) + \nu(A \cap B) \leq \nu(A) + \nu(B)$  is said to be concave. Here we only consider this kind of capacity. The core of a concave capacity  $\nu$ , denoted  $\mathcal{M}(\nu)$ , is the set of probabilities  $P$  on  $\mathcal{P}(\Phi)$  such that  $\nu(A) \geq P(A)$  for all subsets  $A \in \mathcal{P}(\Phi)$ . A probability measure is a capacity that equals its conjugate. Thus, if  $\nu$  is a probability,  $\nu(A \cup B) + \nu(A \cap B) = \nu(A) + \nu(B)$  [4].

The concept of expected value associated with a probability measure has been extended to concave capacities by means of a Choquet integral (see e.g. [19]). Let  $\nu$  be a concave capacity defined on  $\Phi$  and let  $f: \Phi \rightarrow \mathbb{R}$  be a  $L_1$  bounded function.

The (imprecise) expectation of  $f$  w.r.t.  $\nu$  is the real interval  $\overline{\mathbb{E}}_\nu(f)$  defined by:

$$\overline{\mathbb{E}}_\nu(f) = [\underline{\mathbb{E}}_\nu(f), \overline{\mathbb{E}}_\nu(f)] = [\check{\mathbb{C}}_{\nu^c}(f), \check{\mathbb{C}}_\nu(f)],$$

where  $\check{\mathbb{C}}$  denotes the asymmetric Choquet integral (see e.g. [22]). One of the important properties of this extension is that  $\overline{\mathbb{E}}_\nu(f)$  is an interval that contains all of the  $\mathbb{E}_P(f)$  with  $P \in \mathcal{M}(\nu)$ . Conversely, any value of this interval corresponds to an expected value of the form  $\mathbb{E}_P(f)$  with  $P \in \mathcal{M}(\nu)$  [4].

**Remark 1.** Upper expectations and concave capacities coincide when considering the characteristic function. Let  $\nu$  be a concave capacity,  $\forall A \in \mathcal{P}(\Phi)$ ,  $\nu(A) = \overline{\mathbb{E}}_\nu(\chi_A)$ , with  $\chi_A$  being the characteristic function of  $A$ .

### 2.4 Summative and Maxitive Kernels

In discrete image processing, the role of a kernel is to define a weighted neighborhood of spatial locations in the image plane, with those weights being used in an aggregation process. Among different kernels, summative kernels play an important role since they define normalized positive weighted neighborhoods. They are intensively used to establish discrete operators defined in the continuous domain [13]. Let  $N \in \mathbb{N}$  and  $\Phi$  be either  $\Omega$  or  $\Theta_N$ .

A **summative kernel** is a positive function  $\kappa: \Phi \rightarrow \mathbb{R}^+$  complying with the summative property, i.e.  $\int_\Omega \kappa(x) dx = 1$  (if  $\Phi = \Omega$ ) or  $\sum_{n \in \Theta_N} \kappa_n = 1$  (if  $\Phi = \Theta_N$ ). Such a function defines a probability measure  $P_\kappa$  on  $\Phi$  by:  $\forall A \in \mathcal{P}(\Phi)$ ,  $P_\kappa(A) = \int_A \kappa(x) dx$

(if  $\Phi = \Omega$ ) or  $P_\kappa(A) = \sum_{n \in A} \kappa_n$  (if  $\Phi = \Theta_N$ ).  $\mathcal{K}(\Phi)$  is the set of all summative kernels defined on  $\Phi$ .

A **maxitive kernel** [13] is a function  $\pi : \Phi \rightarrow [0, 1]$  complying with the maxitive property, i.e.  $\sup_{x \in \Phi} \pi(x) = 1$ . Such a function defines a concave capacity on  $\Phi$  called a possibility measure  $\Pi_\pi$  by:  $\Pi_\pi(A) = \sup_{x \in A} \pi(x)$ . A maxitive kernel  $\pi$  defines a convex subset of  $\mathcal{K}(\Phi)$  as follows:

$$\mathcal{M}(\pi) = \{\kappa \in \mathcal{K}(\Phi) \mid \forall A \in \mathcal{P}(\Phi), P_\kappa(A) \leq \Pi_\pi(A)\} \text{ called its } \textit{core}.$$

## 2.5 Crisp and Fuzzy Partitions

In image processing, partitioning is mandatory to define the relation between the continuous domain, where the illumination function is defined, and the discrete domain, where the measured illumination is depicted. Traditional image processing is based on crisp partition, while more advanced image processing has been based on fuzzy partition (see e.g. [6, 15]).

An image partition of  $\Omega$  is a set of  $N$  subsets  $\{C_n\}_{n \in \Theta_N}$  such that (i)  $\forall (n, m) \in \Theta_N$ ,  $C_n \cap C_m \neq \emptyset \iff n = m$ , (ii)  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\exists n \in \Theta_N$  such that  $\omega \in C_n$ .

An image partition is said to be uniform if it can be generated by a simple generic subset  $E$ : let  $\chi_E$  be the characteristic function of  $E$ ,  $\forall n \in \Theta_N$ ,  $\exists \omega_n \in \Omega$  such that  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\chi_{C_n}(\omega) = \chi_E(\omega - \omega_n)$ .

A fuzzy image partition of  $\Omega$  is a set of  $N$  fuzzy subsets  $\{C_n\}_{n \in \Theta_N}$  such that  $\forall \omega \in \Omega$ : (i)  $\sum_{n=1}^N \mu_{C_n}(\omega) = 1$  and (ii)  $\mu_{C_n}$  is continuous, with  $\mu_{C_n}$  being the membership function of  $C_n$  ( $n \in \Theta_N$ ). A fuzzy partition is said to be uniform if it can be generated by a simple generic fuzzy subset  $E$ : let  $\{\omega_n\}_{n \in \Theta_N}$  be a set of  $N$  regularly spaced locations of  $\Omega$ , then  $C_n$  is generated by  $E$  i.e.  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\mu_{C_n}(\omega) = \mu_E(\omega_n - \omega)$ . A fuzzy partition is said to be normalized if  $\forall n \in \Theta_N$ ,  $\exists \omega \in \Omega$  such that  $\mu_{C_n}(\omega) = 1$  [21]. Usually, in image processing, partitions are uniform to comply with the geometry of the image sensors.

Fuzzy partitions are instrumental for performing reconstructions. Let  $\{F_n\}_{n \in \Theta_N}$  be a discrete function, a reconstructed continuous function  $\hat{F} : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  can be defined by  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\hat{F}(\omega) = \sum_{n \in \Theta_N} F_n \mu_{C_n}(\omega)$ . The following definition will allow us to extend this instrumentality to link the continuous space  $\Omega$  to the discrete space  $\Theta_N$ .

**Definition 2.** Let  $A \subseteq \Theta_N$ . We define  $\Upsilon_A$  as being the membership function of  $\bigcup_{n \in A} C_n$ , where the union is defined by the Łukasiewicz T-conorm:  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\Upsilon_A(\omega) = \min(1, \sum_{n \in A} \mu_{C_n}(\omega)) = \sum_{n \in A} \mu_{C_n}(\omega)$  due to the fact that  $\sum_{n=1}^N \mu_{C_n}(\omega) = 1$ .

**Remark 2.** Note that a uniform crisp partition is a special case of fuzzy partition where the generic fuzzy subset  $E$  is a crisp subset.



### 3 From Continuous to Digital Image Processing

#### 3.1 Continuous Image / Digital Image

In the continuous domain, an image can be seen as a measurable physical illumination phenomenon, i.e. the projection, via an optical device, of the real-world light information in a particular direction. It is generally modeled by a bounded positive integrable function  $\mathcal{I}$  defined on  $\mathbb{R}^2$ . More precisely  $\mathcal{I}$  is a  $L_1(\mathbb{R}^2)^+$  function defined on a compact subset  $\Omega$  (e.g. a closed rectangle) of  $\mathbb{R}^2$ . This function is usually extended throughout the continuous domain  $\mathbb{R}^2$  by assigning an arbitrary value (usually 0) to  $\Omega^c$  (the complementary set of  $\Omega$  in  $\mathbb{R}^2$ ).

There are some optical systems that allow to perform image processing in the continuous domain. Yet, nowadays image processing is mainly performed on computer or smartphones, i.e. on image stored in computer memory as a discrete quantities. From a signal processing point of view, a sampled image can be considered as being obtained by measuring the continuous illumination function  $\mathcal{I}$  defined on  $\mathbb{R}^2$  projected by an optical device on a matrix of sensors called the retina (see Figure 3). The sensors are usually regularly spaced along each axis at a limited number  $N$  of locations, called the *sampling locations*. Those measurement values or locations are usually referred to as *pixel values or locations*. Let  $\Theta_N = \{1, \dots, N\} \subset \mathbb{N}$  be the set of indices of the sampling locations and  $\{\omega_n\}_{n \in \Theta_N}$  be the set of sampling locations also referred to as the *sampling grid*.

Ideally, each measure  $I_n$  can be modeled by an integral of the illumination function  $\mathcal{I}$  in a crisp neighborhood around  $\omega_n$ . Let  $\phi^{\omega_n} \subset \mathbb{R}^2$  be this neighborhood, then the relation between  $I$  and  $\mathcal{I}$  can be expressed by:  $\forall n \in \Theta_N, I_n = \int_{\phi^{\omega_n}} \mathcal{I}(\omega) d\omega$ . When  $\chi_{\phi^{\omega_n}}$  is the characteristic function of the subset  $\phi^{\omega_n}$ , it can be rewritten as:

$$\forall n \in \Theta_N, I_n = \int_{\mathbb{R}^2} \mathcal{I}(\omega) \chi_{\phi^{\omega_n}}(\omega) d\omega. \quad (1)$$

Finally, the measured pixel values are quantized to obtain the digital image. What has to be kept in mind is that what we have at hand is not the image but discrete measures of it.

There are many operations for which accounting for the underlying continuous nature of the image is mandatory: derivation, morphing, filtering, geometric and perspective transformations, etc. For those operations, the aim is to define a discrete operator that can mimic the equivalent operation in the continuous domain. The idea is illustrated in Figure 4 when considering a rotation of a detail of the image depicted in Figure 1 around the optical axis. Let us consider the input discrete image as being obtained by sampling a continuous image. The image we would like to obtain by using the discrete rotation operator is the image that would have been obtained by rotating and then sampling the original continuous image. Such an operation is not possible due to the loss of information induced by the sampling. It has to be approximated in a way that preserves at best the original (discrete) information. For example, a particularly desirable property would be the reversibility

of a digital operation. However, continuous based discrete operations always lead to information loss [3]. Therefore, the original information cannot be reconstructed from the processed image.

Different methods have been proposed in the relevant literature to counteract this information loss (see e.g. [9] for a lossless rotation that uses permutations of pixels values). The method we propose does not have this target but aims at quantifying the information loss induced by a geometrical transformation.

### 3.2 Kernel-based Image Processing

Kernel-based image processing, as illustrated in Figure 4, consists in defining discrete operations on digital images that are analog to operations defined on continuous images in the continuous domain. Kernels are used for defining weighted neighborhoods of a location in the image plane, aiming at reconstructing a continuous image from a discrete image, or sampling a continuous image to build a discrete image.

#### 3.2.1 Kernel-based Image Sampling and Reconstruction

Let  $\{\omega_n\}_{n \in \mathcal{O}_N}$  be the  $N$  sampling locations. In Section 3.1, sampling a continuous image has been very straightforwardly modeled by integrating the illumination function  $\mathcal{I}$  in a crisp neighborhood around each sampling location  $\omega_n$  (see Equation 1). This modeling supposes that the impulse response of the sensor is uniform. To account for a known non-uniform impulse response of the sensor, a more general

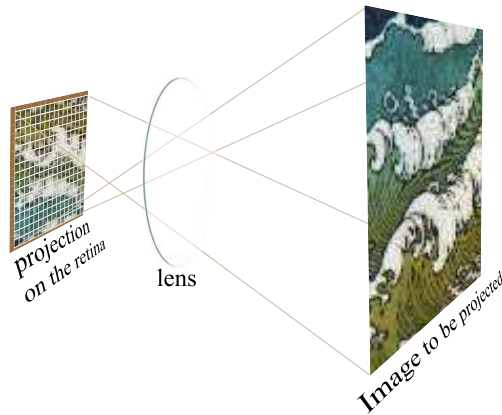


Fig. 3 Measure of a continuous image.

link between the sampled pixel values  $I$  and the continuous illumination  $\mathcal{I}$  can be obtained by replacing the neighborhood function  $\chi_\phi$  by a sampling kernel  $\kappa$  [6]:

$$\forall n \in \Theta_N, I_n = \int_{\mathbb{R}^2} \mathcal{I}(\omega) \kappa(\omega - \omega_n) d\omega = \int_{\mathbb{R}^2} \mathcal{I}(\omega) \kappa^n(\omega) d\omega, \quad (2)$$

with  $\kappa^n$  being the kernel  $\kappa$  translated in  $\omega_n$ .

A certain consistency has to be kept between the continuous and the discrete domain. The range of the real measure of the illumination value being generally unknown, we can suppose without loss of generality that the correspondance between digital gray-scale and real value is linear, i.e. quantifying a real illumination value amounts to replacing this value by its nearest integer. That comes down to assuming the original illumination measurement scale to be the real valued counterpart of the digital available grayscale (e.g. if the digital grayscale is  $\{0, \dots, 255\}$  then the real illumination scale is  $[0, 255]$ ). The consistency of both continuous and discrete images can be expressed in that way: “if  $\mathcal{I}$  is a constant image such that  $\forall \omega \in \Omega, \mathcal{I}(\omega) = a$ , then  $\forall n \in \Theta_N, I_n = a$ ”. Considering Equation 2,  $a = \int_{\mathbb{R}^2} a \kappa(\omega - \omega_n) d\omega$ , i.e.  $\int_{\mathbb{R}^2} \kappa(\omega) d\omega = 1$ , thus  $\kappa$  is a summative kernel.

Reconstruction can be thought of as the converse procedure of sampling. However, since sampling induces information loss, the recomposed image usually cannot be seen as a perfect reconstruction of the original continuous illumination  $\mathcal{I}$ , but rather as an estimate  $\hat{\mathcal{I}}$  of the continuous function  $\mathcal{I}$ . This estimate is obtained by a finite weighted sum of the pixel values  $I_n$  ( $n \in \Theta_N$ ):

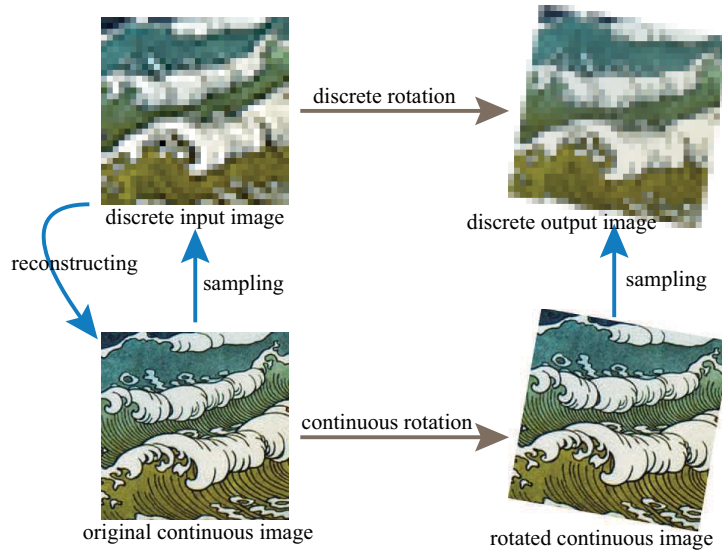


Fig. 4 How to go from continuous to discrete image processing?

$$\hat{\mathcal{I}}(\omega) = \sum_{n \in \Theta_N} I_n \eta(\omega_n - \omega) = \sum_{n \in \Theta_N} I_n \eta_n^\omega, \quad (3)$$

$\eta$  being a continuous reconstruction kernel and  $\eta_n^\omega$  being the discrete kernel induced by sampling  $\eta$  translated in  $\omega$  on the sampling grid.

The same consistency between continuous and discrete domain evoked above implies that  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\sum_{n \in \Theta_N} \eta(\omega - \omega_n) = \sum_{n \in \Theta_N} \eta_n^\omega = 1$ : sampling a reconstruction kernel translated at any location  $\omega \in \Omega$  leads to a discrete summative kernel. Moreover, if the sampling is uniform, then  $\eta$  is even [24].

### 3.2.2 From Summative to Maxitive Kernel-based Image Processing

Let  $\varphi$  be a geometric transformation (i.e. a mapping from  $\mathbb{R}^2$  to  $\mathbb{R}^2$ ) transforming a continuous image  $\mathcal{I}$  into another continuous image  $\mathcal{I}'$  such that  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\mathcal{I}'(\omega) = \mathcal{I}(\varphi(\omega))$ . Let  $\{\omega_n\}_{n \in \Theta_N}$  be the sampling locations and  $\{I_n\}_{n \in \Theta_N}$  be the pixel values of the original discrete image – supposedly obtained by sampling  $\mathcal{I}$ .

Kernel based image processing consists in deriving a discrete operation that is equivalent to sampling  $\mathcal{I}'$  on the sampling grid.

Following Equation 2, sampling the continuous image  $\mathcal{I}'$  leads to the sampled image  $I'$  such that:

$$\forall k \in \Theta_N, I'_k = \int_{\mathbb{R}^2} \mathcal{I}'(\omega) \kappa(\omega - \omega_k) d\omega, \quad (4)$$

$\kappa$  being the sampling kernel. Considering  $\mathcal{I}'(\omega) = \mathcal{I}(\varphi(\omega))$ , Equation 4 becomes:

$$\forall k \in \Theta_N, I'_k = \int_{\mathbb{R}^2} \mathcal{I}(\varphi(\omega)) \kappa(\omega - \omega_k) d\omega. \quad (5)$$

Now, let  $\eta$  be a reconstruction kernel, i.e.  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\mathcal{I}(\omega) = \sum_{n \in \Theta_N} I_n \eta(\omega_n - \omega)$ , then  $\forall k \in \Theta_N$ :

$$\begin{aligned} I'_k &= \int_{\mathbb{R}^2} \sum_{n \in \Theta_N} I_n \eta(\varphi(\omega_n - \omega)) \kappa(\omega - \omega_k) d\omega \\ &= \sum_{n \in \Theta_N} I_n \int_{\mathbb{R}^2} \eta(\varphi(\omega_n - \omega)) \kappa(\omega - \omega_k) d\omega = \sum_{n \in \Theta_N} I_n \rho_n^k, \end{aligned} \quad (6)$$

with  $\rho_n^k = \int_{\mathbb{R}^2} \eta(\varphi(\omega_n - \omega)) \kappa(\omega - \omega_k) d\omega$ .

Thus, estimating the discrete values of  $I'$  based on  $I$  comes down to defining, for each location  $k$ , a positive discrete kernel  $\rho^k$  by sampling the continuous kernel  $\kappa^k$ , defined by  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\kappa^k(\omega) = \kappa(\omega - \omega_k)$ , with the continuous kernel  $\eta^\varphi$  defined by:  $\forall \omega \in \mathbb{R}$ ,  $\eta^\varphi(\omega) = \eta(\varphi(\omega))$ . The obtained weights define discrete summative kernels (for each  $k$ ) if  $\sum_{n \in \Theta_N} \rho_n^k = 1$  which is not guaranteed for every transformation  $\varphi$ .

This is induced by the fact that  $\varphi$  is not an equiareal mapping. Within this approach, a way to cope with this problem is to normalize  $\rho$  by replacing  $\rho_n^k$  by  $\frac{\rho_n^k}{\sum_{i \in \Theta_N} \rho_i^k}$ .

Since we consider a uniform partition,  $\eta$  is a positive even kernel. Let  $C_n$  be the (possibly non normalized) fuzzy subset whose membership function is defined by:  $\forall \omega \in \Omega, \mu_{C_n}(\omega) = \eta(\omega - \omega_n) = \eta(\omega_n - \omega)$ . By construction  $\forall \omega \in \Omega, \sum_{n \in \Theta_N} \mu_{C_n}(\omega) = 1$ . Therefore the subsets  $\{C_n\}_{n \in \Theta_N}$  form a fuzzy partition. Now, let  $C_n^\varphi$  ( $n \in \Theta_N$ ) the fuzzy subsets defined by  $\forall \omega \in \Omega, \mu_{C_n^\varphi}(\omega) = \eta(\varphi(\omega - \omega_n)) = \eta(\varphi(\omega_n - \omega))$ . Since  $\varphi$  is a mapping, the property  $\forall \omega \in \Omega^\varphi, \sum_{n \in \Theta_N} \mu_{C_n^\varphi}(\omega) = 1$  is kept ( $\Omega^\varphi$  being defined by:  $\Omega^\varphi = \{\omega | \exists u \in \Omega, \omega = \varphi(u)\}$ ).

Now, let  $Q_\kappa^k$  be the measure defined by:  $\forall A \subseteq \Theta_N, Q_\kappa^k(A) = \sum_{n \in A} \rho_n^k$ , the value  $I'_k$  can be seen as being the estimate of  $I$  w.r.t.  $Q_\kappa^k$ :

$$I'_k = \mathbb{E}_{Q_\kappa^k}(I). \quad (7)$$

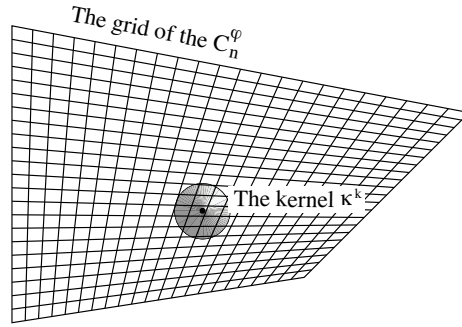
The measure  $Q_\kappa^k$  can also be seen as an estimate:

$$\begin{aligned} \forall A \subseteq \Theta_N, \quad Q_\kappa^k(A) &= \sum_{n \in A} \int_{\mathbb{R}^2} \eta^\varphi(\omega_n - \omega) \kappa(\omega - \omega_k) d\omega \\ &= \int_{\mathbb{R}^2} \kappa^k(\omega) \left( \sum_{n \in A} \mu_{C_n^\varphi}(\omega) \right) d\omega \\ &= \int_{\mathbb{R}^2} \kappa^k(\omega) \Upsilon_A^\varphi(\omega) d\omega, \end{aligned} \quad (8)$$

$\Upsilon_A^\varphi$  being defined as in Definition 2:  $\forall \omega \in \mathbb{R}, \Upsilon_A^\varphi(\omega) = \sum_{n \in A} \mu_{C_n^\varphi}(\omega)$ . Thus Equation 8 becomes:

$$\forall A \subseteq \Theta_N, Q_\kappa^k(A) = \mathbb{E}_{P_{\kappa^k}}(\Upsilon_A), \quad (9)$$

$P_{\kappa^k}$  being the set measure whose density is defined by the kernel  $\kappa^k$ .



**Fig. 5** Computing the  $\rho_n^k$  by sampling the kernel  $\kappa^k$  on the transformed interpolation partition when  $\varphi$  is a perspective transformation and  $\eta = \eta^\square$ .

As an example, let  $\varphi$  be a perspective transformation, then  $\varphi(\omega) = \frac{A \cdot \omega + \alpha}{B \cdot \omega + \beta}$ , where  $A$  and  $B$  are a  $2 \times 2$  matrix and  $\alpha$  and  $\beta$  translation vectors. Then,  $\forall \omega \in \Omega$ ,  $\mu_{C_n^\varphi}(\omega) = \eta(\varphi(\omega - \omega_n)) = \eta\left(\frac{A \cdot \omega + \alpha - A \cdot \omega_n}{B \cdot \omega + \beta - B \cdot \omega_n}\right)$ . This is illustrated in Figure 5 by considering the interpolation kernel being the nearest-neighbor kernel  $\eta^\square$  defined by:  $\forall \omega \in \mathbb{R}^2$ ,  $\eta^\square(\omega) = 1$ , if  $\omega \in \mathcal{E}$  and 0 else, with  $\mathcal{E} = ]-0.5, 0.5] \times ]-0.5, 0.5]$ .

### 3.2.3 Maxitive Kernel-based Image Processing

The maxitive extension of the kernel-based image processing simply consists in replacing the summative sampling kernel by a maxitive sampling kernel. This replacement aims at representing imprecise knowledge on the sampling kernel, either because the original sampling kernel is unknown, either because the kernel that would lead to the least distortion in the transformed image is unknown.

Let  $\pi$  be a maxitive kernel. Replacing  $\kappa$  by  $\pi$  in Equation 2 leads to an interval-valued discrete image  $\bar{I}$  such that  $\forall n \in \Theta_N$ ,  $\bar{I}_n = \bar{\mathbb{E}}_{\Pi_{\pi^k}}(\mathcal{I})$ ,  $\Pi_{\pi^k}$  being the possibility measure induced by  $\pi^k$ , the maxitive kernel  $\pi$  translated in  $\omega_k$ . This interval valued discrete image represents the convex set of all the discrete images that could have been obtained by sampling  $\mathcal{I}$  with a kernel  $\kappa \in \mathcal{M}(\pi)$  (see [13]). Following [7], Expression 9 can be extended to define the capacity  $v_\pi^k$ , for each location  $\omega_k$ :

$$\forall A \subseteq \Theta_N, v_\pi^k(A) = \bar{\mathbb{E}}_{\Pi_{\pi^k}}(\mathcal{I}_A^\varphi). \quad (10)$$

By construction,  $v_\pi^k$  is a concave capacity such that  $\forall \kappa \in \mathcal{M}(\pi)$  and  $\forall A \subseteq \Theta_N$ ,  $Q_\kappa^k(A) \leq v_\pi^k(A)$ .

The final step of this extension consists of estimating the interval valued image  $\bar{I}$  by replacing, in Equation 7, the discrete additive set measure  $Q_\kappa^k$  by the discrete non additive set measure  $v_\pi^k$ . This leads to:

$$\forall k \in \Theta_N, \bar{I}_k' = \bar{\mathbb{E}}_{v_\pi^k}(I). \quad (11)$$

The estimation operator  $\bar{\mathbb{E}}$  propagates imprecise knowledge of the sampling kernel to the interval-valued transformed image.

### 3.3 Example: Rigid Transformations

As it will be seen here, the computation can be very easy. But at first we should answer the question: “which maxitive kernel has to be chosen?”. As in image processing, mostly separable kernels or radial kernels are considered, a very interesting kernel would be a one that dominates any sampling kernel whose support is bounded. This problem has been addressed in [6] by considering separable kernels and separable estimations. As mentioned by the authors, such an approach is not suitable for transformations like rotations. A nice answer to this problem is pro-

posed in [1] that gives different  $2D$  maxitive kernels depending on which summative kernels have to be considered. For example, the continuous maxitive kernel  $\tilde{\pi}(\omega) = \max(0, 1 - \|\omega\|^2)$  dominates every bell-shaped radial continuous summative kernel whose support is included in  $[-1, 1]$ . This is very convenient because it can represent the fact that the support of the sampling kernel is at most the distance between two pixels but all what is known about the shape is that it is bell-shaped and radial. Note that the Dirac impulse is included in  $\mathcal{M}(\tilde{\pi})$ , ensuring a kind of guaranteed preservation of the information carried on by the digital original image.

Thus now let us choose  $\tilde{\pi}$  to be the sampling maxitive kernel and  $\eta^\square$  to be the interpolation kernel. Then the partition  $\{C_n\}$  ( $n \in \Theta_N$ ) is a crisp partition, each  $C_n$  being a box centered in  $\omega_n$ . Then Equation 10 leads to:

$$\forall A \subseteq \Theta_N, v_\pi^k(A) = \overline{\mathbb{E}}_{\Pi_{\pi^k}}(\mathcal{I}_A) = \sup_{\omega \in \bigcup_{n \in A} C_n^\phi} \tilde{\pi}(\omega - \omega_k).$$

In that case, since the  $C_n^\phi$  form a crisp partition,  $v_\pi^k$  is a possibility measure associated to the discrete possibility distribution  $\gamma^k$  defined by:

$$\forall n \in \Theta_N, \gamma_n^k = \sup_{\omega \in C_n^\phi} \tilde{\pi}(\omega - \omega_k).$$

$\varphi$  being a rigid transform, it is defined by:  $\forall \omega \in \mathbb{R}^2, \varphi(\omega) = R \cdot \omega + \tau$ , where  $R$  is a  $2 \times 2$  orthonormal matrix and  $\tau \in \mathbb{R}^2$  is a translation vector.

$C_n^\phi$  can be computed very easily by using geometric considerations. If the partition is not crisp, then  $v_\pi^k$  is not a possibility measure but can be computed analytically (see [7] for an example of such a computation).

To illustrate this approach, we propose to take another look at the experiment illustrated in Figure 2. The same detail of Figure 1 has been rotated by  $3^\circ$  using the approach proposed in Section 3.2.3 by considering a crisp partition of the original image and the maxitive kernel  $\tilde{\pi}(\omega)$  described above. The discrete capacity  $v_n^k$  is a possibility measure defined by the distribution computed by mean of Equation ???. By constructions, the images of Figures 2.a and 2.b are included in the interval-valued image represented by its lower bound 6.a and its upper bound 6.b. Figure 1.c represents the imprecision of the interval valued image. It can also be noticed that the most important imprecision is concentrated near the edges of the drawing, i.e. the regions where two different interpolations yield to two different values.

## 4 Conclusion and Discussion

In many applications, images are subject to geometric distortions introduced by perspective, misalignment, optical aberrations, movement of the imaging sensor etc. which need to be corrected for further interpretation. Digital geometrical transformations are instrumental for reversing these distortions, aligning different images in a common frame or simply enable image contain analyse or interpretation. Many of

those transformations aim at mimicking a physical operation defined in the continuous illumination domain. Kernel-based approach is a convenient way for designing digital transformations that may ensure a certain preservation of digital image topological and illumination properties. However, this method relies on modeling the interplay between continuous and discrete domain via two arbitrarily chosen kernels that model the sampling (to go from continuous to discrete domain) and the reconstruction (to go from discrete to continuous domain) operations. The arbitrariness of this choice can have severe consequences in applications where details have to be preserved that are comparable with image resolution.

Maxitive image processing can be an interesting solution to preserve the information carried on by the original image. It allows to compute the (convex) set of all images that would have been obtained by considering a (convex) set of kernels that could have been appropriate to compute this transformation. This computation can be achieved with a very low increase of the computation complexity (see e.g. [6]).

This article is focussed on modeling imprecise knowledge on the sampling kernel. Imprecise knowledge on the approximation kernel has to be taken into account in another way. Note however that, due to the interchangeable role of kernels in Expression 6, this modeling in fact addresses imprecise knowledge on the convolution of both reconstruction and sampling kernels (see e.g. [7]). This needs to be further investigated. Other problems have to be investigated including reversibility – how both illumination and topological information preserved when an image is subject to a transformation and then its inverse transformation? – and selection, in the convex set of obtained images, of a representative image to be presented to the expert (see e.g. [11]).

## References

1. Akrouf, H., Crouzet, J.F., Strauss, O.: Multidimensional possibility/probability domination for extending maxitive kernel based signal processing. *Fuzzy Sets and Systems To appear*



**Fig. 6** Imprecise rotation by  $3^\circ$  of the same detail of Figure 1. The interval-valued image is represented by its lower bound (a) and its upper bound (b). (c) is an enhanced view of the difference between the upper and the lower image, i.e. the imprecision of the interval-valued images.



2. Bloch, I.: Fuzzy sets for image processing and understanding. *Fuzzy Sets and Systems* **281**, 280–291 (2015). DOI <https://doi.org/10.1016/j.fss.2015.06.017>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165011415003061>. Special Issue Celebrating the 50th Anniversary of Fuzzy Sets
3. Danielsson, P.E., Hamnerin, M.: High-accuracy rotation of images. *CVGIP: Graph. Models Image Process.* **54**(4), 340–344 (1992)
4. Denneberg, D.: *Non-Additive Measure and Integral*. Kluwer Academic Publishers (1994)
5. Dubois, D.: Possibility theory and statistical reasoning. *Computational Statistics and Data Analysis* **51**(1), 47 – 69 (2006). *The Fuzzy Approach to Statistical Analysis*
6. Graba, F., Comby, F., Strauss, O.: Non-additive imprecise image super-resolution in a semi-blind context. *IEEE Transactions on Image Processing* **26**(3), 1379–1392 (2017). DOI 10.1109/TIP.2016.2621414
7. Graba, F., Strauss, O.: An interval-valued inversion of the non-additive interval-valued f-transform: Use for upsampling a signal. *Fuzzy Sets and Systems* **288**, 26–45 (2016)
8. Grabisch, M., Marichal, J.L., Mesiar, R., Pap, E.: *Aggregation Functions*. Cambridge University Press (2009)
9. Komatsu, K., Sezaki, K.: Lossless rotation transformations with periodic structure. In: *IEEE International Conference on Image Processing 2005*, vol. 2, pp. II–273 (2005)
10. Kucharczak, F., Loquin, K., Buvat, I., Strauss, O., Mariano-Goulart, D.: Interval-based reconstruction for uncertainty quantification in pet. *Physics in Medicine & Biology* **63**(3), 035,014 (2018)
11. Kucharczak, F., Mory, C., Strauss, O., Comby, F., Mariano-Goulart, D.: Regularized selection: a new paradigm for inverse based regularized image reconstruction techniques. In: *Proc. IEEE International Conference on Image Processing*. Beijing, China (2017)
12. Lehmann, T., Gonner, C., Spitzer, K.: Survey: interpolation methods in medical image processing. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **18**(11), 1049–1075 (1999)
13. Loquin, K., Strauss, O.: On the granularity of summative kernels. *Fuzzy Sets and Systems* **159**(15), 1952–1972 (2008)
14. Loquin, K., Strauss, O.: Linear filtering and mathematical morphology on an image: a bridge. In: *Proc. IEEE International Conference on Image Processing*, pp. 3965–3968. Le Caire, Egypt (2009)
15. Nie, Y., Barner, K.E.: The fuzzy transformation and its applications in image processing. *IEEE Transactions on Image Processing* **15**(4), 910–927 (2006). DOI 10.1109/TIP.2005.863111
16. Omhover, J., Detyniecki, M., Rifqi, M., Bouchon-Meunier, B.: Ranking invariance between fuzzy similarity measures applied to image retrieval. In: *2004 IEEE International Conference on Fuzzy Systems (IEEE Cat. No.04CH37542)*, vol. 3, pp. 1367–1372 vol.3 (2004)
17. Park, S.C., Park, M.K., Kang, M.G.: Super-resolution image reconstruction: a technical overview. *Signal Processing Magazine, IEEE* **20**(3), 21–36 (2003)
18. Rico, A., Strauss, O.: Imprecise expectations for imprecise linear filtering. *International Journal of Approximate Reasoning* **51**(8), 933–947 (2010)
19. Rico, A., Strauss, O.: Imprecise expectations for imprecise linear filtering. *International Journal of Approximate Reasoning* **51**(8), 933–947 (2010)
20. Rico, A., Strauss, O., Mariano-Goulart, D.: Choquet integrals as projection operators for quantified tomographic reconstruction. *Fuzzy Sets and Systems* **160**(2), 198–211 (2009)
21. Ruspini, E.: New experimental results in fuzzy. *Information Sciences* **6**, 273284 (1973)
22. Schmeidler, D.: Integral representation without additivity. *Processing of the American Mathematical Society* **2** (1986)
23. Shen, J., Castan, S.: Towards the unification of band-limited derivative operators for edge detection. *Signal Processing* **31**(2), 103–119 (1993)
24. Strauss, O.: Non-additive interval-valued f-transform. *Fuzzy sets and systems* pp. 1–24 (2015)
25. Unser, M.: Splines: A perfect fit for signal and image processing. *IEEE Signal Process. Mag.* **16**, 22–38 (1999)

---

**Résumé** — La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie nucléaire qui possède une place de choix dans la démarche diagnostique des démences neuro-dégénératives. Le traceur radiopharmaceutique le plus utilisé, le  $^{18}\text{F}$ -FDG, permet d'obtenir une cartographie volumique du métabolisme cérébral. L'argument scintigraphique de démence repose sur la mise en lumière d'un hypo-métabolisme relatif d'une région d'intérêt (ROI) particulière par rapport à une autre, habituellement son symétrique controlatéral. Certains cas d'étude sont cependant très difficiles à interpréter à l'oeil nu, principalement à un stade précoce d'évolution de la maladie. Jusqu'à présent, le développement d'outils (semi-)automatiques de comparaison directe de ROIs s'est vu limité par la méconnaissance de la statistique que suivent les données reconstruites; les principales méthodes déjà mises au point préférant alors utiliser d'imposantes bases de données pour évaluer la reconstruction à analyser à travers un score de dissimilarité par rapport à un groupe de contrôles. Dans cette thèse, nous proposons une nouvelle méthodologie entièrement intégrée allant de la reconstruction d'images d'activité à l'aide au diagnostic de démences. Basée sur la reconstruction d'intervalles de confiance, l'approche proposée permet 1/ d'accéder directement à une information sur la variabilité statistique des données, 2/ de reconstruire des images qualitativement et quantitativement probantes pour faciliter la lecture de l'examen par le médecin nucléaire, 3/ de fournir un score de risque du patient d'être atteint de démence neuro-dégénérative. Les résultats obtenus avec cette dernière sont comparables avec des outils validés en routine clinique, sans nécessiter aucune autre information que les seules données d'acquisition TEP.

**Mots clés :** TEP, imagerie médicale, reconstruction tomographique, variabilité statistique, approches intervalles, comparaison de région d'intérêt, aide au diagnostic, neurologie.

---

**Abstract** — Positron emission tomography (PET) is a nuclear imaging modality that has a prominent place in the neurodegenerative dementias diagnosis. After a reconstruction step, the most widely used radiopharmaceutical tracer, the  $^{18}\text{F}$ -FDG, provides a volume mapping of brain metabolism. The scintigraphic argument for dementia is based on the finding of a relative hypo-metabolism of one particular region of interest (ROI) to another, usually its contralateral symmetric. However, some case studies are very difficult to interpret with the naked eye, mainly at an early stage of the disease's development. Until now, the development of (semi-)automatic tools for direct comparison of ROIs has been limited by the lack of statistical knowledge of the reconstructed data; the main methods already developed preferring to use large databases to evaluate the reconstruction through a dissimilarity score compared to a group of control patients. In this thesis, we propose a new, fully integrated methodology, from reconstruction to assistance in the diagnosis of dementia. Based on the reconstruction of confidence intervals, the proposed approach allows 1/ direct access to information on the statistical variability of the data, 2/ reconstruction of qualitatively and quantitatively convincing images to facilitate the reading of the examination by the physician, 3/ provision of a risk score for the patient to be affected by a neurodegenerative dementia. The results obtained with the latter are comparable with tools validated in clinical routine, except that this method does not require any other information than PET acquisition data itself.

**Keywords :** PET, medical imaging, tomography reconstruction, statistical variability, interval-valued approaches, region of interest comparison, aided-diagnosis, neurology.

---