

THESE PRESENTEE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES

ECOLE DOCTORALE MEDICAMENT, TOXICOLOGIE,
CHIMIE et IMAGERIES

SPECIALITE Imagerie

Par **Habib REBBAH**

Quantification et optimisation de l'imagerie par résonance magnétique de la perfusion cardiaque

Sous la direction du Pr. Elie MOUSSEaux et du Pr. Charles-André CUENOD

Soutenue le : 16/05/2019

Rapporteurs :

M. Freddy Odille

Mme. Magalie Viallon

Examineurs :

Mme Isabelle Bloch

M. Jean-Nicolas Dacher

M. Vincent Noblet

M. Thierry Galas

M. Elie Mousseaux

M. Charles-André Cuenod

Membres invités :

Mme. Nadja Kachenoura

M. Jérôme Knoploch

Chargé de recherche, Université de Lorraine, Nancy.

Chargé de recherche, Université Claude Bernard, Lyon.

Professeur, Telecom ParisTech, Paris.

Professeur, Université de Rouen, Rouen.

Ingénieur de recherche, Université de Strasbourg, Strasbourg.

GE Healthcare Advantage Workstation, Buc.

Encadrant scientifique CIFRE

Professeur, Université Paris Descartes, Paris.

Directeur de thèse

Professeur, Université Paris Descartes, Paris.

Co-directeur de thèse

Chargé de recherche, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

GE Healthcare Advantage Workstation, Buc.

Remerciements :

Remerciements :

A Saadane,

Remerciements :

Résumé :

Les maladies cardiovasculaires sont aujourd'hui la première cause de mortalité chez les femmes et la seconde chez les hommes en France selon les chiffres du ministère de la santé de 2012 et la première cause décès dans le monde en 2017 selon l'organisation mondiale de la santé. Les maladies coronariennes en sont les principales représentantes. Elles causent entre autres des infarctus du myocarde. L'étude de la perfusion des organes ciblés est donc hautement recommandée pour y déceler des défauts de vascularisation. L'IRM cardiaque est donc préconisée au vu des faibles effets secondaires observés et de ses performances en comparaison aux autres techniques d'imagerie. Elle regroupe un vaste répertoire de séquences souvent combinées entre elles permettant l'estimation de différents paramètres : perfusion de premier passage, rehaussement tardif, T1, T2, etc. Les séquences utilisées souffrent toutefois de nombreux artefacts limitant la quantification des paramètres pharmacocinétiques.

Durant ce travail de thèse, nous avons développé de nouveaux outils de quantification du T1 permettant à la fois une meilleure estimation de ce dernier tout en réduisant le temps d'examen. Nous avons par ailleurs mis en place des modèles de conversion de la concentration de produit de contraste injecté en signal observé sur les images d'IRM permettant une plus grande précision de mesure. Enfin, nous avons testés de nouvelles approches de quantification de la perfusion du premier passage permettant de réduire l'effet d'artefact observés.

L'amélioration proposée pour la quantification du T1 est faite en modélisant l'effet de récupération partielle de la magnétisation longitudinale entre deux Look-Locker successives pour la séquence MOLLI. L'ajout de nouveaux paramètres à estimer permet donc de s'affranchir du temps de pause et donc de réduire la durée de l'examen au prix d'une légère baisse de sensibilité. Les tests sur simulations, fantômes et in vivo ont permis de valider la reproductibilité des résultats obtenus, permettant d'avancer vers une quantification réelle du T1 et donc du volume extracellulaire. Les travaux sur les signaux de perfusion ont été réalisés en supposant une saturation imparfaite ne conduisant pas à une annulation complète de la magnétisation longitudinale. De plus un modèle semi-quantitatif de la baisse du signal observée à l'arrivée du bolus dans les deux cavités cardiaques a été mis en place pour corriger en partie ce phénomène. Des modèles d'estimation de la partie constante des signaux tissulaires et des signaux artériels sont proposés et validés en simulation, l'un basé sur la détection d'arrivée du bolus par calcul de distance de Wasserstein entre images temporelles et l'autre sur l'ajout de paramètres supplémentaires aux modèles de déconvolution. Afin de s'affranchir des erreurs de conversion signal-concentration, nous avons testé des approches de déconvolution aveugle. L'absence de fantôme et de données in vivo de références nous a restreint à une validation en simulation.

Enfin, la thèse a permis de développer des algorithmes de classification morphologique utilisant la détection de variation de signal par distance de Wasserstein et de segmentation fonctionnelle d'images cardiaques en coupe petit axe utilisant un algorithme de segmentation en super-pixels.

Mots clés : IRM cardiaque, quantification du T1, IRM de perfusion, déconvolution aveugle, régression non linéaire, distance de Wasserstein

Abstract:

Cardiovascular disease is now the first cause of death among women and the second among men in France according to the statistics of the Ministry of Health in 2012 and the leading cause of death in the world in 2017 according to the World Health Organization. Coronary heart diseases are the main representative. They cause, among other things, myocardial infarction. The study of perfusion of target organ is therefore highly recommended for observation of vascularization defects. MRI cardiac perfusion is popular to achieve perfusion studies due to the low side effects observed compared to other imaging techniques. It brings together a large catalogue of sequences often combined with each other allowing the estimation of different parameters: first-pass perfusion, late enhancement, T1, T2, etc. The sequences used, however, suffer from artifacts limiting the quantification of pharmacokinetic parameters.

During this thesis work, we have developed new tools for quantification of T1, leading to higher accuracy of estimates while allowing a reduction of the acquisition time. We have also implemented models for converting the concentration of injected contrast agent into a signal observed on MRI images allowing greater measurement accuracy. Finally, we tested new first-pass perfusion quantification approaches to reduce the observed artefact effects.

The proposed improvement for the T1 quantification is done by modeling the effect of partial recovery of the longitudinal magnetization between two successive Look-Lockers for the MOLLI sequence. The addition of new parameters that need to be estimated allows to overcome the rest period and thus reduce the duration of the examination. The cost is a slight decrease in robustness. Tests on simulations, phantoms and in vivo allowed us to validate the reproducibility of the results obtained, making it possible to advance towards a real quantification of T1 and therefore of extracellular volume. Work on perfusion signals was performed assuming imperfect saturation not leading to complete cancellation of longitudinal magnetization. In addition, a semi-quantitative model of the decrease of the tissue signal observed at the arrival of the bolus in the two cardiac cavities was used to correct part of this phenomenon. Models for estimating the constant part of the tissue signals and arterial signals are proposed and validated in simulation. The first one is based on the detection of bolus arrival by computation of Wasserstein distance between temporal images and the second one on additional parameters to the deconvolution models. In order to overcome signal-concentration conversion errors, we tested blind deconvolution approaches. The absence of phantoms and in vivo data references has restricted us to validation to simulations tests.

Finally, the thesis led to the development of algorithms for morphological classification based on detection of signal variation by Wasserstein distance and functional segmentation of cardiac images in small axis sections based on adapted super-pixels algorithm.

Keywords : cardiac MRI, T1 quantification, perfusion MRI, blind deconvolution, nonlinear regression, Wasserstein distance

Table des matières

Remerciement :	iv
Résumé :	v
Abstract:	vi
Tables des figures :	ix
Chapitre 0 – Introduction	16
Chapitre 1 – Signal en imagerie de la perfusion par résonance magnétique	19
1. Introduction à l'imagerie par résonance magnétique :	19
a. Principe de l'IRM :	19
b. Bruit en IRM :	20
c. Impulsions et séquence classiques en IRM :	22
2. Modélisation des signaux en perfusion :	24
a. Séquences en rehaussement de contraste dynamique :	25
b. Séquence de perfusion cardiaque :	28
c. Modélisation de la saturation partielle :	30
d. Tests de conversion du signal en concentration :	35
e. Modélisation des effets de l'arrivée du bolus :	41
3. Détection de l'arrivée du bolus :	46
a. Protocole d'acquisition :	46
b. Évaluation du recalage :	47
c. Distance de Wasserstein :	47
d. Estimation de la ligne de base :	49
e. Classification des structures d'intérêt en perfusion cardiaque :	49
Chapitre 2 – Estimation du T1 et du volume extra-cellulaire en imagerie par résonance magnétique	52
1. Imageries du T1 :	52
a. Séquence de référence :	52
b. Séquences cardiaques :	53
2. Optimisation de l'estimation du T1 en séquence MOLLI :	54
a. Pulse d'inversion imparfait :	54
b. Effet de lecture :	55
c. La polarité du signal en MOLLI :	56
d. La récupération incomplète de la magnétisation longitudinale :	58
3. Recalage temporel en MOLLI :	60
a. Gestion de la récupération partielle de l'aimantation longitudinale :	60
b. Optimisation du recalage temporel en MOLLI :	64

c. InSiL et recalage temporel en MOLLI :	70
Chapitre 3 – Quantification des paramètres de perfusion :	75
1. Bases théoriques :	75
a. De la convolution à la déconvolution :	75
b. Représentations tissulaires et paramètres pharmacocinétiques :	77
c. Les modèles paramétriques :	79
d. Dispersion et délai artériels :	82
e. Hématocrite :	82
2. Quantification de la perfusion :	82
a. Segmentation fonctionnelle du myocarde :	82
b. Correction du signal et déconvolution :	87
c. Estimation des lignes de base :	91
3. Déconvolution aveugle en CMR :	97
a. La déconvolution aveugle :	97
b. Déconvolution aveugle en perfusion :	98
Conclusion et perspectives :	102
Références :	104
Annexe 1 – Base d'examen de perfusion :	114
Annexe 2 – Communication et publications	115

Tables des figures :

Figure 1 - Schéma morphologique du cœur à gauche et illustration représentant les coronaires (indiqués par les flèches) à droite. Les illustrations sont issues de [1], [2].	16
Figure 2 - Illustration d'un ECG et des ondes associées : P, QRS et T.	17
Figure 3 – Coupes du cœur selon le petit axe : basale, médio-ventriculaire et apicale. Les régions RV (bleu), LV (rouge) et myocarde (vert) sont indiquées sur l'image de la coupe basale.	17
Figure 4 – Segmentation AHA et représentation en œil de bœuf du myocarde (à droite). L'illustration est issue de [3].	18
Figure 5 – Mesure de l'AIF dans la cavité ventriculaire gauche. A gauche, l'image d'une phase de l'examen de perfusion et de la ROI positionnée sur le LV. A droite, la courbe de rehaussement du LV utilisée comme AIF en perfusion cardiaque.	18
Figure 6 – Densités simulées du bruit Ricien à partir de population de 10000 essais pour différents niveaux de SNR. Les lignes verticales en tirets représentent la moyenne de chaque distribution.	21
Figure 7 - Evolution de la moyenne et de l'écart-type du signal d'amplitude en MR. a) SNR observée et SNR du bruit gaussien de mesure. b) écart-type observé rapporté à l'écart-type du bruit gaussien de mesure.	22
Figure 8 – Séquence d'écho de gradient. En haut : chronogramme d'un cycle TR de la séquence avec G_{ss} le gradient de sélection de coupe, G_{ϕ} le gradient de phase et G_{ω} le gradient de fréquence. En bas à gauche : effet d'une bascule d'angle ϑ . En bas à droite : schématisation de l'effet de saturation de l'aimantation longitudinale. Les illustrations sont issues de [31].	24
Figure 9 - Séquence bSSFP. a) Chronogramme de la séquence [33]. b) évolution des composantes transversale et longitudinale de l'aimantation au cours de la séquence [35].	24
Figure 10 – Simulation de la relation entre concentration de CA et signal observé (ici normé) dans le cadre de séquence de perfusion avec lecture SPGR en continue (équation 1.2.10). Les paramètres utilisés : $T_1=1200\text{ms}$, $T_2=50\text{ms}$, $r_1=3.5 \times 10^{-3} \text{ L/mmol/ms}$, $r_2=4.9 \times 10^{-3} \text{ L/mmol/ms}$, $TR=3\text{ms}$, $TE=1.5\text{ms}$, $FA=20^\circ$, $N=128$.	27
Figure 11 – Echange de molécule d'eau dans les tissus. A gauche Schéma du phénomène. A droite courbes de la relation observée entre taux de relaxation et concentration du CA. Les courbes CF, TC et TR représentent l'échange entre différents milieux. L'illustration et les courbes sont issues de [41].	28
Figure 12 – Schéma d'une séquence de perfusion cardiaque avec pulse de saturation avant chaque acquisition de nouvelle coupe. L'illustration est issue de [26].	29
Figure 13 – Signal observé d'une ROI positionnée sur la partie antéro-latérale du myocarde et d'une ROI située dans le LV. On observe une évolution du signal sur la période qui précède l'arrivée du CA dans les deux ROIs et ce résultat est en opposition aux prédictions et aux données observées dans la littérature.	29
Figure 14 – Etude sur fantômes. Signaux obtenus par la séquence de perfusion cardiaque. Les lignes séparent les types d'ECG utilisés : simulateur d'ECG et donc à fréquence cardiaque constante ; ECG d'un volontaire sain et donc à fréquence cardiaque variable. Les colonnes séparent les acquisitions faites en une coupe et celles en 3 coupes. La colonne des acquisitions en 3 coupes présente les signaux de chacune des coupes dans l'ordre d'acquisition de gauche à droite.	32
Figure 15 – Etude sur fantômes. Variation des signaux acquis en comparaison au signal à l'équilibre. La ligne verticale discontinue sépare les acquisitions réalisées à l'aide d'un simulateur d'ECG de celles réalisées en utilisant l'ECG d'un volontaire. Le nombre de coupes acquises est indiqué sur l'axe horizontal.	33
Figure 16 – Etudes sur fantômes. Relation entre le signal à l'équilibre et la concentration observé sur différent type d'acquisitions. Les coefficients de corrélation sont regroupés dans le tableau. Pour les	

examens à 3 coupes nous présentons les CoC dans l'ordre d'acquisition des coupes. HV : heartbeat of volunteer (fréquence cardiaque du volontaire).....	34
Figure 17 – Etude sur fantômes. Relation entre le signal à l'équilibre et la concentration de DOTAREM. A gauche, le résultat des modèles de la littérature : en orange, le modèle cardiaque dans l'hypothèse d'un pulse de saturation, théoriquement parfait avant chaque acquisition ; en vert, le modèle d'aimantation à l'équilibre après un train de lecture SPGR ; en bleu, le signal acquis sur les tubes. À droite, le modèle proposé avec une saturation partielle. Les courbes en pointillées sont générées à l'aide des différents paramètres M_0 et β obtenus pour chacun des tubes. La courbe en rouge est déduite des paramètres obtenus du tube ne contenant que de l'eau distillée.	35
Figure 18 – Conversion du signal en concentration, étude sur simulation. La concentration simulée est obtenue en utilisant le modèle paramétrique de Parker. La conversion en signal est obtenue avec les paramètres suivants : $T_1=1200\text{ms}$, $T_2=50\text{ms}$, $TR=3\text{ms}$, $TE=1.24\text{ms}$, $TI=131\text{ms}$, $FA=20^\circ$, $\beta=80^\circ$, $Hb=60\text{bpm}$, $N=1$, $r_1=3.5\times 10^{-3}\text{L/mmol/s}$, et $r_2=4.9\times 10^{-3}\text{L/mmol/s}$. La conversion du signal en concentration est réalisée en utilisant les mêmes paramètres. À gauche : les courbes de concentration, de signal observé et de conversion du signal en concentration par méthode directe point à point, normées par leurs AUC. A droite : les courbes des deux concentrations C_1 et C_2 associées au signal observé à gauche.	37
Figure 19 – Conversion du signal en concentration, étude sur simulation. Les courbes sont générées avec les mêmes paramètres que ceux décrits en Figure 18. La courbe « Parker Conversion » désigne le résultat de la régression non-linéaire basée sur le modèle de Parker et le modèle de conversion présenté à l'équation 1.2.15. À gauche les signaux sont normés par leur AUC respective. A droite les courbes non normées.....	38
Figure 20 – Etude sur simulation. Les boîtes à moustaches étiquetées « M_0, β » représentent l'erreur quadratique obtenue par l'estimation des paramètres M_0, β . Celles étiquetées « Direct » l'erreur de conversion point à point. Celles étiquetées « Parker » l'erreur de conversion utilisant le modèle de Parker.	38
Figure 21 – Etude sur simulation. Conversion directe en utilisant des estimations de M_0 et β . Les paramètres permettant de générer le modèle de Parker sont décrits dans la partie tests sur simulation. A gauche, les courbes obtenues par conversion de la concentration et par conversion inverse basée sur des estimés des paramètres du modèle 1.2.15. La conversion en signal est réalisée avec $M_0=1$ et $\beta=80^\circ$. La conversion en concentration avec des estimations valant respectivement 1.05 et 80.81°. À droite, les courbes de concentration C_1 et C_2 obtenues en utilisant les estimés de M_0 et β et celles obtenues en utilisant les valeurs correctes de ces deux paramètres (lignes discontinues).	39
Figure 22 – Conversion du signal acquis au niveau du LV. Les deux conversions proposées sont utilisées. Les courbes sont normées par leur AUC respective.	40
Figure 23 – Conversion en concentration des signaux myocardiques. A gauche signal issu du même examen que celui utilisé pour la conversion du signal du LV. A droite, un signal issu d'un second examen. Les deux signaux sont obtenus en moyennant les signaux d'une ROI positionnée manuellement sur le secteur inférieur du myocarde.	40
Figure 24 – Exemple de DRA. Les signaux à droite sont extraits des secteur 6 (gris) et 7 (noir). Le secteur 7 est affecté par le DRA. Illustration issue de [55].	41
Figure 25 – Effet de l'arrivée du bolus dans les cavités droite et gauche sur le niveau du signal myocardique. Les courbes en tirets bleue et verte signalent le début du phénomène. Les courbes correspondent aux ROIs de même couleur.....	42
Figure 26 – Signaux de rehaussement issus de deux ROIs positionnées sur le foie. Les courbes à droite correspondent aux ROIs de même couleur. La ROI verte est magnifiée par une flèche verte. La zone	

correspondant au rehaussement négatif est indiquée par la double flèche bleue sur le graphique à droite.	42
Figure 27 – Relation entre signaux tissulaires décroissants et le signal observé dans le LV. Les signaux sont obtenus en moyennant les valeurs des pixels constituant les ROIs de la représentation AHA. Ici seuls les segments de 7 à 12 sont représentés.	43
Figure 28 – Coefficient de détermination R^2 entre les signaux myocardiques des segments 7 à 12 et les signaux du LV et RV avant arrivée du bolus dans le myocarde. Les CoD pour le LV sont calculées après correction des signaux myocardique de l'effet du RV.	44
Figure 29 – Correction de la perte de signal à l'arrivée du bolus dans le RV et le LV. Les signaux acquis dans chacune des cavités cardiaques sont représentés en lignes discontinues. Les signaux tissulaires des segments 7 à 8 le sont en lignes continues. Le graphique de gauche représente les signaux acquis. Le graphique de droite représente les signaux corrigés.	45
Figure 30 – Conversion en concentration des signaux corrigés présentés en Figure 29. La conversion est réalisée par la méthode directe décrite à la partie 1.2.d.	46
Figure 31 - Evaluation du recalage. Les inverses des masques d'arrière-plan d'images acquises durant les trois différentes périodes de respiration sont placés en haut du graphique. Le graphique présente le nombre de voxels étiquetés différemment entre deux images successives (normé par le maximum).	47
Figure 32 – EDM calculé d'une image à l'autre pour deux examens : l'un présentant un important mouvement à la reprise de la respiration en fin d'examen (courbe bleue) ; l'autre pour lequel le recalage a fourni un recouvrement correct entre les phases (courbe orange).	48
Figure 33 – Phase d'arrivée du bolus : détection par EMD comparée à la sélection manuelle. Les BAT du RV sont identifiés par les points bleus. Les BAT du LV sont identifiés par les points orange.	48
Figure 34 – Biais d'estimation de la partie constante du signal. Le biais est calculé comme le rapport entre la différence de l'estimé et de la valeur choisie par l'utilisateur et la différence de cette dernière avec la valeur du pic du signal.	49
Figure 35 – Résultat de la segmentation des ventricules droit et gauche du myocarde en haut. A droite en haut, l'image des étiquettes. En bas de gauche à droite : l'estimation des segments de la partie septale du myocarde avec la ligne les séparant (ajoutée manuellement) ; l'images des étiquettes avec une segmentation AHA du myocarde ; image de la phase $BAT_{EMD}+1$ pour le LV et superposition des contours des régions segmentées.	50
Figure 36 – Schéma de la séquence IR-SE. Pour chaque TI, on acquiert $\#ky$ lignes. A la suite de l'acquisition d'une ligne le système est laissé libre durant un temps de repos RT permettant la récupération. Une fois toutes les lignes acquises, on modifie le TI et on réalise une nouvelle acquisition de $\#ky$ lignes.	52
Figure 37 - Schéma de la séquence MOLLI : N séries de LL successifs, chacun contenant χi échantillons acquis au même instant du cycle cardiaque. Entre deux LL, le temps d'acquisition du premier échantillon est incrémenté. Les signaux sont enfin ordonnés suivant leur TI. Illustration issue de [12].	54
Figure 38 – Représentation d'une inversion imparfaite. La courbe bleue représente l'inversion théorique parfaite et la courbe orange une inversion d'efficacité $\gamma=0.3$. Les deux flèches représentent la dynamique de chacun des signaux (modélisées par le paramètre B). Les signaux sont simulés pour un $T1=2000ms$	55
Figure 39 – Représentation de la perte instantanée de signal induite par l'échantillonnage de la repousse en MOLLI (modèle InSiL). Pour permettre la comparaison, sont représentés les courbes de récupération théorique et celle affectée par l'impulsion SSFP. Le schéma est issu de [67].	56

Figure 40 – Restauration de la polarité du signal par évaluation itérative sur plusieurs possibilités de l'ensemble de solution. La polarité est restaurée suivant le meilleur score de l'ensemble des régressions appliquées. Illustration issue de [69].	56
Figure 41 – Changement de variable temporelle. Représentation d'un même signal dans les deux espaces.	57
Figure 42 - Résultat du modèle à un paramètre de quantification du T1 en comparaison au modèle classique à 3 paramètres. Le graphique de gauche présente les résultats en termes d'erreur quadratique moyenne ; le graphique de droite en termes d'erreur relative.	57
Figure 43 – Schéma représentant l'effet d'une récupération incomplète de l'aimantation longitudinale avant l'inversion du LL suivant pour la séquence MOLLI. On observe sur le graphique du bas que les points affectés surestiment la bonne valeur d'aimantation (courbe rouge).	58
Figure 44 – Présentation du CFR. A gauche les étapes de correction de la récupération incomplète de l'aimantation longitudinale. A droite, le schéma d'un signal présentant des variations dues à une repousse partielle de l'aimantation (bleu) et de la correction par CFR (orange).	60
Figure 45 – Résultats des expériences sur les fantômes. a) T1 moyens obtenus par CF et CFR sur l'ensembles des expériences. b) les erreurs moyennes en comparaison au T1 IR sur l'ensemble des expériences. c) et d) T1 moyens et erreurs correspondantes pour des schémas de MOLLI 533 avec 3s et 0s de temps de pause. e) reproductibilités (CV) des estimations de T1 sur l'ensemble des expériences. f) Robustesses (CV) moyennes des estimations de T1.	62
Figure 46 – Résultats des expériences en in vivo. a) effet de la suppression du temps de pause pour un schéma de MOLLI 533 sur les T1 dérivés de CF et CFR. b) Reproductibilités (en CV) des T1 obtenus par CF et CFR pour tous les volontaires. c) Robustesse (en CV) des estimations de CF et CFR pour l'ensemble des volontaires.	63
Figure 47 – Cartes de T1 obtenus par différents schémas de MOLLI appliquées au volontaire N°1. Les colonnes séparent les schémas de MOLLI. Les lignes séparent les méthodes de quantification (CF vs. CFR). Les voxels conduisant à des erreurs de convergences sont mis à zéro.	63
Figure 48 – Signaux de MOLLI affectés par la récupération partielle de l'aimantation longitudinale avant inversion. a) décalage temporel positif, le phénomène suit la description qui en est faite dans la littérature. b) décalage négatif, en opposition à ce qui est attendu. Les signaux proviennent du tube à T1 IR valant 2242ms et T2 de 380ms. a) est obtenu par une MOLLI 5(0)3(0)3 et b) par une MOLLI 5(3)3(3)3 à 60bpm.	65
Figure 49 – évaluation de l'effet d'inversion observé sur fantômes. Les résultats sont obtenus en utilisant une MOLLI 5(3)3(3)3 avec les fréquences cardiaques valant : 40, 60, 100, et 120bpm. Les colonnes séparent les LL étudiés (second et troisième de gauche à droite). M_{xy} est évaluée à 1 – M_{z2} .	67
Figure 50 – Résultats sur fantômes. Biais relatifs à l'IR des estimés obtenues par CF, CFR et aCFR pour différents schémas de MOLLI et pour les tubes à T1 IR allant de 1028ms à 2989ms. L'ensemble des MOLLI sont acquises à 60bpm.	68
Figure 51 – Résultats sur fantômes. Effet du changement de fréquence cardiaque sur l'estimation du T1 par CF, CFR et aCFR. Les résultats sont présentés en termes de biais relatif à l'IR. Les CoV de chaque méthode sont présentés en fonction du T1 IR dans le tableau du bas.	69
Figure 52 – Résultats des expériences in vivo. A gauche, les estimées de T1 par CF, CFR, et aCFR pour des MOLLI avec et sans temps de pause. A droite, Les CoV des estimations sur l'ensemble des MOLLI acquises pour chaque volontaire.	70
Figure 53 – Résultat des expériences sur fantômes. Biais relatifs au T1 IR sur l'ensemble des expériences pour les tubes ayant des T1 IR allant de 1278 à 2242ms.	73
Figure 54 – Effet des variations de fréquence cardiaque. Les graphiques présentent les résultats du biais relatif à l'IR moyen obtenus pour chaque état de la fréquence cardiaque (C désigne les	

expériences menées en modifiant la fréquence entre les LL, HV désigne les ECG de volontaire), et pour chaque tube ayant un T1 IR allant de 1278 à 2242ms. l'ensemble des résultats sont obtenus par MOLLI 5(3)3(3)3.....	74
Figure 55 – Modèles pour les milieux tissulaires. Un tissu est représenté par les deux milieux : plasma et EES. Les modèles présentés à droite le sont ici pour la partie capillaire (p pour plasma). Le modèle compartimental considère le milieu comme un espace homogène en termes de concentration (un compartiment). Le modèle plug-flow représente le milieu par un ensemble de compartiments infinitésimaux successifs. Les illustrations sont issues de [36], [83]......	78
Figure 56 – Réponse impulsionnelle du modèle GCTT. En fonction du paramètre α , le modèle tend à correspondre aux deux modèles Ath et 2CX. Les courbes rouges correspondent à la partie vasculaire, les courbes bleues à l'EES et les courbes vertes à leur somme. Dans le cas $\alpha \rightarrow 1$, les courbes du modèle 2CX bi-exponentielles sont ajoutées en violet et orange (lignes discontinues). Leur somme correspond est confondue avec la courbe verte. Courbes issues de [95].	81
Figure 57 – Représentation des principaux modes obtenus par ACP et de la moyenne des signaux de la région d'intérêt. A gauche, le signal de rehaussement observé en perfusion. A droite, le signal issu d'une séquence MOLLI.....	84
Figure 58 – Résultat des simulations. Les colonnes représentent les résultats obtenus à l'aide des deux méthodes de calcul de la distance en intensités : SE ou PCA. Les lignes distinguent l'évaluation de l'erreur au regard du signal bruité observé de l'évaluation de l'erreur au regard du véritable signal généré (non bruité). L'évaluation du résidu se fait en comparaison des erreurs obtenues sans classification (toute la région d'intérêt, notés « ROI ») et des erreurs observées en cas de classification parfaite (notés « Accurate Segments »). Les signaux ont été générés avec un bruit ricien de SNR 7.	84
Figure 59 – Erreur quadratique d'estimation des PK. Les lignes verticales séparent les niveaux de bruit utilisés. Pour chaque bruit, l'erreur quadratique est évaluée pour l'estimation pixelique et pour l'estimation basée sur SLIC-PCA.	85
Figure 60 – Estimation des paramètres du modèle de Fermi. Le paramètre τd quantifie le délai entre le LV et le myocarde. Le terme « rand » désigne l'initialisation aléatoire des superpixels. De même « hom » désigne l'initialisation homogène (en segments de cercle). SLIC étant sous-entendu, seules les méthodes de calculs sont précisées.	86
Figure 61 -Test des SLIC-CMR in vivo. Le groupement du haut présente le résultat des cartes d'AUC normalisée obtenues à l'échelle pixelique (à gauche) en comparaison à celles obtenues par évaluation des superpixels (les quatre cartes à droite). En bas sont regroupés les images de perfusion avec les bords des superpixels obtenus.	87
Figure 62 – Biais relatif d'estimation des paramètres du modèle de Fermi sur des simulations de l'effet d'entrée du bolus dans le LV sur les signaux tissulaires. Les lignes séparent les paramètres (notés à droite). Les colonnes séparent les niveaux des bruits utilisés. « Direct » réfère au modèle de Fermi (3.1.34) et « SI-Corrected » au modèle de l'équation 3.2.4.....	88
Figure 63 - Evaluation de la régression en haut : erreur quadratique relative au signal généré moyen. En bas : comparaison de l'estimation du paramètre $aAIF$ à sa vraie valeur. Les coefficients de détermination R^2 sont ajoutés directement sur le graphique.	89
Figure 64 - Résultats in vivo de l'ajout de la correction du signal au modèle. Le modèle tissulaire est celui de Fermi. Les signaux originaux sont représentés dans le graphe du haut. En bas, de gauche à droite : les signaux corrigés suivant la procédure décrite dans la partie 1.2.e ; les signaux corrigés en utilisant $aAIF$ estimé simultanément au reste des paramètres pharmacocinétiques. Les signaux sont issus d'une segmentation en superpixels du myocarde (au nombre de 18). Seuls sont représentés les signaux issus des superpixels n'appartenant pas à la paroi septale. Par convention, le numéro du premier superpixel est 7 (coupe médiane).	90

Figure 65 – Résultats de simulation, modèle TK. Comparaison entre la version du modèle incluant la partie constante (« Estimated ») à la méthode de référence pour laquelle les parties constantes sont estimées par la moyenne des signaux acquis avant l'arrivée du bolus (identifiée manuellement). <i>AIF0</i> est estimée dans ce dernier cas par une moyenne de 100 réalisations du bruit (simulation d'une ROI placée sur le LV).....	92
Figure 66 – Résultats de simulation, modèle Fermi. Comparaison entre la version du modèle incluant la partie constante (« Estimated ») à la méthode de référence pour laquelle les parties constantes sont estimées par la moyenne des signaux acquis avant l'arrivée du bolus (identifiée manuellement). <i>AIF0</i> est estimée dans ce dernier cas par une moyenne de 100 réalisations du bruit (simulation d'une ROI placée sur le LV).....	93
Figure 67 – Résultats de simulation, modèle ATH. Comparaison entre la version du modèle incluant la partie constante (« Estimated ») à la méthode de référence pour laquelle les parties constantes sont estimées par la moyenne des signaux acquis avant l'arrivée du bolus (identifiée manuellement). <i>AIF0</i> est estimée dans ce dernier cas par une moyenne de 100 réalisations du bruit (simulation d'une ROI placée sur le LV).....	94
Figure 68 – Résultats de simulation, modèle GCTT. Comparaison entre la version du modèle incluant la partie constante (« Estimated ») à la méthode de référence pour laquelle les parties constantes sont estimées par la moyenne des signaux acquis avant l'arrivée du bolus (identifiée manuellement). <i>AIF0</i> est estimée dans ce dernier cas par une moyenne de 100 réalisations du bruit (simulation d'une ROI placée sur le LV).....	95
Figure 69 – Exemple de résultats in vivo incluant l'estimation des parties constante des signaux. Les cartes des estimations de <i>AIF0</i> et <i>S0</i> directement inclus dans le modèle ATH sont en haut. Le trait noir indique la moyenne des <i>AIF0</i> (=287), et le trait rouge la valeur moyenne des signaux avant arrivée du bolus dans le LV (=322). « Average <i>S0</i> » désigne la ligne de base calculée en moyennant les signaux tissulaires avant arrivées du bolus dans le LV. « Min <i>S0</i> » désigne les minimums des signaux tissulaires. La relation entre les trois cartes de <i>S0</i> est explicité dans les deux graphiques en bas.	96
Figure 70 – Algorithme de déconvolution aveugle itératif. Deux cas d'initialisation proposés : Signal mesuré, Signal converti en concentration par le modèle de Parker proposé en 1.2.d.....	98
Figure 71 – Résultats des expériences sur simulations. Mesure d'erreur de l'AIF estimée par : le signal directement mesuré (A), le signal converti en concentration par le modèle de Parker (B), déconvolution aveugle avec initialisation par le signal direct (C), et déconvolution aveugle avec initialisation par le signal converti en concentration (D). Les lignes séparent les modèles tissulaires. Les colonnes séparent les niveaux de bruits appliqués.	99
Figure 72 – Résultats des expériences sur simulations. Mesure de l'erreur sur les paramètres pharmacocinétiques estimés en utilisant : la vraie AIF (X), le signal direct (A), la déconvolution aveugle initialisée par le signal (C), et la déconvolution aveugle initialisée par la conversion du signal en concentration suivant le modèle de Parker (D). Les lignes séparent les modèles tissulaires. Les colonnes séparent les niveaux de bruits appliqués.	100
Figure 73 – Exemple de résultat de déconvolution aveugle en simulation. Signaux générés par le modèle de Fermi. Le SNR est de 40. Sont représentés, normés par leurs AUC respectives : la vraie AIF (bleue), le signal acquis (orange), la conversion en concentration du signal (verte), l'AIF obtenue par déconvolution aveugle initialisée par le signal acquis (noire), et l'AIF par déconvolution aveugle utilisant le signal converti en concentration (rouge).	101

« Ma'aza wela taret ! »

- *anonyme*

Chapitre 0 – Introduction

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque notée par la suite CMR pour *cardiac magnetic resonance*, est constituée d'un large éventail de séquences dont le but est d'étudier différentes fonctions du cœur. Dans ce manuscrit, nous étudions principalement les séquences servant à suivre la perfusion du myocarde et celles permettant le calcul du T1.

Le cœur est un organe musculaire dont le rôle est de recevoir et d'éjecter le sang lors de chaque battement afin d'assurer la circulation. Il est schématiquement constitué de quatre cavités : deux oreillettes et deux ventricules (droits et gauches). Une illustration est fournie en Figure 1. Le sang veineux désoxygéné arrive dans l'oreillette droite, passe dans le ventricule droit puis est éjecté du cœur vers les poumons à travers l'artère pulmonaire. Le sang oxygéné en sortie des poumons arrive au cœur dans l'oreillette gauche en passant par les veines pulmonaires. Il passe ensuite au ventricule gauche et est éjecté à nouveau du cœur vers les tissus en passant par l'aorte. En CMR, généralement seuls les ventricules sont visibles. On les notera par la suite RV et LV pour *right ventricle* et *left ventricle*.

Figure 1 - Schéma morphologique du cœur à gauche et illustration représentant les coronaires (indiqués par les flèches) à droite. Les illustrations sont issues de [1], [2].

La fonction de pompe est assurée par les ventricules constitués essentiellement de tissu musculaire que l'on appelle myocarde. Ce dernier est alimenté en sang par des artères nommées coronaires situées à la sortie du cœur. Ainsi, chaque segment du cœur est alimenté par une coronaire spécifique. Les maladies cardiaques étant largement dues à des pathologies coronariennes, l'observation du myocarde révèle des anomalies sur les segments alimentés par la coronaire défaillante.

Afin de permettre la circulation sanguine, le myocarde se contracte à un rythme régulier. On parle de cycle cardiaque et de fréquence cardiaque. Cette dernière est mesurée en battements par minute (bpm). Le cycle cardiaque est segmenté en trois phases principales : la systole auriculaire durant laquelle les oreillettes se contractent permettant l'éjection du sang vers les ventricules ; la systole ventriculaire durant laquelle les ventricules se contractent permettant l'éjection du sang hors du cœur ; et enfin la diastole, la période de relaxation permettant le remplissage passif des ventricules et oreillettes. Au repos, le cycle est divisé pour un tiers en systole et deux tiers en diastole.

La contraction est accompagnée d'une activité électrique due à la variation des potentiels électriques des cellules. Elle peut être mesurée par des électrodes posées à la surface de la peau. La représentation graphique de cette activité dans le temps est appelée électrocardiogramme (ECG) dont une illustration est proposée en Figure 2. Un ECG est caractérisé par la présence d'ondes liées à la contraction de différentes parties du cœur. L'onde QRS correspond par exemple à la contraction ventriculaire. On parle souvent d'espace RR pour évoquer la période du cycle cardiaque. En supposant le rythme régulier, on obtient T_{RR} , la durée en seconde de l'espace RR d'un cycle de fréquence Hb par la relation : $T_{RR} = 60/Hb$.

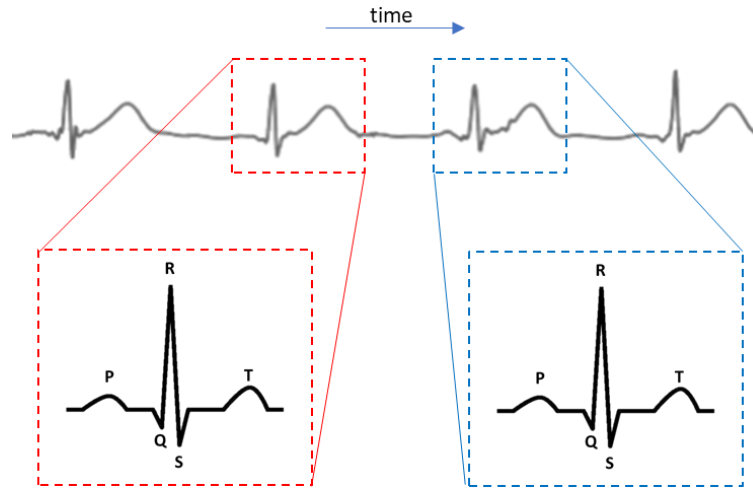


Figure 2 - Illustration d'un ECG et des ondes associées : P, QRS et T.

En CMR le cœur est essentiellement représenté en coupe. En perfusion et en quantification du T1, les coupes sont généralement parallèles au petit axe du cœur (voir Figure 3). On distingue trois niveaux de coupe : basale, medio-ventriculaire et apicale. On y distingue le LV sous forme d'un disque, le myocarde sous forme d'un anneau entourant le LV, et le RV en forme de croissant attenant au myocarde.

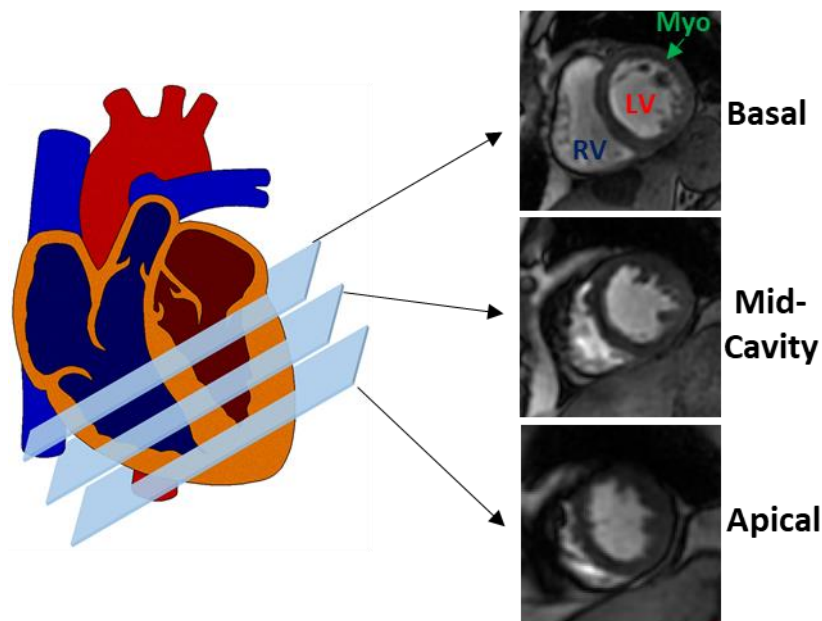


Figure 3 – Coupes du cœur selon le petit axe : basale, médio-ventriculaire et apicale. Les régions RV (bleu), LV (rouge) et myocarde (vert) sont indiquées sur l'image de la coupe basale.

Afin de permettre des comparaisons entre études et donc d'uniformiser la localisation sur les coupes précédentes, l'association américaine du cœur (American Heart Association – AHA) propose une représentation du myocarde en segments liés aux coronaires qui les nourrissent [3]. Le myocarde est ainsi divisé en 17 segments sur les trois coupes (en plus d'une coupe selon le grand axe du cœur) : 6 en basal, 6 en medio-ventriculaire et 4 apicale. Le 17^e segment représente l'apex obtenu par une coupe le long du grand axe du cœur (non présenté ici). Le regroupement des 17 segments donne la représentation en œil de bœuf du myocarde. La Figure 4 présente la segmentation AHA et la représentation en œil de bœuf ainsi que le noms et numéro de chaque segment.

Figure 4 – Segmentation AHA et représentation en œil de bœuf du myocarde (à droite). L'illustration est issue de [3].

L'examen de perfusion CMR consiste à injecter à un sujet un agent de contraste (noté CA pour *contrast agent*) dans le système veineux et d'acquérir une série d'image du cœur à intervalle plus ou moins régulier durant un laps de temps précis. On appelle la quantité du CA injecté un bolus. Ce CA va parcourir le corps du sujet en suivant le système sanguin. Ainsi pour la perfusion CMR, le produit arrivera en premier dans le RV ou on observera un rehaussement du signal. Le bolus apparaîtra par la suite dans le LV et enfin dans le tissu myocardique. Le radiologue examine visuellement le rehaussement du tissu pour y déceler des défauts : retard de perfusion, persistance du signal, etc.

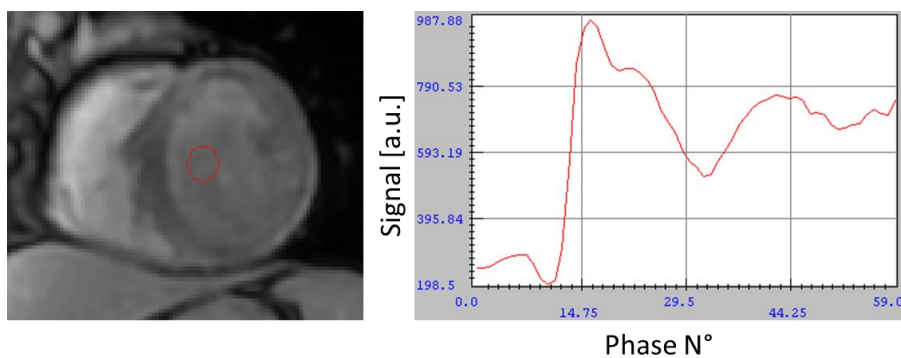


Figure 5 – Mesure de l'AIF dans la cavité ventriculaire gauche. A gauche, l'image d'une phase de l'examen de perfusion et de la ROI positionnée sur le LV. A droite, la courbe de rehaussement du LV utilisée comme AIF en perfusion cardiaque.

Les examens de perfusion CMR permettent aussi de quantifier les paramètres pharmacocinétiques du myocarde. Pour y parvenir, on résout un problème de déconvolution en utilisant comme entrée la fonction temporelle de la concentration artérielle qui porte le nom de fonction d'entrée artérielle ou en anglais *arterial input function* (AIF). En perfusion CMR elle est obtenue en utilisant le signal de rehaussement acquis dans la cavité ventriculaire gauche (voir Figure 5).

Chapitre 1 – Signal en imagerie de la perfusion par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fait maintenant partie des techniques de routines cliniques pour l'établissement de diagnostics en hôpital, popularisée par le large éventail de modalités qu'elle offre et par des effets indésirables a priori négligeables. Les progrès constants ont permis ses 50 dernières années de grandement améliorer la qualité des images mais surtout le temps d'acquisition, permettant l'accès au suivi de phénomènes de l'ordre de la seconde [4]. Dès lors, l'étude de la perfusion d'organes d'intérêts devint possible en suivant la transformation du signal engendré par le passage d'un agent de contraste (CA) injecté au patient.

Le chapitre qui suit traite de la conversion de la concentration de CA en signal mesuré par IRM. On se concentre principalement sur la perfusion cardiaque et les séquences qui lui sont spécifiques.

1. Introduction à l'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est une technique d'acquisition d'images médicales basée sur le principe de résonance magnétique nucléaire (RMN). Les images sont obtenues par un enchaînement d'excitations du milieu d'acquisition qu'on appelle pulses ou impulsions, leurs natures et leur combinaison définissant la séquence d'acquisition (perfusion, diffusion, etc.).

a. Principe de l'IRM :

La RMN est le phénomène observé lorsqu'on soumet une population d'atomes à un fort champ magnétique B_0 [4]. Seuls les atomes à nombre de masse impaire et présentant donc un moment magnétique nommé spin sont concernés. L'IRM classique se base sur les noyaux d'hydrogènes (ou proton) car il s'agit de l'élément le plus présent dans le corps humain, principalement sous deux formes : au sein des molécules d'eau et au sein des molécules de graisses. Les spins des protons soumis au champ B_0 s'orientent à l'état d'équilibre dans le sens et la direction de ce dernier, dite longitudinale. Toutefois, ils ne s'alignent pas, ils se mettent en rotation autour de l'axe longitudinal formant un cône de précession. Ce mouvement de précession se fait à une fréquence constante dite de Larmor, proportionnelle au champ B_0 . Il en résulte une magnétisation globale dans cette même direction. Le plan perpendiculaire à B_0 est dit transversal, l'aimantation globale y est nulle à l'état d'équilibre.

A l'aide d'antennes placées sur le plan transversal on peut générer une onde radiofréquence (RF). Si l'onde est à la fréquence de Larmor cela produit un basculement de l'aimantation globale, c'est-à-dire un désalignement par rapport à l'axe longitudinal. La composante transversale de l'aimantation n'est dès lors plus nulle. Du point de vue de la mécanique quantique, il s'agit d'une absorption d'énergie. En effet, une onde électromagnétique (ici l'onde RF) possède une énergie proportionnelle à sa fréquence. Si cette énergie est équivalente à la différence entre deux niveaux d'énergie d'un noyau atomique, elle peut être absorbée par ce dernier le mettant donc dans un état dit excité (ou en résonance). Les ondes RF sont désignées dans le cadre de l'IRM par le terme de pulse.

A la fin d'un pulse, le noyau atomique revient à l'équilibre d'énergie en restituant l'énergie sous forme d'onde RF captée par les antennes. Ce phénomène est appelé relaxation. L'aimantation globale n'étant pas dirigée selon l'axe longitudinal hors équilibre, le signal acquis peut aussi être vu comme la résultante d'induction. En effet, les antennes étant des bobines et suivant la loi de Faraday, un

champ tournant dans l'axe transversal induit un courant électrique, source du signal en IRM [5]. Au cours de la relaxation, les composantes longitudinale et transversale de l'aimantation globale suivent des évolutions exponentielles simultanées mais indépendantes permettant le retour à l'équilibre : augmentation de l'aimantation longitudinale et diminution de l'aimantation transversale. Chaque évolution est décrite par un temps de relaxation propre : le temps de relaxation longitudinale T_1 et le temps de relaxation transversale T_2 .

Afin de réaliser une image, une discrimination spatiale des protons est nécessaire. On appelle cette étape le codage spatial. En IRM, des bobines de gradient (le terme bobine est consacré pour ces dernières et non pour les antennes) sont utilisés pour créer un gradient spatial du champ magnétique. Elles sont au nombre de trois suivant les trois axes spatiaux. La fréquence de résonance (de Larmor) étant proportionnelle au champ magnétique, l'application du gradient permettra de séparer les spins suivant la direction de ce dernier. Si de façon théorique on peut obtenir une image en appliquant un gradient dans les trois directions, la procédure s'avère trop longue. Le 1er codage par gradient du champ magnétique sert donc seulement à la sélection de coupe. Un deuxième gradient, appelé gradient de codage de phase, est par la suite appliqué pour séparer les lignes de la coupe. Il consiste en un gradient temporaire selon les lignes qui modifie les fréquences de précession des spins et donc de leur phase. A l'arrêt du gradient, les spins retrouvent une précession suivant le gradient de coupe mais avec des phases différentes. Enfin, pour séparer les protons d'une même ligne, un gradient dit de fréquence est appliqué (le long des lignes) durant l'acquisition, ce qui aura pour but d'obtenir des signaux de fréquences variées selon la position le long de la ligne. La simultanéité avec l'acquisition étant l'élément clé ici puisque les protons de toute la coupe doivent être à la même fréquence pour permettre l'excitation par la même onde RF. Le signal ainsi reçu permet de remplir une ligne de l'espace k qui représente la transformée de Fourier de l'image désirée. Le temps entre le début du gradient de sélection de coupe et le centre de la ligne de l'espace k acquise est appelé temps d'écho (TE). Ainsi pour remplir l'espace k , la procédure est répétée à pas constant (dit temps de répétition et noté TR) en faisant varier l'intensité du gradient de phase, ce qui modifie la fréquence d'échantillonnage en lignes de la coupe : plus le gradient est intense, plus la fréquence est élevée. Il est à noter que dans le cas 3D, le codage de sélection de coupe est fait de telle sorte à prendre en compte une coupe très épaisse et un codage de phase suivant cette même direction est ajouté (ce qui tend à rendre l'acquisition plus longue). L'image finale est obtenue par une transformée inverse de Fourier 2D (ou 3D le cas échéant).

Les antennes qui permettent la récupération du signal peuvent être de différents types : linéaire, en quadrature de phase et/ou en réseau. Si une antenne unique (linéaire) permet d'obtenir une image, l'utilisation d'antennes en quadrature de phase permet d'obtenir une information sur la partie réelle et imaginaire du signal. Ces combinaisons permettent l'accès donc à un plus large éventail d'informations tout en augmentant le rapport signal sur bruit (SNR).

b. Bruit en IRM :

Durant nos travaux nous nous sommes concentrés sur les séquences de perfusion et de quantification du T_1 classiques qui proposent une image d'amplitude du signal. Les autres types d'imagerie ne seront donc pas traités ici.

Le bruit en IRM est dû à l'acquisition du signal par les antennes. Sur chaque composant de l'antenne un bruit gaussien généralement considéré du même type pour l'ensembles des composants de l'antenne est à prendre en compte. L'image d'amplitude étant formée par combinaison non linéaire des images des parties réelle et imaginaire du signal, le signal observé est soumis à un bruit non gaussien. Le bruit est dit ricien [6]. Dans le cadre d'une antenne en quadrature de phase, en notant

l'intensité sans bruit d'un pixel donné A , son intensité observée M et σ l'écart-type du bruit gaussien des parties réelle et imaginaire du signal, on peut écrire la distribution de M :

$$p_M(M) = \frac{M}{\sigma^2} e^{-(M^2+A^2)/2\sigma^2} I_0\left(\frac{A \cdot M}{\sigma^2}\right) \quad (1.1.1)$$

Où I_0 est la fonction de Bessel modifiée d'ordre zéro. Les résultats d'une simulation pour un SNR (valant A/σ) sont donnés en Figure 6.

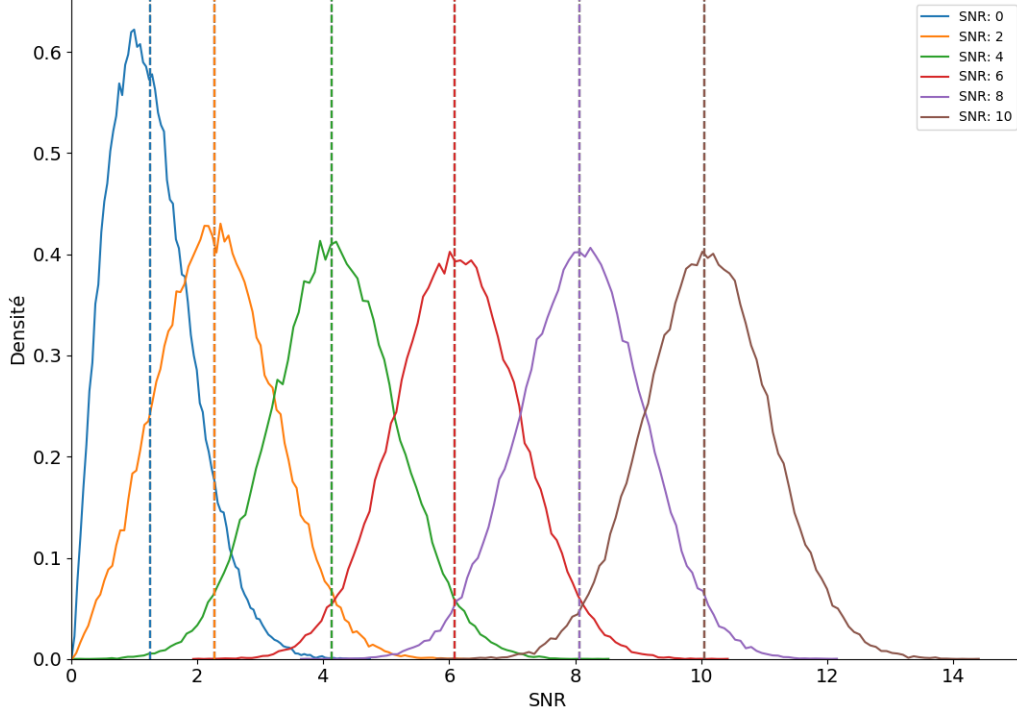


Figure 6 – Densités simulées du bruit Ricien à partir de population de 10000 essais pour différents niveaux de SNR. Les lignes verticales en tirets représentent la moyenne de chaque distribution.

La Figure 6 montre une distribution clairement différente de celle d'une gaussienne pour un $\text{SNR} \leq 2$. En pratique, on considère que la distribution ricienne est équivalente à une gaussienne pour un $\text{SNR} \geq 3$. Toutefois, il est à noter que la moyenne est un estimateur biaisé, fonction du SNR. Il a été montré que le moment d'ordre 1 de M peut s'écrire [7]:

$$\bar{M} = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}} {}_1F_1\left(-\frac{1}{2}, 1, -\frac{A^2}{2\sigma^2}\right) \quad (1.1.2)$$

Avec ${}_1F_1\left(-\frac{1}{2}, 1, -\frac{A^2}{2\sigma^2}\right)$ la fonction hypergéométrique confluyente. Afin d'estimer A à partir de l'observable M , il a souvent été proposé d'utiliser la propriété du moment d'ordre deux de M [8]. En effet, le résultat peut être retrouvé à partir des composantes réelle et imaginaires du signal, notées ici x et y respectivement :

$$\begin{aligned} M^2 &= (A_x + n_x)^2 + (A_y + n_y)^2 \\ \langle M^2 \rangle &= A_x^2 + A_y^2 + 2A_x \langle n_x \rangle + 2A_y \langle n_y \rangle + \langle n_x^2 \rangle + \langle n_y^2 \rangle \end{aligned}$$

En remarquant que $\langle n_x \rangle = \langle n_y \rangle = 0$ et que $\langle n_x^2 \rangle = \langle n_y^2 \rangle = \sigma^2$ (car bruit gaussien centré), on obtient :

$$\langle M^2 \rangle = A^2 + 2 \cdot \sigma^2 \quad (1.1.3)$$

En mesurant l'intensité observée dans une zone sans signal ($A = 0$, l'air par exemple), on peut obtenir une estimation de σ et donc déduire A par : $\tilde{A} = \sqrt{M^2 - 2 \cdot \sigma^2}$ (la valeur absolue a aussi été proposé dans *Gudbjartsson et al, 1995* pour éviter les valeurs négatives) [6]. Plusieurs autres approches ont été proposées pour utiliser l'expression de p_M afin de maximiser la vraisemblance $P(M|A)$ [9], [10]. La grande majorité des algorithmes de régression se basent sur une minimisation de l'erreur quadratique, solution à la maximisation de la vraisemblance dans le cas gaussien. Il est donc primordial, dans le cas de faibles SNR d'inclure la nature ricienne du bruit. Toutefois, on peut estimer que pour un $\text{SNR} \geq 3$, l'hypothèse de bruit gaussien est acceptable. De plus en remarquant que le biais et l'erreur sur la variance deviennent négligeables pour des valeurs élevées de SNR (voir Figure 7), l'utilisation d'estimateurs basés sur l'erreur quadratique devient justifiée.

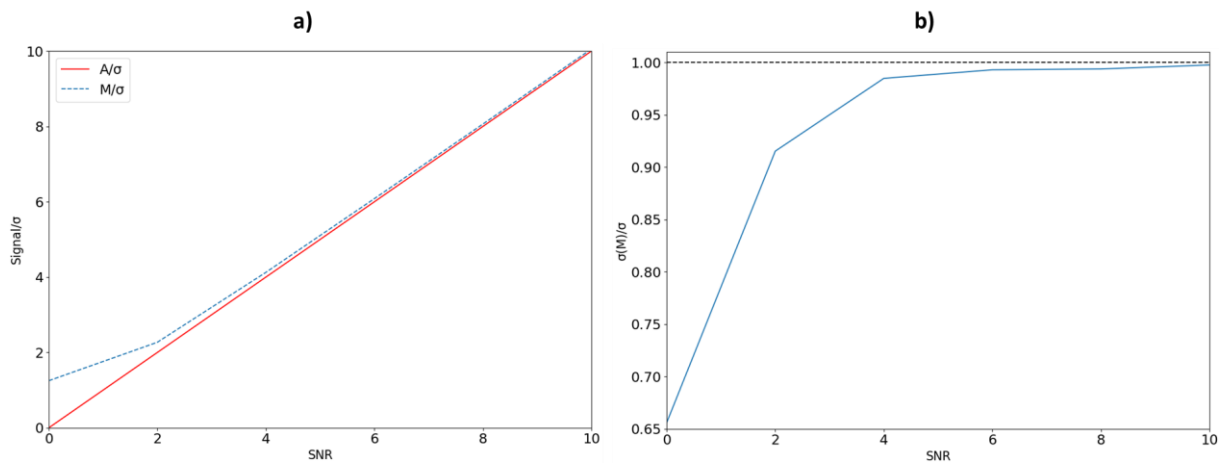


Figure 7 - Evolution de la moyenne et de l'écart-type du signal d'amplitude en MR. a) SNR observé et SNR du bruit gaussien de mesure. b) écart-type observé rapporté à l'écart-type du bruit gaussien de mesure.

Il est à noter que les équations précédentes ne sont valides que dans le cas d'une unique antenne en quadrature de phase. L'utilisation d'une combinaison de plusieurs antennes se fait en généralisant les équations présentées. Ce point n'est pas traité ici, le lecteur pourra se tourner vers *Constantinides et al, 1997* ou encore *Roemer et al, 1990* pour plus de précisions [7], [11].

Dans le cadre des séquences de perfusion en IRM (cf. 1.2) les SNR estimés au niveau des signaux pré-contraste oscillent entre 6 et 10. L'hypothèse du bruit gaussien est donc valide. Toutefois, dans le cadre de la quantification du T1 à l'aide de séquences basées sur une préparation de la magnétisation par inversion (cf. 1.1.c et 2.1), par définition, le signal passe par des zones à faible SNR. Dans la communauté de la quantification du T1, ce point est peu abordé et la régression par minimisation de l'erreur quadratique largement employée, semble acceptable [12]–[15]. Toutefois, certains prennent en compte la nature du bruit soit en intégrant l'équation 1.1.3 dans le processus de minimisation soit en approximant le bruit par des bruits gaussiens de variances différentes [16], [17]. Au vu de son utilisation courante par la communauté et des estimations acceptables qu'il produit, nous utiliseront l'estimateur du maximum de vraisemblance gaussien dans le reste de l'étude. Dans le cas contraire la chose sera précisée.

c. Impulsions et séquence classiques en IRM :

Cette section se veut un bref récapitulatif des principales impulsions (ou pulses) utilisés pour l'acquisition d'images à l'aide de séquences de perfusion et de quantification du T1. Le terme séquence fait référence à une suite d'impulsions ordonnées de telle sorte à favoriser l'émergence d'un phénomène donné. Quelle que soit l'onde RF utilisée, on peut observer que cela revient à créer un

champ magnétique noté B_1 tournant dans le plan transversal à la fréquence de l'onde RF (généralement à la fréquence de Larmor donc).

Concernant les impulsions de préparation, on utilise généralement celles dites d'inversion ou de saturation. Il s'agit de mettre le système dans un état particulier avant lecture, favorisant une aimantation variée selon les tissus. Autrement dit, il s'agit de favoriser le contraste entre les structures d'intérêts.

L'impulsion d'inversion consiste en une bascule de 180° aboutissant à l'exacte inverse de l'aimantation longitudinale dans le cas théorique parfait. Il est à noter toutefois, que l'impulsion d'inversion en pratique est rarement considérée comme parfaite. On parle d'efficacité d'inversion représentée par un facteur δ tel que :

$$M_z^{inv+} = -\delta \cdot M_z^{inv-} \quad (1.1.4)$$

Tel que $\delta \in]0,1]$ (la limite 0 valant une impulsion de 90° et 1 une inversion complète à 180°) et $M_z^{inv+/-}$ valant respectivement l'aimantation longitudinale juste avant et après le pulse d'inversion [18]. L'efficacité est fonction du profil de l'impulsion. Généralement on distingue deux types d'inversion : impulsion de type sécante hyperbolique (la plus courante et celle intégrée à notre imageur) et l'inversion adiabatique (le terme impulsion est inapproprié pour cette dernière puisqu'il s'agit d'une excitation continue exploitant le principe de *off-resonance*) [18]–[23].

La saturation est une combinaison d'une impulsion de 90° annulant l'aimantation longitudinale en la transférant entièrement dans le plan transversal suivie d'un gradient dit spoiler dans les deux directions du plan transversal pour déphaser les spins annulant toute aimantation globale [24], [25]. Ce pulse est particulièrement utilisé dans les séquences cardiaques de perfusion [26].

L'IRM a historiquement été proposée avec une séquence de lecture en écho de spin. Il s'agit d'un enchaînement entre une impulsion de 90° et une de 180° rephasant les spins (d'où le nom) [27]. Toutefois, cette séquence suppose des TR longs pour permettre le retour à l'équilibre de la composante longitudinale de l'aimantation. Elle est donc inutilisable telle quelle dans le cadre cardiaque. Le lecteur curieux pourra toutefois s'intéresser aux séquences de spin écho rapides, qui permettent d'utiliser des train d'écho durant un même cycle TR et donc d'acquérir plusieurs lignes de l'espace k [28]. Afin de réduire le temps d'acquisition sans déprécier la qualité de l'acquisition, les séquences cardiaques utilisent des TR très courts (de l'ordre de la ms). Afin de réduire l'effet de cette diminution sur la relaxation longitudinale, la bascule principale utilise généralement des angles plus faibles que 90° et la bascule de rephasage est supprimée. Cette famille de séquences porte le nom **d'écho de gradient** [29], [30]. La Figure 8 présente un schéma de l'effet d'une bascule à angle faible sur l'état des composantes longitudinale et transversale de l'aimantation. Au vu des TR très courts utilisés, l'aimantation transversale subsiste à la fin de chaque cycle TR. Afin d'éviter une contamination des nouvelles lignes par ce résidu un gradient spoiler est appliqué permettant de déphaser les spins du plan transversal, ne subsistant que l'aimantation longitudinale. Une propriété remarquable de cette séquence est l'évolution vers un état d'équilibre de l'aimantation longitudinale. Ce phénomène sera traité plus précisément au sous-chapitre suivant.

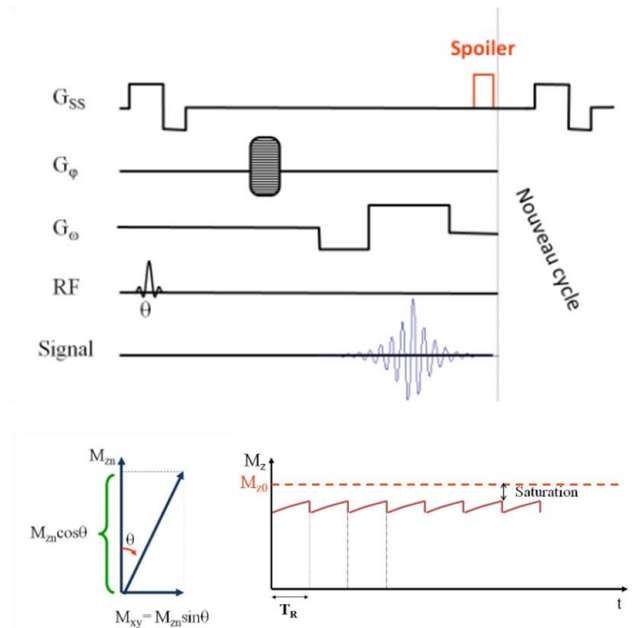


Figure 8 – Séquence d'écho de gradient. En haut : chronogramme d'un cycle TR de la séquence avec G_{ss} le gradient de sélection de coupe, G_{ϕ} le gradient de phase et G_{ω} le gradient de fréquence. En bas à gauche : effet d'une bascule d'angle θ . En bas à droite : schématisation de l'effet de saturation de l'aimantation longitudinale. Les illustrations sont issues de [31].

Les séquences dites **steady-state free precession (SSFP)** sont un cas particulier des séquences d'écho de gradient [32]. Au cours de l'acquisition aucun gradient spoiler n'est appliqué. Ainsi, la composante transversale n'est pas annulée. Tout comme pour la composante longitudinale dans le cas de séquences d'écho classiques, un état d'équilibre est atteint par l'aimantation transversale (voir Figure 9). De plus en fixant un TR très court par rapport au T2 du tissu, on s'assure un signal continue d'intensité variable dans le temps. On distingue les séquences à état d'équilibre par le signal acquis : seulement le signal induit par le champ RF le plus récent (S+), seulement le signal issu de l'écho de Hahn et de l'écho stimulé (S-) ou encore des deux [33], [34]. Cette dernière catégorie est appelée **balanced SSFP (bSSFP)**. Le nom est due à la compensation des trois gradients (sélection de coupe, de phase et de fréquence) évitant le déphasage observé à la fin d'un cycle TR pour une séquence d'écho de gradient classique [35]. Ces séquences ont la particularité d'être très rapide et de présenter un meilleur SNR que celles à écho de gradient.

Figure 9 - Séquence bSSFP. a) Chronogramme de la séquence [33]. b) évolution des composantes transversale et longitudinale de l'aimantation au cours de la séquence [35].

2. Modélisation des signaux en perfusion :

Il existe de nombreuses séquences permettant le suivi de la perfusion. De façon globale, les séquences faisant intervenir l'injection d'un CA sont classées en deux groupes [36]. L'un constitué de séquences permettant d'obtenir une évolution croissante du signal observé vis-à-vis de la concentration du CA dans le tissu. Autrement dit on observe un rehaussement du signal à l'arrivée du bolus. Elles sont donc nommées séquences de rehaussement de contraste dynamique ou en anglais **dynamic contrast enhancement (DCE)**. L'autre groupe de séquences présente une évolution décroissante du signal comparé à celle de la concentration du CA. Cette évolution inversée est due à la susceptibilité induite par l'agent de contraste car les séquences sont pondérées en T2*. Pour cette raison, le groupe est désigné par susceptibilité dynamique du contraste ou en anglais **dynamic**

susceptibility contrast (DSC). Notre sujet se focalisant sur l'étude de la perfusion cardiaque, seule les séquences DCE seront étudiées par la suite.

Il existe aussi une autre famille de séquences de perfusion sans injection de CA non abordée ici. Elle est désignée sous le terme de *spin labelling* et consiste à exciter le sang entrant dans une coupe. Autrement dit, elle consiste à marquer les spins du sang, d'où le nom qu'elles portent [37].

a. Séquences en rehaussement de contraste dynamique :

Les séquences DCE sont en 3D ou en 2.5D (multi-coupes). Elles consistent en une préparation de la magnétisation par inversion ou saturation suivie d'une série d'acquisition en écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle désignée par les acronymes SPGR pour *spoiled gradient recalled echo* ou encore FLASH pour *fast low angle shot*. La succession régulière d'impulsions SPGR conduit à un état d'équilibre de l'aimantation longitudinale [38]. En effet, on peut lier l'état de l'aimantation longitudinale après impulsion RF à son état précédent par (voir aussi la Figure 8) :

$$M_z^+ = M_z^- \cos \alpha \quad (1.2.1)$$

Où $M_z^{+/-}$ est l'état de la magnétisation longitudinale respectivement juste après et avant l'impulsion RF et α l'angle de bascule. Afin de remplir l'espace k, plusieurs impulsions consécutives espacées de TR sont utilisées (une impulsion RF correspondant à une ligne de l'espace k). L'aimantation durant l'intervalle TR entre deux RF successives suit une précession libre. Son évolution peut donc être simulée comme suit :

$$M_{z,n}^- = M_0 - (M_0 - M_{z,n-1}^+) E_1 \quad (1.2.2)$$

Avec $M_{z,n}^-$ l'aimantation transversale juste avant la n^{ième} impulsion RF, M_0 l'aimantation transversale à l'équilibre et $E_1 = \exp -\frac{TR}{T_1}$. En combinant les équations 1.2.1 et 1.2.2, nous obtenons une suite arithmético-géométrique :

$$M_{z,n}^- = M_0 (1 - E_1) - E_1 \cos(\alpha) M_{z,n-1}^- \quad (1.2.3)$$

Une expression en fonction de n peut être déduite :

$$M_{z,n}^- = (E_1 \cos \alpha)^n \left[M_{z,1}^- - M_0 \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos \alpha} \right] + M_0 \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos \alpha} \quad (1.2.4)$$

De cette expression nous pouvons déduire l'état d'équilibre M_{SS} :

$$M_{SS} = \lim_{n \rightarrow \infty} M_{z,n}^- = M_0 \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos \alpha} \quad (1.2.5)$$

La lecture se faisant dans le plan transverse, l'aimantation observée peut être estimée par :

$$M_{xy}^n = M_{z,n}^- \sin(\alpha) e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \quad (1.2.6)$$

La formation de l'image faisant intervenir l'ensemble des lignes de l'espace k, le signal observé pour un espace k de N lignes est donc modélisé par la somme des aimantations observées sur le plan transversal :

$$\begin{aligned}
 S_N(T1, T2^*, Mo) &= \sum_{n=1}^N M_{xy}^n \\
 &= \sin(\alpha) e^{-\frac{TE}{T2^*}} \left[\left(M_{z,1}^- - Mo \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos \alpha} \right) \frac{1 - (E_1 \cos \alpha)^N}{1 - E_1 \cos \alpha} \right. \\
 &\quad \left. + N Mo \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos \alpha} \right] \quad (1.2.7)
 \end{aligned}$$

Par convention, le temps d'acquisition ou d'échantillonnage utilisé représente l'instant d'acquisition de la ligne centrale. Les séquences de perfusion utilisent des impulsions régulières tout le long de l'examen, ce qui conduit à un état d'équilibre du signal S_{SS} valant :

$$S_{SS} = Mo \sin(\alpha) N \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos \alpha} e^{-\frac{TE}{T2^*}} \quad (1.2.8)$$

Cet état d'équilibre est souvent confondu avec M_{SS} puisque virtuellement, le nombre de lignes acquises (N) peut être intégré dans l'estimation de Mo . En pratique, le signal observé dans une région homogène présentera donc une évolution vers un état d'équilibre généralement atteint au bout de 3 à 5 phases. Les images acquises avant équilibre sont désignées sous le terme anglais *dummy-scans* et sont éliminées de l'étude par l'utilisateur.

Le rehaussement observé sur les images issues des séquences DCE est dû à l'effet du produit de contraste sur le T1 et le T2/T2* [39]. On préfère généralement utiliser le taux de relaxation valant l'inverse des temps de relaxation et qui est dans certaines conditions linéairement dépendant de la concentration du produit de contraste :

$$\begin{aligned}
 R1 &= \frac{1}{T1} = \frac{1}{T1_0} + r_1 \times [C] \\
 R2 &= \frac{1}{T2} = \frac{1}{T2_0} + r_2 \times [C] \quad (1.2.9)
 \end{aligned}$$

Les grandeurs r_1 et r_2 sont les relaxivités du T1 et du T2 respectivement. $T1_0$ et $T2_0$ sont les valeurs respectivement de T1 et T2 en l'absence de produit de contraste. En introduisant les équations 1.2.9 dans l'équation du signal observé par SPGR et en faisant l'hypothèse que la variation de la concentration est négligeable durant l'acquisition d'une image, nous obtenons la relation entre le signal et la concentration de CA. Cette dernière est indispensable pour une estimation quantitative des paramètres de perfusion car la théorie utilisée pour modéliser la perfusion est uniquement basée sur la concentration et son évolution temporelle. Ainsi la non linéarité de la transformation décrite par l'équation 1.2.8 ne permet pas théoriquement d'utiliser directement le signal observé pour estimer les paramètres recherchés. L'estimation des paramètres de perfusion et la théorie qui la sous-tend seront décrits dans le chapitre 3.

La Figure 10 présente l'allure des courbes obtenues en utilisant les équations 1.2.8 et 1.2.9 en faisant varier différents paramètres. Nous observons globalement deux types de comportements : une croissance du signal comparé à la concentration de CA suivie d'une décroissance. Pour des concentrations faibles à moyennes le signal est dominé par l'effet T1. Pour des concentrations très élevées le signal est dominé par l'effet T2. Ainsi, en théorie, à une même valeur de signal correspond deux valeurs possibles de $[C]$.

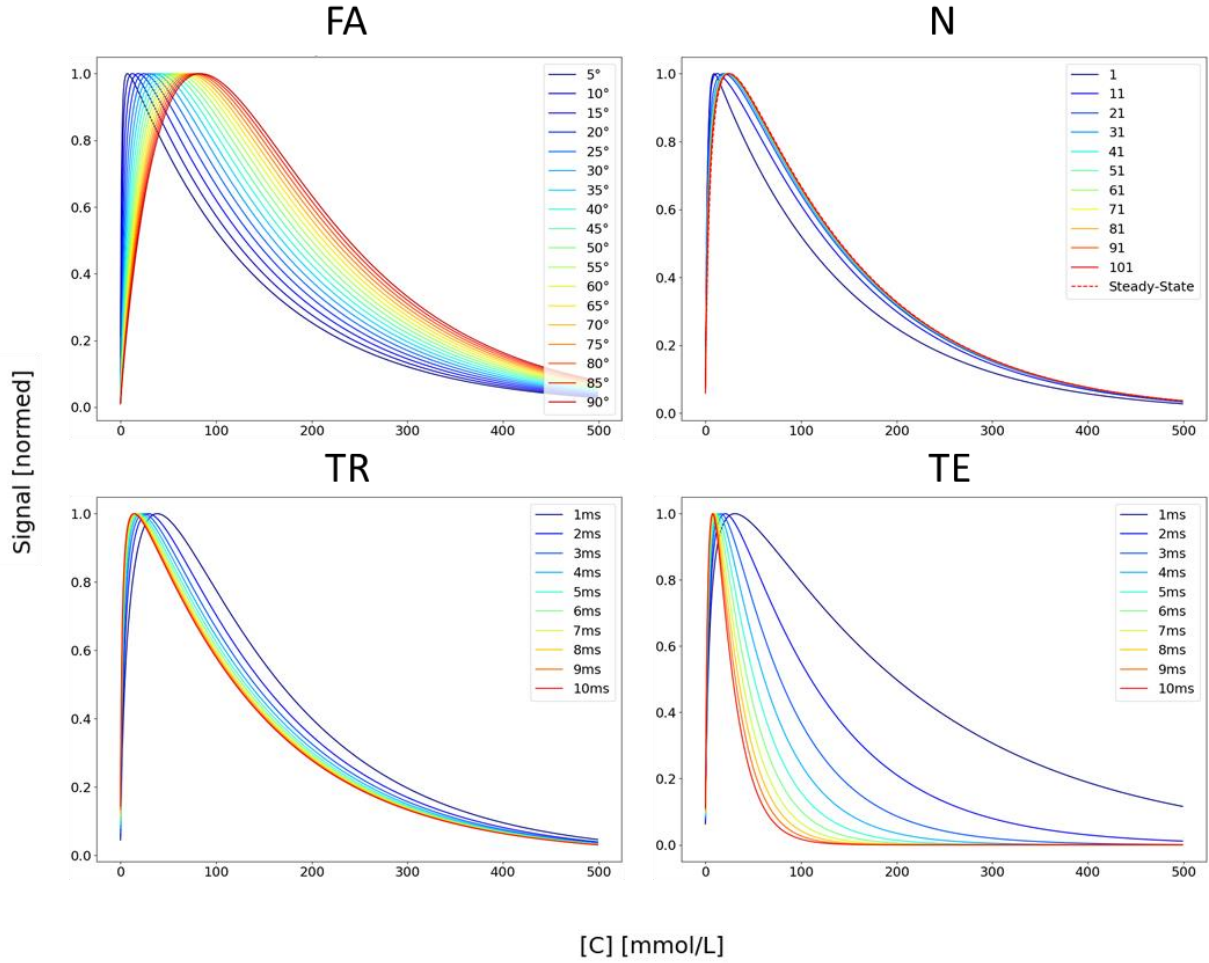


Figure 10 – Simulation de la relation entre concentration de CA et signal observé (ici normé) dans le cadre de séquence de perfusion avec lecture SPGR en continue (équation 1.2.10). Les paramètres utilisés : $T_1=1200\text{ms}$, $T_2=50\text{ms}$, $r_1=3.5 \times 10^{-3} \text{ L/mmol/ms}$, $r_2=4.9 \times 10^{-3} \text{ L/mmol/ms}$, $TR=3\text{ms}$, $TE=1.5\text{ms}$, $FA=20^\circ$, $N=128$.

L'équation 1.2.7 peut être simplifiée suivant les recommandations exposées dans *Schabel & Parker, 2008* [40]. En prenant non pas le signal directement pour mesurer la concentration, mais plutôt le rapport de rehaussement (entre signal pré-contraste et signal post-contraste), les auteurs décrivent une forme simplifiée de l'équation 1.2.8 ne dépendant pas de M_0 et de T_2^0 .

$$\frac{(S(T_1, T_2) - S(T_1^0, T_2^0))}{S(T_1^0, T_2^0)} = \left[\frac{(E_1 - 1)(E_{1,0} \cos \alpha - 1)}{(E_{1,0} - 1)(E_1 \cos \alpha - 1)} \right] \exp(-TE \times r_2 \times [C]) - 1 \quad (1.2.10)$$

Les équations 1.2.9 ne sont valables que pour une solution homogène ou un milieu composé de plusieurs compartiments respectant des conditions spécifiques. On parle de *fast exchange limit* (FXL) [41]. En effet, le CA ne traversant pas les membranes cellulaires, il n'est pas distribué sur l'ensemble du tissu contrairement aux molécules d'eau. Il existe donc un échange permanent entre milieu cellulaire et extra-cellulaire d'eau comme décrit par la Figure 11. Les molécules issues du milieux extra-cellulaires sont affectées par la présence de l'agent de contraste. Toutefois, une fois dans le milieu cellulaire, son effet s'estompe. Cette échange permanent peut donc modifier l'effet apparent du CA sur le T_1 et le T_2/T_2^* , ne permettant plus d'assumer la linéarité décrite par les équations 1.2.9. En effet, un voxel donné aura deux types de temps de relaxation, l'un dépendant du CA et l'autre non. La vitesse de l'échange entre les deux milieux est l'élément clé pour déterminer la nature du régime. Si elle est assez rapide, elle valide les conditions limites permettant l'approximation linéaire de la relation

entre concentration et taux de relaxation, il s'agit du FXL. Autrement, l'approximation linéaire n'est plus valide et son utilisation entraîne des erreurs d'estimation des paramètres de perfusion.

Figure 11 – Echange de molécule d'eau dans les tissus. A gauche Schéma du phénomène. A droite courbes de la relation observée entre taux de relaxation et concentration du CA. Les courbes CF, TC et TR représentent l'échange entre différents milieux. L'illustration et les courbes sont issues de [41].

L'effet désigné dans la littérature par le terme anglais *water exchange*, est limité dans le sang où le FXL représente une estimation acceptable. Il est toutefois non négligeable dans les muscles et le cerveau. Si la modélisation de l'effet est parfois prise en compte, elle est souvent faite en incorporant un nombre non négligeable de paramètres ou en proposant une modélisation simplifiée du phénomène [42]–[45]. L'ajout de paramètres supplémentaires, les nombreux artefacts et les approximations de la transformation de la concentration en signal présentée dans la prochaine sous-section nous ont encouragé à supposer l'hypothèse du FXL dans la suite de l'étude. En ce sens nous nous conformons à la procédure largement utilisée dans littérature [40].

b. Séquence de perfusion cardiaque :

La séquence de perfusion cardiaque comporte une difficulté supplémentaire vis-à-vis des applications sur le reste des organes : la gestion du cycle cardiaque. En effet, un cœur change d'aspect et bouge au cours du cycle cardiaque. Appliquer des lectures en continue n'est donc pas envisageable. Il est donc nécessaire d'échantillonner le rehaussement à la même phase du cycle. Une détection automatique du pic R de l'électrocardiogramme (ECG) est utilisée pour identifier les phases du cycle. On désigne le processus par l'expression anglaise *cardiac-gating* [26], [46].

La discontinuité des impulsions SPGR ne permet plus de garantir l'équilibre obtenu à l'équation 1.2.8. A chaque nouvelle lecture, le signal dépendra des paramètres d'acquisitions de l'image en cours mais aussi du niveau de l'aimantation juste avant lecture. Cette dernière est obtenue par estimation de la précession libre des protons durant l'intervalle RR séparant deux acquisitions successives. L'intervalle RR est dépendant de la fréquence cardiaque qui peut donc fortement varier, rendant le signal dépendant de ses variations. Si l'équation 1.2.7 donnait un signal non bijectif vis-à-vis de la concentration, elle a l'avantage de n'avoir au maximum que deux solutions possibles pour un signal donné. La dépendance à la fréquence cardiaque conduit théoriquement à une infinité de solutions possibles. De plus le contraste observé peut être grandement réduit. En effet, la précession libre ne permettant que le retour à l'équilibre thermodynamique du système, à chaque intervalle RR la pondération T1 se trouve réduite. Autrement dit, y compris pour une évaluation qualitative de la perfusion, une séquence n'échantillonnant qu'à certain moment du cycle, est limitée.

Afin de contourner le problème, une préparation de l'aimantation est appliquée à chaque début de cycle. La plus utilisée est l'impulsion de saturation, puisqu'elle permet théoriquement d'annuler toute aimantation longitudinale et de déphaser l'aimantation transversale [47]. Cela permet une origine d'aimantation commune entre les images. Il est à noter qu'une préparation par impulsion d'inversion est souvent rapportée [46]. Elle permet de contourner la limitation progressive du contraste en T1 évoquée au paragraphe précédent. Elle est toutefois peu utilisée à cause de la dépendance à la fréquence cardiaque qu'elle suppose et de l'imperfection des impulsions d'inversion.

La séquence utilisée dans la suite de cette étude exploite le pulse de saturation et elle est schématisée sur la Figure 12. A chaque cycle cardiaque une série de couple de pulse de saturation et d'acquisition de coupe par séquences FLASH est appliquée. Le nombre de coupes possible est fonction de la fréquence cardiaque. En règle générale, ce nombre est de 3. Il peut être porté à 6 en réduisant la

résolution temporelle, c'est-à-dire en échantillonnant tous les deux RR. Sur un intervalle RR donné, l'acquisition peut se faire en systole (hors pics) ou en diastole. Des études exploitent la différence de quantification entre ces deux phases [48]. Dans notre étude l'acquisition est faite en diastole.

Figure 12 – Schéma d'une séquence de perfusion cardiaque avec pulse de saturation avant chaque acquisition de nouvelle coupe. L'illustration est issue de [26].

La démarche présentée précédemment pour obtenir l'équation de conversion de la concentration en signal peut être à nouveau utilisée pour déduire l'équation correspondant aux séquences de perfusion cardiaque. On retrouve plusieurs propositions de la solution dans la littérature, notamment celles proposées dans *Hsu et al., 2008* et *Cernicanu & Axel, 2006* [49], [50]. Il s'agit de l'équation 1.2.7 où $M_{z,1}^-$ vaut :

$$M_{z,1}^- = M_0 \left[1 - \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \right] \quad (1.2.11)$$

TI est le temps d'inversion, ou le temps entre le pulse de saturation et l'acquisition de l'image en cours. Il est constant pour toutes les acquisitions. Au vu de la forme de l'équation, aucun *dummy-scan* n'est observé puisque chaque acquisition avant l'arrivée du bolus dispose du même $M_{z,1}^-$. L'équilibre décrit par les équations 1.2.5 et 1.2.8 ne peut être supposé et l'utilisation des équations 1.2.7 et 1.2.11 est donc nécessaire.

Toutefois, lors de nos tests *in vivo* nous avons remarqué un comportement similaire à celui des *dummy-scan*. En effet, comme présenté sur la Figure 13, les signaux tendent vers un équilibre en pré-contraste. Ceci est contraire à ce qui est attendu par les équations 1.2.7 et 1.2.11. L'exemple de la Figure 13 est toutefois particulier, puisque le phénomène est peu fréquemment observé sur le signal du LV. Sa faible occurrence est supposément due au flux circulant dans la cavité. Entre chaque RR, une partie importante du sang présent dans la cavité est renouvelée.

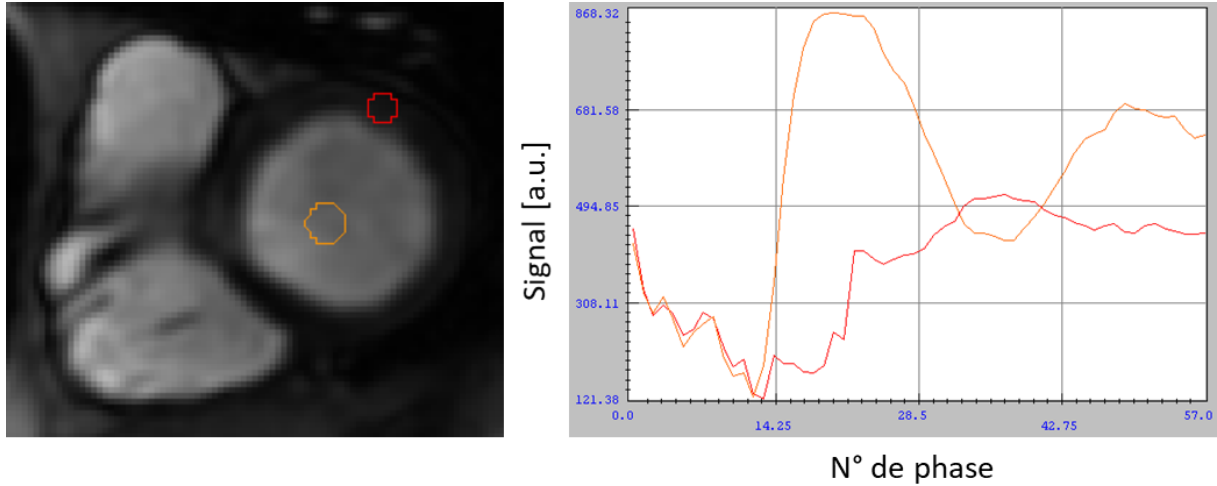


Figure 13 – Signal observé d'une ROI positionnée sur la partie antéro-latérale du myocarde et d'une ROI située dans le LV. On observe une évolution du signal sur la période qui précède l'arrivée du CA dans les deux ROIs et ce résultat est en opposition aux prédictions et aux données observées dans la littérature.

Afin de quantifier le phénomène nous avons effectué des examens sur fantômes. L'hypothèse explorée ici est une saturation partielle ne conduisant pas à l'annulation totale de l'aimantation longitudinale ou à un déphasage partiel de l'aimantation transversale.

c. Modélisation de la saturation partielle :

L'hypothèse d'une saturation partielle introduit la notion d'une dépendance du signal observé vis-à-vis de la fréquence cardiaque. En effet, la saturation ne permettant plus d'annuler totalement toute l'aimantation, un résidu entre chaque acquisition est à prendre en compte pour l'estimation du signal. En fonction de la durée d'un espace RR, la récupération de l'aimantation différera. La fréquence cardiaque humaine moyenne oscillant entre 50 et 80bpm, un intervalle RR présente une durée variable entre 750 et 1200ms. L'hypothèse d'une saturation conduisant seulement à un déphasage partiel tout en annulant complètement l'aimantation longitudinale nous paraît peu probable. Nous avons donc choisi de modéliser la saturation partielle uniquement comme une bascule imparfaite de 90°, c'est-à-dire présentant un angle de bascule effectif strictement supérieur ou inférieur à 90°.

Comme décrit pour l'impulsion d'inversion, nous avons choisi de modéliser l'efficacité de la saturation par un facteur $\rho = \cos \beta$ où β représente l'angle de bascule apparent du pulse de saturation [18]. En notant $a = E_1 \cos \alpha$, l'équation 1.2.4 peut être réécrite :

$$M_{z,N}^-(p) = a^N [M_{z,1}^-(p) - M_{SS}] + M_{SS} \quad (1.2.12)$$

p étant la $p^{\text{ième}}$ acquisition. Ici $M_{z,1}^-(p)$ s'écrit :

$$\begin{cases} M_{z,1}^-(p) = M_0 - (M_0 - M_p^{inv+}) \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \\ M_p^{inv+} = \cos \beta \times M_p^{inv-} \\ M_p^{inv-} = M_0 - (M_0 - M_{z,N}^-(p-1)) \exp\left(-\frac{dt}{T_1}\right) \end{cases} \quad (1.2.13)$$

Avec dt représentant le temps séparant la fin d'une acquisition et l'impulsion de saturation suivante et $M_p^{inv-/+}$ l'aimantation longitudinale juste avant et après l'impulsion de saturation. Il est estimé en calculant la différence entre la durée d'un intervalle RR et TI . En vue d'obtenir une forme d'équation simple nous faisons l'hypothèse d'une fréquence cardiaque constante et donc d'un dt fixe.

En introduisant la série d'équations 1.2.13 en remplacement de $M_{z,1}^-(p)$ dans l'équation 1.2.12 et en écrivant $b = \cos \beta \times \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right)$, nous pouvons lier $M_{z,N}^-(p)$ à $M_{z,N}^-(p-1)$ et donc déduire de la suite arithmético-géométrique le terme général pour p quelconque :

$$M_{z,N}^-(p) = \left(a^N b e^{-\frac{dt}{T_1}}\right)^p \left[M_0 - \frac{M_{SS} + a^N (A_{TI} + b A_{dt} - M_{SS})}{1 - a^N b e^{-\frac{dt}{T_1}}} \right] + \frac{M_{SS} + a^N (A_{TI} + b A_{dt} - M_{SS})}{1 - a^N b e^{-\frac{dt}{T_1}}} \quad (1.2.14)$$

Avec :

$$\begin{cases} A_{TI} = M_0 \left[1 - \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \right] \\ A_{dt} = M_0 \left[1 - \exp\left(-\frac{dt}{T_1}\right) \right] \end{cases}$$

De la même façon que pour l'équation 1.2.4 précédemment, nous observons un état d'équilibre pour un p très grand :

$$M_{\infty,z,N}^- = \lim_{p \rightarrow \infty} M_{z,N}^-(p) = \frac{M_{SS} + a^N (A_{TI} + b A_{dt} - M_{SS})}{1 - a^N b e^{-\frac{dt}{T_1}}} \quad (1.2.15)$$

L'équation ainsi obtenue n'est toutefois valable que pour une fréquence cardiaque constante et l'acquisition d'une seule coupe. En effet, la saturation est appliquée avant chaque acquisition de coupe. Les coupes étant échantillonnées les unes à la suite des autres, les pulses de saturation affectent donc le signal de chacune des coupes. L'effet de la saturation d'une coupe sur le reste des autres coupes n'étant pas forcément trivial, il n'est pas pris en compte ici [47].

Afin de confronter nos hypothèses, nous avons utilisés des fantômes. Plus précisément, il s'agit de tubes contenant une concentration croissante de DOTAREM, un agent de contraste à base de gadolinium. Les données de T1, T2 et Mo obtenus en employant une séquence d'inversion-récupération écho de spin (IR) et une séquence de *fast spin echo* (voir 2.1) sont regroupés dans le Tableau 1.

N° Tube	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
[C] [μmol/L]	0	25	50	75	100	150	300	400	500	600	750	1000	1500	2000
T1 [ms]	2989	2242	1785	1509	1278	1028	635	502	420	360	298	233	155	123
T2 [ms]	470.91	379.31	297.23	357.18	386.11	616.48	365.20	236.91	180.46	233.99	197.72	166.14	111.81	87.50
Mo [a.u.]	13726	12539	11485	11490	11220	11546	11246	11036	11382	10332	10216	10665	10582	10472

Tableau 1 – Liste des tubes utilisés pour les expériences sur fantômes. Les valeurs de T1 et de Mo sont estimés à l'aide d'une séquence IR-SE. Les valeurs de T2 le sont par une séquence FSE.

L'équation 1.2.15 n'étant valable que pour une fréquence cardiaque constante et pour l'acquisition d'une unique coupe (ou de multi-coupe avec un pulse de saturation parfaitement sélectif), nous avons appliqué deux types d'exams : l'un utilisant un simulateur d'ECG pouvant donc fournir une fréquence cardiaque parfaitement constante (fixée à 60bpm) ; et un autre groupe d'acquisition utilisant l'ECG d'un volontaire sain. Pour chaque type d'ECG nous avons acquis des séries d'images en mono-coupe et en multi-coupe (au nombre de 3). Dans le cas de l'ECG humain deux acquisitions ont été réalisées pour chacune des configurations du nombre de coupes (2 acquisitions à une coupe et 2 acquisitions à 3 coupes). Les acquisitions ont été réalisées par un scanner 3T Discovery 750w de GE Healthcare avec les paramètres suivant : TR=3.121ms, TE=1.284ms, TI=131ms, FA=20°, position des coupes : {-96.31, -80.31, -64.31} en mm, épaisseur de coupe=10mm, matrice de l'espace k :128x128, résolution : {1.48, 1.48} en mm. Les plans de coupe sont parallèles au plan de l'antenne contrairement aux acquisitions *in vivo* qui présentent des plans perpendiculaires à l'antenne. La raison de ce choix est une impossibilité matérielle d'organiser le plan différemment. De plus cela permet d'avoir une plage de distance à l'antenne moins importante.

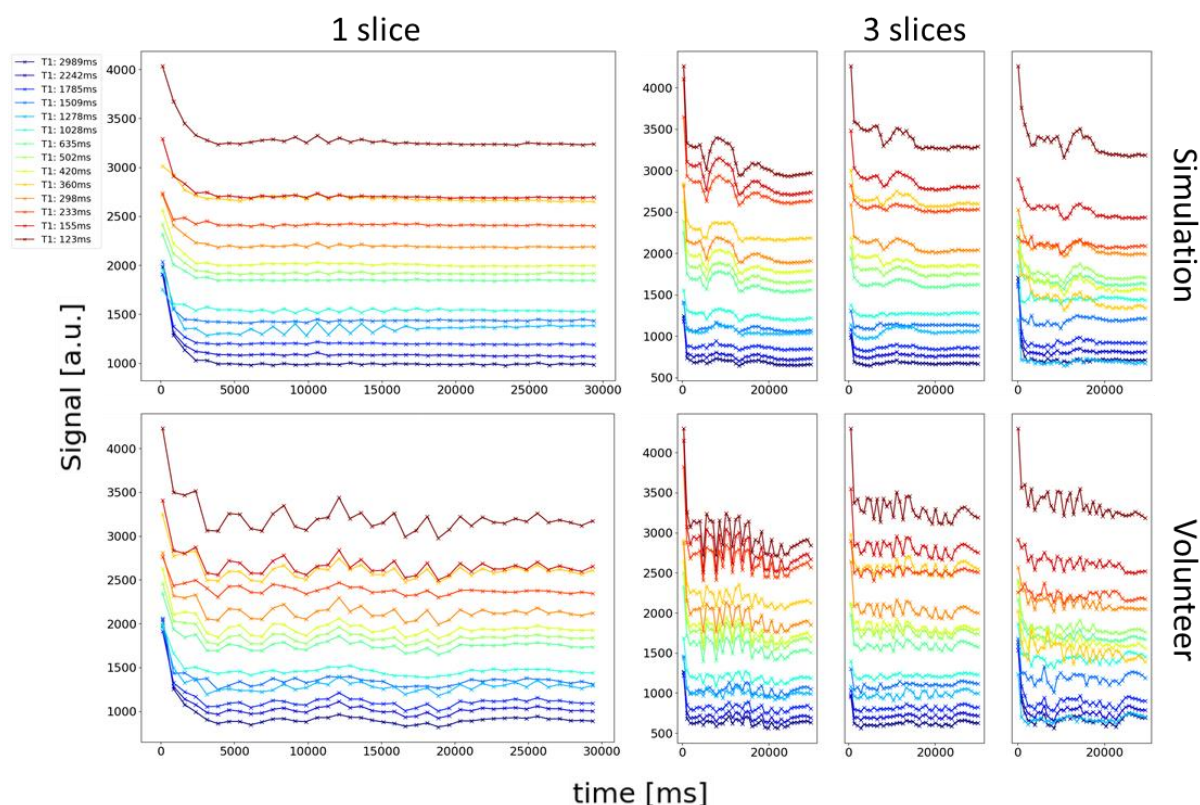


Figure 14 – Etude sur fantômes. Signaux obtenus par la séquence de perfusion cardiaque. Les lignes séparent les types d'ECG utilisés : simulateur d'ECG et donc à fréquence cardiaque constante ; ECG d'un volontaire sain et donc à fréquence cardiaque variable. Les colonnes séparent les acquisitions faites en une coupe et celles en 3 coupes. La colonne des acquisitions en 3 coupes présente les signaux de chacune des coupes dans l'ordre d'acquisition de gauche à droite.

La Figure 14 regroupe les signaux mesurés en moyennant les intensités des ROI positionnées manuellement sur chacun des tubes et pour chaque type d'acquisition. La première observation est le comportement évolutif vers un état d'équilibre. L'état d'équilibre n'est pas atteint pour les acquisitions utilisant l'ECG d'un volontaire et pour celle utilisant un ECG simulé en 3 coupes. Toutefois, on devine une oscillation autour d'un supposé équilibre. Les résultats indiquent donc un effet de la variation de fréquence cardiaque sur le signal observé mais aussi un effet de l'acquisition de plusieurs coupes. Les signaux acquis dans le cas d'un ECG simulé en une coupe indiquent que l'équilibre est atteint en 5 phases.

Afin d'évaluer la variation, nous avons mesuré pour chaque coupe et à chaque phase la moyenne sur l'ensemble des tubes du rapport entre les signaux observés à partir de la 5^e phase et le signal correspondant à l'état d'équilibre. Ce dernier est mesuré comme la moyenne de chaque signal à partir de la 5^e phase. Une faible variation de signal entre les images se traduit donc par un rapport moyen proche de 1. Les résultats sont regroupés dans la Figure 15.

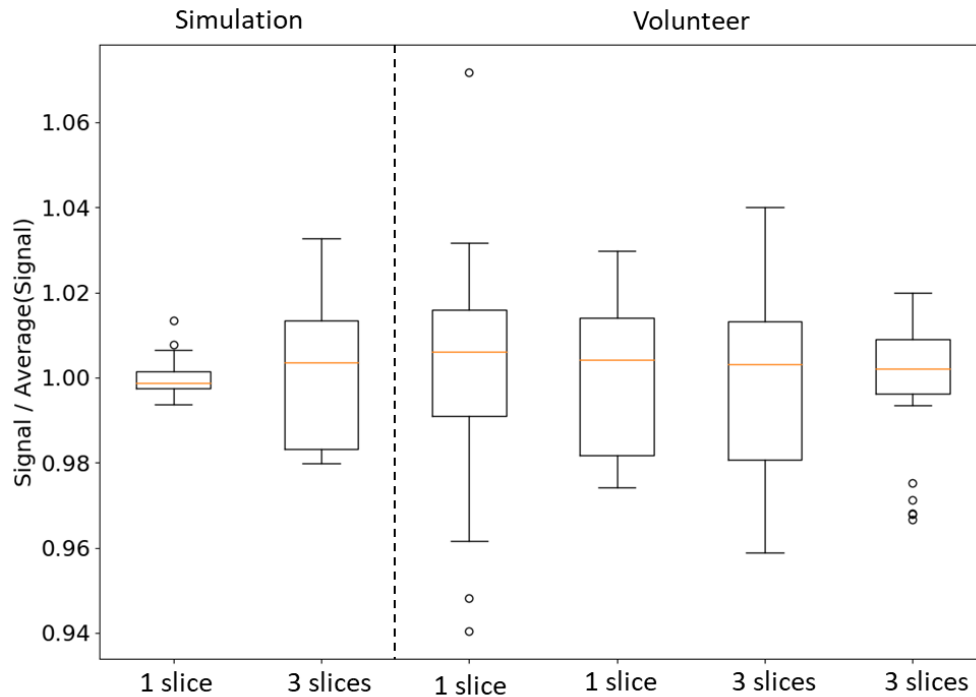


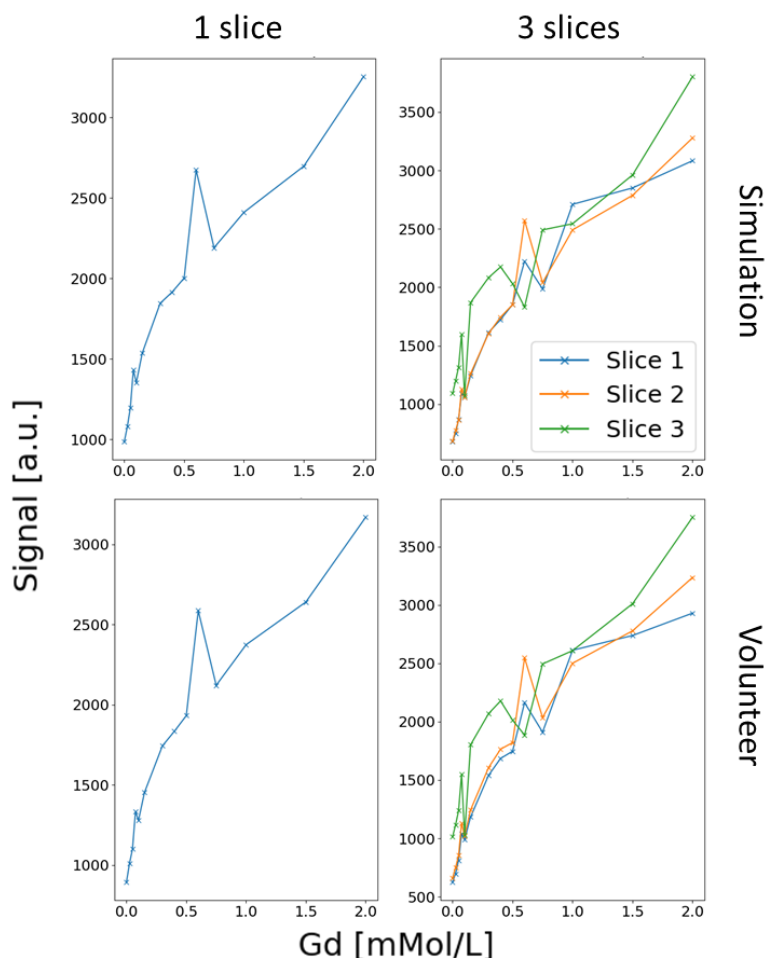
Figure 15 – Etude sur fantômes. Variation des signaux acquis en comparaison au signal à l'équilibre. La ligne verticale discontinue sépare les acquisitions réalisées à l'aide d'un simulateur d'ECG de celles réalisées en utilisant l'ECG d'un volontaire. Le nombre de coupes acquises est indiqué sur l'axe horizontal.

Les résultats regroupés dans la Figure 15 soulignent que le signal obtenu par la séquence de perfusion cardiaque est fonction de la fréquence cardiaque et du nombre de coupes acquises. La plus faible variation observée pour la 2^e acquisition en 3 coupes, en comparaison des autres acquisitions, semble indiquer qu'une compensation peut être obtenue entre les deux phénomènes : l'effet multi-coupes et l'effet de la fréquence cardiaque.

Ici nous nous proposons d'assumer une fréquence cardiaque constante et un effet de coupe négligeable afin de pouvoir utiliser l'équation 1.2.15. Afin d'évaluer cette approche nous avons comparé les signaux à l'état d'équilibre des différents examens effectués aux signaux à l'équilibre issus de l'acquisition avec fréquence cardiaque simulée en une coupe. Les résultats sont regroupés dans la Figure 16. Nous avons évalué les coefficients de corrélation (CoC) de chaque signal. Ces derniers confirment une bonne corrélation entre les signaux obtenus dans des conditions ne respectant pas les hypothèses d'établissement de l'équilibre et ceux effectivement à l'équilibre. Ce résultat nous permet d'envisager l'utilisation des équations à l'équilibre pour estimer une transformation du signal en concentration. Les variations observées sur les Figure 14 et Figure 15 seront donc traitées comme des erreurs d'acquisition. De plus, on remarque que les signaux des tubes à T1 élevés sont moins variables. Les T1 des structures d'intérêt en perfusion cardiaque étant élevés avant injection (1300ms pour le myocarde et 2000ms pour le sang à 3T), l'hypothèse proposée semble raisonnable.

La Figure 16 montre que le signal obtenu par la séquence de perfusion cardiaque est croissant vis-à-vis de la concentration et semble suivre un comportement similaire aux courbes présentées dans la Figure 10 pour des concentrations de faibles à moyennes. On note toutefois à plusieurs reprises des discontinuités observées pour tous les examens effectués, ce qui exclut tout effet du bruit. Les images de perfusion souffrent d'un effet de distance à l'antenne bien connu [51]. Cet effet n'a pas été corrigé dans le cas présent. Toutefois, les coupes dans le cas des tests effectués sur fantôme sont parallèles

au plan de l'antenne et sans angulations marquées comme dans le cas *in vivo*, ce qui devrait réduire l'effet de la distance à l'antenne.



Exam	3 Slices Simul.	1 Slice HV	1 Slice HV	3 Slices HV	3 Slices HV
CoC	0.97	0.99	0.99	0.98	0.98
	0.99			0.99	0.99
	0.91			0.92	0.92

Figure 16 – Etudes sur fantômes. Relation entre le signal à l'équilibre et la concentration observé sur différent type d'acquisitions. Les coefficients de corrélation sont regroupés dans le tableau. Pour les examens à 3 coupes nous présentons les CoC dans l'ordre d'acquisition des coupes. HV : heartbeat of volunteer (fréquence cardiaque du volontaire).

Afin de permettre une transformation du signal en concentration, les paramètres de l'équation 1.2.14 doivent être estimés. En pratique, les estimations du T1 et T2 seront discutées dans le chapitre suivant. Ici, nous utilisons les valeurs estimées par IR-SE (méthode de référence) et FSE. Leurs relaxivités respectives r_1 et r_2 sont estimées par régression linéaire ($r_1=4 \times 10^{-3} \text{L/mmol/ms}$; $r_2=4 \times 10^{-3} \text{L/mmol/ms}$). Toutefois, Mo et β (ou ρ) doivent être estimées à l'aide des signaux acquis durant l'examen à étudier. L'estimation se fait par régression non-linéaire en utilisant l'implémentation de l'algorithme des régions de confiances proposé par la fonction *least_square* de la bibliothèque Python *scipy*. Le nombre N de lignes acquises peut aussi être estimé. Toutefois, étant un paramètre fixé, il doit être accessible à l'utilisateur, ce qui n'est pas toujours le cas. Au cours de nos tests, un $N=1$ nous a fourni les meilleurs résultats. Ceci suggère une acquisition de la ligne centrale en premier. Le paramètre Mo dans l'équation 1.2.7 pour $N=1$, se calcule directement. Nous avons utilisé le signal à

l'équilibre du tube sans DOTAREM pour l'évaluer. Enfin nous avons aussi estimé M_0 en utilisant l'équation 1.2.8. Ainsi nous avons comparé la qualité des résultats obtenus à l'aide du modèle général décrivant l'aimantation à l'équilibre à la suite d'une excitation par un train de SPGR, à l'aide du modèle adapté au cas du cardiaque et aussi à l'aide du modèle proposé dans l'équation 1.2.15. Les résultats sont montrés en Figure 17.

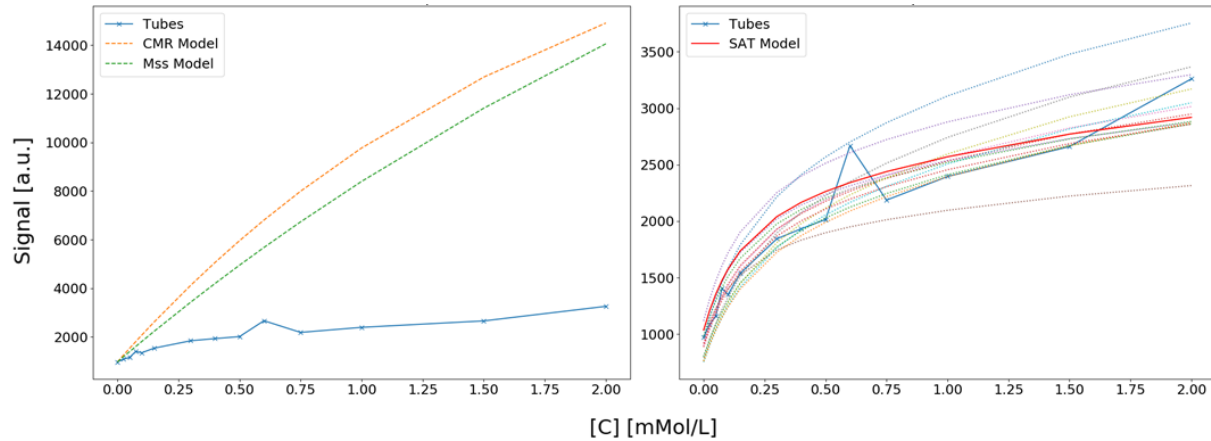


Figure 17 – Etude sur fantômes. Relation entre le signal à l'équilibre et la concentration de DOTAREM. A gauche, le résultat des modèles de la littérature : en orange, le modèle cardiaque dans l'hypothèse d'un pulse de saturation, théoriquement parfait avant chaque acquisition ; en vert, le modèle d'aimantation à l'équilibre après un train de lecture SPGR ; en bleu, le signal acquis sur les tubes. À droite, le modèle proposé avec une saturation partielle. Les courbes en pointillées sont générées à l'aide des différents paramètres M_0 et β obtenus pour chacun des tubes. La courbe en rouge est déduite des paramètres obtenus du tube ne contenant que de l'eau distillé.

Les courbes déduites des estimations basées sur les modèles présentés dans la littérature ne correspondent de toute évidence pas au signal observé sur les tubes scannés en utilisant la séquence de perfusion. Les courbes obtenues par le modèle proposé ici (à droite, Figure 17) semblent mieux décrire la relation signal-concentration en comparaison aux autres modèles évoqués. La faible continuité de la courbe expérimentale pourrait expliquer les différences qui perdurent avec le modèle proposé. L'origine des discontinuités n'est pas claire. Elle pourrait être due à un effet d'antenne comme évoqué précédemment. Elle pourrait aussi être due à un effet de saturation partielle non constant en fonction des T_1/T_2 de chaque tube. Autrement dit, β deviendrait une fonction de T_1 et T_2 contrairement à l'hypothèse de constance du paramètre utilisée pour modéliser le signal. À noter que les deux hypothèses ne s'excluent pas et peuvent donc toutes deux être à l'origine des variations observées.

En conclusion, nous avons vérifié et validé la dépendance du signal obtenu par la séquence de perfusion à la fréquence cardiaque et au nombre de coupes acquises. La modélisation de la saturation partielle par un facteur constant, nous permet d'obtenir une meilleure explication des signaux que les modèles présentés dans la littérature. Les signaux obtenus dans des conditions ne respectant pas les hypothèses permettant la mise en place des équations du modèle proposé (fréquence cardiaque constante et unicité de coupe acquise) sont fortement corrélés aux signaux du modèle, ce qui suggère une utilisation acceptable du modèle en dehors de ces hypothèses.

d. Tests de conversion du signal en concentration :

Le modèle de transformation signal-concentration de l'équation 1.2.14 permet de proposer une transformation inverse donnant une estimation de la concentration du CA à partir du signal observé. Ici nous explorons deux approches : une conversion directe, basée sur la recherche de la concentration correspondant au signal point par point ; et une conversion basée sur un modèle paramétrique du

signal. Les deux conversions se font à la suite d'une estimation des paramètres Mo et β après sélection de la ligne de base (signal avant rehaussement).

La conversion point à point se fait en minimisant la différence entre le signal observé et celui estimé. Toutefois, comme le montre les courbes de la Figure 10, la conversion signal-concentration n'est pas bijective et au moins deux concentrations peuvent expliquer chaque niveau du signal (hormis des signaux proches de zéro qui ne sont dus qu'à de très fortes concentrations, un cas jamais réalisé en pratique). L'estimation de la concentration à partir des signaux se fait donc sous contraintes. On estime deux évolutions de concentration : l'une avec pour contrainte d'être inférieure à la concentration de « rupture » C_m (faisant basculer le système d'un effet majoritaire du T1 à un effet majoritaire du T2), l'autre avec pour contrainte d'être supérieure à C_m . Si des informations a priori sur la nature du système sont disponibles comme par exemple d'être toujours inférieur à C_m , le passage d'une évolution de la concentration à l'autre se fait en les prenant en compte. En pratique, cette information n'est généralement pas connue. Nous proposons donc de décider à chaque point quelle évolution de concentration choisir en évaluant localement la continuité de la courbe obtenue.

$$\begin{cases} C_{1,i} = \underset{0 \leq C_{1,i} \leq C_m}{\operatorname{argmin}} |S_i - f(C_{1,i}, Mo, \beta, \theta)| \\ C_{2,i} = \underset{C_m \leq C_{2,i}}{\operatorname{argmin}} |S_i - f(C_{2,i}, Mo, \beta, \theta)| \end{cases}, \quad \forall i \in [1, M] \quad (1.2.16)$$

Avec f la fonction décrite par l'équation 1.2.15, θ le reste des paramètres utiles (T1, T2, TR, etc.) et M le nombre de phases acquises durant l'examen. La prise en compte de la valeur absolue de f est indispensable car f peut prendre des valeurs négatives. Or comme précisé au début du chapitre, les images acquises sont des images d'amplitude et donc toujours positives. L'optimisation de l'équation 1.2.16 se fait en utilisant la méthode de Powell proposée par la fonction *minimize* de la bibliothèque Python *scipy* [52]. C_m est estimée en minimisant l'inverse de f utilisant la méthode de Nelder-Mead proposée par la fonction *minimize* [53]. C_i est obtenue en comparant les pontes de chacun des choix $C_{1,i}$ et $C_{2,i}$ à la ponte précédente:

$$C_i = \begin{cases} C_{1,i}, & \text{si } \left| \frac{C_{1,i} - C_{i-1}}{t_i - t_{i-1}} - \frac{C_{i-1} - C_{i-2}}{t_{i-1} - t_{i-2}} \right| \leq \left| \frac{C_{2,i} - C_{i-1}}{t_i - t_{i-1}} - \frac{C_{i-1} - C_{i-2}}{t_{i-1} - t_{i-2}} \right| \\ C_{2,i}, & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.2.17)$$

Où t_i est le temps d'échantillonnage de la $i^{\text{ème}}$ image. Le premier point suivant ceux identifiés comme ligne de base est supposé présenté une concentration inférieure à C_m et donc le choix est toujours C_1 . La Figure 18 montre une transformation du signal en concentration. Les courbes sont normées par leurs aires sous courbe (ou en anglais *area under curve* -AUC) respectives. La courbe de concentration est calculée suivant le modèle de Parker présenté dans les paragraphes suivants. La conversion inverse du signal en concentration est ici réalisée en utilisant les paramètres servant au calcul du signal observé. L'estimation sera discutée dans la partie correspondante plus bas. On remarque une inversion du signal typique des fortes concentrations au niveau du pic de concentration. La conversion inverse utilisant notre modèle permet une récupération globale des valeurs de concentration jugée satisfaisante. Toutefois, on note un point mal évalué. Ce résultat est souvent

rencontré pour les valeurs de signal proches de la valeur maximale. L'évaluation locale de la continuité ne permet pas toujours de garantir le bon choix. Une évaluation globale ou du moins sur une fenêtre plus large de la continuité est nécessaire.

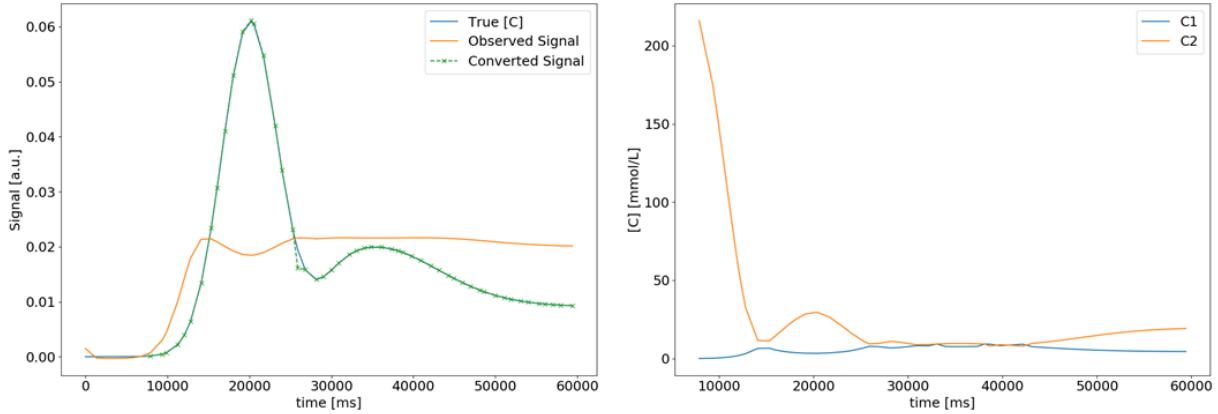


Figure 18 – Conversion du signal en concentration, étude sur simulation. La concentration simulée est obtenue en utilisant le modèle paramétrique de Parker. La conversion en signal est obtenue avec les paramètres suivants : $T_1=1200\text{ms}$, $T_2=50\text{ms}$, $TR=3\text{ms}$, $TE=1.24\text{ms}$, $TI=131\text{ms}$, $FA=20^\circ$, $\beta=80^\circ$, $Hb=60\text{bpm}$, $N=1$, $r_1=3.5 \times 10^{-3}\text{L}/\text{mmol}/\text{s}$, et $r_2=4.9 \times 10^{-3}\text{L}/\text{mmol}/\text{s}$. La conversion du signal en concentration est réalisée en utilisant les mêmes paramètres. À gauche : les courbes de concentration, de signal observé et de conversion du signal en concentration par méthode directe point à point, normées par leurs AUC. À droite : les courbes des deux concentrations C_1 et C_2 associées au signal observé à gauche.

Nous proposons d'utiliser un modèle paramétrique de l'AIF permettant de garantir la continuité du signal. Dans la littérature, il existe plusieurs modèles paramétriques de l'AIF, les plus utilisés sont le modèle complet faisant intervenir une somme pondérée de fonctions gamma variée et le modèle simplifié introduit par Parker utilisant des gaussiennes [40], [54]. Ce dernier modèle est qualifié de modèle de Parker dans la littérature :

$$C_{Parker}(t) = A_0 \frac{\exp(-kt)}{1 + \exp(-s(t - \tau))} + \sum_{n=1}^2 \frac{A_n}{\sigma_n \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(t - T_n)^2}{2\sigma_n^2}\right) \quad (1.2.18)$$

Les deux gaussiennes décrivent le premier passage ainsi que la recirculation. L'exponentielle modulée par la sigmoïde décrit la fuite observée. Les paramètres du modèle de Parker sont estimés en utilisant une régression non-linéaire basée sur l'algorithme des régions de confiances proposé par la fonction *least_square* de la bibliothèque Python *scipy*. Plus précisément il s'agit de résoudre le problème suivant :

$$\begin{aligned} \hat{\vartheta} &= [A_{n, 0 \leq n \leq 2}, k, s, \tau, \sigma_{n, 1 \leq n \leq 2}, T_{n, 1 \leq n \leq 2}] \\ &= \underset{\vartheta \in R^{+10}}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^M (S(t_i) - |f(C_{Parker}(t_i, \vartheta), Mo, \beta, \theta)|)^2 \quad (1.2.19) \end{aligned}$$

Avec f la fonction décrite par l'équation 1.2.15. L'initialisation des paramètres à estimer se fait en utilisant le résultat de la conversion du signal en concentration point à point décrite plus haut. La Figure 19 présente le résultat de la conversion utilisant les mêmes données que pour la Figure 18. Les paramètres utilisés pour générer la courbe de concentration suivant le modèle de Parker sont : $A=5 \times \{1.05, 48540\text{ms}, 19800\text{ms}\}$, $T=\{20000, 35000\}\text{ms}$, $\sigma=\{3378, 7920\}\text{ms}$, $k=2.8 \times 10^{-6}\text{ms}^{-1}$, $s=6.34 \times 10^{-4}\text{ms}^{-1}$, $\tau=28980\text{ms}$. De même que précédemment les paramètres du modèle de conversion (Mo , β et θ) sont supposés connus. On observe une récupération optimale des valeurs de concentration initiales.

Afin de tester le modèle de transformation signal-concentration de l'équation 1.2.14, nous avons utilisé des simulations et des données *in vivo*.

Nous avons réutilisé les mêmes paramètres que précédemment pour générer les valeurs de concentration avec le modèle de Parker à l'exception des A_n , valant pour le reste des tests : $1.5 \times \{1.05, 48540\text{ms}, 19800\text{ms}\}$.

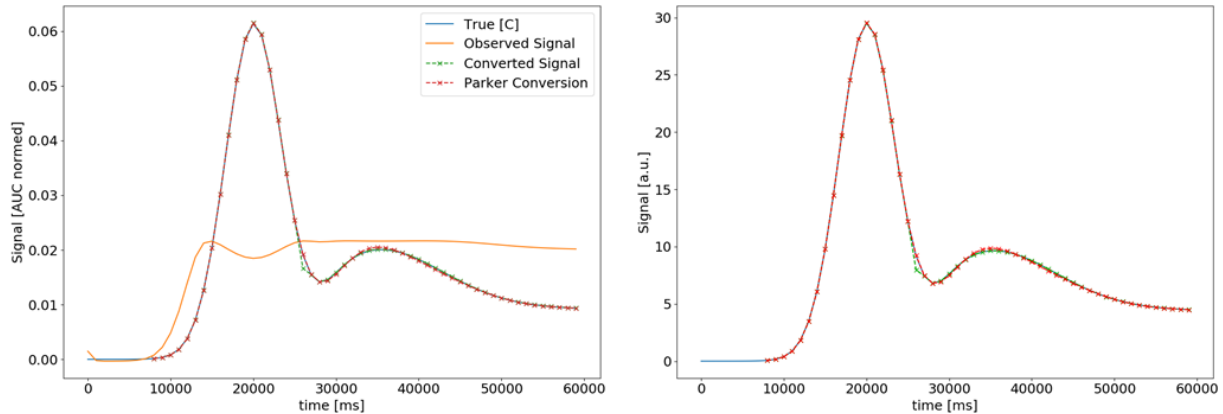


Figure 19 – Conversion du signal en concentration, étude sur simulation. Les courbes sont générées avec les mêmes paramètres que ceux décrits en Figure 18. La courbe « Parker Conversion » désigne le résultat de la régression non-linéaire basée sur le modèle de Parker et le modèle de conversion présenté à l'équation 1.2.15. À gauche les signaux sont normés par leur AUC respective. À droite les courbes non normées.

La simulation a consisté à réaliser 100 évaluations des résultats de conversion pour deux niveaux de bruit (SNR valant 5 et 65). A chaque réalisation les paramètres M_0 et β sont choisis aléatoirement dans les intervalles $[1,2]$ et $[80^\circ, 100^\circ]$ respectivement (tirage uniforme). L'évaluation est basée sur l'erreur quadratique des paramètres M_0 et β estimés avant conversion, l'erreur quadratique de la courbe estimée par la conversion directe, et de l'erreur quadratique de la courbe estimée par le modèle de Parker. Afin de permettre les comparaisons, les erreurs quadratiques sont pondérées par les vraies valeurs à estimer. La Figure 20, regroupe les résultats obtenus.

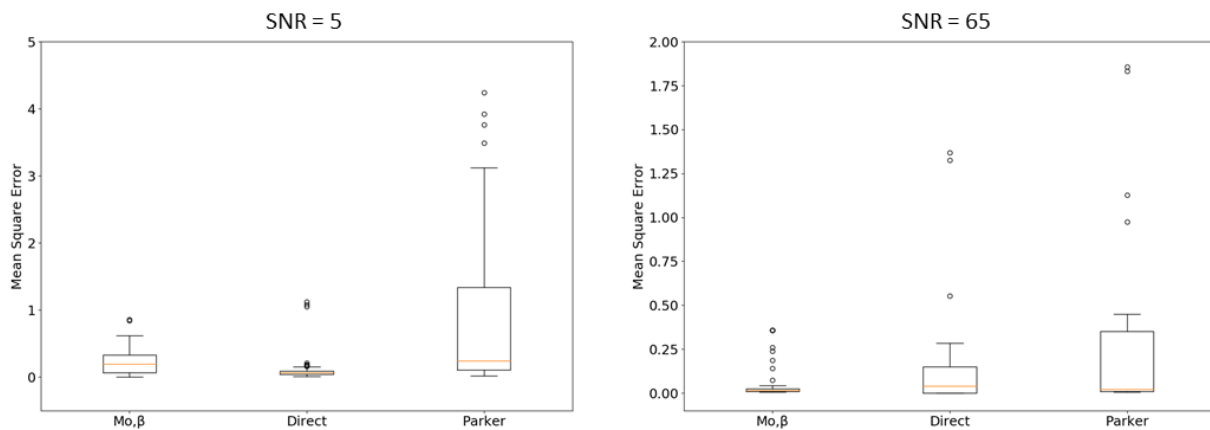


Figure 20 – Etude sur simulation. Les boîtes à moustaches étiquetées « M_0, β » représentent l'erreur quadratique obtenue par l'estimation des paramètres M_0, β . Celles étiquetées « Direct » l'erreur de conversion point à point. Celles étiquetées « Parker » l'erreur de conversion utilisant le modèle de Parker.

L'effet du bruit est observé sur l'estimation des paramètres M_0, β et sur la conversion basée sur le modèle de Parker. La conversion directe point à point est moins affectée par le changement de niveau de bruit. Globalement, elle présente moins d'erreur d'estimation de la concentration que le modèle de Parker, ce dernier pouvant même fournir des courbes de concentrations non réaliste (des erreurs à plus de 2000 – non montrés sur la figure) dans 5% des cas. Le nombre de paramètres à estimer dans le cas du modèle de Parker se révèle être un obstacle à l'obtention d'un résultat stable. Toutefois, nous reportons de nombreux cas pour lesquels la conversion directe n'a pas permis de récupérer le pic de

concentration. En effet, l'erreur d'estimation des paramètres M_0, β conduit à une transformation signal-concentration ne présentant plus des conditions de continuités satisfaisantes entre les courbes C_1 et C_2 . Le système propose donc une conversion basée uniquement sur C_1 , le choix de C_2 présentant une discontinuité trop importante pour tous les points.

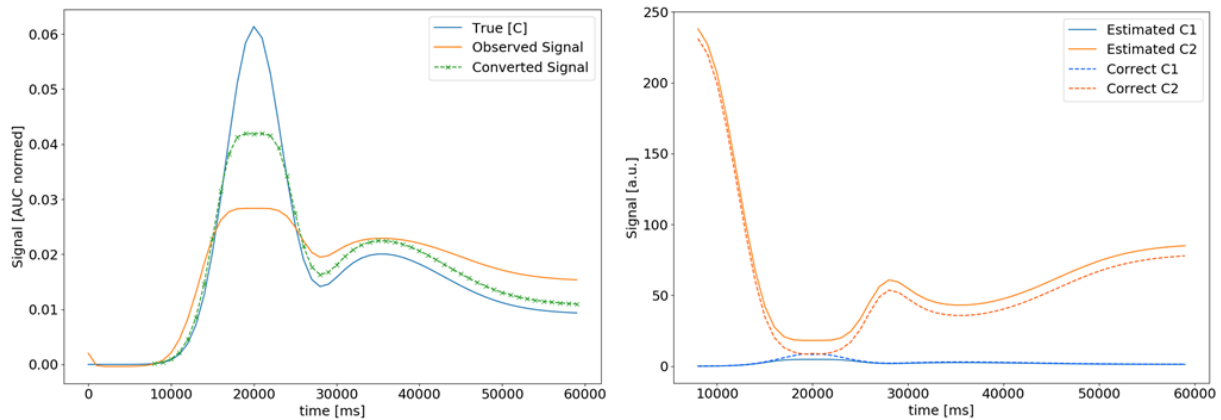


Figure 21 – Etude sur simulation. Conversion directe en utilisant des estimations de M_0 et β . Les paramètres permettant de générer le modèle de Parker sont décrits dans la partie tests sur simulation. A gauche, les courbes obtenues par conversion de la concentration et par conversion inverse basée sur des estimés des paramètres du modèle 1.2.15. La conversion en signal est réalisée avec $M_0=1$ et $\beta=80^\circ$. La conversion en concentration avec des estimations valant respectivement 1.05 et 80.81° . À droite, les courbes de concentration C_1 et C_2 obtenues en utilisant les estimés de M_0 et β et celles obtenues en utilisant les valeurs correctes de ces deux paramètres (lignes discontinues).

La Figure 21 montre un exemple de conversion utilisant les estimés de M_0 et β valant 1.05 et 80.81° respectivement pour des valeurs réelles de 1 et 80° . La faible erreur obtenue conduit tout de même à une mauvaise estimation de la concentration. La comparaison des courbes C_1 et C_2 obtenues en utilisant les estimations avec celles obtenues en utilisant les bonnes valeurs de paramètres souligne les erreurs observées pour des valeurs de signal correspondant à un changement de régime du système de conversion signal-concentration (effet dominant du T1 à effet dominant du T2).

Enfin nous avons testé le modèle de conversion proposée sur des données *in vivo*. N'ayant aucune information sur le profil de rehaussement réel de la concentration, nous présentons ici les résultats sur un cas unique symptomatique des autres tests. L'examen est réalisé sur un patient de l'hôpital européen Georges Pompidou qui a signé un accord de consentement. L'acquisition est réalisée par le scanner 3T SIGNA Architect de GE Healthcare en trois coupes avec les paramètres suivants : TR=3.29ms, TE=1.55ms, TI=174ms, FA=20°, matrice :160x160, résolution :1.4x1.4x10mm³. La fréquence cardiaque moyenne était de 62bpm. Une ROI positionnée manuellement à chaque phase sur le LV permet d'acquérir le signal à convertir. Les paramètres utilisés pour la conversion sont : T1=2000ms, T2=250ms, $r_1=3.5 \times 10^{-3}$ L/mmol/ms et $r_2=4.9 \times 10^{-3}$ L/mmol/ms (issus de [39]). Le résultat est montré Figure 22.

Les résultats de conversion de la courbe en Figure 22 ne semblent pas aberrants d'un point de vue qualitatif. La conversion de Parker présente des aspects similaires au profil de courbes recherché (pic net du premier passage notamment). Toutefois, il est hasardeux de se prononcer sur la précision de cette conversion au vu des résultats d'estimation des paramètres. En effet, nous obtenons $\beta=179.999^\circ$ ce qui est peu probable (y compris avec un pulse d'inversion – voir l'efficacité d'inversion en début de chapitre ou au chapitre suivant). De plus, comme souligné plus haut (voir 1.2.b) le signal issu du LV est perturbé par l'arrivée de nouveau sang non excité. L'estimation de M_0 et β qui nécessite l'acquisition de l'évolution vers l'équilibre du signal s'en trouve faussée. L'hypothèse d'un renouvellement complet semble peu probable aussi au vu des courbes obtenues. Un modèle de renouvellement du sang dans

les cavités serait nécessaire pour proposer une estimation quantitative du signal. De fait, seul les signaux tissulaires semblent être adaptés pour la conversion proposée.

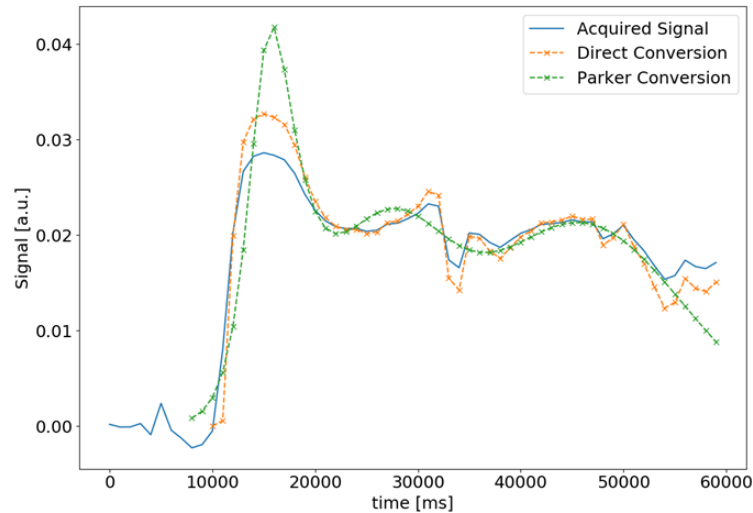


Figure 22 – Conversion du signal acquis au niveau du LV. Les deux conversions proposées sont utilisées. Les courbes sont normées par leur AUC respective.

La conversion des signaux myocardiques n'est possible que de façon directe puisque le modèle de Parker n'est valable que pour des courbes d'AIF. Une possibilité d'utilisation du modèle d'AIF serait d'employer une déconvolution aveugle. Ce point sera traité au chapitre 3. Une limite majeure est toutefois rapportée : on observe une décroissance du signal à l'arrivée du bolus dans les cavités droite et gauche. La conversion test est montrée en Figure 23. On y observe une partie du signal négative (en dessous de la ligne de base identifiée manuellement). La conversion élimine la partie négative pour ne garder que la ligne de base. Deux hypothèses sont envisagées : le signal continue à décroître et la ligne de base est le signal minimum ; la partie négative est à éliminer car due à un effet quelconque du signal des cavités. La première hypothèse nous semble peu probable au vu du nombre de phases avant stabilisation du signal qu'elle suppose (plus de 10s) tout comme la deuxième qui supposerait un délai d'arrivée du bolus entre cavité et myocarde de plus de 20s. L'examen dont est issu la courbe à droite de la Figure 23 est obtenu avec les paramètres suivants : $TR=3.28ms$, $TE=1.42ms$, $TI=124ms$, $FA=20^\circ$, matrice : 128×128 , résolution : $1.25 \times 1.25 \times 10mm^3$, scanner : Discovery 750w 3T GEHC.

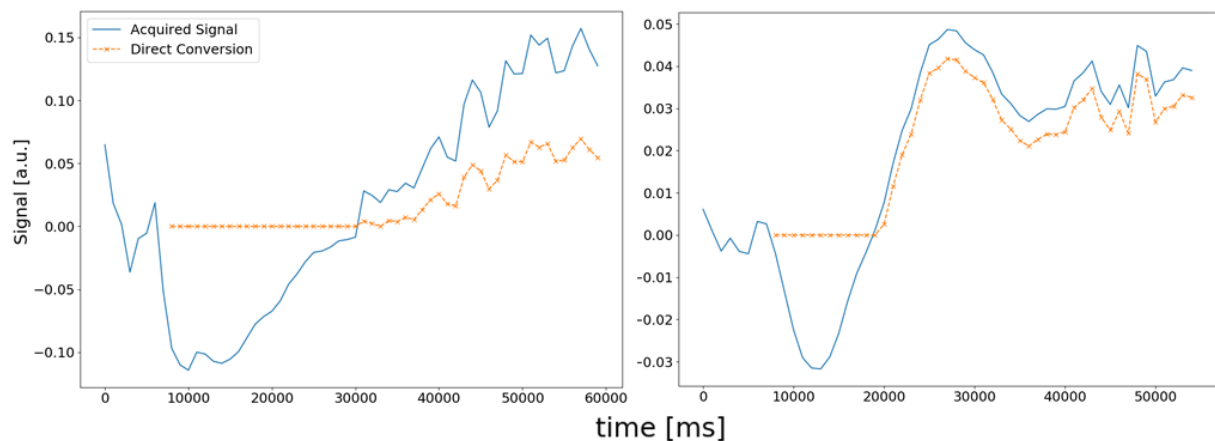


Figure 23 – Conversion en concentration des signaux myocardiques. A gauche signal issu du même examen que celui utilisé pour la conversion du signal du LV. A droite, un signal issu d'un second examen. Les deux signaux sont obtenus en moyennant les signaux d'une ROI positionnée manuellement sur le secteur inférieur du myocarde.

En conclusion, la conversion en concentration du signal acquis par la séquence de perfusion reposant sur le modèle proposé par les équations 1.2.14 et 1.2.15 est sensible aux erreurs d'estimation de ses paramètres. Toutefois, les résultats obtenus à l'aide des vrais paramètres encouragent à poursuivre l'amélioration du modèle. On pourrait envisager pour la suite de proposer l'acquisition de séquences sans pulse de saturation afin d'évaluer Mo . De même, β pourrait être estimé à l'aide de fantômes disposant de jeu de T1/T2 conformes aux valeurs *in vivo*. Les conversions proposées ont aussi été réalisées en prenant les bonnes valeurs de T1 et T2. Leur estimation dans le cas de l'imagerie cardiaque est cependant imprécise et leur quantification représente un vaste champ de recherche. Le sujet sera abordé au chapitre 2. Aux limites de quantification s'ajoute des artefacts d'acquisition comme ceux présentés en Figure 23. Toutes ces contraintes suggèrent une faible précision possible de la conversion utilisant le modèle proposé de saturation partielle. Il convient au préalable donc de résoudre ces limitations.

e. Modélisation des effets de l'arrivée du bolus :

Le phénomène présenté dans la Figure 23 est observé dans quasiment l'ensemble de nos acquisitions *in vivo*. Il est toujours lié à l'arrivée du bolus dans l'une des cavités du cœur : RV et/ou LV. Dans certains cas on observe aussi le phénomène de perte de signal dans le LV à l'arrivée du bolus dans le RV. Dans la littérature, un artefact d'acquisition bien connu présente des similitudes avec ce phénomène. Il s'agit de l'artefact dit de bord sombre ou *dark rim artefact* (DRA) [55]–[57]. En Figure 24 nous présentons un exemple de DRA. On observe une baisse du signal très similaire à celles présentées en Figure 23.

Figure 24 – Exemple de DRA. Les signaux à droite sont extraits des secteur 6 (gris) et 7 (noir). Le secteur 7 est affecté par le DRA. Illustration issue de [55].

Le DRA est dû à un mélange de facteurs divers : échantillonnage spatial, mouvements durant l'acquisition d'une image, susceptibilité due à l'arrivée du bolus, etc. Cependant, il s'agit d'un phénomène localisé et non homogène sur l'ensemble du myocarde. De plus une résolution de 1.2-1.4mm est conforme aux cas de DRA réduits présentés dans *DiBella et al, 2005* [55]. Les phénomènes observés dans le cadre de nos expériences *in vivo* sur patients montrent au contraire une diminution du signal sur l'ensemble du myocarde concomitante avec l'arrivée du bolus dans le RV et/ou LV. La Figure 25 illustre ce point. On remarque que les signaux des parties non septales du myocarde ne semblent pas affectés par le bolus dans le RV mais seulement par son arrivée dans le LV, tandis que le signal de la partie septale (en violet) présente une double diminution à l'arrivée du bolus dans le RV puis dans le LV (droites discontinues bleue et verte).

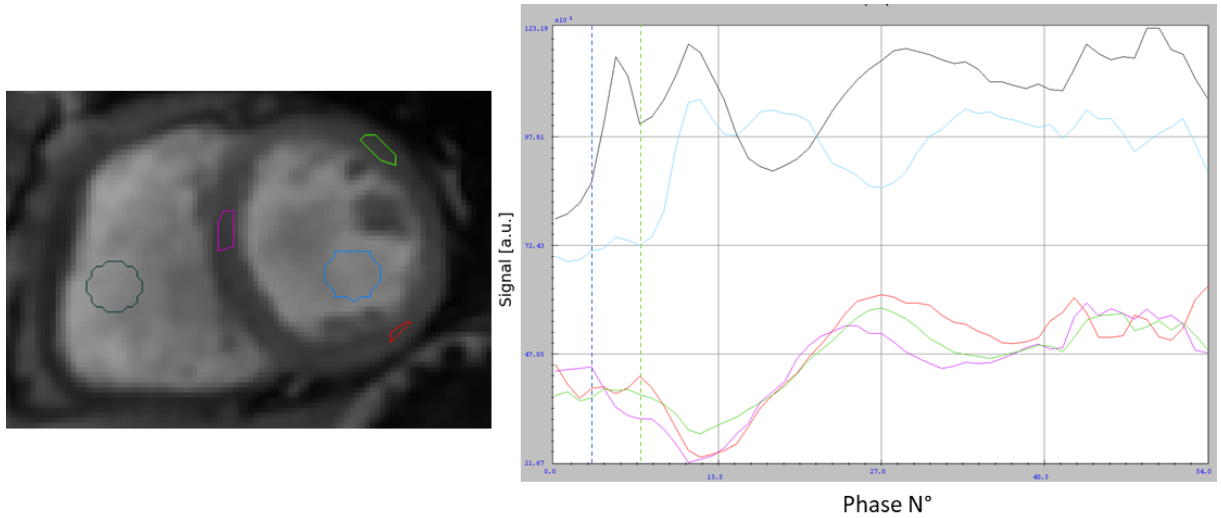


Figure 25 – Effet de l'arrivée du bolus dans les cavités droite et gauche sur le niveau du signal myocardique. Les courbes en tirets bleue et verte signalent le début du phénomène. Les courbes correspondent aux ROIs de même couleur.

Au vu de la relation entre décroissance du signal myocardique et arrivée du bolus dans les cavités, nous faisons ici l'hypothèse que le facteur majoritaire à l'origine du phénomène est la susceptibilité induite par l'agent de contraste présent dans les ventricules. Les perturbations locales du champ à l'arrivée du bolus modifient les $T2^*$ des tissus proches. On peut observer sur la Figure 26, le signal de rehaussement obtenu au niveau du foie à deux endroits : l'un proche du cœur et l'autre plus éloigné.

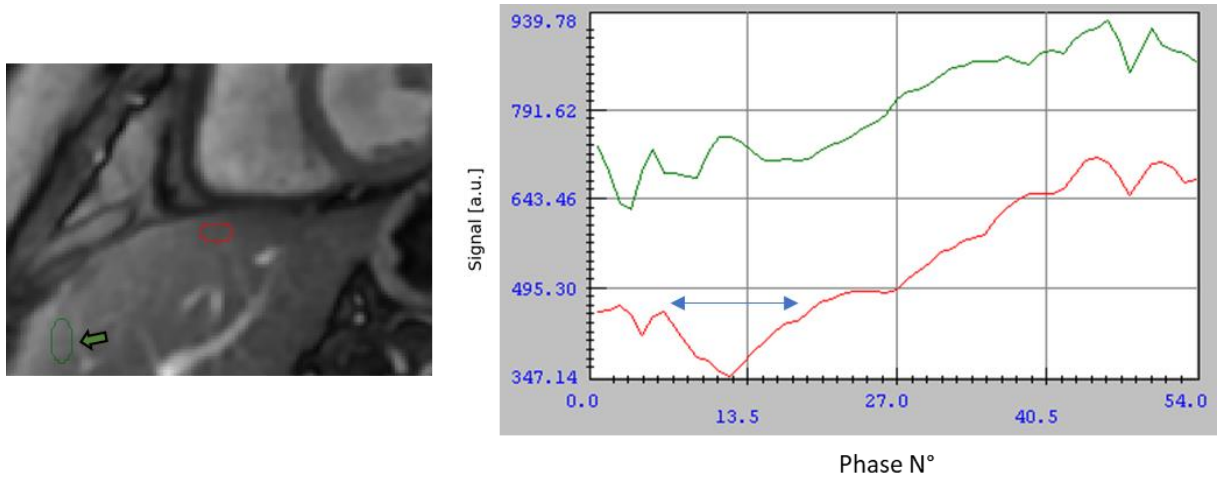


Figure 26 – Signaux de rehaussement issus de deux ROIs positionnées sur le foie. Les courbes à droite correspondent aux ROIs de même couleur. La ROI verte est magnifiée par une flèche verte. La zone correspondant au rehaussement négatif est indiquée par la double flèche bleue sur le graphique à droite.

Les signaux proches du RV présentent le même phénomène de décroissance du signal observé au niveau du myocarde. Les tissus plus éloignés sont moins affectés par l'arrivée du bolus dans les cavités cardiaques. Globalement le signal peut s'écrire :

$$S(t) = g([C]_t, \mu) \times \exp -\frac{t}{T2^*} \quad (1.2.20)$$

Avec g la partie dépendante du $T1$ de la transformation (par exemple 1.2.8 ou 1.2.15), μ les paramètres de la conversion de la concentration en signal ($T1$, FA, N , etc.). En supposant donc que seul le $T2^*$ est affecté par l'arrivée du bolus dans une cavité, on peut écrire :

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2_0^*} + r_s X([C]_V) \quad (1.2.21)$$

Avec $T2_0^*$ le $T2^*$ avant arrivée du bolus dans le ventricule, X une fonction inconnue liée au produit de contraste présent dans le ventricule ($[C]_V$) et r_s un facteur inconnu servant à homogénéiser les grandeurs en jeu. En introduisant 1.2.21 dans l'équation 1.2.20, nous obtenons pour des t présentant le phénomène étudié avant l'arrivée du bolus dans le tissu (notés t_s) :

$$S(t_s) = g([C]_{t_s}, \mu) \times \exp\left(-\frac{t_s}{T2_0^*}\right) \times \exp(-t_s r_s X([C]_V)) \quad (1.2.22)$$

Ou encore :

$$\exp(-t_s r_s X([C]_V)) = \frac{S(t_s)}{S_0} \quad (1.2.23)$$

Avec S_0 le signal du tissu en l'absence de CA et avant l'arrivée du bolus dans la cavité et $[C]_{t_s}=0$ mmol/L. Afin d'étudier le phénomène, nous avons observé la relation entre le rapport présenté dans l'équation 1.2.23 et les signaux de cavités. La Figure 27 présente le résultat obtenu pour des signaux à l'arrivée du bolus dans le LV et la fin de la partie décroissante du signal tissulaire.

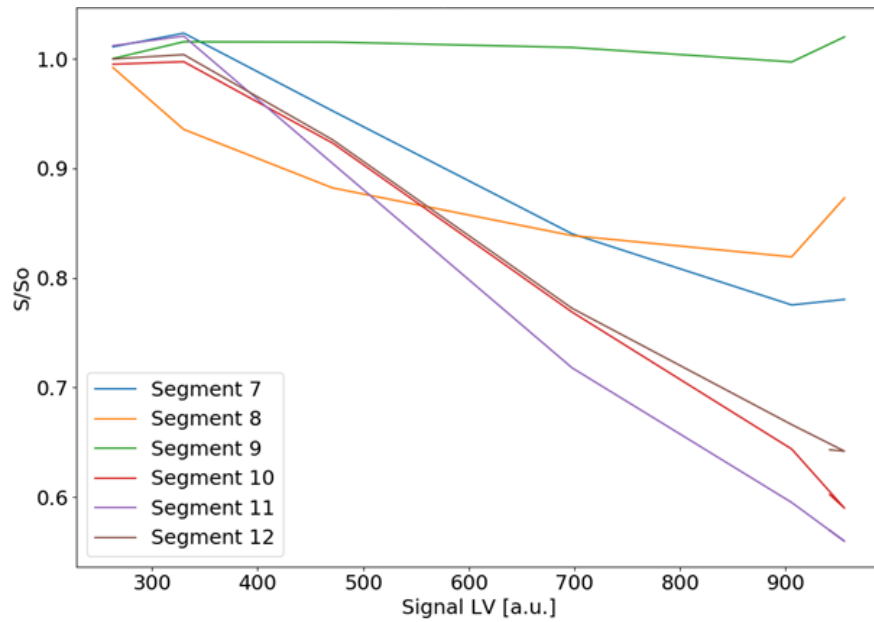


Figure 27 – Relation entre signaux tissulaires décroissants et le signal observé dans le LV. Les signaux sont obtenus en moyennant les valeurs des pixels constituant les ROIs de la représentation AHA. Ici seuls les segments de 7 à 12 sont représentés.

L'intérêt d'une représentation linéaire de la susceptibilité tissulaire au signal ventriculaire est la simplicité de correction du phénomène étudié. En effet, on obtient :

$$\begin{cases} S_{corrected}(t) = \frac{S(t)}{a_s S_V(t) + b_s} \\ \text{avec,} \\ \exp(-t r_s X([C]_V)) = a_s S_V(t) + b_s \end{cases} \quad (1.2.25)$$

Avec S_V le signal du ventricule étudié. Ainsi en estimant les paramètres de l'équation précédente à la fois pour le RV et LV et en utilisant leurs signaux, on peut corriger l'effet sur le signal tissulaire, y

compris après arrivée du bolus dans le tissu. Toutefois, concernant ce dernier point, trois hypothèses peuvent être faites :

- Le CA dans chacune des deux cavités cardiaques continue à produire les mêmes effets sur le signal du tissu que ce dernier soit perfusé ou non.
- Le $T2^*$ du tissu revient à son niveau d'origine (avant perturbation due au CA des ventricules) dès l'arrivée du bolus dans le tissu. Il le fait suivant une fonction non déterminée de paramètres inconnus.
- Le $T2^*$ tissulaire conserve le dernier $T2^*$ atteint juste avant de recevoir le bolus et l'effet du CA dans les ventricules s'annule.

La dernière hypothèse permet une correction simple du signal. Il suffit d'utiliser le dernier signal atteint $S_{0,end}$ avant arrivée du bolus dans le tissu :

$$S_{corrected}(t_{BA}) = \frac{S(t_{BA})}{S_{0,end}/S_0} \quad (1.2.26)$$

Avec t_{BA} les temps après arrivée du bolus dans le tissu. L'hypothèse nous paraît cependant peu probable. En effet, l'arrêt brutal de l'influence de l'agent de contraste présent dans les ventricules nous semble physiquement peu réaliste. L'hypothèse est donc rejetée ici.

La seconde hypothèse n'est pas étudiée ici. Comme suggéré plus haut, il s'agit d'estimer un retour à l'équilibre avant de proposer une quelconque correction. Le manque d'information sur ce retour à l'état d'avant l'arrivée du bolus dans les cavités cardiaques nous pousse à mettre en suspend cette hypothèse. Nous utiliserons donc pas la suite la première hypothèse : le CA présent dans les ventricules droit et gauche, a le même effet sur le signal tissulaire avant et après arrivée du bolus.

Afin de vérifier l'adéquation de la linéarité avec les données *in vivo*, nous avons évalué le coefficient de détermination R^2 (CoD) obtenu pour les segments myocardiques allant de 7 à 12 suivant la segmentation AHA. La population de test (constituée de 22 examens de 21 patients) et les paramètres des séquences d'acquisition sont présentés en annexe 1. La Figure 28 regroupe les résultats obtenus (à l'exception des cas présentant un délai entre l'arrivée du bolus dans le RV et son arrivée dans le LV de moins de trois phases).

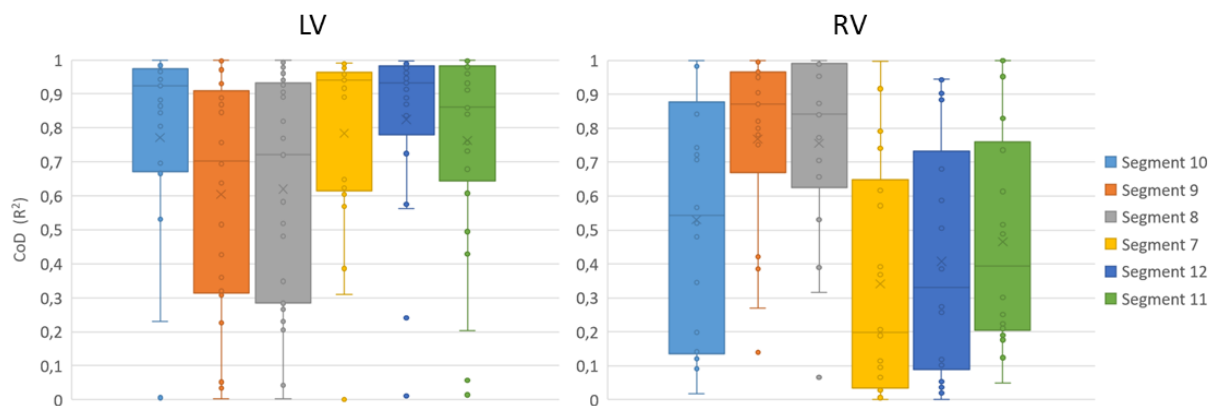


Figure 28 – Coefficient de détermination R^2 entre les signaux myocardiques des segments 7 à 12 et les signaux du LV et RV avant arrivée du bolus dans le myocarde. Les CoD pour le LV sont calculées après correction des signaux myocardique de l'effet du RV.

Les CoD_{LV} présentés pour le LV sont calculé après correction de l'effet du RV pour les signaux présentant un CoD_{RV} supérieur à 0.75 (non corrigé autrement). Des résultats, se dégage un effet important du RV sur les segments les plus proches, à savoir 8 et 9 (partie septale). La linéarité de l'effet

sur le reste des segments n'est pas observée. De plus, l'observation des signaux (par exemple en Figure 25) ne permet pas de conclure à un effet quelconque du RV sur les segments plus éloignés de ce dernier. Ce résultat appui à nouveau l'influence de la distance sur l'effet de susceptibilité induit par le passage du CA dans les cavités. Les signaux du reste des segments sont néanmoins soumis aux effets du passage du CA dans le LV. L'hypothèse de linéarité vis-à-vis du signal observé dans le LV est dans une majorité de cas raisonnable (médiane toujours supérieure à 0.85). Cependant, de nombreux cas ne permettent pas de conclure à cette hypothèse. Ceci suggère que la linéarité est une approximation valable que sous certaines conditions. Si les CoD_{LV} pour les segments 8 et 9 restent élevés (médiane supérieure à 0.7), ils le sont moins que pour le reste des segments, suggérant une influence majoritaire du RV.

Au vu des résultats nous proposons donc la correction suivante : 1) détecter l'arrivée du bolus dans le RV et le LV ; 2) détecter le minimum du signal tissulaire, considéré comme l'arrivée du bolus dans le tissu ; 3) appliquer une régression linéaire aux signaux avec au minimum trois points (trois phases séparant chaque arrivée de bolus dans une région d'intérêt) et présentant une décroissance ; 4) appliquer la correction aux signaux avec un CoD supérieur à 0.75 en commençant par l'effet du RV puis celui du LV. La recherche de minimum à l'étape 2 et l'estimation des paramètres par régression linéaire étant sensible au bruit, on calcule les paramètres de la correction sur des ROI homogènes. On utilise ici les segments AHA. Toutefois, on peut utiliser la segmentation en superpixels présentée au chapitre 3. L'étape 1 peut être réalisée manuellement ou en utilisant la méthode présentée dans la partie 3 de ce chapitre.

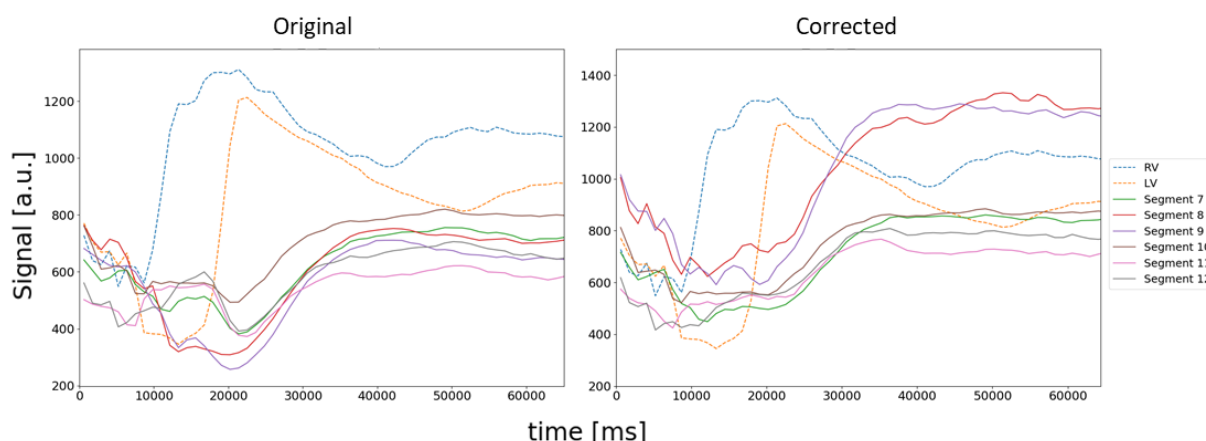


Figure 29 – Correction de la perte de signal à l'arrivée du bolus dans le RV et le LV. Les signaux acquis dans chacune des cavités cardiaques sont représentés en lignes discontinues. Les signaux tissulaires des segments 7 à 8 le sont en lignes continues. Le graphique de gauche représente les signaux acquis. Le graphique de droite représente les signaux corrigés.

La Figure 29 présente un exemple d'application de la correction proposée. Les temps d'arrivée du CA dans le RV et le LV ont été identifiés manuellement. L'examen utilisé correspond au sujet *Le-Je-Br* de la population de test. Son examen clinique fut jugé normal. On observe sur la figure une correction de la perte de signal sur l'ensemble des segments. Particulièrement, on note le double effet sur les segments 8 et 9 qui est aussi corrigé. Cependant, la correction entraîne un rehaussement du signal qui ne semblait pas présent avant correction pour ces deux segments en comparaison au reste des segments. Si une conversion en concentration des signaux corrigés basée sur la méthode directe décrite plus haut (1.2.d) permet de réobtenir pour les segments 8 et 9 des évolutions de signaux globalement similaires au reste des segments, elle souligne à nouveau la sensibilité de la conversion aux erreurs d'estimation des paramètres (voir la Figure 30). En effet, les courbes obtenues pour les segments 10 et 11 semblent peu probables. La courbe du segment 11 étant même irréaliste.

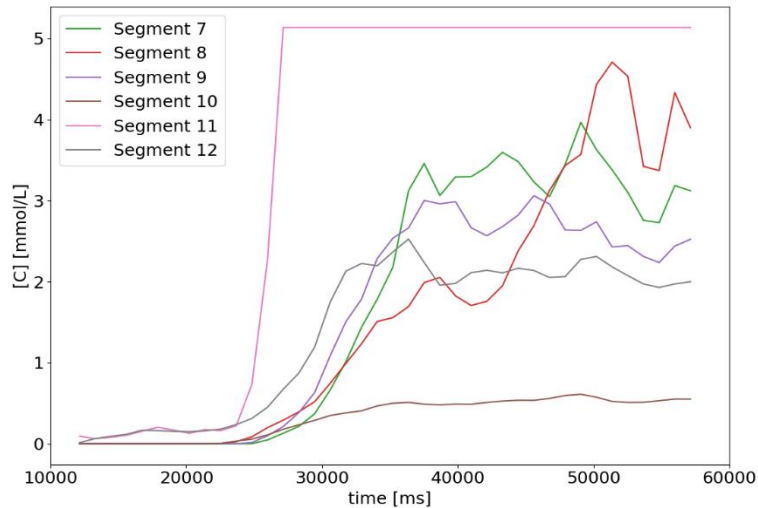


Figure 30 – Conversion en concentration des signaux corrigés présentés en Figure 29. La conversion est réalisée par la méthode directe décrite à la partie 1.2.d.

En conclusion, nous avons établi une relation entre décroissance du signal tissulaire et arrivée du bolus dans les cavités cardiaques. L'approximation linéaire de cette décroissance vis-à-vis du signal des ventricules est dans de nombreux cas valide. Une proposition de correction est étudiée ici. Elle permet une correction satisfaisante de l'effet de perte de signal. Cependant, en l'absence d'information sur le comportement réel du signal à l'arrivée du bolus dans le tissu, cette correction demeure une hypothèse. De plus, afin de l'appliquer, il nous faut estimer les paramètres de l'équation 1.2.25, ce qui suppose une résolution temporelle suffisante pour obtenir assez de points avant arrivée du bolus dans le tissu. Une solution est de l'introduire dans les modèles de déconvolution. Ce point sera traité au chapitre 3.

3. Détection de l'arrivée du bolus :

À la section précédente nous avons établi l'importance de la détection des temps d'arrivée du bolus. Il permet en effet d'utiliser la correction proposée en 1.2.e ainsi que d'estimer les paramètres de conversion en concentration proposée par l'équation 1.2.15 qui se fait en utilisant la ligne de base du signal. Il permet donc aussi de déduire la ligne de base du signal. Connaître le temps d'arrivée du bolus (ou en anglais *bolus arrival time* – BAT) est donc d'une grande importance dans l'étude des séquences de perfusion.

Cette section se veut un résumé d'un article en attente du retour des co-auteurs et qui est à soumettre dans les prochaines semaines au journal IEEE – Transactions on Medical Imaging. L'article complet est à retrouver en annexe 2.

a. Protocole d'acquisition :

Les examens de perfusion CMR réalisés à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, suivent le protocole suivant : l'examineur lance la séquence de perfusion puis demande au sujet de retenir sa respiration tout en débutant l'injection de produit de contraste ; enfin le sujet retient sa respiration aussi longtemps qu'il le peut et doit se remettre à respirer lentement à la fin de son apnée. Se faisant, les images de perfusion obtenues présentent un excellent recalage spatial durant le premier passage sur une 20^{aine} de seconde. Toutefois, la qualité du recalage (y compris après correction du mouvement) en dehors de la période d'apnée est souvent mauvaise, limitant l'estimation au niveau du voxel. De plus, les mouvements dus à l'arrêt de la respiration et à sa reprise sont tels qu'on observe de larges

régions présentant des mouvement inter-coupes. Le signal observé étant dépendant de l'aimantation précédent l'acquisition, l'entrée de coupe de zones disposant d'une excitation différente de celle des voxels de la coupe en cours produit une variation brutale du signal.

b. Évaluation du recalage :

La correction du mouvement utilisée est décrite dans *Kaushik et al, 2015* et est intégré dans certaines machines de GE Healthcare [58].

Afin de contraindre toute étude sur les examens de perfusion acquis en suivant le protocole préalablement décrit à se restreindre à la période d'apnée, nous avons mis en place une évaluation du recalage. Cette dernière est établie en comparant les masques des arrière-plans de chaque image. Les masques sont obtenus par seuillage d'Otsu de la distribution des intensités entre 0 (non inclus) et le 90^{ème} centiles [59]. L'évaluation est quantifiée en mesurant le non recouvrement des masques de deux images successives. La Figure 31 présente un exemple de cette évaluation.

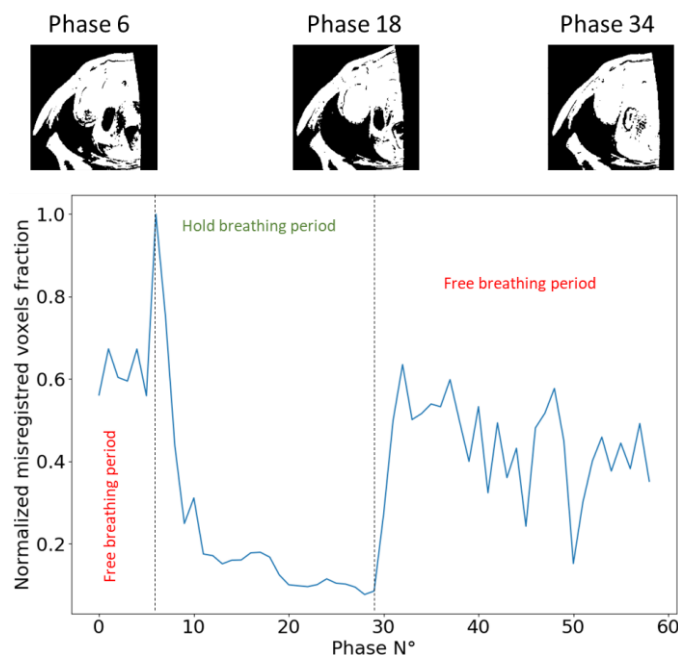


Figure 31 - Evaluation du recalage. Les inverses des masques d'arrière-plan d'images acquises durant les trois différentes périodes de respiration sont placés en haut du graphique. Le graphique présente le nombre de voxels étiquetés différemment entre deux images successives (normé par le maximum).

c. Distance de Wasserstein :

La distance de Wasserstein ou *Earth Mover's Distance* (EMD) est une distance très utilisée dans le domaine du transport optimal [60]. Elle permet de mesurer la distance entre deux histogrammes ou signatures en estimant le coût de transformation de l'un en l'autre. Elle a été utilisée avec succès pour la recherche dans des bases de données d'images similaires à une image source. Ici nous proposons de l'utiliser pour estimer des distances entre les différentes phases de l'examen de perfusion. L'arrivée du bolus dans le RV puis dans le LV produisant une modification d'histogrammes ou de signatures, l'EDM est amplifiée entre l'image précédent le BAT et celle au BAT. Toutefois, au vu des problèmes de recalage soulevés plus haut, l'EDM est aussi affecté par les entrées et sorties de coupe. La Figure 32 montre l'effet sur l'EDM d'un examen présentant un mauvais recalage en comparaison à un examen correctement recalé.

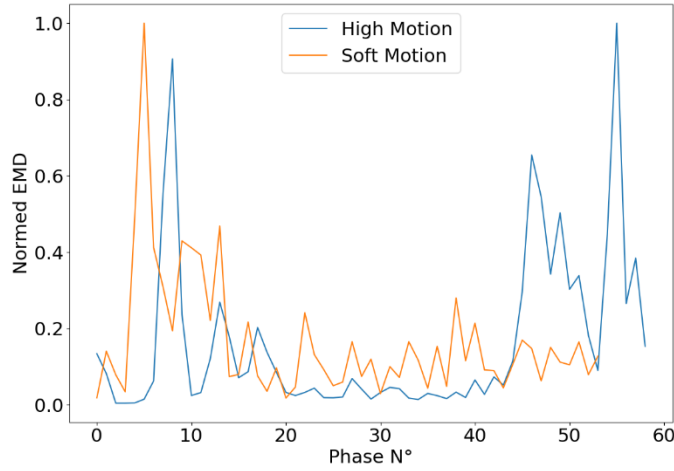


Figure 32 – EDM calculé d’une image à l’autre pour deux examens : l’un présentant un important mouvement à la reprise de la respiration en fin d’examen (courbe bleue) ; l’autre pour lequel le recalage a fourni un recouvrement correct entre les phases (courbe orange).

Afin d’éviter la confusion entre les pics dus à l’arrivée du bolus et ceux dus au mouvement, nous pondérons l’EDM par un facteur α_i :

$$\alpha_i = \frac{(std_{image} - std(p_x))}{std_{image}} \times \overline{I_{i+1}(p_x)} \quad (1.3.1)$$

Où pour chaque pic i nous identifions la région X_m présentant le plus haut niveau de rehaussement (par K-moyenne à deux classes) et constituée des voxels de coordonnées $\{p_x\}_{x \in X_m}$. std_{image} est l’écart-type des coordonnées de l’image. La partie gauche se veut une estimation de la répartition du rehaussement (sous l’hypothèse qu’un rehaussement dû à un problème de recalage conduit à une répartition plus homogène que celui dû à l’arrivée du bolus dans le RV). $\overline{I_{i+1}(p_x)}$ est l’intensité moyenne à la phase $i+1$ (sous l’hypothèse que le signal dû à l’arrivée du bolus est plus élevé que le signal dû à un mauvais recalage).

En utilisant la base d’examen in vivo présentée en annexe 1, nous avons comparé les BAT_{EDM} à ceux identifiés manuellement. Les résultats sont regroupés en Figure 33.

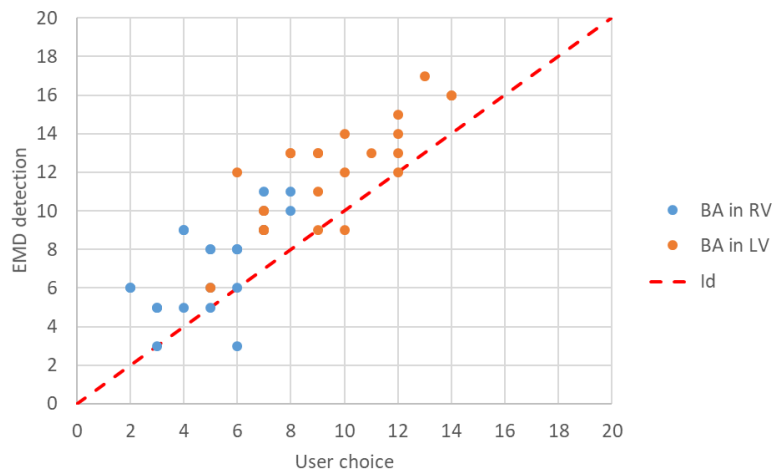


Figure 33 – Phase d’arrivée du bolus : détection par EMD comparée à la sélection manuelle. Les BAT du RV sont identifiés par les points bleus. Les BAT du LV sont identifiés par les points orange.

Les coefficients de corrélations sont évalués respectivement pour le RV et le LV à 0.65 et 0.80. Toutefois, on peut voir sur la Figure 33 une surestimation des BAT en utilisant le maximum de EDM

pondéré par les facteurs α_i . Le décalage est estimé en moyenne à 2.38 et 2.58 phases respectivement pour le RV et le LV. Une observation de la variation des signaux montre que le choix du pic maximal tend à choisir la phase présentant la plus forte variation du signal, donc non forcément la phase d'arrivée du bolus mais plutôt la phase lors du premier passage avec la plus forte pente de rehaussement.

d. Estimation de la ligne de base :

Au vu de la corrélation observée entre la détection de BAT par EMD et les temps sélectionnés manuellement, nous avons évalué l'estimation de la partie constante de signal (ligne de base) calculée par la médiane des signaux acquis avant BAT_{EMD} . La Figure 34 présente les résultats en termes de biais comparé au rehaussement (différence entre la ligne de base et le pic du signal).

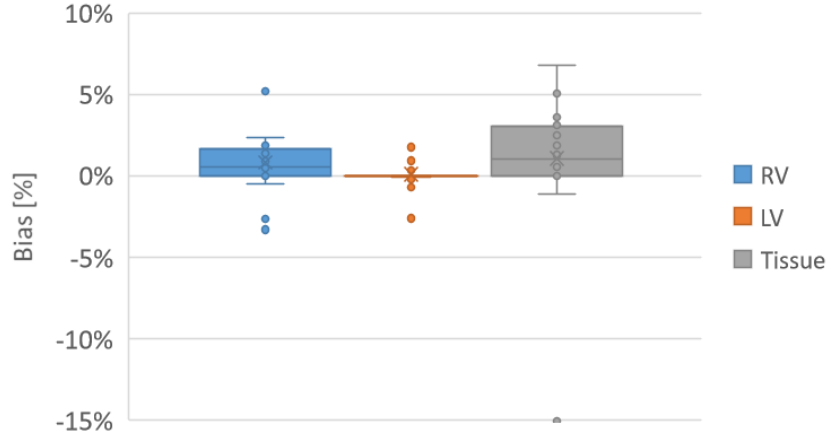


Figure 34 – Biais d'estimation de la partie constante du signal. Le biais est calculé comme le rapport entre la différence de l'estimé et de la valeur choisie par l'utilisateur et la différence de cette dernière avec la valeur du pic du signal.

L'estimation obtenue est inférieure à 3% pour une majorité de cas et ce pour l'ensemble des régions d'intérêt. L'erreur majorée dans le cas du tissu (ici le myocarde) est due à la non prise en compte de la baisse de signal décrite dans la deuxième partie de ce chapitre. En effet, la détection du BAT dans le tissu par EMD n'étant pas proposée, on utilise le BAT du LV pour estimer la ligne de base du tissu, ne prenant donc pas en compte les phases soumis à l'effet d'arrivée du bolus dans le LV.

e. Classification des structures d'intérêt en perfusion cardiaque :

En prenant en compte l'ordre d'arrivée du bolus dans l'image (RV puis LV et enfin tissu), nous proposons d'utiliser le BAT détecté par EMD pour identifier les trois structures. Un K-moyenne à deux classes est utilisé sur l'image de différence entre les phases à BAT_{EMD} et $BAT_{EMD}+1$. Parmi les régions non connectées obtenues, le choix est effectué en conservant la région avec le plus haut score :

$$s_{RV}(R_i) = \sqrt{\left(\frac{\#R_i}{\sum_{1 \leq j \leq N} \#R_j}\right)^2 + \text{normed}\left(I_{TBAT_{EMD}+1}^{RV}(R_i)\right)^2} \quad (1.3.2)$$

Avec $\#R_i$ le volume de la région R_i et $\text{normed}\left(I_{TBAT_{EMD}+1}^{RV}(R_i)\right)$ le signal moyen normé de la région R_i . La région finalement sélectionnée comme étant le RV est supprimée des images de perfusion acquises. Le LV est détecté en suivant la même procédure que précédemment. Le score à maximiser est :

$$s_{lv}(R_i) = d(C_{RV}, C_{R_i}) \times \sqrt{\left(\frac{\#R_i}{\sum_{1 \leq j \leq N} \#R_j}\right)^2 + \overline{\text{normed}\left(I_{TBA_{EMD+1}^{RV}}(R_i)\right)^2}} \quad (1.3.3)$$

Avec $d(C_{RV}, C_{R_i})$ la distance euclidienne entre les centres de masses des régions R_i et celle définie comme le RV. Enfin, un algorithme de model déformable est utilisé pour extraire la région myocardique [61]. De plus connaissant le RV et le LV, on peut déduire la séparation entre les segments 8 et 9 de la représentation AHA (valide aussi pour les segments 2 et 3). Ainsi à partir de la segmentation du myocarde, on retrouve la représentation AHA. Le résultat d'un exemple est fourni en Figure 35.

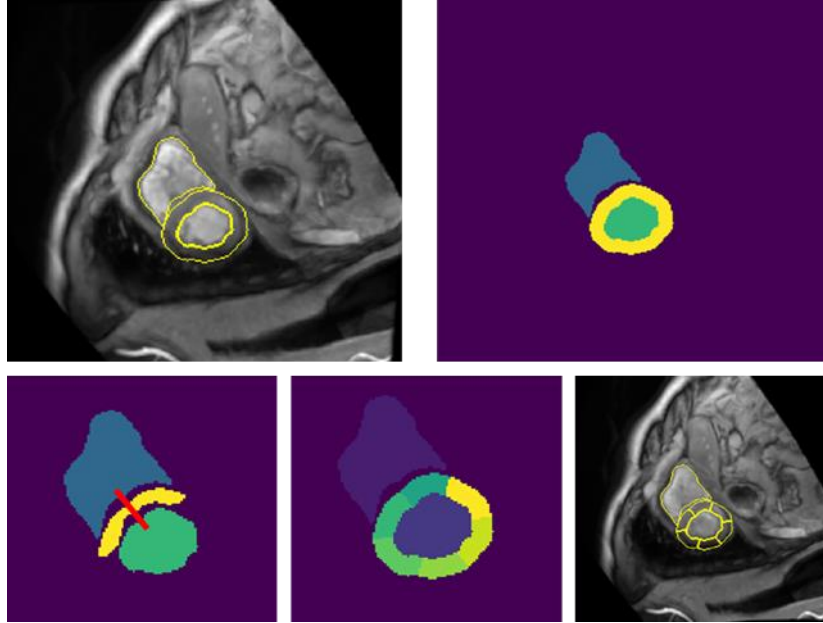


Figure 35 – Résultat de la segmentation des ventricules droit et gauche du myocarde en haut. A droite en haut, l'image des étiquettes. En bas de gauche à droite : l'estimation des segments de la partie septale du myocarde avec la ligne les séparant (ajoutée manuellement) ; l'images des étiquettes avec une segmentation AHA du myocarde ; image de la phase BAT_{EMD+1} pour le LV et superposition des contours des régions segmentées.

En testant notre approche sur la population de test décrite en annexe 1. Nous avons obtenu une segmentation complète (bonne récupération des bords) pour le RV et le LV dans 8 cas sur 22. Concernant les 14 autres cas, 11 cas présentent de des défauts de recalage important durant la première période de respiration libre. Ceci rend la détection du RV, faite par différence d'images, peu robuste. En effet, le protocole décrit plus haut conduit dans de nombreux cas à une arrivée du bolus dans le RV concomitante à la phase de stabilisation des mouvements du diaphragme suite à l'arrêt de la respiration. Ce point est d'ailleurs souligné par les résultats de segmentation du LV, puisque dans 16 cas sur 22, il est correctement détecté. 3 autres cas conduisent à des erreurs de segmentation pour des raisons autres. 2 cas présentent une variabilité du signal importante tout au long de l'examen, probablement due au défaut de pulse de saturation, couplé à une forte variabilité de la fréquence cardiaque. Et enfin un dernier cas présente un rehaussement global du signal (sur l'ensemble de l'image) à la phase d'arrivée du bolus dans le RV. L'origine de ce phénomène n'est pas claire. La EMD détecte correctement la phase. Cependant, la pondération sensée éliminer les variations globales pousse l'algorithme à ignorer la phase réelle d'arrivée du bolus dans le RV.

En conclusion, le transport optimal est introduit ici pour détecter les BAT dans les cavités cardiaques. Les corrélations obtenues entre BAT_{EMD} et ceux définis manuellement encouragent cette utilisation. Les BAT obtenus permettent une estimation correcte des lignes de bases des différentes régions d'intérêt que sont le RV, le LV et le myocarde. De plus, que ce soit pour la conversion en concentration ou la correction du signal, des méthodes présentées plus haut dans ce chapitre, le BAT s'avère indispensable. Enfin, en exploitant l'ordre d'arrivée du bolus dans l'image, nous avons proposé un algorithme de segmentation du RV, LV et du myocarde. Toutefois, les performances de l'algorithme sont profondément liées à la qualité du recalage. Le développement de nouvelles séquences, en 3D notamment, devrait à l'avenir considérablement les améliorer [62].

Chapitre 2 – Estimation du T1 et du volume extra-cellulaire en imagerie par résonance magnétique

Au chapitre précédent nous avons établie l'importance de la connaissance *a priori* du T1 et du T2 pour la quantification de la perfusion en IRM. Le T1 est aussi considéré comme un marqueur clé pour plusieurs pathologies. De plus il permet l'estimation du volume extracellulaire. Ce chapitre a pour objectif de présenter nos travaux sur l'amélioration de la quantification du T1 en imagerie cardiaque.

Nous y aborderons les séquences les plus utilisées pour échantillonner le rehaussement de la magnétisation longitudinale. Nous nous concentrerons par la suite sur l'étude de la séquence MOLLI. Nous présenterons ainsi les modélisations mises en place pour améliorer la précision et la reproductibilité de l'estimation du T1. Enfin, nous présenterons les résultats obtenus sur une population d'intérêt.

1. Imageries du T1 :

La quantification du T1 en IRM se fait en échantillonnant la courbe de récupération de la magnétisation longitudinale. L'approche consiste à préparer la magnétisation, c'est-à-dire la perturber (hors équilibre) et analyser le retour à l'équilibre.

a. Séquence de référence :

La séquence de référence pour la quantification du T1 est l'inversion-récupération d'écho de spin (IR-SE) [63]. Le principe est d'appliquer de manière répétée un pulse d'inversion suivie d'une lecture à l'aide d'un pulse d'écho de spin. La lecture se fait à un temps précis après inversion nommé temps d'inversion (TI). Le couple IR-SE est suivi d'un temps de pause permettant la récupération de la magnétisation longitudinale. Le couple et le temps de pause sont répétés pour un même TI un nombre de fois correspondant au nombre de lignes acquises dans l'espace k ($\#ky$). Enfin, la répétition $\#ky \times$ IR-SE est elle-même réalisée à de multiples reprises correspondant à différents TI (voir Figure 36).

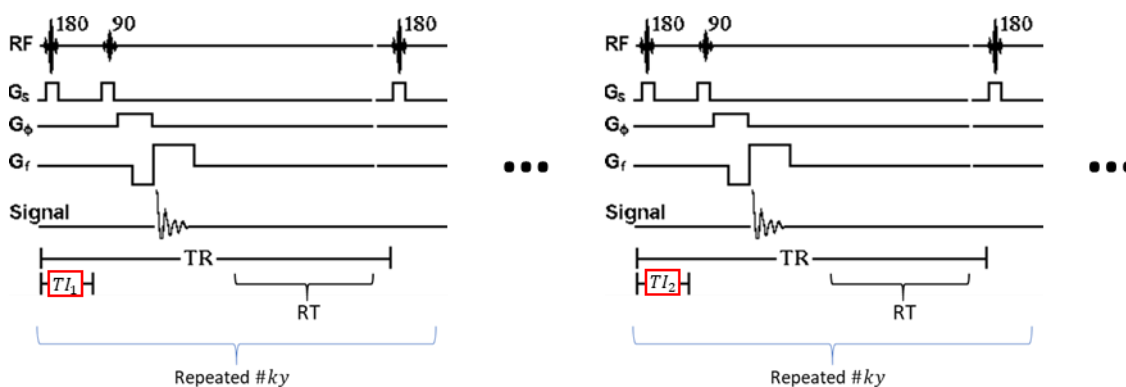


Figure 36 – Schéma de la séquence IR-SE. Pour chaque TI, on acquiert $\#ky$ lignes. A la suite de l'acquisition d'une ligne le système est laissé libre durant un temps de repos RT permettant la récupération. Une fois toutes les lignes acquises, on modifie le TI et on réalise une nouvelle acquisition de $\#ky$ lignes.

Le signal obtenu par l'échantillonnage de la courbe de récupération IR est modélisé par une équation exponentielle à deux ou trois paramètres :

$$S(TI) = A - B \exp\left(-\frac{TI}{T1}\right) \quad (2.1.1)$$

Ou :

$$S(TI) = A \left(1 - 2 \exp\left(-\frac{TI}{T1}\right)\right) \quad (2.1.2)$$

Une optimisation des moindres carrés basée sur une descente de gradient est employée pour estimer les différents paramètres dont le T1.

L'échantillonnage unique par IR est justifié par la perturbation de la courbe de récupération par le pulse de lecture. Si cette procédure permet de garantir en théorie une quantification précise du T1, elle conduit à des temps d'acquisitions trop long pour une utilisation en routine clinique. La prochaine section traite des solutions permettant de proposer des temps d'acquisition raisonnables au prix d'une approximation du T1.

b. Séquences cardiaques :

Les séquences mises jeu pour la quantification du T1 en imagerie du cœur se doivent de respecter deux critères principaux : avoir des pulses de lecture recalée sur l'ECG pour acquérir le cœur durant la même phase du cycle cardiaque ; proposer des temps d'examen courts pour limiter le mouvement de respiration (le patient retient sa respiration, ou la maintient à un faible niveau durant l'acquisition).

Les séquences de type Look-Locker répondent au deuxième point en proposant un échantillonnage multiple de la courbe de récupération ainsi qu'une approximation de la correction des effets de lecture engendrés [64]. Le T1* et l'équilibre observés sont en effet différent du vrai T1 et du A obtenus par IR-SE. La correction Look-Locker proposée par Deichmann et Haase en 1992 dans le cadre d'un échantillonnage utilisant des pulse d'écho de gradient permet de d'approximer le vrai T1 [65]:

$$\begin{aligned} S(TI) &= A - B \exp(-TI/T1^*) \\ T1 &= T1^* \left(\frac{B}{A} - 1\right) \end{aligned} \quad (2.1.3)$$

Les séquences utilisées en routine clinique se distinguent suivant la préparation de la magnétisation avant lecture : pulse de saturation ou pulse d'inversion ou encore une approche hybride.

Préparation par saturation-récupération :

Le pulse de saturation permet en théorie de détruire toute aimantation longitudinale et de déphaser entièrement l'aimantation transversale. L'effet est extrêmement intéressant car il produit une indépendance totale d'une période de récupération vis-à-vis des précédentes. Le couple saturation-récupération est noté SR. Une SR est appliquée à chaque cycle cardiaque avec une unique acquisition durant la récupération. La séquence est désignée par son acronyme anglais : SASHA pour SATuration-recovery single-SHOT Acquisition [66].

Toutefois, l'hypothèse d'une saturation parfaite n'est pas satisfaite en pratique. Et la dynamique réduite du signal, engendrée par une saturation conduit à une estimation peu robuste [13], [14].

Préparation par inversion-récupération :

La séquence utilisant un pulse d'inversion a été proposée par Messroghli et ses collaborateurs en 2004 sous le nom de MOLLI pour MODified Look-Locker Inversion-recovery [12]. Le principe est

d'appliquer une série de séquence Look-Locker (LL) successives, préparées par un pulse d'inversion et dont l'échantillonnage serait recalé sur l'ECG. Les échantillons sont par la suite regroupés suivant leur T1 (voir Figure 37). De plus un pas de décalage temporel est appliqué entre les LL permettant un échantillonnage plus fin de la récupération.

Figure 37 - Schéma de la séquence MOLLI : N séries de LL successifs, chacun contenant x_i échantillons acquis au même instant du cycle cardiaque. Entre deux LL, le temps d'acquisition du premier échantillon est incrémenté. Les signaux sont enfin ordonnés suivant leur T1. Illustration issue de [12].

Le nombre de LL et le nombre d'échantillons pour chaque LL étant choisi librement par l'utilisateur, une MOLLI est désignée par son schéma : $x_1(y)x_2(y) \dots x_i(y) \dots x_n(y)$. Où x_i est le nombre d'échantillons du $i^{\text{ème}}$ LL et y le temps de pause entre deux LL successives permettant une meilleure récupération de la magnétisation longitudinale.

L'échantillonnage en MOLLI se fait généralement à l'aide de pulses *Steady-State Free Precession* (SSFP). L'utilisation de la correction Look-Locker est donc discutable. Toutefois, les études réalisées semblent valider son utilisation [13], [67].

Les études sur la MOLLI démontrent une sous-estimation du T1, une dépendance à la fréquence cardiaque, au schéma d'acquisition et une sensibilité au T2* et au transfert de magnétisation. Toutefois l'estimation permise par la séquence reste plus robuste et reproductible que celle proposée par SASHA.

2. Optimisation de l'estimation du T1 en séquence MOLLI :

Cette section présente les principales limites et les solutions proposées dans la littérature pour l'estimation du T1 à l'aide de la séquence MOLLI, à savoir : un pulse d'inversion imparfait, une récupération incomplète de la magnétisation longitudinale avant inversion, l'effet de lecture et l'absence d'information sur la polarité du signal.

a. Pulse d'inversion imparfait :

Le pulse d'inversion supposé parfait permet d'estimer le niveau de la magnétisation longitudinale à l'équilibre à l'aide des paramètres A et B. En effet, en cas d'inversion théoriquement parfaite, le point de départ du signal vaut donc l'inverse de son niveau à l'équilibre, autrement dit $B - A$. La correction Look-Locker utilise justement cette dernière hypothèse pour corriger la valeur de T1*.

En pratique, les pulses d'inversion proposés par la plupart des constructeurs ne permettent pas une inversion complète de la magnétisation longitudinale. Les signaux de récupération obtenus conduisent donc à une sous-estimation du paramètre B comme illustré en Figure 38.

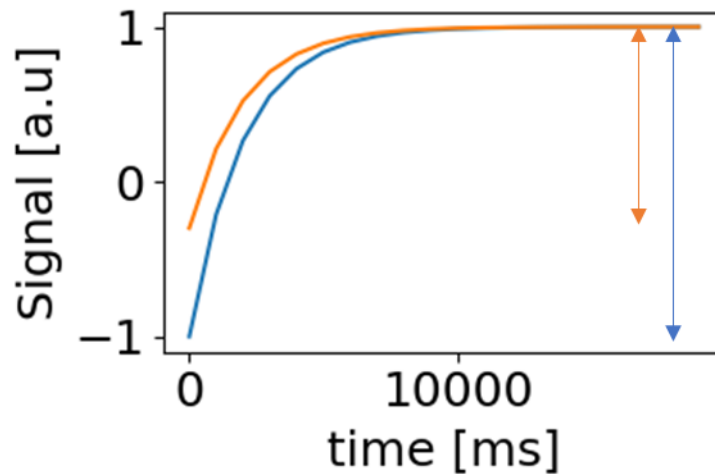


Figure 38 – Représentation d’une inversion imparfaite. La courbe bleue représente l’inversion théorique parfaite et la courbe orange une inversion d’efficacité $\gamma=0.3$. Les deux flèches représentent la dynamique de chacun des signaux (modélisés par le paramètre B). Les signaux sont simulés pour un $T1=2000\text{ms}$.

Plusieurs solutions ont été proposées dans la littérature pour résoudre ce dernier point, allant de l’optimisation du pulse d’inversion à l’acquisition d’une image avant inversion, permettant d’estimer l’équilibre réelle de la magnétisation longitudinale [18]. La qualité de l’inversion est modélisée par un facteur d’inversion noté δ (1 : inversion totale, 0 : pas d’inversion). Sa connaissance a priori permet d’adapter la correction Look-Locker et d’améliorer l’estimation du T1 :

$$T1 = T1^* \left(\frac{B}{A} - 1 \right) / \delta \quad (2.2.1)$$

b. Effet de lecture :

L’utilisation de séquence Look-Locker conduit à une perturbation de la récupération de l’aimantation. Dans le cadre d’une acquisition en écho de gradient, on peut montrer que sous un certain nombre d’hypothèses, la correction Look-Locker permet d’estimer correctement le T1 :

- Un angle de bascule faible : une dizaine de degrés
- Une inversion complète de la magnétisation
- Un pas d’échantillonnage constant

En MOLLI, la lecture est réalisée par des pulses SSFP. L’utilisation de la correction est une approximation admise par la communauté sans toutefois se baser sur une modélisation mathématique. De plus, même si les deux premières hypothèses peuvent être considérées comme raisonnables ou présenter des solutions dans le cas contraire (voir la section précédente), la dernière hypothèse concernant un échantillonnage constant du signal est rarement validée en pratique. L’échantillonnage en MOLLI étant recalé sur l’ECG du patient qui peut présenter de très grandes variations durant l’acquisition, sa périodicité est donc assujettie à la fréquence cardiaque. Plus cette dernière présente une forte variation moins le modèle paramétrique et sa correction seront valides.

Afin de résoudre la dépendance de la validité du modèle à la qualité de l’échantillonnage, une modélisation de l’effet de lecture est nécessaire. Toutefois, la modélisation de la variation du signal due à une SSFP est une question complexe [32]–[35]. Le modèle InSiL (pour *Instantaneous Signal Loss*) permet de s’affranchir de cette étape en représentant l’échantillonnage de la récupération comme une perte instantanée de signal d’une proportion fixe notée C [68]. La Figure 39 illustre le modèle.

Figure 39 – Représentation de la perte instantanée de signal induite par l'échantillonnage de la repousse en MOLLI (modèle InSiL). Pour permettre la comparaison, sont représentés les courbes de récupération théorique et celle affectée par l'impulsion SSFP. Le schéma est issu de [68].

En proposant une représentation du signal en séquence MOLLI en une suite d'inversions et de pertes instantanées et successives de signal, Shao et ses collaborateurs obtiennent des estimations du T1 plus correctes (de l'ordre de 1% d'erreur comparé au T1 obtenu par IR-SE) et surtout moins dépendantes de la fréquence cardiaque. Toutefois, le rajout du paramètre supplémentaire C rend l'optimisation du problème instable car l'unicité de la solution n'est pas garantie. L'approche nécessite donc des informations *a priori* tel que le facteur d'inversion, obtenu soit par une acquisition supplémentaire soit par une estimation moyenne sur une population.

c. La polarité du signal en MOLLI :

Les images MOLLI sont des images d'amplitude. La plupart des constructeurs ne proposent pas d'information de phase. Ainsi la polarité du signal n'est pas connue. On observe donc la valeur absolue de la courbe de récupération. Utiliser l'équation à 3 paramètres n'est donc pas possible directement. Plusieurs solutions ont été proposées : l'acquisition d'images de phase, la régression utilisant la valeur absolue de l'équation à 3 paramètres et enfin une régression non linéaire itérative testant l'ensemble possible des polarités du signal.

La régression non linéaire utilisant l'équation $|A - B \exp(-TI/T1^*)|$ souffre d'une faible robustesse et d'une plus faible précision comparé à l'approche proposée par Messroghli et al, 2007 (illustrée en Figure 40) [67], [69], [70].

Figure 40 – Restauration de la polarité du signal par évaluation itérative sur plusieurs possibilités de l'ensemble de solution. La polarité est restaurée suivant le meilleur score de l'ensemble des régressions appliquées. Illustration issue de [70].

L'acquisition de la phase et la reconstruction de la polarité du signal ont été présentés sous le nom de PSIR pour *phase sensitive inversion recovery* dans les travaux de Xue et ses collaborateurs [69]. Néanmoins, à l'heure actuelle l'acquisition de la phase en MOLLI n'est pas proposée en routine clinique par GE Healthcare. L'approche de référence choisit par la suite est donc la même que celle décrite dans l'article introduisant la MOLLI [12].

Nous avons exploré une approche introduisant un changement de variable temporelle dans l'équation 2.1.1 : $\tau = \exp -t/T1$ (voir Figure 41). Ceci a pour effet de linéariser l'équation vis-à-vis de A et B.

$$S(t) = A - B \times \tau \quad (2.2.2)$$

En supposant le bruit gaussien, on peut estimer A et B par calcul direct (non itératif) à partir de S et τ en utilisant la solution de la régression linéaire :

$$\begin{cases} B = -\frac{\text{cov}(S, \tau)}{\text{var}(\tau)} \\ A = \bar{S} + B \times \bar{\tau} \end{cases} \quad (2.2.3)$$

Où cov désigne la covariance et var la variance, et $\bar{S}$ et $\bar{\tau}$ sont les moyennes des variables S et τ . L'approche proposée consiste donc à effectuer une régression non-linéaire à un paramètre ($T1^*$).

L'hypothèse faite est que la réduction de la dimensionnalité du problème accélérera le traitement et donc permettra la quantification pixelique en des temps raisonnables. En effet, l'approche de référence conduit à des calculs de cartes de l'ordre de 15 minutes.

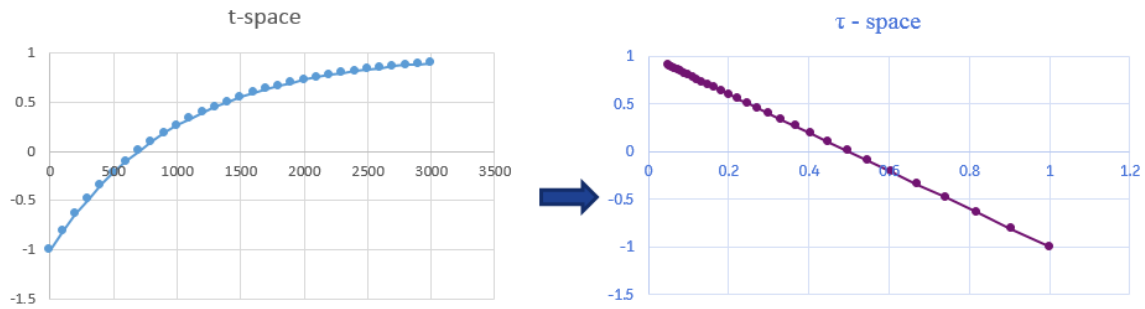


Figure 41 – Changement de variable temporelle. Représentation d'un même signal dans les deux espaces.

Afin de tester la proposition nous avons utilisé des signaux simulés des signaux de MOLLI 5(3)3(3)3 sans effet de lecture et avec $\delta=1$ (inversion récupération théorique parfaite) pour différentes valeurs de T1 (100 signaux par T1). Un bruit gaussien d'un SNR de 28.5dB a été ajouté aux signaux. L'estimation des paramètres pour les deux modèles a été réalisée en utilisant l'implémentation de l'algorithme de Levenberg-Marquardt proposée par la fonction *leasqr* d'Octave 4.0.1 [71], [72]. L'erreur relative d'estimation du T1 ainsi que l'erreur quadratique sont présentées en Figure 42.

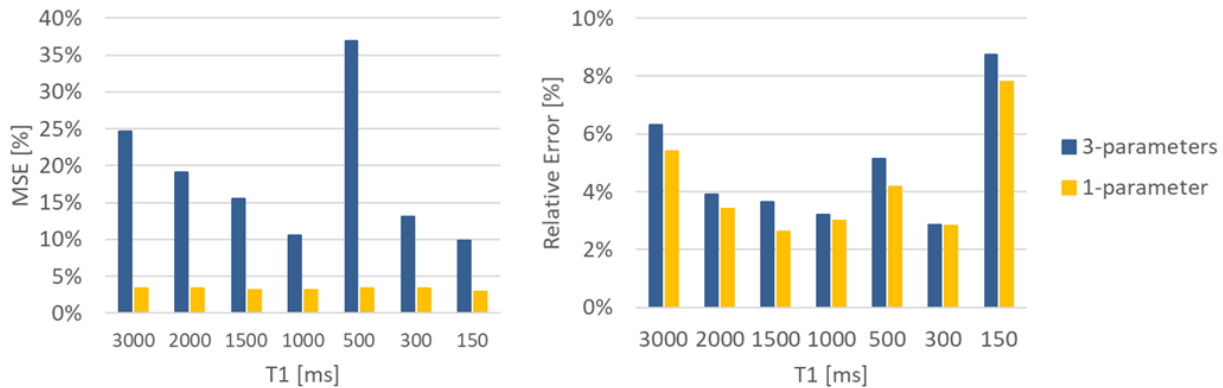


Figure 42 - Résultat du modèle à un paramètre de quantification du T1 en comparaison au modèle classique à 3 paramètres. Le graphique de gauche présente les résultats en termes d'erreur quadratique moyenne ; le graphique de droite en termes d'erreur relative.

On observe pour le modèle à un paramètre une meilleure estimation du T1 et une erreur d'ajustement de courbe plus faible pour l'ensemble des T1 testés en comparaison au modèle de référence. De plus l'évaluation du temps de traitement indiquait un temps de traitement moyen de 0.3s par estimation pour le modèle de référence et 0.003s par estimation pour le modèle à un paramètre.

En conclusion, le modèle à un paramètre proposé permet un gain de temps considérable par rapport au modèle classique tout en conduisant à des estimations plus précises du T1. La raison invoquée est l'utilisation de la solution optimale du problème de moindres carrés linéaire dans le cas d'un bruit gaussien. Toutefois, par la suite nous utiliserons le modèle de référence car nos tests en Python (fonction *least_square* de *scipy*) n'ont pas montré de gain pour la méthode à un paramètre (un temps d'exécution moyen de 0.03s pour les deux approches). De plus, les tests effectués en simulant un bruit ricien ont montré une plus grande précision de l'approche classique. Cependant, au vu de résultats publiés dans la littérature, la réduction du nombre de paramètres conduit à une accélération

du temps de traitement [73]. La faible influence du nombre de paramètres constatée en Python est mise sur le compte d'une implémentation particulière non identifiée.

d. La récupération incomplète de la magnétisation longitudinale :

La quantification du T1 par régression non linéaire basée sur l'équation à 3 paramètres fait l'hypothèse d'une récupération totale de la magnétisation longitudinale avant chaque nouveau LL et pulse d'inversion. Toutefois, la récupération étant liée au T1, cette hypothèse n'est pas valide pour les T1 longs (au regard de la durée d'un LL), d'autant plus que l'utilisation de l'IRM 3T produit des T1 plus longs que ceux obtenus par IRM 1.5T utilisés pour la MOLLI originale. La récupération incomplète conduit à obtenir des signaux différents pour chaque LL (voir Figure 43). Leur regroupement final suivant leur TI en vue d'une estimation par régression non-linéaire est donc à éviter car produisant des erreurs d'estimation du triplet $(A, B, T1^*)$ et donc des erreurs d'estimation du T1 [74].

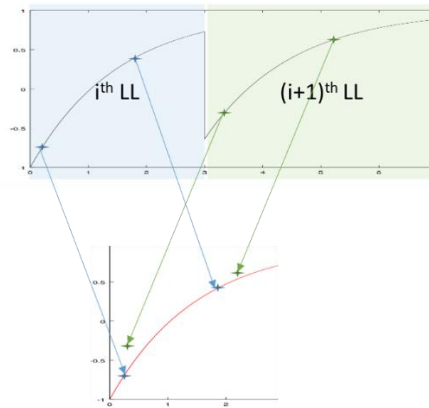


Figure 43 – Schéma représentant l'effet d'une récupération incomplète de l'aimantation longitudinale avant l'inversion du LL suivant pour la séquence MOLLI. On observe sur le graphique du bas que les points affectés surestiment la bonne valeur d'aimantation (courbe rouge).

Le manipulateur est donc encouragé à estimer le temps nécessaire à la récupération complète de la magnétisation et à adapter le schéma de MOLLI mis en œuvre au vu d'estimer une valeur maximale de T1 (au-delà de laquelle l'hypothèse de récupération totale est jugée invalide). Le consensus est de supposer une récupération totale pour un examen dont la durée est au moins supérieure à $5T1$ (en supposant une inversion totale, cette limite correspond à plus de 98% de la valeur du signal à l'équilibre). La durée d'un LL est liée à la fréquence cardiaque, au nombre d'échantillons acquis et à la durée du temps de pause. Une première approche consiste à sommer le tout pour évaluer sa durée. Toutefois, l'effet de lecture agit comme un retardateur. Il est donc conseillé de choisir une limite supérieure ($6T1$ ou plus). Enfin, la dépendance de l'adaptation du schéma à la fréquence cardiaque rend le processus peut robuste car cette dernière peut évoluer au cours de l'examen.

Au vu de ces limites, des approches adaptées au phénomène de récupération incomplète ont été proposées. à notre connaissance il en existe deux : La *Shortned* MOLLI (ShMOLLI) et le *inversion group fitting* (IG-fit) [74], [75].

ShMOLLI :

La ShMOLLI se propose de rependre à une double problématique : la limitation de la durée d'examen afin de soulager les patients qui ne peuvent retenir longtemps leur respiration et la

correction de l'effet de récupération incomplète de la magnétisation engendré [74]. Pour limiter le temps d'examen, un schéma raccourci et fixe est utilisé : 5(1)1(1)1. Les signaux des différents LL sont observés séparément et leur regroupement au vu de l'estimation par régression non-linéaire est tributaire de la récupération totale de la magnétisation. Ainsi les auteurs proposent un algorithme d'évaluation de la récupération de l'aimantation longitudinale (non décrit ici) permettant de ne regrouper que les signaux issus de LL non affectés par la récupération partielle de la magnétisation : les T1 longs auront tendance à ne faire intervenir que le 1^{er} LL, tandis que le deuxième et le troisième LL seront sollicités pour des T1 plus courts.

La ShMOLLI permet d'obtenir des estimations du T1 plus précises en termes d'erreur et moins sensibles à la fréquence cardiaque. Ce dernier point est dû à l'utilisation principalement du premier LL. Les deux autres ne contribuent que par un point chacun. Ainsi et étant donné que les variations de fréquences cardiaques sont moins susceptibles d'apparaître sur un seul LL, l'échantillonnage de la courbe de récupération a une plus grande probabilité d'être homogène. La correction Look-Locker (équations 2.1.3 et 2.14) est donc plus adaptée.

Toutefois la ShMOLLI souffre d'une robustesse plus faible que l'estimation classique. En effet, la réduction du nombre d'échantillons de la courbe de récupération rend la résolution du problème plus sensible au bruit.

IG Fit :

Sussman et ses collaborateurs ont proposés une approche permettant de conserver l'idée sous-jacente de la ShMOLLI, à savoir le processus de régression multi-LL mais non conditionné à la récupération totale de la magnétisation avant une nouvelle inversion, tout en autorisant l'utilisation libre du schéma d'acquisition [75].

En démontrant que l'effet d'une lecture par SSFP peut être décrit par une suite arithmético-géométrique matricielle et utilisant sa forme à l'équilibre, ils montrent que l'équilibre atteint par les signaux des différents LL est le même et qu'il est indépendant du niveau initial du signal après inversion [76]. En supposant un T1* identique pour tous les LL, le seul paramètre modifié par une récupération incomplète est le paramètre B (la dynamique du signal).

La procédure proposée est donc d'estimer un B différent pour chaque LL et un couple unique (A, T1*) pour l'ensemble des signaux des différents LL mais en ne faisant intervenir la correction Look-Locker qu'avec le paramètre B du LL considéré comme non affecté par la récupération partielle de la magnétisation (en règle générale, il s'agira du premier LL).

Les résultats obtenus démontrent une plus grande reproductibilité des estimations de T1 obtenues par IG-fit en comparaison à la méthode classique. Ils démontrent une indépendance de l'IG-fit au schéma de MOLLI, et plus particulièrement au temps de pause. Ce dernier point étant crucial puisqu'il permet de proposer des schémas de MOLLI sans temps de pause. Le gain de temps d'examen réalisé sans diminution du nombre d'échantillons est d'un intérêt majeur pour la quantification du T1.

En termes d'erreur vis-à-vis de l'IR, les auteurs n'ont pas apporté la preuve d'une amélioration de l'estimation du T1. Et certains de leurs résultats laissent même penser l'inverse. De plus, les auteurs soulignent une perte de robustesse en comparaison à la méthode classique. En effet, la méthode classique consiste à estimer 3 paramètres en comparaison au 2+N paramètre de l'IG-Fit, où N est le nombre de LL.

3. Recalage temporel en MOLLI :

Cette section traite des modèles qu'on propose pour corriger l'effet de récupération partielle de l'aimantation longitudinale en MOLLI.

a. Gestion de la récupération partielle de l'aimantation longitudinale :

Cette partie est un résumé d'un article soumis en mars 2019 à *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* (MAGMA). L'article complet est à retrouver en annexe 2.

Comme souligné précédemment, l'impulsion d'inversion d'un nouveau LL peut affecter les signaux de T1 longs si le temps de pause entre deux LL successifs n'est pas suffisant. Nous modélisons cet effet comme un décalage temporel du signal du LL suivant l'impulsion qui s'écrit donc :

$$S_i(t) = A - B \times \exp\left(-\frac{t + \tau_i}{T1^*}\right) \quad (2.3.1)$$

Où τ_i représente le décalage temporel du i^{ieme} LL. La méthode proposée consiste à estimer $(A, B, T1^*)$ sur les premiers LL pour lesquels τ est estimé nul. Pour se faire, une première régression utilisant la méthode conventionnelle notée CF pour *conventional fitting*, est appliquée à l'ensemble du signal. Le T1 obtenu nous permet de vérifier si la durée d'un LL est supérieure à $5 \times T1$. Si ce n'est pas le cas, le LL_i suivant est considéré comme affecté par la repousse partielle de l'aimantation. Ainsi en supposant que les paramètres A et $T1^*$ sont identiques à ceux des $i-1$ LL précédents, le décalage est calculé en évaluant B_i et en remarquant que :

$$B_i = B \times \exp\left(-\frac{\tau_i}{T1^*}\right) \quad (2.3.2)$$

Les décalages du reste des LL calculés, une correction de $-\tau_i$ est appliquée aux instants d'échantillonnage de tous les points les constituant. Ainsi, le signal obtenu est recalé temporellement. Une régression finale est appliquée sur ce dernier pour estimer les paramètres $(A, B, T1^*)$ de la méthode proposée. Elle est nommée CFR pour *conventional fitting with temporal registration*. La Figure 44 présente une illustration de CFR.

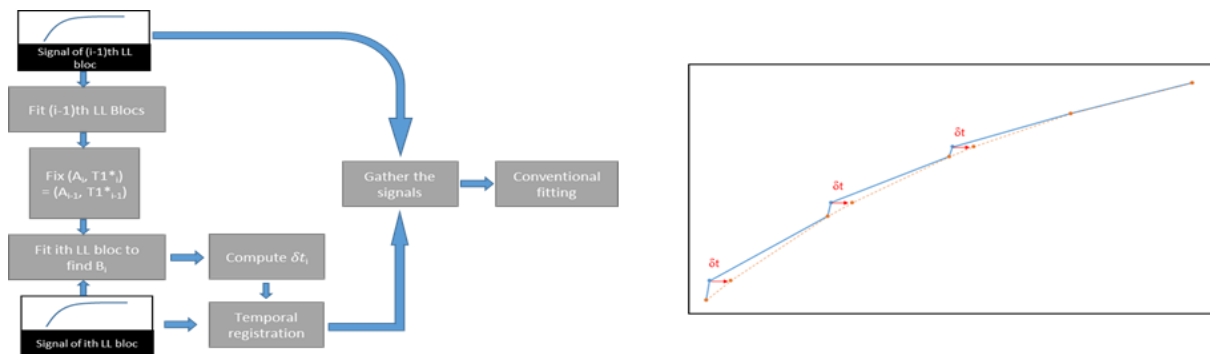


Figure 44 – Présentation du CFR. A gauche les étapes de correction de la récupération incomplète de l'aimantation longitudinale. A droite, le schéma d'un signal présentant des variations dues à une repousse partielle de l'aimantation (bleu) et de la correction par CFR (orange).

Afin d'évaluer la méthode proposée nous l'avons testé sur des simulations, des fantômes et des volontaires. La description des trois approches est présentée dans l'article. Le Tableau 2 regroupe les tests effectués sur les fantômes et les volontaires.

Phantom	Scheme	Rest period (s)	Flip angle (°)	Heart rate (bpm)	Number of experiments
	533	3	35	40	11
	533	0	35	60	11
	533	3	35	60	11
	533	3	35	100	11
	533	3	35	120	11
	432	1	35	60	11
In Vivo	Volunteers	Gender	Age	State	MOLLI sequence
	1	Male	36	Rest & exercise	5(3)3(3)3, 5(0)3(0)3, 5(5)5(5)5, 5(0)5(0)5
	2	Female	30	Rest & exercise	
	3	Female	28	Rest	
	4	Female	25	Rest	
	5	Male	32	Rest	

Tableau 2 – Liste des expériences réalisées sur les fantômes et les volontaires. Pour les volontaires, chaque expérience a été répétée deux fois.

Les résultats des expériences sur fantômes sont regroupés en Figure 45. On y observe une erreur moyenne d'estimation du T1 (relative au T1 IR) sur l'ensemble des expériences plus importante pour le CF en comparaison au CFR ($P < 0.01$). La suppression du temps de pause conduit à une variation plus marquée pour les T1 estimés par CF en comparaison à ceux estimés par CFR. De plus les erreurs des estimations de T1 par CFR pour les MOLLI à temps de pause nul sont comparables à celles obtenues par CF pour des MOLLI à temps de pause valant 3 RR.

L'ajout de nouveau paramètre à estimer conduit à une légère perte de robustesse pour CFR en comparaison à CF. Toutefois, le coefficient de variation (noté CV sur la figure) des estimations sur l'ensemble des expériences est plus faible pour CFR.

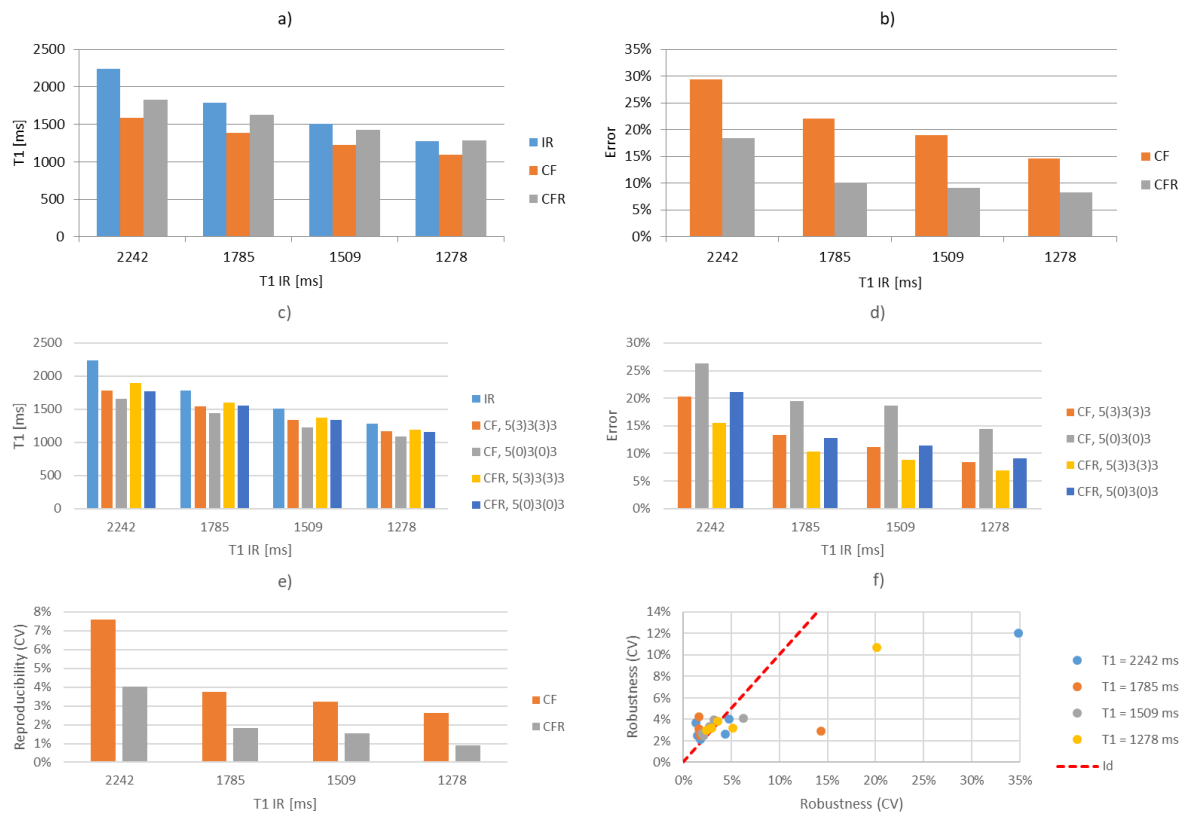


Figure 45 – Résultats des expériences sur les fantômes. a) T1 moyens obtenus par CF et CFR sur l'ensemble des expériences. b) les erreurs moyennes en comparaison au T1 IR sur l'ensemble des expériences. c) et d) T1 moyens et erreurs correspondantes pour des schémas de MOLLI 533 avec 3s et 0s de temps de pause. e) reproductibilités (CV) des estimations de T1 sur l'ensemble des expériences. f) Robustesses (CV) moyennes des estimations de T1.

Les résultats in vivo regroupés en Figure 46, confirment les observations faites pour les simulations (voir l'article en annexe) et les fantômes. La suppression du temps de pause conduit à une variation plus faible pour le T1 estimé par CFR en comparaison à celui obtenu par CF. La robustesse est légèrement plus élevée pour les estimations réalisées par CF comparé à CFR (un écart de CV maximal inférieur à 1.5%). Enfin, la reproductibilité est plus élevée (CV plus faible) en utilisant CFR qu'en appliquant CF. Les résultats sont consistants pour l'ensemble des volontaires.

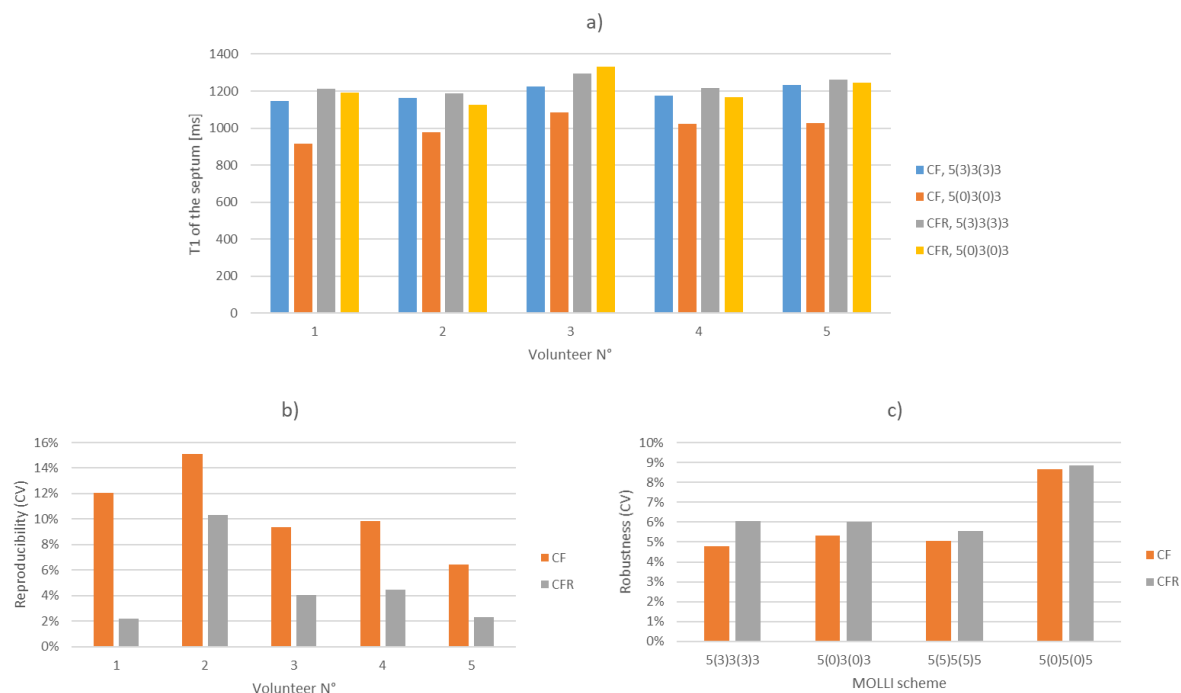


Figure 46 – Résultats des expériences en in vivo. a) effet de la suppression du temps de pause pour un schéma de MOLLI 533 sur les T1 dérivés de CF et CFR. b) Reproductibilités (en CV) des T1 obtenus par CF et CFR pour tous les volontaires. c) Robustesse (en CV) des estimations de CF et CFR pour l'ensemble des volontaires.

Les résultats précédents en termes de reproductibilité des estimations de T1 obtenues par CFR en comparaison à ceux obtenus par CF sont accentués par la comparaison visuelle des cartes de T1 obtenues (en Figure 47). On observe sur la ligne correspondant à la méthode CF plus de variations et plus d'erreurs de convergence que pour celle correspondant à la méthode CFR.

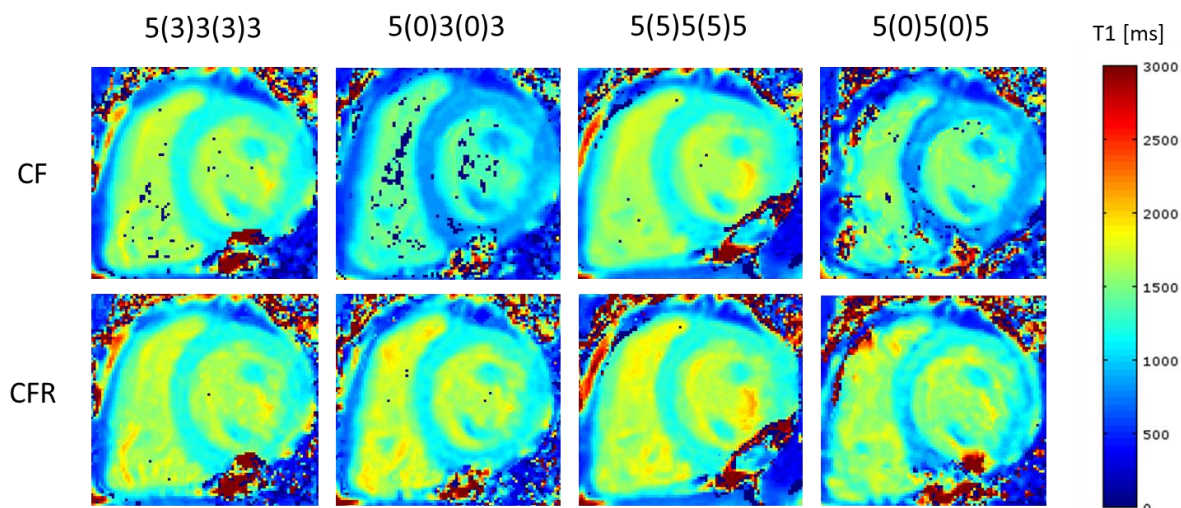


Figure 47 – Cartes de T1 obtenues par différents schémas de MOLLI appliquées au volontaire N°1. Les colonnes séparent les schémas de MOLLI. Les lignes séparent les méthodes de quantification (CF vs. CFR). Les voxels conduisant à des erreurs de convergences sont mis à zéro.

La méthode proposée est à situer dans la continuité de la ShMOLLI et de l'IG-fit, reprenant du premier l'utilisation des LL non affectés par la récupération partielle de l'aimantation pour estimer le T1 et du deuxième le renforcement de l'estimation de A et T1* en utilisant le reste des LL. La méthode

pourrait à l'avenir être complétée par d'autres modélisation telle que l'InSiL proposée par *Shao et al, 2016* [68].

En conclusion, le recalage temporel en MOLLI a démontré une plus grande précision des résultats et une reproductibilité plus importante que l'approche conventionnelle de régression à 3 paramètres. L'approche permet de réduire la dépendance de l'estimation du T1 aux paramètres d'acquisition, notamment au temps de pause, autorisant un gain de temps non négligeable.

b. Optimisation du recalage temporel en MOLLI :

Cette partie se veut un résumé d'un article prévu pour une soumission à Magnetic Resonance in Medecine (MRM) au mois de mai 2019. L'article est en attente des dernières corrections des co-auteurs. Il est à retrouver en annexe 2.

La méthode CFR présentée précédemment peut être vue comme une interprétation temporelle de l'IG fit (elle a été toutefois mise en place indépendamment). En effet, ce dernier propose d'estimer des B_i pour chaque LL_i , B_i que nous écrivons comme un B unique pour l'ensemble des LL pondéré par un facteur lié au décalage temporel (équation 2.3.2), la différence résidant aussi dans la méthode de correction et l'évaluation de sa nécessité (durée d'un LL comparée à $5 \times T1$) permettant une utilisation de CF pour les faibles T1. L'instabilité de l'IG fit pour les faibles T1 a été rapportée plusieurs fois dans la littérature [77], [78].

Nous proposons ici d'utiliser le formalisme temporel de CFR dans la régression proposée par l'IG fit et d'utiliser une approche adaptative permettant d'appliquer CF pour les T1 courts. La résolution du problème se fait en minimisant l'équation suivante :

$$[T1^*, A, B, \{\tau_i\}_{2 \leq i \leq N_{LL}}] = \underset{\substack{T1^* \in \mathbb{R}^+, A \in \mathbb{R}^+, B \in \mathbb{R}^+, \\ \{\tau_i\}_{2 \leq i \leq N_{LL}} \in \mathbb{R}^{N_{LL}-1}}}{\text{argmin}} \left\{ \sum_{i=1}^{N_{LL}} \sum_{j=1}^{M_i} (S_i(TI_{i,j}) - S_{obs,i}(TI_{i,j}))^2 \right\} \quad (2.3.3)$$

Et $\tau_1=0$.

En dérivant la forme analytique du signal obtenu par le modèle InSiL (voir la prochaine sous-partie), on choisit comme test de récupération complète de l'aimantation entre deux LL successifs, de vérifier si le temps de pause T_p est supérieur à :

$$T_p \geq -T1 \times \left[\ln(2) - 7 - \ln \left(k(1-C) \frac{1 - E_{RR}}{1 - (1-C) E_{RR}} \right) \right] \quad (2.3.4)$$

Où k est le ratio entre le dernier signal acquis et le signal à l'équilibre pour le plus court LL à l'exception du dernier LL qui ne compte pas puisque, repousse complète ou pas, plus aucun signal n'est acquis par la suite. C est le taux de perte instantanée du signal modélisé par InSiL. Il est fixé à 25% (le maximum estimé dans *Shao et al, 2016*). Et $E_{RR} = \exp(-T_{RR}/T1)$ pour T_{RR} la durée d'un intervalle RR.

Nous avons observé durant nos expérimentations des effets de récupération partielle de l'aimantation qui rentrent en contradiction avec la modélisation conventionnelle de l'imperfection du pulse d'inversion par un facteur d'inversion constant pour un couple (T1, T2), explicité à 1.1.c : $M_{inv}^+(i) = -\delta \times M_{inv}^-(i)$, avec $\delta \in [0,1]$. Avec ce modèle, les signaux des LL suivant une inversion avant l'atteinte de l'équilibre sont supérieurs aux signaux obtenus après inversion de l'aimantation à l'équilibre. Or à de nombreuses reprises, il a été observé un comportement inverse (voir Figure 48). En

conservant le modèle d'inversion, ceci ne peut être expliqué que par un $\delta > 1$. Autrement dit, par de l'apport de protons entre deux LL. Si *in vivo* la chose pourrait s'avérer possible, le phénomène relevé ici est observé aussi bien *in vivo* que pour les fantômes. Un $\delta > 1$ reviendrait à supposer une création de proton. La chose étant supposée impossible, l'apport d'aimantation provient de la composante transversale. Or, les T_2/T_2^* des milieux étudiés sont suffisamment courts (maximum 400ms) pour estimer le déphasage complet de l'aimantation transversale avant inversion. Nous supposons donc que l'impulsion d'inversion peut conduire dans notre cas à un rephasage partiel de la composante transversale.

$$Mz_{inv}^+(i) = -\delta \times Mz_{inv}^-(i) - \varphi \times f(Mxy_{inv}^-(i)) \quad (2.3.5)$$

Où f est l'effet de l'impulsion d'inversion sur l'aimantation transversale rephasée maximale qui le précède Mxy_{inv}^- ; et φ le facteur d'inversion associée à la composante transversale. On pourra supposer se dernier valant δ par la suite, d'éventuelles différences seront expliquées par f .

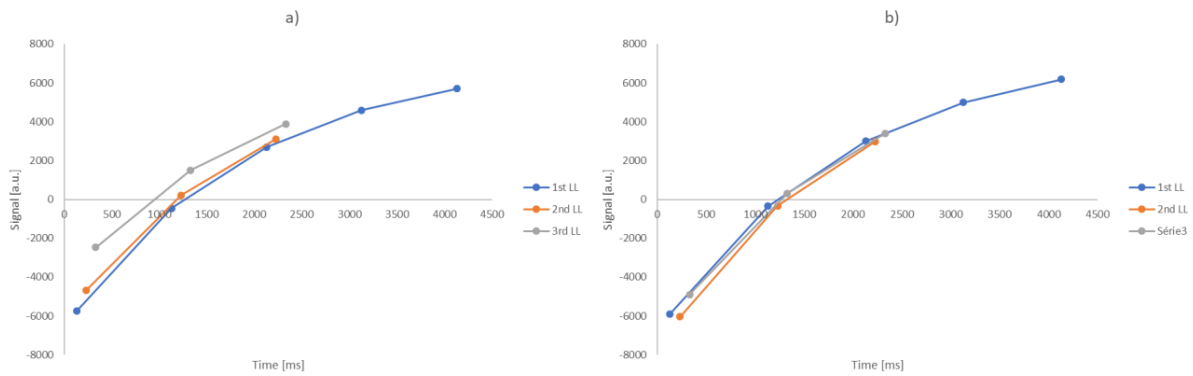


Figure 48 – Signaux de MOLLI affectés par la récupération partielle de l'aimantation longitudinale avant inversion. a) décalage temporel positif, le phénomène suit la description qui en est faite dans la littérature. b) décalage négatif, en opposition à ce qui est attendu. Les signaux proviennent du tube à T1 IR valant 2242ms et T2 de 380ms. a) est obtenu par une MOLLI 5(0)3(0)3 et b) par une MOLLI 5(3)3(3)3 à 60bpm.

Nous proposons ici de tirer avantage de la présence du phénomène qui peut être interprété comme un décalage négatif et donc un B plus grand que B_1 . L'IG fit propose d'utiliser le B du premier LL car la séquence de MOLLI est supposée être appliquée à un état à l'équilibre et donc le premier LL est supposé non affecté par la récupération partielle de l'aimantation. CFR en écrivant $\tau_1=0$ fait de même. Or la correction Look-Locker (équation 2.1.3 et 2.2.1) suppose $(B - A) = \delta M_0$. En l'absence d'estimation de δ et en supposant :

$$(B_i - A) \leq \delta M_0, \forall i \in [1, N_{LL}] \quad (2.3.6)$$

Il est plus avantageux d'utiliser le plus grand B_i pour estimer T1. Ce dernier est donc calculé pour la méthode proposée ici et nommée aCFR pour *accurate CFR*, suivant :

$$\begin{cases} T1 = T1^* \times \left(\frac{B \times \exp(-\tau_{min}/T1^*)}{A} - 1 \right) \\ \text{with } \tau_{min} = \min_{1 \leq i \leq N_{LL}} \tau_i \end{cases} \quad (2.3.7)$$

Afin d'évaluer l'approche proposée, nous l'avons confrontée à des tests sur fantômes et sur des volontaires. La description détaillée des expériences est à retrouver dans l'article. Une liste est cependant fournie dans le Tableau 3.

Phantom	Scheme	Rest period (heartbeat)	Flip angle (°)	Heartrate (bpm)	Number of acquisitions
	533	3	35	60	11
	533	0	35	60	11
	533	3	35	100	11
	533	3	35	120	11
	533	3	35	40	11
	432	1	35	60	11
In Vivo	Volunteer	Gender	Age	State	MOLLI sequence
	1	Male	36	Rest & exercise	5(3)3(3)3, 5(0)3(0)3, 5(5)5(5)5, 5(0)5(0)5
	2	Female	30	Rest & exercise	
	3	Female	28	Rest	
	4	Female	25	Rest	
	5	Male	32	Rest	

Tableau 3 – Liste des expériences évaluant le aCFR, CFR et CF sur fantômes et in vivo.

En remarquant que $B_i - A \approx \delta \times Mz_{inv}^-(i) + \varphi \times f(Mxy_{inv}^-(i))$ et en prenant $\varphi = \delta$, on peut estimer le rapport :

$$r_{ss}(i) = \frac{B_i - A}{B_1 - A} \approx \frac{Mz_{inv}^-(i)}{M_0} + \frac{f(Mxy_{inv}^-(i))}{M_0} \quad (2.3.8)$$

Pour les expériences sur fantômes, $Mz_{inv}^-(i)$ est estimé en utilisant le modèle InSiL en fixant le T1 de chaque tube à sa valeur d'IR. La Figure 49 regroupe l'ensemble des évaluations liées à $f(Mxy_{inv}^-)$ pour les tubes à T1 IR allant de 1028ms à 2989ms. Seuls ces tubes ont été analysés car l'hypothèse de récupération complète de l'aimantation longitudinale avant inversion est supposée satisfaite pour le reste des tubes à T1 IR inférieur à 650ms. Nous soupçonnons à la base une relation linéaire entre $f(Mxy_{inv}^-)$ et Mxy_{inv}^- que nous avons évalué par :

$$\frac{Mxy_{inv}^-}{M_0} = \sqrt{1 - \left(\frac{Mz_{inv}^-}{M_0}\right)^2} \quad (2.3.9)$$

Toutefois, le rapport $f(Mxy_{inv}^-)/Mxy_{inv}^-$ présente globalement une décroissante exponentielle vis-à-vis de la durée d'un LL. L'inversion du comportement pour le tube à T1 valant 2989ms pourrait indiquer une durée optimale de LL. Une comparaison de $f(Mxy_{inv}^-)$ à $1 - Mz_{inv}^-$ est aussi réalisée. On observe une forte dépendance linéaire avec un coefficient de détermination R^2 supérieur à 0.98 pour les deux LL étudiés. À l'heure actuelle, aucune hypothèse n'a été proposée pour expliquer ce phénomène. N'étant pas le cœur de notre étude, nous en resterons à ces descriptions succinctes sur le sujet.

Pour les données fantômes, CF, CFR et aCFR ont été comparés en termes de biais relatifs au T1 IR de chaque tube. Les comparaisons l'ont été en évaluant l'effet du changement de schéma sur chacune des approches ainsi qu'en analysant l'influence du changement de fréquence cardiaque sur les estimées de T1.

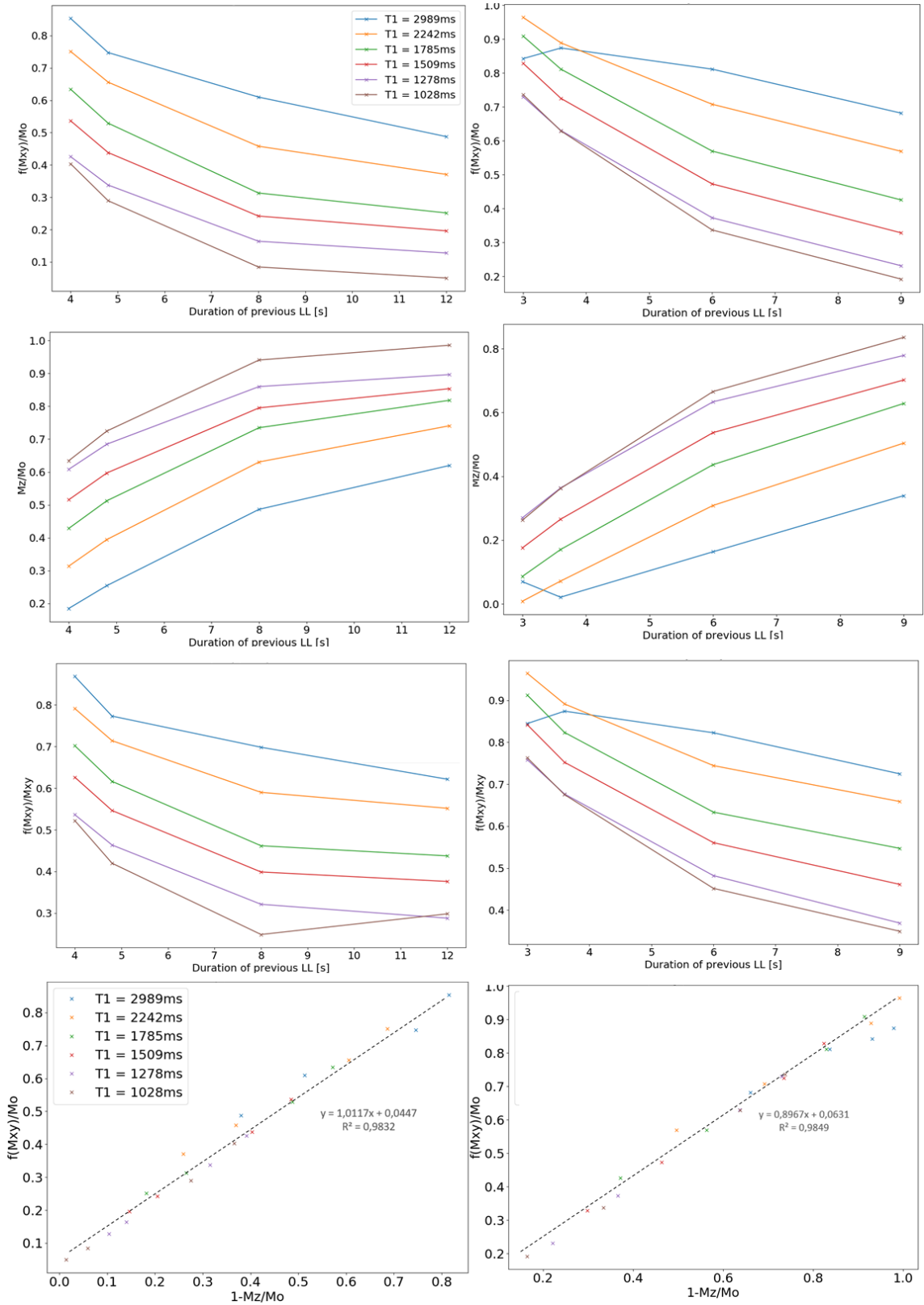


Figure 49 – évaluation de l'effet d'inversion observé sur fantômes. Les résultats sont obtenus en utilisant une MOLLI 5(3)3(3)3 avec les fréquences cardiaques valant : 40, 60, 100, et 120bpm. Les colonnes séparent les LL étudiés (second et troisième de gauche à droite). M_{xy} est évaluée à $\sqrt{1 - M_z^2}$.

L'influence du changement de schéma sur les variations d'estimations du T1 sont présentés en Figure 50 en termes de biais. On observe que les résultats obtenus en utilisant CFR sont les moins affectés par le changement de schéma en comparaison à CF et aCFR. Toutefois, aCFR est plus robuste

au changement de schéma que CF. Le gain de reproductibilité observé pour CFR en comparaison à aCFR s'explique par le fait que le plus grand B parmi les trois B_i de chacun des LL (ou le plus faible τ_i) pour les MOLLI 4(1)3(1)2 et 5(0)3(0)3 est obtenu pour le premier LL. CFR étant toujours recalé sur ce dernier, il présente les résultats les plus stables contrairement à aCFR qui recalera les signaux des différents LL sur le 2^e ou le 3^e LL pour la MOLLI 5(3)3(3)3. Enfin, on remarquera que la méthode aCFR conduit à une meilleure précision en comparaison au reste des méthodes (biais plus faible, hormis pour le tube à T1 IR valant 1028ms – voir l'article pour plus de commentaire). On note aussi que CF est moins biaisé que CFR pour la MOLLI 5(3)3(3)3. Ceci est dû à l'influence du LL avec un signal « plus bas » qui conduit à une estimation de B_{CF} supérieure à celle de CFR. En d'autres termes, CF agit comme un « aCFR doux ».

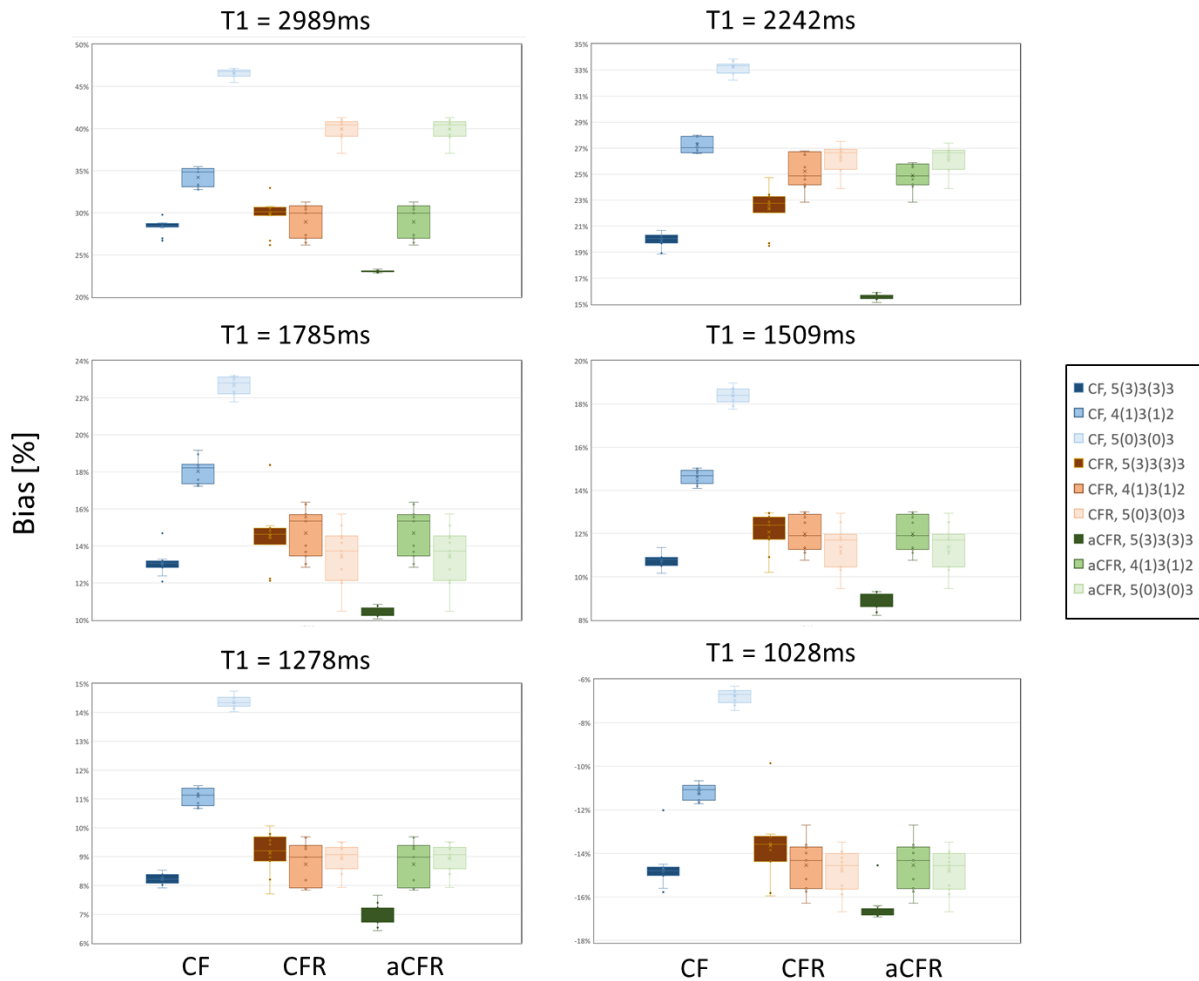
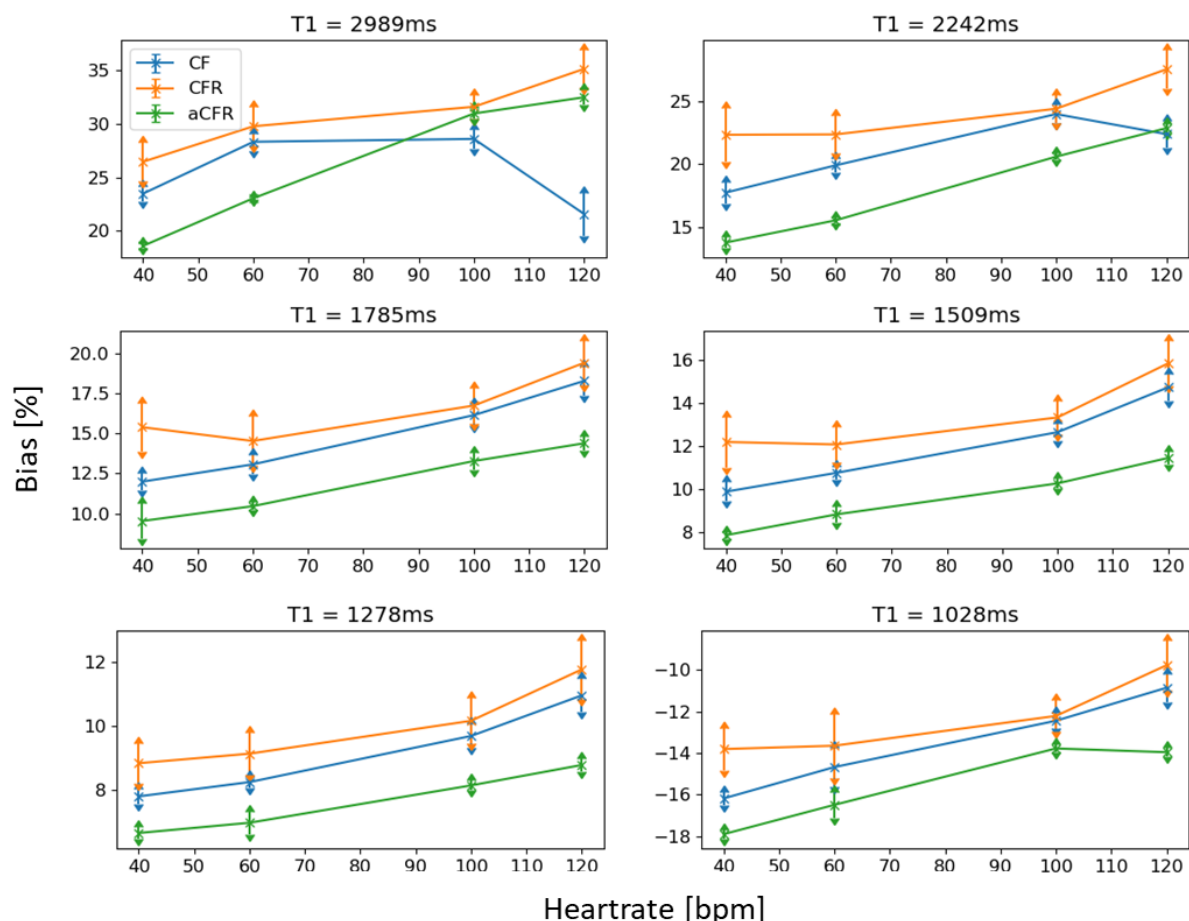


Figure 50 – Résultats sur fantômes. Biais relatifs à l'IR des estimés obtenues par CF, CFR et aCFR pour différents schémas de MOLLI et pour les tubes à T1 IR allant de 1028ms à 2989ms. L'ensemble des MOLLI sont acquises à 60bpm.

Les résultats de l'influence du changement de fréquence cardiaque sur les estimations de T1 par CF, CFR et aCFR sont regroupés en Figure 51. Le coefficient de variation (noté CoV sur la figure) des estimations de T1 obtenues à différentes fréquences cardiaques par CFR est le plus faible en comparaison à ceux obtenus par CF et aCFR, à l'exception des deux tubes à T1 IR valant 1278 et 1028ms pour lesquels aCFR présente un CoV plus faible que celui des autres méthodes. Le CoV de aCFR est de plus toujours inférieur à celui de CF à l'exception des tubes à T1 IR valant 2242 et 2989ms. L'erreur d'estimation du T1 est plus faible pour des estimations réalisées par aCFR en comparaison à ceux obtenus par les autres méthodes à la notable exception de trois cas qui présentent moins d'erreurs

pour des estimations réalisées par CF : le tube à 2242ms à 120bpm et le tube à 2989ms à 100 et 120bpm (le tube à 1024ms est exclu de la réflexion). Ce résultat est dû à une sous-estimation conjointe de A et $T1^*$ par CF. En effet, pour des T1 longs et une fréquence cardiaque élevée conduit à un échantillonnage de la courbe de récupération réalisé dans sa partie précoce. Ajouté à cela la différence entre les signaux des différents LL qui influence une surestimation de B , on obtient une correction Look-Locker plus précise (un T1 plus long en comparaison à CFR ou aCFR). Ceci ne peut pas être considéré comme un meilleur résultat dans le sens où le phénomène n'est pas contrôlable pouvant même conduire à une surestimation du vrai T1.



	T1 [ms]	2989	2242	1785	1509	1278	1028
CoV [%]	CF	11.93	11.36	16.76	15.52	13.62	15.04
	CFR	10.20	8.80	11.20	11.33	11.53	13.05
	aCFR	21.68	20.28	16.67	14.25	11.33	11.17

Figure 51 – Résultats sur fantômes. Effet du changement de fréquence cardiaque sur l'estimation du T1 par CF, CFR et aCFR. Les résultats sont présentés en termes de biais relatif à l'IR. Les CoV de chaque méthode sont présentés en fonction du T1 IR dans le tableau du bas.

Nous avons aussi comparé les trois méthodes sur les signaux de MOLLI acquises sur des volontaires. Les résultats pour les signaux issus des parties antérieures et antéro-septales du myocarde ainsi que du LV sont regroupés en Figure 52. L'approche aCFR présente des CoV des estimations de T1 inférieur au reste des méthodes dans 10 cas sur 18. CFR a une plus grande reproductibilité dans 5 cas sur 18 en comparaison aux deux autres méthodes. Dans trois cas (le volontaire N°4), CF conduit aux estimées de T1 les plus reproductibles. Après investigation, ce dernier présentait une fréquence cardiaque très élevée faisant donc penser aux résultats obtenus pour les fantômes. Toutefois, l'évaluation des images

de MOLLI permet de constater que la fréquence cardiaque (~100bpm) et des mouvements importants n'ont pas permis un bon recalage sur le cycle cardiaque.

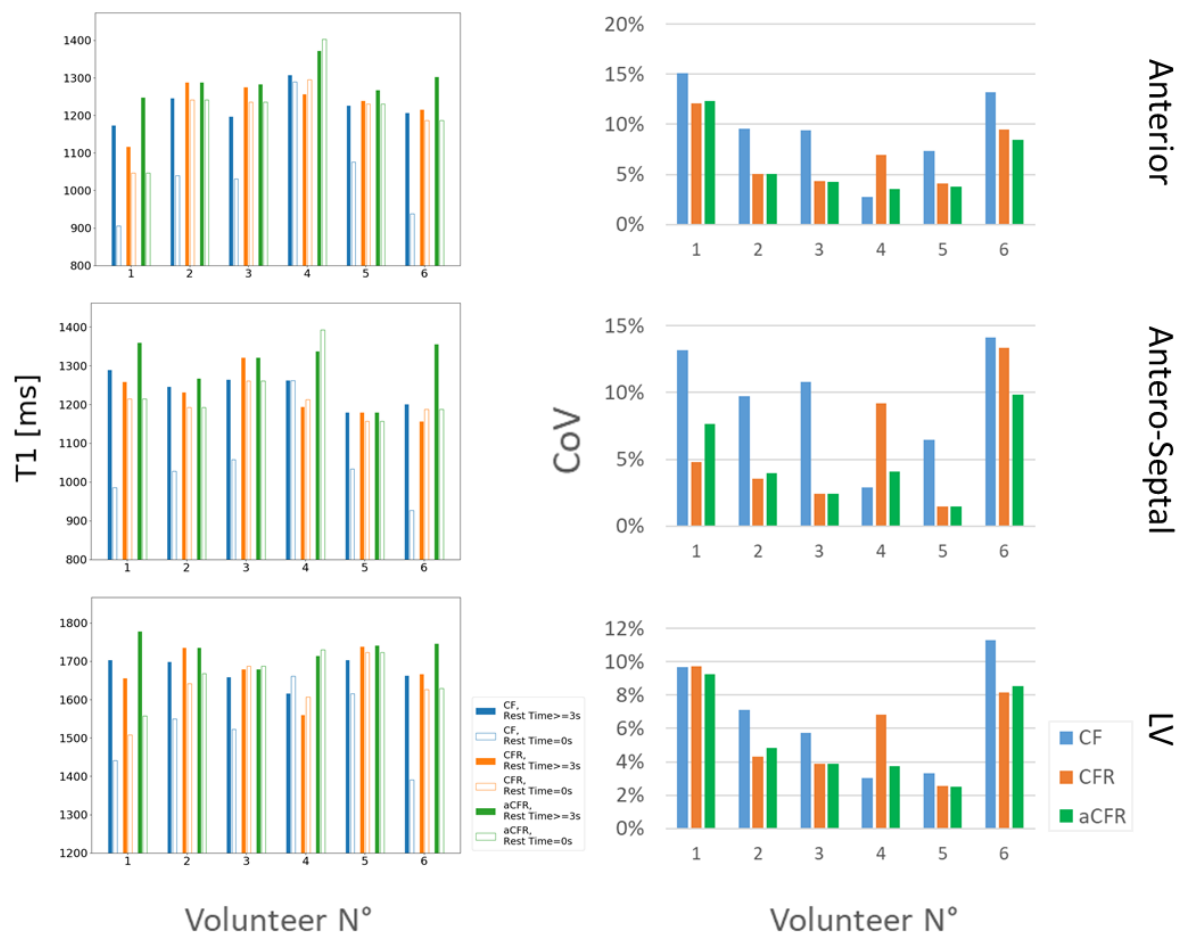


Figure 52 – Résultats des expériences in vivo. A gauche, les estimées de T1 par CF, CFR, et aCFR pour des MOLLI avec et sans temps de pause. A droite, Les CoV des estimations sur l'ensemble des MOLLI acquises pour chaque volontaire.

En conclusion, l'aCFR présente de plus faibles erreurs d'estimation du T1 en comparaison au CFR dans les cas où le facteur d'inversion est inconnu. De plus, il présente une plus grande robustesse que le CFR (évaluée en CoV à 0.69, 1.03 et 0.83% respectivement pour CF, CFR et aCFR). Toutefois, l'estimation du T1 par CFR est plus reproductible que les trois autres méthodes. Ainsi en fonction de l'objectif recherché, il sera conseillé de choisir CFR (études longitudinales, comparaison entre patients, etc.) ou aCFR (quantification du T1, conversion du signal en perfusion, etc.).

c. InSiL et recalage temporel en MOLLI :

Les modèles CF, CFR ou aCFR reposent sur l'hypothèse de pas d'échantillonnage constant et donc de fréquence cardiaque constante. En effet, l'équation exponentielle classique de 2 ou 3 paramètres (2.1.1 et 2.1.2) est dérivée des travaux de Deichmann et Haase sur la quantification du T1 à l'aide de séquences FLASH où ils démontrent que le signal acquis prend la forme de l'équation exponentielle utilisée jusqu'ici [65]. En pratique on néglige donc les variations de fréquence cardiaque pour pouvoir utiliser l'équation. De plus, les nombreuses limitations de la quantification du T1 (pulse d'inversion imparfait, récupération partielle de l'aimantation, artefacts d'images, etc.) ont longtemps permis de rendre l'approximation concernant la fréquence cardiaque acceptable. Enfin, l'estimation du T1 en MOLLI utilise un échantillonnage basé sur les pulse SSFP. La simulation des signaux générés par ses

derniers est une entreprise complexe dont les équations proposées dans littérature se base sur des approximations parfois peu réalistes (notamment les effets de *off-resonance*) [35]. Ceci explique d'ailleurs l'intérêt actuel à revenir à des échantillonnages par séquences FLASH dont les expressions analytiques des signaux qu'elles produisent ont l'avantage d'être simples et bien établis [79], [80].

Le modèle InSiL se propose de résoudre la dépendance à la fréquence cardiaque en simulant itérativement le signal. Afin de simplifier l'effet de lecture dû aux séquences SSFP, il introduit un facteur C constant. Notons toutefois que les auteurs du modèle n'apportent aucune preuve de cette constance. Cependant, les résultats qu'ils obtiennent en termes d'erreur soutiennent que cette modélisation est correcte. Comme évoqué à la partie b précédente, le modèle reste instable en cas d'absence d'information sur le facteur d'inversion. De plus, au vu des observations faites concernant la modélisation de l'effet d'inversion par un facteur constant ne prenant pas en compte l'aimantation transversale, le modèle InSiL est inapplicable en l'état.

On remarquera que le modèle en introduisant le facteur C se réfère ainsi aux méthodes basées sur des séquences FLASH. En effet, on peut aisément retrouver les équations des séquences FLASH en échangeant $\cos \alpha$ par $(1 - C)$:

$$\begin{aligned} M_i^+ &= (1 - C) \times M_i^- \\ M_{i+1}^- &= Mo - (Mo - M_i^+)e^{-\frac{TI}{T1}} \end{aligned} \quad (2.3.10)$$

Où TI est le pas d'échantillonnage supposé constant ici et Mo la valeur de l'aimantation longitudinale à l'équilibre. On aboutit donc à une suite arithmético-géométrique dont l'expression du n ème terme s'écrit en fonction de n et du premier terme M_0^- :

$$M_n^- = Mo \frac{1 - E_1}{1 - (1 - C)E_1} + \left(M_0^- - Mo \frac{1 - E_1}{1 - (1 - C)E_1} \right) \times [(1 - C)E_1]^n \quad (2.3.11)$$

Avec $E_1 = \exp -TI/T1$. En remarquant que :

$$\begin{aligned} [(1 - C)E_1]^n &= \exp[n \times \ln((1 - C)E_1)] \\ &= \exp -nTI \left[\frac{1}{T1} - \frac{\ln(1 - C)}{TI} \right] \end{aligned} \quad (2.3.12)$$

On aboutit à l'équation exponentielle classique à 3 paramètres, en notant :

$$\begin{cases} A = Mo \frac{1 - E_1}{1 - (1 - C)E_1} \\ B = Mo \frac{1 - E_1}{1 - (1 - C)E_1} - M_0^- \\ T1^* = \left[\frac{1}{T1} - \frac{\ln(1 - C)}{TI} \right]^{-1} \\ S(t_0 + n \times TI) = M_n^- \end{cases} \quad (2.3.13)$$

Où t_0 est le temps entre l'impulsion d'inversion et l'acquisition du premier signal. Le terme initial peut s'écrire pour une préparation de l'aimantation par une impulsion d'inversion d'efficacité δ :

$$M_0^- = M_0 - (M_0 + \delta M_0) e^{-\frac{t_0}{T_1}} \quad (2.3.14)$$

Ainsi le modèle InSiL conduit sous l'hypothèse de constance de la fréquence cardiaque à l'équation exponentielle utilisée précédemment. On remarquera d'ailleurs que sous les hypothèses $TI \ll T_1$, $t_0 \ll T_1$ et $C \ll 1$, on retrouve la correction Look-Locker :

$$\begin{aligned} A &= M_0 \frac{1 - \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{TI}{T_1^*}\right)} \approx M_0 \frac{T_1^*}{T_1} \\ T_1 &\approx T_1^* \times \frac{M_0}{A} \\ B - A &= -M_0^+ \approx \delta M_0 \end{aligned}$$

Donc :

$$T_1 \approx T_1^* \left(\frac{B}{A} - 1 \right) / \delta \quad (2.3.15)$$

Suivant le modèle InSiL sous l'hypothèse de constance de la fréquence cardiaque et le formalisme de CFR, le signal de chaque LL peut s'écrire pour $TI = T_{RR}$:

$$S_i(t_n) = M_0 \left(\frac{A}{M_0} + \left[1 - (1 + \delta) e^{-\frac{t_{0,i} + \tau_i}{T_1}} - \frac{A}{M_0} \right] \times \exp \left[-n T_{RR} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{\ln[1 - C]}{T_{RR}} \right) \right] \right) \quad (2.3.16)$$

On notera l'introduction du décalage temporel τ_i . Comme précisé, cette équation n'est valide qu'en cas de fréquence cardiaque constante. Cette hypothèse n'est en pratique jamais valide. Toutefois, les variations de fréquence cardiaque pouvant être faible, on peut supposer sa constance sur une courte durée. Un examen de MOLLI dure d'une dizaine de seconde à une vingtaine au maximum. Le patient retient sa respiration tout le long de l'acquisition. Ainsi il est fréquent d'observer une variation de la fréquence tout au long de l'examen, graduellement. Un unique LL pris séparément en revanche dure autour de 5s voir bcp moins. On peut donc supposer la constance sur la durée d'un seul LL. Ainsi, on aboutirait à une fréquence moyenne supposé stable par LL.

Les modèles classiques à 3 paramètres ne permettent pas d'introduire cette hypothèse. En effet, on note que T_1^* est dépendant de la fréquence cardiaque (équations 2.3.13). Les utiliser revient donc à supposer la constance de la fréquence tout le long de l'examen. Nous proposons ici d'utiliser l'équation 2.3.16 pour estimer le T1 directement sans correction Look-Locker. Il s'agit donc d'estimer les paramètres : M_0, δ, C, T_1 , et $\{\tau_i\}_{1 \leq i \leq N_{LL}}$.

Sans connaissance préalable de δ , le système est sous-déterminé et conduira à une forte instabilité des résultats. En pratique, en l'absence d'information sur δ nous faisons l'hypothèse que $\delta=1$. Enfin, ne corrigeant pas le T_1^* , l'approche de aCFR consistant à recaler temporellement les signaux des différents LL sur le signal du LL avec le plus faible τ_i est incorporée au modèle en fixant le τ_i à zéro. Ainsi nous proposons le modèle suivant pour estimer le T1 :

$$S_i(t_n) = A + \left[M_0 \left(1 - 2e^{-\frac{t_{0,i} + \tau_i}{T_1}} \right) - A \right] \times \exp \left[-t_n \left(\frac{1}{T_1} - \frac{\ln[1 - C]}{T_{RR}} \right) \right], \forall i \in [1, N_{LL}] \quad (2.3.17)$$

Afin d'évaluer l'approche que l'on nomme aCFR-InSiL, nous avons utilisé les fantômes déjà présentés dans la section a et b de cette partie. Nous avons réalisé les séquences de MOLLI en faisant varier les sources de fréquences cardiaques et leurs valeurs : un simulateur ECG a été utilisé pour obtenir une fréquence constante et l'ECG d'un volontaire a été utilisé pour obtenir une fréquence cardiaque variable. La liste des expériences est fournie dans le Tableau 4.

	State of Heartrate	Experiments
Simulation	60bpm	5(3)3(3)3; 4(1)3(1)2; 5(0)3(0)3; 4(0)3(0)2
	100bpm	5(3)3(3)3; 4(1)3(1)2
	60 -> 80 -> 100 bpm	5(3)3(3)3; 4(1)3(1)2
Human ECG	Rest	5(3)3(3)3; 4(1)3(1)2; 5(0)3(0)3; 4(0)3(0)2
	Exercise	5(3)3(3)3; 4(1)3(1)2; 5(0)3(0)3; 4(0)3(0)2

Tableau 4 – Liste des expériences sur fantômes.

Pour la fréquence simulée nous avons utilisé trois schémas : 60bpm, 100bpm et une version où l'on incrémentait la fréquence cardiaque entre deux LL successifs de 20bpm (60 à 80 puis 80 à 100). Les expériences réalisées avec l'ECG d'un volontaire l'ont été dans un état de repos et pendant un exercice (on a demandé au volontaire de se lever et de s'asseoir à un rythme régulier).

Les résultats sont présentés en termes de biais relatif au T1 IR pour les tubes à T1 IR allant de 1278 à 2242ms. Le reste des tubes est exclu pour différents motifs : ceux ayant un T1 inférieur à 650ms ne font pas intervenir de correction et toutes les approches se résument à faire du CF ; le tube à T1 valant 1028ms est exclu pour les motifs évoqués à la section précédente (suspçon de contamination) ; tube à 2989ms car physiologiquement peu probable.

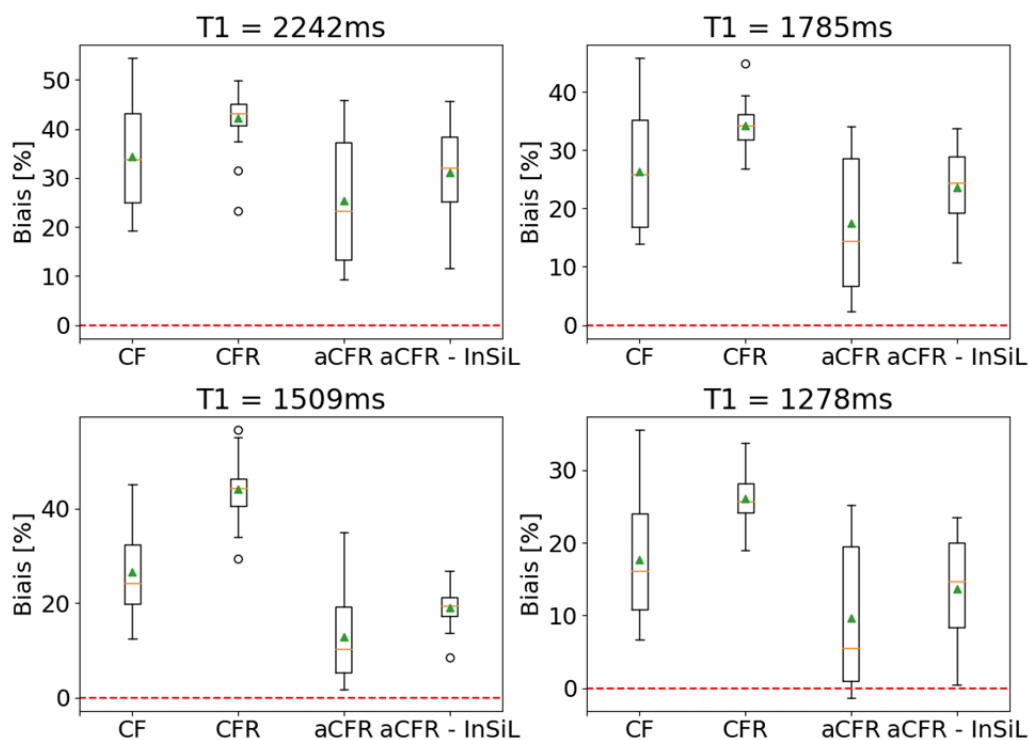


Figure 53 – Résultat des expériences sur fantômes. Biais relatifs au T1 IR sur l'ensemble des expériences pour les tubes ayant des T1 IR allant de 1278 à 2242ms.

Les biais de l'ensemble des expériences sont regroupés en Figure 53. En termes de reproductibilité, on observe que CFR est la méthode qui présente le moins de variance des estimations de T1 en comparaison des quatre autres approches. Les CoV ont été évalués à (moyenne sur les quatre tubes)

12.16, 7.67, 12.82, et 8.50% respectivement pour CF, CFR, aCFR et aCFR-InSiL. Toutefois, CFR est la méthode qui présente la plus forte erreur moyenne, aCFR étant la méthode qui aboutit à l'erreur moyenne la plus faible des quatre. La modélisation basée sur l'InSiL présente des résultats intermédiaires entre CFR et aCFR : une erreur moyenne plus faible que celle des estimés de T1 obtenues par CF ou CFR, mais plus élevée que celle de aCFR ; une reproductibilité des estimations plus élevée que celles de aCFR et CF mais moins que celles de CF.

Enfin, nous avons comparé les résultats en fonction de l'état de la fréquence cardiaque pour les MOLLI 5(3)3(3)3 et nous les avons regroupés en Figure 54. aCFR présente les erreurs les plus basses pour l'ensemble des tubes et l'ensemble des états de la fréquence cardiaque. Il s'agit aussi de la méthode qui présente le plus faible CoV calculé sur les moyennes des résultats pour chaque état de la fréquence cardiaque. En moyenne, aCFR-InSiL présente plus de reproductibilité que CFR mais les résultats sur chaque tube montrent une stabilité de cette dernière (CoV autour de 3%).

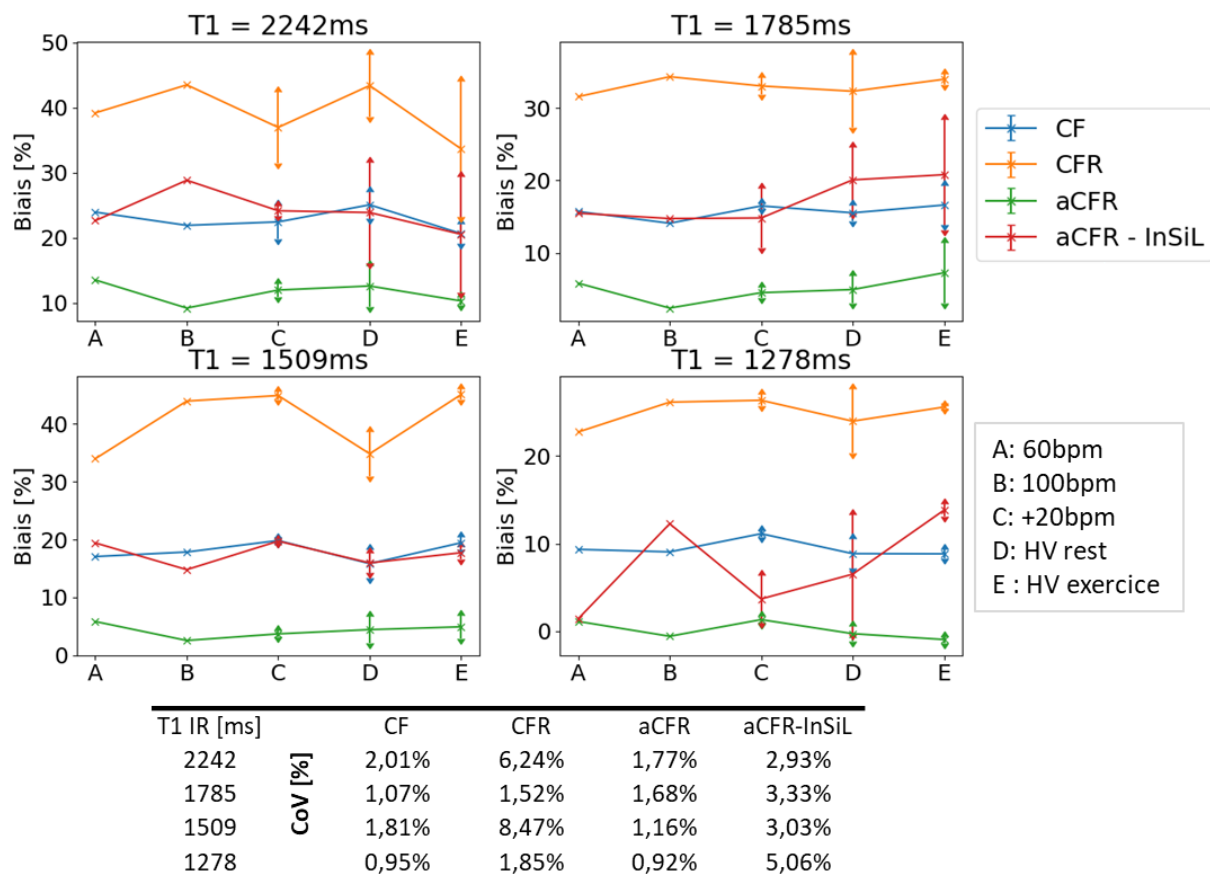


Figure 54 – Effet des variations de fréquence cardiaque. Les graphiques présentent les résultats du biais relatif à l'IR moyen obtenus pour chaque état de la fréquence cardiaque (C désigne les expériences menées en modifiant la fréquence entre les LL, HV désigne les ECG de volontaire), et pour chaque tube ayant un T1 IR allant de 1278 à 2242ms. l'ensemble des résultats sont obtenus par MOLLI 5(3)3(3)3.

En conclusion, la méthode proposée n'a pas permis d'obtenir des estimations de T1 plus robuste au bruit que CFR ou aCFR. Malgré les résultats obtenus en termes d'erreur moyenne et de reproductibilité, nous estimons que sans connaissance a priori de δ , les approches simulant la récupération du signal ne sont pas optimales.

Chapitre 3 – Quantification des paramètres de perfusion :

Dans ce chapitre, nous regroupons nos travaux sur la quantification des paramètres pharmacocinétiques (PK) reposant sur des approches de déconvolution paramétrique. Nous revenons brièvement sur la théorie de dilution à la base de la quantification des PK et sur les modèles paramétriques les plus utilisés dans la littérature.

1. Bases théoriques :

a. De la convolution à la déconvolution :

Le produit de convolution z de deux fonction x et y est défini par :

$$z(t) = [y * x](t) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(\tau)y(t - \tau) d\tau \quad (3.1.1)$$

Soit un système S respectant le principe de superposition (dit linéaire) et soient deux entrées x_1 et x_2 et deux réels a et b , on peut écrire : $S[ax_1(t) + bx_2(t)] = aS[x_1(t)] + bS[x_2(t)]$. On peut exprimer la sortie s pour ces systèmes à l'aide d'une réponse impulsionnelle R (la réponse à une impulsion de Dirac $\delta(t)$) :

$$s(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} R(t, \tau) x(\tau) d\tau \quad (3.1.2)$$

Si l'on suppose le système invariant dans le temps (SLIT) on peut écrire la réponse impulsionnelle sous la forme : $R(t, \tau) = h(t - \tau)$. La convolution permet donc de lier la sortie (s) d'un système SLIT à son entrée (e) en utilisant la réponse impulsionnelle du système (h) :

$$s = h * e \quad (3.1.3)$$

La dépendance au temps étant sous-entendue. En supposant le système causal, c'est-à-dire que $h(t)=0$ pour $t<0$, et une entrée nulle à l'état initial, la forme de l'équation 3.1.1 peut être donnée par :

$$s(t) = \int_0^t h(t - \tau) e(\tau) d\tau \quad (3.1.4)$$

Que l'on peut écrire sous forme discrète (en supposant un échantillonnage périodique, ici de période 1) :

$$s(m) = \sum_{n=0}^m h(m - n) e(n) \quad (3.1.5)$$

En pratique, les signaux e et s sont obtenus par un échantillonnage de signaux naturels que l'on supposera respecter le théorème de Shannon. Ils sont donc par définition de taille finie M . Le calcul d'une convolution suivant l'équation 3.1.5 est ainsi défini pour tout $m \in [0, M - 1]$. On note ici que d'autres formes discrètes sont proposées dans la littérature. Le lecteur intéressé pourra se tourner vers *Sourbron et al, 2007* pour plus de précision sur l'effet de chaque forme sur la quantification [81].

Le problème inverse associé à la convolution consiste à estimer e ou h à partir de s et respectivement h ou e . Afin d'être formel, on désigne l'estimation de h par s et e par l'expression : identification de processus. L'estimation de e par s et h est désignée par l'expression : déconvolution. Toutefois, dans le cas de la perfusion nous effectuerons toujours l'estimation de h . Puisqu'il ne peut y

avoir d'ambiguïté, nous emploierons donc l'abus de langage consacré dans la littérature de déconvolution. On parle de déconvolution aveugle pour une estimation simultanée de e et h à partir de s (voir la partie 3 du chapitre). La déconvolution peut donc s'écrire dans le cas général de la perfusion de sortie y , d'entrée x et de réponse impulsionnelle h :

$$h(t) = [x^{-1} * y](t) \quad (3.1.6)$$

Où x^{-1} est le filtre inverse associé à x . Du point de vu mathématique, le terme filtre peut être appliqué dans le cas présent indépendamment à h ou x (l'un étant le filtre appliqué à l'autre). Dans le cas de signaux discrets de longueur finie, h et y peuvent être vu comme des vecteurs et on peut écrire une matrice X telle que :

$$X = \begin{bmatrix} x_0 & 0 & \cdots & 0 \\ x_1 & x_0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{M-1} & x_{M-2} & \cdots & x_0 \end{bmatrix} \quad (3.1.7)$$

La convolution décrite à l'équation 3.1.15 peut s'écrire avec $y = [y_0, y_1, \dots, y_{M-1}]$, $h = [h_0, h_1, \dots, h_{M-1}]$, l'exposant T désignant la transposée et ϵ le vecteur de bruit de mesure valant $[\epsilon_0, \epsilon_1, \dots, \epsilon_{M-1}]$:

$$y^T = Xh^T + \epsilon^T \quad (3.1.8)$$

La solution du problème des moindres carrés :

$$\chi^2(h) = (Xh^T - y^T)^T (Xh^T - y^T) \quad (3.1.9)$$

S'écrit :

$$h_{min}^T = (X^T X)^{-1} X^T y^T \quad (3.1.10)$$

La résolution du problème 3.1.10 est en pratique à éviter. En effet, posé en ces termes, la déconvolution est un problème mal-posé. On dit d'un problème inverse qu'il est bien posé si sa solution satisfait trois conditions : l'existence, l'unicité et la stabilité. La convolution est une opération avec perte d'information. L'exemple typique nous vient de l'imagerie, où une image lissée par un filtre passe-bas détruit en partie les hautes fréquences (spatiales dans cet exemple). L'addition d'un bruit de mesure conduit la déconvolution à amplifier les hautes fréquences (par phénomène inverse) et donc à amplifier le bruit. Ainsi, la déconvolution est une opération instable dans le sens où une erreur limitée de mesure peut conduire à des résultats très différents. De plus, la perte d'information ne permet pas de garantir l'unicité de la solution.

En pratique, pour résoudre ce problème, on favorise la solution appartenant à un espace donné ou respectant des caractéristiques recherchées. Ceci est connu sous le terme de régularisation [82]. Une autre approche est de définir une forme paramétrique f à la solution recherchée, de sorte que $h_i = f_i(\theta)$ est défini par le vecteur de paramètres θ . La résolution du problème 3.1.9 consiste à estimer un vecteur de taille M , sa résolution utilisant la forme paramétrique revient à estimer un vecteur de paramètres θ , généralement de taille beaucoup plus faible. Autrement dit, le problème s'écrit pour une optimisation de moindre carré :

$$\theta_{min} = \min_{\theta \in \Theta} \sum_{i=0}^{M-1} ([x * f(\theta)]_i - y_i)^2 \quad (3.1.11)$$

Où Θ est l'espace des solutions admissibles pour θ_{min} et $[x * f(\theta)]_i$ la $i^{\text{ème}}$ valeur du produit de convolution $x * f(\theta)$. La paramétrisation a donc un double effet : elle stabilise la solution en réduisant le nombre de paramètre à estimer tout en la régularisant, l'obligeant à adopter une forme désirée.

b. Représentations tissulaires et paramètres pharmacocinétiques :

Un tissu peut être vu comme un système présentant M entrées et N sorties. Les entrées représentent les artères et les sorties représentent le système veineux. Le principe de conservation de la masse stipule qu'aucun traceur n'est créé ou détruit par le système tissulaire. Autrement dit, en écrivant J_i la quantité de traceur rapportée au volume que fournit l'entrée i et J_o la quantité rapportée au volume qui traverse le système par la sortie o , le principe nous donne :

$$\frac{dC}{dt}(t) = \sum_{i=0}^{M-1} J_i(t) - \sum_{o=0}^{N-1} J_o(t) \quad (3.1.12)$$

Où C représente la concentration du traceur calculée sur l'ensemble du tissu. Le temps de transit d'une molécule du traceur est le temps qu'elle met entre son entrée dans le tissu et sa sortie. Le chemin qu'elle parcourt à travers le tissu pouvant varier, le temps de transit est modélisé par une distribution de probabilité h . On aura donc, h_i la distribution de probabilité du temps de transit associé à l'entrée i . On distingue C de c la concentration effective observé dans le volume de distribution v . Par convention, v est normalisée par le volume du tissu donnant : $C(t) = vc(t)$, avec $0 \leq v \leq 1$. En effet, le traceur n'est généralement pas dilué sur l'ensemble du tissu car il ne traverse pas certaines parois, à l'image du DOTAREM qui n'est pas présent dans le volume cellulaire.

Le système entre les entrées et sortis du tissu est supposé linéaire et invariant dans le temps. Ceci revient à supposer h indépendant du temps d'injection τ et de la concentration injectée : $h(t, \tau, c) = h(t)$. Ces hypothèses, en pratique, ne sont pas forcément valides. En effet, le tissu peut adapter sa structure à la suite d'un état de stress par exemple ou à l'injection d'une très forte dose de CA. Par convention, on considère cependant que les conditions sont réunies pour modéliser le tissu par un SLIT (durée d'examen assez courte et dose injectée raisonnable) [83], [84]. Cela nous permet d'écrire :

$$\sum_{o=0}^{N-1} J_o(t) = \sum_{i=0}^{M-1} [h_i * J_i](t) \quad (3.1.13)$$

On introduit le flux F qui lie les grandeurs J et C : $J = F \times C$. En introduisant 3.1.13 dans 3.1.12 et en intégrant le résultat (i.e. : en convoluant par 1), on obtient :

$$C(t) = \sum_{i=0}^{N-1} F_i \times [R_i * C_i](t) \quad (3.1.14)$$

Avec R la fonction résidu définie par :

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (3.1.15)$$

Elle représente la fraction de traceur encore présent dans le tissu au temps t . Ceci implique qu'elle est décroissante et que $R(0)=1$. Enfin le temps de transit moyen, qui est l'espérance de h peut être calculé par :

$$T = \int_0^{\infty} R(\tau) d\tau \quad (3.1.16)$$

En pratique, on représente le plus souvent les tissus par deux régions : le milieu vasculaire ou le milieu capillaire, et le milieu extravasculaire. Les produits de contraste utilisés en IRM ne traversant pas les membranes cellulaires, on désigne habituellement les deux régions par leurs milieux de distribution respectifs : le plasma pour les capillaires et le système extravasculaire et extracellulaire (EES) pour le milieu extravasculaire. Afin de représenter chacun des deux milieux, des hypothèses sont réalisées sur leurs comportements débouchant sur deux types de modèles (les plus utilisés) : le modèle compartimental et le modèle d'écoulement piston (on lui préférera par la suite son expression anglaise *plug flow*). Le premier fait l'hypothèse que le milieu est un espace homogène en termes de concentration. Cette schématisation est justifiée par la durée du bolus lors du premier-passage qui est largement supérieure au temps de transit moyen pour un voxel donné. Ainsi toute variation locale de la concentration se trouve être négligeable en comparaison à la moyenne. Le modèle *plug-flow* en revanche fait l'hypothèse d'un changement continu de la concentration dans le milieu. Ceci revient à supposer le milieu constitué d'un ensemble de compartiments infinitésimaux.

La Figure 55, présente une représentation picturale des deux modèles.

*Figure 55 – Modèles pour les milieux tissulaires. Un tissu est représenté par les deux milieux : plasma et EES. Les modèles présentés à droite le sont ici pour la partie capillaire (p pour plasma). Le modèle compartimental considère le milieu comme un espace homogène en termes de concentration (un compartiment). Le modèle *plug-flow* représente le milieu par un ensemble de compartiments infinitésimaux successifs. Les illustrations sont issues de [36], [84].*

Ces modèles, compartimental et *plug-flow*, appliqués au cas d'un capillaire présentent deux types de sorties : vers le système veineux et vers le milieu EES à travers la membrane capillaire. Cet échange entre plasma et EES est représenté par la perméabilité P de la membrane les séparant et la surface S de cette dernière. J_{EES} s'écrit donc $J_{EES}(t) = PS \times c_p(t)$, où l'indice p désigne le plasma. On définit aussi la fraction d'extraction E permettant de calculer la quantité de traceur délivré au milieu EES par l'artère a durant un temps Δt : $EF_p c_a \Delta t$. La quantité EF_p est nommée volume de transfert constant et est notée K^{trans} . L'expression analytique de E dépendra des hypothèses faites sur le milieu.

En reprenant l'équation de la conservation de la masse appliquée au modèle compartimental, on aboutit à l'équation suivante :

$$v_p \frac{dc_p}{dt}(t) = F_p c_a(t) - F_p c_p(t) - PS c_p(t) \quad (3.1.18)$$

La résolution de l'équation différentielle en utilisant 3.1.14 nous donne :

$$R(t) = \exp - \frac{t}{T_p} \quad (3.1.19)$$

Avec

$$\begin{cases} T_p = \frac{v_p}{F_p + PS} \\ E = \frac{PS}{F_p + PS} \end{cases} \quad (3.1.20)$$

La solution au modèle *plug-flow* est obtenue en représentant le capillaire par un tube de taille L , en supposant que la concentration n'évolue pas radialement mais seulement axialement (dans la direction du flux x) et enfin en modélisant le tube comme une série de compartiment de taille dx . La deuxième hypothèse nous donne une estimation de la sortie vers le EES exprimée en fonction de la

concentration moyenne $c_p(t) \propto \int_0^L c_p(t, u) du$. En exprimant l'équation de la conservation de la masse localement, nous obtenons :

$$\frac{v_p}{L} \frac{\partial c_p}{\partial t}(t, x) = -F_p \frac{\partial c_p}{\partial x}(t, x) - \frac{PS}{L} c_p(t, x) \quad (3.1.21)$$

En résolvant l'équation, nous obtenons :

$$c_p(t, x) = c_a \left(t - T_c \frac{x}{L} \right) \times \exp \left(-\frac{t}{T_{EES}} \right) \quad (3.1.22)$$

Avec :

$$\begin{cases} T_c = \frac{v_p}{PS} \\ T_{EES} = \frac{v_p}{F_p} \end{cases} \quad (3.1.23)$$

En intégrant 3.1.21 le long du tube et en comparant à 3.1.14, on aboutit à la fonction résidu :

$$R(t) = e^{-t/T_{EES}} \theta(T_c - t) \quad (3.1.24)$$

Où θ est la fonction de Heaviside. Dans ces conditions, on écrit :

$$\begin{cases} T_p = \frac{v_p}{PS} \left(1 - e^{-\frac{PS}{F_p}} \right) \\ E = 1 - e^{-PS/F_p} \end{cases} \quad (3.1.25)$$

Le modèle plug-flow est considéré comme plus naturel pour représenter un capillaire que le modèle compartimental dû à la taille des cellules sanguines en comparaison à la largeur capillaire. En effet, le passage des cellules déforme et compartimente les capillaires agissant comme un piston [84]. De plus pour des tissus constitués en réseau de capillaires parallèles, la représentation sous forme d'un seul capillaire modélisé en plug-flow est plus adaptée qu'une modélisation en un espace homogène.

c. Les modèles paramétriques :

Précédemment nous avons exploré la modélisation du compartiment capillaire et ses effets sur la forme analytique de la solution en présentant la démarche de résolution du système, basée sur l'équation de conservation de la masse 3.1.12. Toutefois, nous avons supposé l'échange entre capillaire et EES unidirectionnel (du premier vers le deuxième). En réalité, pour la plupart des tissus étudiés, le traceur passe du milieu capillaire vers l'EES et inversement. Ces modèles sont dits à deux régions. Il est donc nécessaire d'inclure l'EES dans l'équation de conservation de la masse et la concentration tissulaire est réécrite en prenant en compte le volume v_e et la concentration c_e de l'EES.

$$C(t) = v_p c_p(t) + v_e c_e(t) \quad (3.1.26)$$

N'ayant pas pour objectif d'apporter une présentation complète des modèles, ici nous nous contenterons de présenter les principaux modèles utilisés dans le cas de la perfusion CMR. Le lecteur intéressé pourra se référer à la bibliographie attenante à chacun d'entre eux pour plus de détails.

Toft-Kety. Le premier modèle est l'un des premiers modèles historiquement utilisé en DCE-MRI [85]. Il présume une résolution temporelle trop faible pour mesurer correctement le passage du traceur dans le milieu vasculaire. Le modèle de Toft-Kety (TK) est donc un modèle compartimental à

une région, puisque le compartiment vasculaire est négligé. La forme analytique est donc celle de l'équation 3.1.18 :

$$C(t) = K^{trans} e^{-k_{ep}t} * C_a(t) \quad (3.1.27)$$

Avec :

$$\begin{cases} K^{trans} = EF_p \\ k_{ep} = EF_p/v_e \end{cases} \quad (3.1.28)$$

Ce modèle n'est valide que dans les cas de tissus peu vascularisés. Toutefois, le nombre de paramètres réduit qu'il utilise en fait un des modèles couramment utilisé encore aujourd'hui [86].

Extended Toft-Ketty. L'hypothèse de négligence du traceur intravasculaire est en pratique peu réaliste. Pour résoudre ce point, le modèle TK est généralisé (en anglais *extended TK* – ETK) en introduisant une région vasculaire supposée avoir un temps de transit de l'ordre de la résolution temporelle de l'examen [87]. La forme analytique est :

$$C(t) = v_p C_a(t) + K^{trans} e^{-k_{ep}t} * C_a(t) \quad (3.1.29)$$

Le modèle ETK est largement utilisé en première instance. En effet, il n'est pas aisé de choisir le modèle le plus adapté au tissu étudié. N'ayant que 3 paramètres à estimer, il présente une robustesse intéressante.

2-compartment exchange model (2CX). Ici les deux régions (vasculaire et EES) sont modélisées en compartiments. La solution est de type bi-exponentielle [84], [88]. Elle s'écrit sous la forme :

$$C(t) = F \left[(1 - E_+) e^{-\frac{t}{T_-}} + E_+ e^{-\frac{t}{T_+}} \right] * C_a(t) \quad (3.1.30)$$

Avec :

$$\begin{cases} T_{+/-} = \frac{2}{a + b \pm \sqrt{(a + b)^2 - 4bc}} \\ E_+ = \frac{\frac{1}{T_-} - c}{\frac{1}{T_-} - \frac{1}{T_+}} \end{cases} \quad (3.1.31)$$

Et :

$$\begin{cases} a = \frac{F + PS}{v_p} = \frac{1}{T_p} \\ b = \frac{PS}{v_e} = \frac{1}{T_{EES}} \\ c = \frac{F}{v_p} = \frac{1}{T_c} \end{cases} \quad (3.1.32)$$

Tissue homogeneity model (TH). Le modèle représente l'espace vasculaire en plug-flow et l'EES en compartiment [89]. Il n'existe pas de forme analytique à la solution dans le domaine temporel. Toutefois, une solution est obtenue dans le domaine de Laplace et donc dans celui de Fourier. L'utilisation du modèle se fait donc par le calcul inverse de la transformée de Fourier de la solution [90].

Adiabatic approximation to TH (ATH). L'absence de solution temporelle au modèle TH a longtemps été considérée comme un obstacle à son utilisation. On lui a préféré son approximation adiabatique consistant à supposer que l'échange entre milieu vasculaire et EES ne se fait qu'à la fin du capillaire et que la membrane capillaire était donc imperméable au traceur [91]. En d'autres termes, la partie vasculaire est un plug-flow sans échange avec l'EES et ne disposant donc comme unique sortie que le système veineux conduisant à une réponse impulsionnelle valant le l'impulsion de Dirac durant T_c . L'EES est un compartiment n'échangeant qu'avec la sortie du système et suit donc l'équation 3.1.18. Cette approximation nous donne donc une solution dans le domaine temporelle du type :

$$C(t) = F[(1 - \theta(t - T_c)) + Ee^{-k_{ep}(t-T_c)}\theta(t - T_c)] * C_a(t) \quad (3.1.33)$$

Fermi. Le modèle de Fermi se propose de modéliser la fonction résidu par une fonction de Fermi [92], [93]. Ce modèle a d'intéressant qu'il permet de représenter la distribution des temps de transit capillaires plutôt qu'un temps de transit moyen. Il peut être rapproché de l'ATH :

$$C(t) = \frac{F}{1 + \exp[k(t - \tau_0)]} * C_a(t) \quad (3.1.34)$$

Gamma capillary transit time model (GCTT). Les modèles précédents représentent le tissu par un seul capillaire échangeant avec l'EES. Des modèles reprennent la définition de la fonction résidu (équation 3.1.15) en y incorporant une forme donnée à la distribution de probabilité des temps de transit h [94], [95]. Le modèle GCTT fait l'hypothèse d'une distribution gamma pour h [96]. La solution obtenue est la suivante :

$$C(t) = F \left[\gamma\left(\frac{T_c}{\tau}, \frac{t}{\tau}\right) + \frac{Ee^{-k_{ep}t}}{(1 - k_{ep}\tau)^{\frac{T_c}{\tau}}} \left[1 - \gamma\left(\frac{T_c}{\tau}, \left(\frac{1}{\tau} - k_{ep}\right)t \right) \right] \right] * C_a(t) \quad (3.1.35)$$

Avec γ , la fonction gamma incomplète (supérieure). La particularité de ce modèle est qu'il constitue une réponse unifiée des modèles précédemment présentés. En fonction du paramètres $\alpha = T_c/\tau$ il tend vers un modèle 2CX ($\alpha^{-1} \rightarrow 1$) ou un modèle ATH ($\alpha^{-1} \rightarrow 0$). La Figure 56 montre les fonctions résidu pour la partie vasculaire et l'EES des trois modèles. Cette généralisation des modèles se fait au détriment de la stabilité du résultat. En effet, il a été reporté que le SNR suffisant à une estimation satisfaisante des 5 paramètres du modèle est plus important que celui généralement obtenu à l'échelle du voxel.

Figure 56 – Réponse impulsionnelle du modèle GCTT. En fonction du paramètre α , le modèle tend à correspondre aux deux modèles Ath et 2CX. Les courbes rouges correspondent à la partie vasculaire, les courbes bleues à l'EES et les courbes vertes à leur somme. Dans le cas $\alpha \rightarrow 1$, les courbes du modèle 2CX bi-exponentielles sont ajoutées en violet et orange (lignes discontinues). Leur somme correspond est confondue avec la courbe verte. Courbes issues de [96].

Nous précisons aux lecteurs intéressés par la modélisation des tissus que plusieurs autres modèles n'ont pas été abordés plus haut. On pense notamment aux modèles de Patlack, *distributed-parameter*, ou encore aux *tissue-uptake* [97]–[99].

Pour conclure, ce qu'il est important de noter est que chaque modèle est une variation d'hypothèse sur les échanges entre milieu vasculaire et EES d'une part et sur la structure de chaque milieu. La résolution de chaque système décrit par ces hypothèses s'établit par l'utilisation de l'équation de conservation de la masse (3.1.12).

d. Dispersion et délai artériels :

Les équations précédentes supposent que l'on ait accès à C_a juste avant l'entrée du tissu. Or, en pratique l'AIF est mesurée sur une artère plus ou moins éloignée du tissu. Dans le cas du CMR, l'AIF est mesurée dans la cavité ventriculaire gauche. Ceci suppose qu'entre l'AIF mesurée et C_a il existe un délai et une dispersion.

$$C_a(t) = h_a(t) * AIF(t - T_0) \quad (3.1.36)$$

En pratique, on montre que h_a peut être correctement estimée par une exponentielle avec un temps caractéristique T_a [100]. Toutefois, les résultats obtenus tendent à démontrer qu'il est impossible de distinguer l'effet de dispersion artériel de la dispersion survenue dans les capillaires. L'hypothèse est donc $T_a=0$.

Le délai est généralement obtenu en l'incorporant directement dans le modèle [101]. Cette approche suggère donc des délais valant un multiple du pas d'échantillonnage et donc une résolution du problème en procédant de façon itérative. On peut utiliser des descentes de gradient en ajoutant une étape d'interpolation à chaque estimation du délai. Une dernière approche est de modéliser le délai par une convolution avec une gaussienne G de moyenne μ et d'écart-type θ :

$$C_a(t) = \widetilde{AIF}(t - \mu) = G(t, \mu, \theta) * AIF(t) \quad (3.1.37)$$

Afin d'éviter que la gaussienne « explique » des effets dus à la dispersion tissulaire, le paramètre θ est fixé par l'expert en fonction des caractéristiques de l'examen [102]. Cette approche constitue notre méthode pour l'ensemble de nos tests. Toutefois, dans notre cas nous avons préféré estimer le paramètre θ tout en lui imposant des contraintes sur ses bords.

e. Hématocrite :

Un dernier point que nous traitons ici succinctement est le choix de travailler avec une concentration estimée dans le plasma ou dans le sang. Le passage de l'un à l'autre se fait à l'aide de l'hématocrite Hct . Ainsi on écrit :

$$\begin{aligned} c_a &= \frac{c_{a,b}}{1 - Hct_a} \\ c_t &= \frac{c_{t,b}}{1 - Hct_t} \end{aligned} \quad (3.1.38)$$

Où les indices a, b, t indiquent respectivement l'artère, le sang (*blood*) et le tissu. Aucune donnée expérimentale ne permet à notre connaissance d'établir que l'une ou l'autre des concentrations représente un meilleur biomarqueur. Leur utilisation est donc généralement une question de convention propre à chaque équipe. Il est toutefois nécessaire de corriger la différence d'hématocrite entre le sang artériel et le sang capillaire: $c'_{t,b} = (1 - Hct_t)/(1 - Hct_a) \times c_{t,b}$ [103].

2. Quantification de la perfusion :

Dans cette section nous regroupons l'ensemble des études sur la quantification de la perfusion que nous avons mené.

a. Segmentation fonctionnelle du myocarde :

La quantification des paramètres de perfusion est comme soulignée pour le modèle GCTT sensible au bruit. Il est donc intéressant de chercher à maximiser le SNR en utilisant des informations de voisinage. Pour se faire, on peut penser à un filtrage moyennneur ou autre. Toutefois, comme le souligne la représentation AHA du myocarde, le signal de ce dernier est fortement dépendant de

l'arborescence des coronaires et a donc un comportement marqué en secteur. La représentation AHA est cependant limitée puisqu'elle gomme des possibles variations locales non prise en compte par une représentation globalement morphologique.

Ici nous présentons le résumé d'un article soumis à IEEE-TMI traitant de la segmentation fonctionnelle du myocarde en superpixels. L'article complet est à retrouver en annexe 2.

L'approche proposée est d'utiliser une version modifiée de l'algorithme *simple linear iterative clustering* (SLIC) [104]. La modification se fait en considérant que chaque point (voxels) est défini par un vecteur de dimension M où chaque composant est une valeur temporelle de la courbe de rehaussement. Le SLIC prend en compte en comparaison à un K-moyenne classique la distance spatiale. Cette dernière est adaptée dans notre cas à la forme particulière du myocarde sur les images en petit axe : en anneaux. Plus précisément la distance est calculée non pas en utilisant les coordonnées cartésiennes mais plutôt en utilisant leur équivalent polaire. La distance à minimiser est donc :

$$d_s(j, k) = \sqrt{\frac{(r_j - r'_k)^2}{\mu_r} + \frac{\phi^2(\theta_j, \theta'_k)}{\mu_\phi}} \quad (3.2.1)$$

Avec :

$$\phi(x, y) = \min(|x - y|, 2\pi - |x - y|), \quad \forall (x, y) \in [0, 2\pi]^2 \quad (3.2.2)$$

Où $[r_j, \theta_j]$ sont les coordonnées polaires du voxel $[x_j, y_j]$ et $[r'_k, \theta'_k]$ ceux du centre du superpixel k . Les facteurs μ_r et μ_ϕ permettent d'équilibrer les ordres de grandeur des deux composantes polaires. Il est à préciser que le calcul du centre du superpixel k se fait en moyennant les rayons des point j appartenant à J_k et en calculant l'angle central suivant :

$$\begin{aligned} \theta_c &= \theta_{min} + \overline{\{\varphi(\theta_j, \theta_{min})\}}_{j \in J_k} \\ \varphi(x, y) &= \begin{cases} x - y, & \text{si } x - y > 2\pi - |x - y| \\ x - y - 2\pi, & \text{sinon} \end{cases} \end{aligned} \quad (3.2.3)$$

Ceci permet d'éviter des angles absurdes pour des superpixels englobant les limites 0 et 2π .

La distance mesurant la disparité entre les intensités a aussi été calculée en utilisant les trois premiers modes de la conversion après analyse en composantes principales (ACP) des signaux de rehaussement. Ces trois premiers modes ont été suffisants dans l'ensemble des cas analysés à restituer correctement l'allure des courbes étudiées. De plus en normant ces modes, la dépendance de la distance entre signaux à la valeur moyenne s'en trouve réduite (i.e. la comparaison entre signaux n'est pas dominée par la « hauteur » du signal mais par la forme de la courbe) [105]. La Figure 57 montre les trois principaux modes pour des signaux de perfusion et de MOLI.

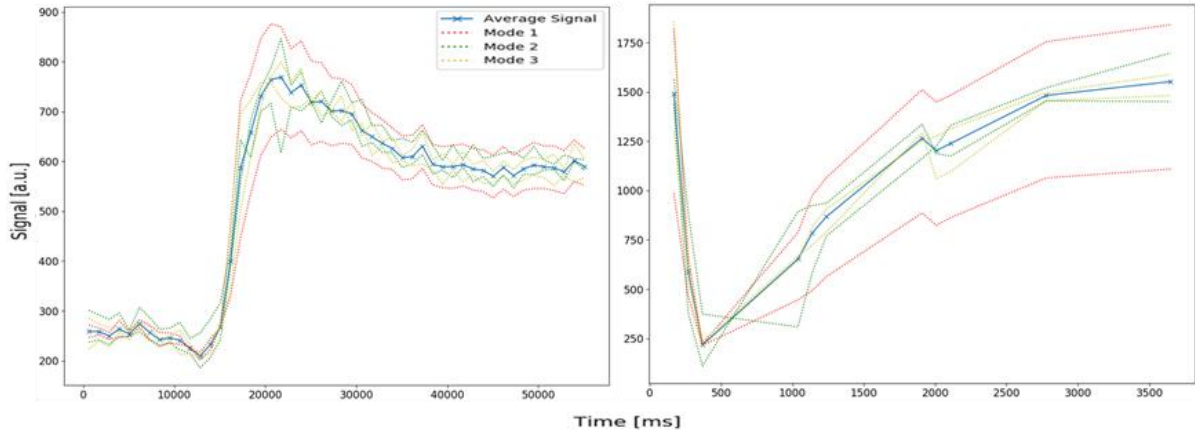


Figure 57 – Représentation des principaux modes obtenus par ACP et de la moyenne des signaux de la région d'intérêt. A gauche, le signal de rehaussement observé en perfusion. A droite, le signal issu d'une séquence MOLLI.

Afin d'évaluer l'algorithme proposé (on s'y réfère par SLIC-CMR) nous avons utilisé un modèle simplifié du myocarde sous forme d'anneau pour simuler six régions (suivant la représentation AHA). La simulation de l'AIF est réalisée en utilisant le modèle de Parker déjà présenté à l'équation 1.2.18 [54]. Les paramètres ont été fixés à : $A=\{1.05, 20000\text{ms}, 35000\text{ms}\}$, $T=\{15227.6, 31900\}\text{ms}$, $\sigma=\{3378, 7920\}\text{ms}$, $k=2.8 \times 10^{-6}\text{ms}^{-1}$, $s=6.34 \times 10^{-4}\text{ms}^{-1}$, $\tau=28980\text{ms}$. Les signaux tissulaires de chaque région ont été obtenus en utilisant le modèle de Fermi. Le bruit généré est de type ricien avec un SNR variant pour chaque évaluation.

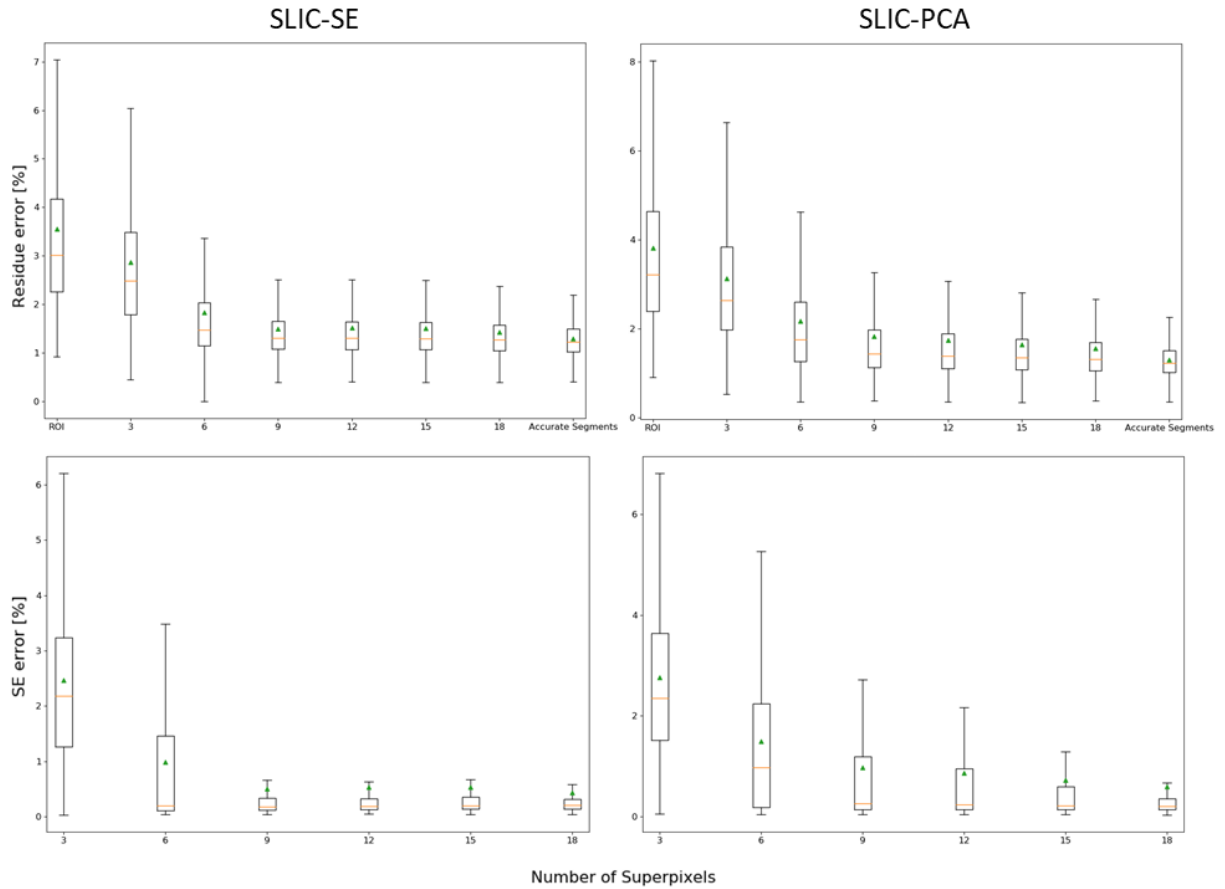


Figure 58 – Résultat des simulations. Les colonnes représentent les résultats obtenus à l'aide des deux méthodes de calcul de la distance en intensités : SE ou PCA. Les lignes distinguent l'évaluation de l'erreur au regard du signal bruité observé de l'évaluation de l'erreur au regard du véritable signal généré (non bruité). L'évaluation du résidu se fait en comparaison des

erreurs obtenues sans classification (toute la région d'intérêt, notés « ROI ») et des erreurs observées en cas de classification parfaite (notés « Accurate Segments »). Les signaux ont été générés avec un bruit ricien de SNR 7.

Nous avons évalué la capacité des SLIC-CMR à fournir des représentations pertinentes des signaux générés : évaluation du résidu et de l'erreur en comparaison aux véritables signaux. La Figure 58 montre les résultats obtenus pour une simulation de 100 cas utilisant le calcul de distance basé sur les signaux de rehaussement (SLIC-SE) et celui basé sur la représentation ACP (SLIC-PCA). Pour les deux approches nous observons une décroissance des deux erreurs tendant vers leurs valeurs limites rapidement. Si on observe un avantage à utiliser les SLIC-SE pour un faible nombre de superpixels, il n'est pas aussi clair pour la valeur maximale ($K=18$).

Enfin nous avons évalué la quantification obtenue par les signaux des superpixels en comparaison à celle effectuée au niveau pixelique. L'évaluation est réalisée pour plusieurs niveau de SNR : 7, 67 et 670. Les résultats sont obtenus par SLIC-PCA et sont regroupés en Figure 59. On observe que pour des bruits réalistes (7 et 67) les superpixels présentent une estimation plus correcte des paramètre pharmacocinétiques comparé à l'estimation pixelique. De plus même pour les très faibles bruits, l'erreur introduite par superposition d'un superpixel sur deux régions distinctes n'altère pas radicalement les résultats puisque la médiane de l'erreur reste inférieure à celle de l'erreur pixelique. La Figure 59 présente aussi les résultats de l'évaluation en simulation de la quantification du T1 (présenté dans l'article). Les résultats confirment l'observation réalisée pour la perfusion : une variance du biais plus faible pour les SLIC-PCA en comparaison à la quantification pixelique et une estimation d'équivalente à plus précise.

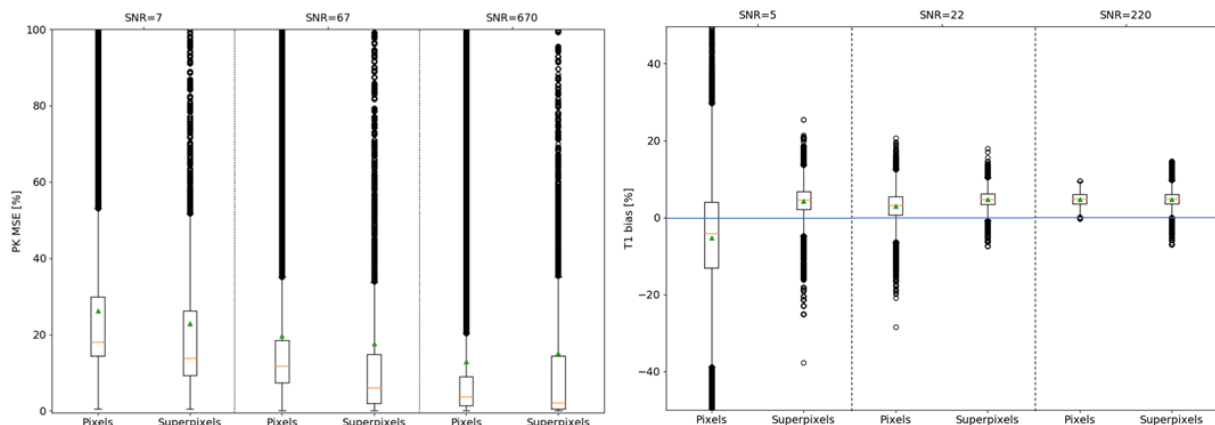


Figure 59 – Erreur quadratique d'estimation des PK. Les lignes verticales séparent les niveaux de bruit utilisés. Pour chaque bruit, l'erreur quadratique est évaluée pour l'estimation pixelique et pour l'estimation basée sur SLIC-PCA.

Nous avons aussi testé les SLIC-CMR sur des données *in vivo*. La comparaison des résultats obtenus pour une déconvolution utilisant le modèle de Fermi sont regroupés en Figure 60. On observe une réduction des aberrations (*outliers*) pour les cas utilisant les SLIC-CMR en comparaison au cas pixelique, tout en conservant les valeurs significatives des paramètres du tissu (les médianes et moyennes sont similaires).

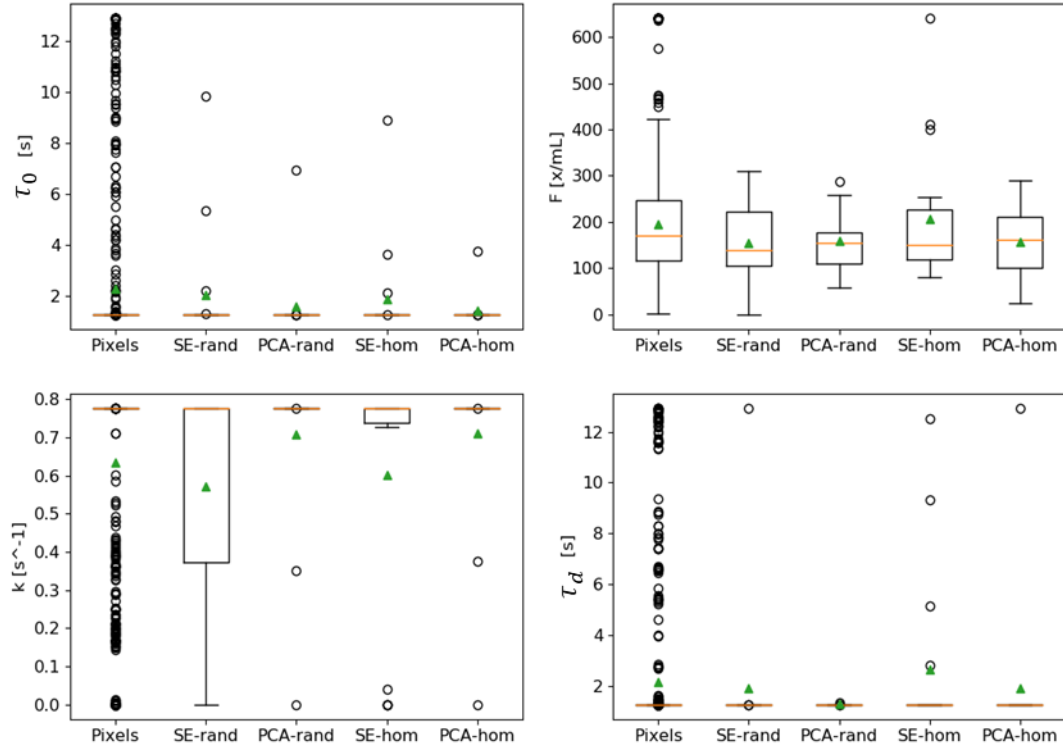


Figure 60 – Estimation des paramètres du modèle de Fermi. Le paramètre τ_d quantifie le délai entre le LV et le myocarde. Le terme « rand » désigne l'initialisation aléatoire des superpixels. De même « hom » désigne l'initialisation homogène (en segments de cercle). SLIC étant sous-entendu, seules les méthodes de calculs sont précisées.

La comparaison des cartes paramétriques obtenues par SLIC-CMR à celle évaluée à l'échelle pixelique est présentée en Figure 61. On y distingue des subdivisions similaires pour les deux méthodes de calcul des SLIC (SE et ACP) dans le cadre d'une initialisation homogène, chose qui n'est pas retrouvée pour l'initialisation aléatoire. Toutefois, la comparaison des cartes d'AUC normalisée révèle une description satisfaisante obtenue par les cartes de superpixels.

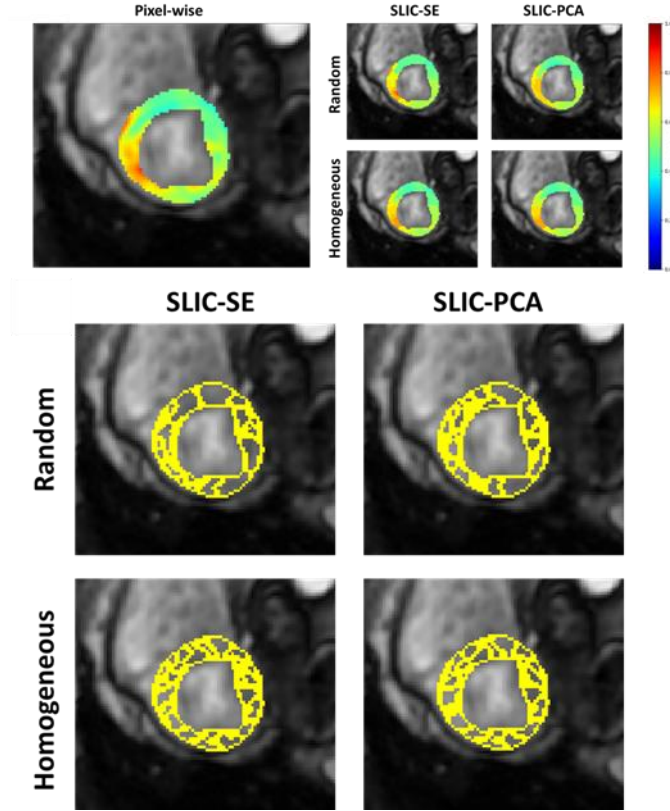


Figure 61 -Test des SLIC-CMR in vivo. Le groupement du haut présente le résultat des cartes d'AUC normalisée obtenues à l'échelle pixelique (à gauche) en comparaison à celles obtenues par évaluation des superpixels (les quatre cartes à droite). En bas sont regroupés les images de perfusion avec les bords des superpixels obtenus.

En conclusion, nous avons montré que les SLIC-CMR disposent d'une bonne capacité de segmentation fonctionnelle des tissus. L'évaluation de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques à l'échelle des superpixels encourage l'utilisation des SLIC-CMR afin de réduire les effets de bruits entre autres, d'autant plus qu'une segmentation en superpixels réduit considérablement le temps de traitement. Les SLIC-CMR sont donc un bon outil d'extraction des principales informations pertinentes ce qui s'avère utile dans de nombreux cas : analyse rapide en routine clinique, évaluation sur une grande base de données, recherche de sources pour une déconvolution aveugle (voir la partie 3 du chapitre en cours), etc.

b. Correction du signal et déconvolution :

Dans la partie 1.2.e nous avons présenté une correction de l'effet d'arrivée du bolus dans les cavités cardiaques sur le signal myocardique. Nous proposons une relation linéaire entre les signaux des cavités et la déformation observée au niveau tissulaire. Toutefois, l'approche était limitée par la résolution temporelle qui borne le nombre d'échantillon permettant l'estimation des paramètres nécessaires à la correction. Ici nous nous proposons d'inclure directement la correction dans les modèles décrits précédemment (3.1.c). L'équation décrivant le système est la suivante :

$$S(t) = F[R * G * AIF](t) \times (a_{AIF}AIF(t) + 1) \quad (3.2.4)$$

Où G est la gaussienne décrivant le délai entre le LV et le myocarde, R la réponse tissulaire, F le flux et a_{AIF} décrivant la dépendance linéaire du signal observé au signal du LV. Le RV n'est pas inclus à cette étape car au cours de nos tests, il n'a quasiment jamais induit d'effet sur les secteurs hors paroi septale. Ainsi, dans un souci de simplification, pour le moment, seul le LV est pris en compte.

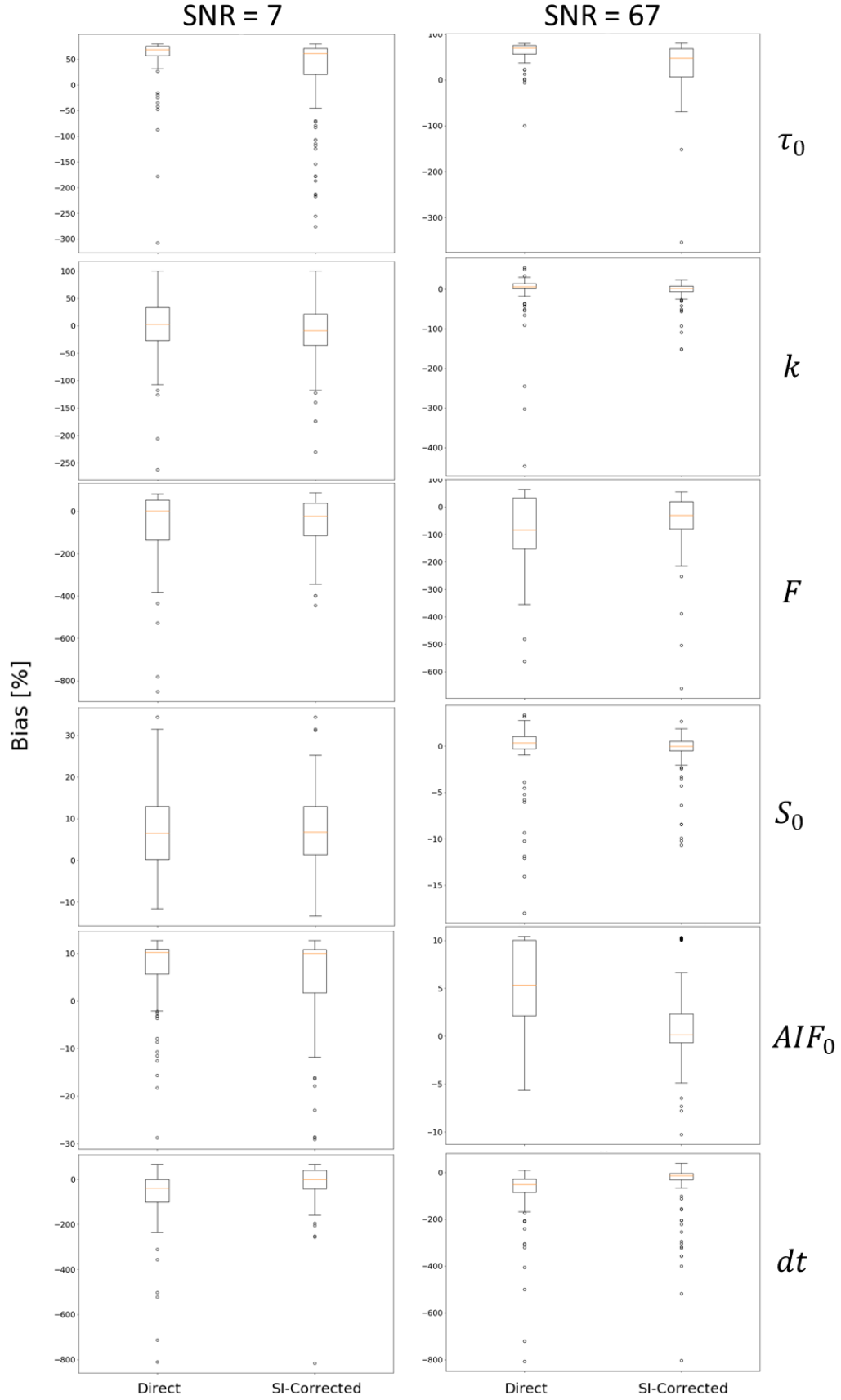


Figure 62 – Biais relatif d'estimation des paramètres du modèle de Fermi sur des simulations de l'effet d'entrée du bolus dans le LV sur les signaux tissulaires. Les lignes séparent les paramètres (notés à droite). Les colonnes séparent les niveaux des bruits utilisés. « Direct » réfère au modèle de Fermi (3.1.34) et « SI-Corrected » au modèle de l'équation 3.2.4.

Afin de tester l'ajout du nouveau paramètre a_{AIF} sur le reste des paramètres à estimer et sur la qualité de la régression, nous avons commencé par l'évaluer sur des simulations. Une AIF suivant le modèle de Parker (équation 1.2.18) a été générée avec les paramètres suivants : $A=100 \times \{1.05, 48540\text{ms}, 19800\text{ms}\}$, $T=\{20000, 35000\}\text{ms}$, $\sigma=\{3378, 7920\}\text{ms}$, $k=2.8 \times 10^{-6}\text{ms}^{-1}$, $s=6.34 \times 10^{-4}\text{ms}^{-1}$, $\tau=28980\text{ms}$. Le signal tissulaire est obtenu en utilisant l'équation 3.2.4 avec un modèle de Fermi. 100 simulations ont été réalisées avec les paramètres choisis aléatoirement (tirage uniforme) : $\tau_0 \in [2, 5]\text{s}$, $F \in [0.05, 0.25]$, $k \in [0, 1]\text{s}$, $dt \in \{1, 2, 3, 4\}\text{s}$, $So \in [100, 300]$, $AIF_0=200$, $a_{AIF} \in [-0.001, 0]$. Deux niveaux de bruit ricien ont été utilisés, aboutissant à des SNR valant respectivement 7 et 67. Pour chaque signal généré nous estimions les paramètres du modèle de Fermi avec correction du signal (SI-C) et sans (direct). La résolution du problème de moindre carré est réalisée à l'aide de l'implémentation de l'algorithme de régions de confiance proposée par la fonction *least_square* de la bibliothèque Python *scipy*. Le paramètre a_{AIF} est borné : $\in [-0.001, 0]$. Ces bornes sont choisies pour correspondre aux résultats obtenus en utilisant la méthode décrite à la partie 1.2.e.

La Figure 62 présente les résultats des estimations des paramètres en termes de biais relatif à la vraie valeur. On observe un gain d'estimation des paramètres en introduisant a_{AIF} dans le modèle pour un SNR de 67. Toutefois, il reste limité et il est discutable pour τ_0 puisqu'il conduit à une plus grande variance. Ce point est exacerbé pour un SNR plus faible (et plus réaliste concernant le SNR des images de perfusion). En effet, on n'observe aucun gain clair pour l'estimation des paramètres. L'utilisation de la méthode directe sur de signaux générés en incluant l'effet d'entrée du bolus dans le LV, n'altère pas considérablement le résultat.

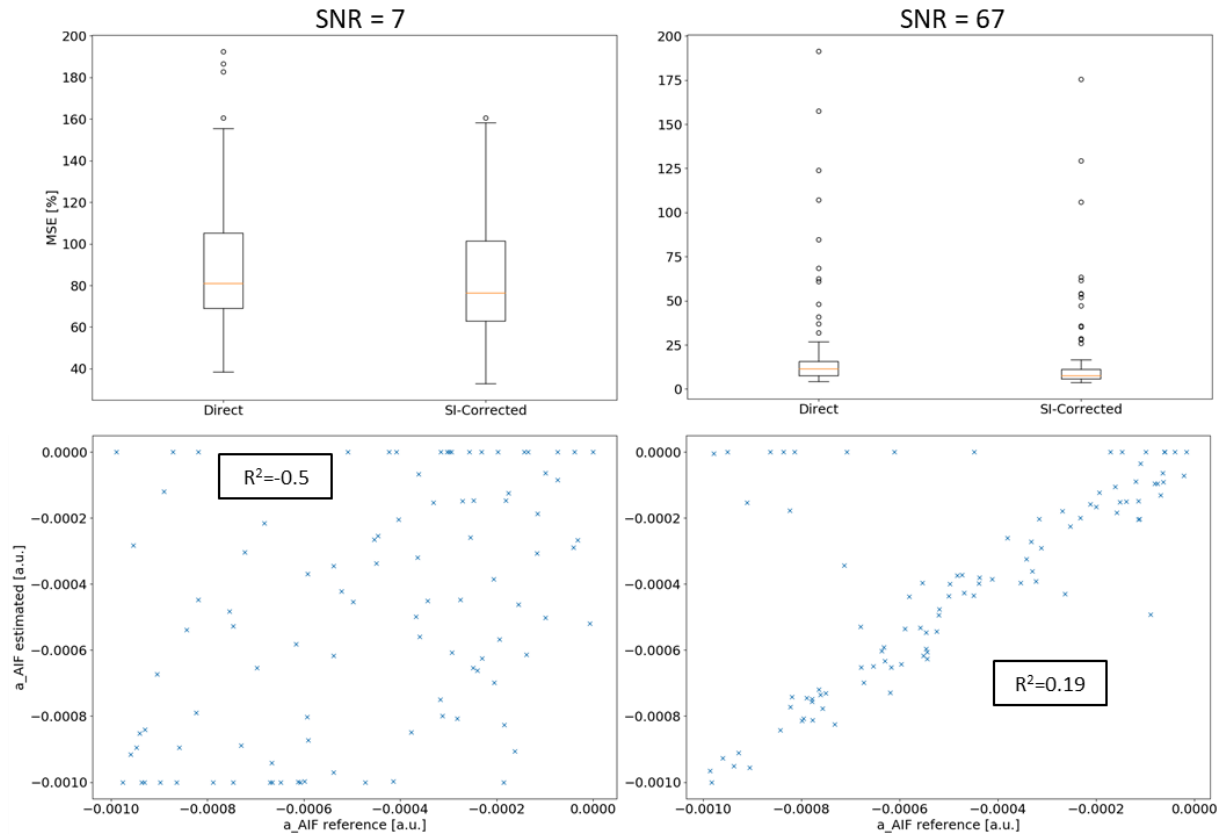


Figure 63 - Evaluation de la régression en haut : erreur quadratique relative au signal généré moyen. En bas : comparaison de l'estimation du paramètre a_{AIF} à sa vraie valeur. Les coefficients de détermination R^2 sont ajoutés directement sur le graphique.

Les résultats présentés en Figure 63 corroborent ceux de la Figure 62 : l'estimation pour un bruit élevé (SNR=7) est instable. Le gain en termes d'explication de courbe est faible et ce même pour un meilleur SNR. Ces résultats suggèrent une utilisation non-locale de l'approche (AHA, ou les SLIC-CMR).

Les tests effectués sur des données *in vivo* ont montré en sortie des estimations instables débouchant dans de nombreux cas à des corrections improbables physiologiquement parlant. La Figure 64 montre l'exemple d'un résultat obtenu sur des signaux issus de superpixels (SLIC-PCA à 18 régions).

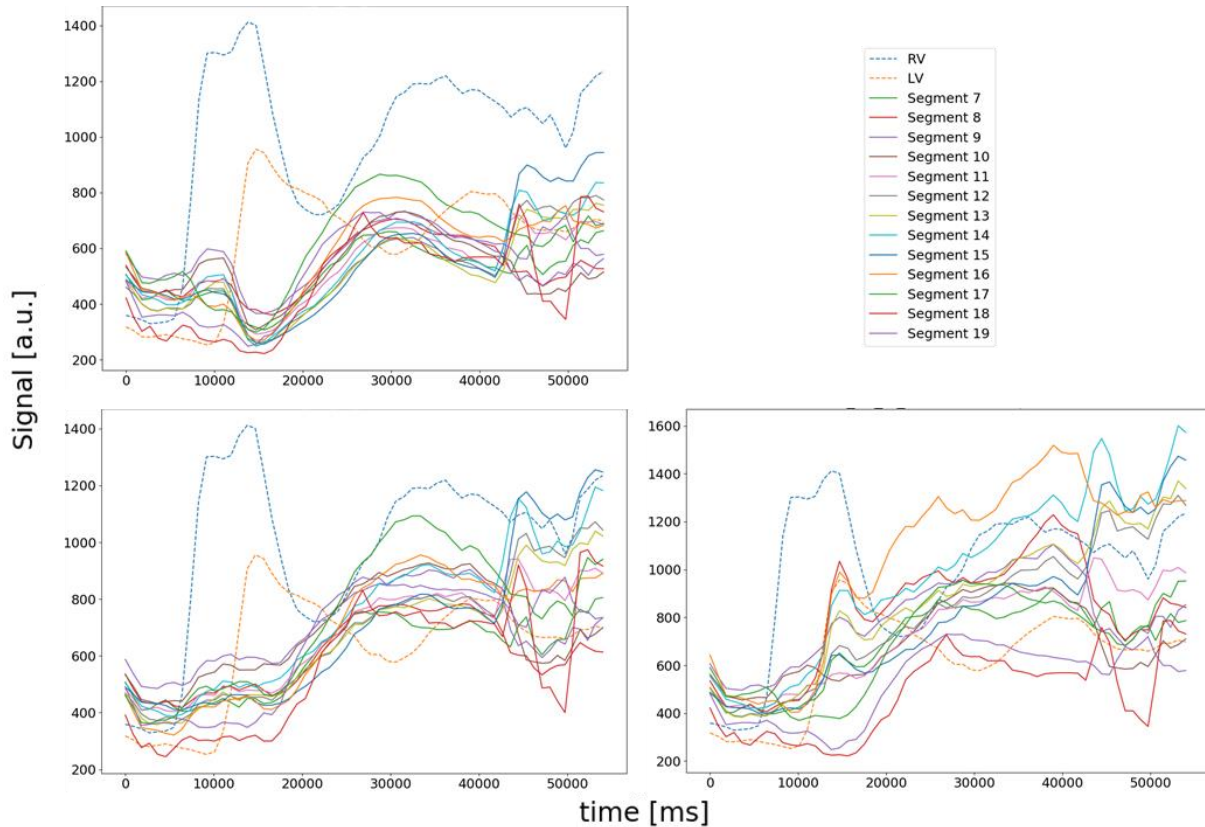


Figure 64 - Résultats *in vivo* de l'ajout de la correction du signal au modèle. Le modèle tissulaire est celui de Fermi. Les signaux originaux sont représentés dans le graphe du haut. En bas, de gauche à droite : les signaux corrigés suivant la procédure décrite dans la partie 1.2.e ; les signaux corrigés en utilisant α_{AIF} estimé simultanément au reste des paramètres pharmacocinétiques. Les signaux sont issus d'une segmentation en superpixels du myocarde (au nombre de 18). Seuls sont représentés les signaux issus des superpixels n'appartenant pas à la paroi septale. Par convention, le numéro du premier superpixel est 7 (coupe médiane).

On y observe la correction effectuée suivant la démarche décrite en 1.2.e à titre de comparaison. Les signaux issus des superpixels appartenant à la paroi septale ne sont ni traités ni représentés car le RV n'est pas intégré au modèle. La baisse de signal à l'arrivée du bolus est bien éliminée par les deux procédures de correction du signal. Cependant, dans le cas de la correction incorporée au modèle, on remarque plusieurs signaux présentant un comportement différent de celui observé avant correction, notamment le segment 16 et 14. Un tel changement nous paraissant peu probable, on estime que la correction 1.2.e est à privilégier.

En conclusion, l'incorporation de la correction de l'effet de l'arrivée du bolus dans les cavités conduit à une solution instable du problème de quantification pour des bruits similaires à ceux rencontrés en pratique. L'utilisation de la segmentation en superpixels permet d'envisager son utilisation en *in vivo*. Toutefois, de fréquents résultats présentant des allures peu similaires à l'état de

l'art nous conduisent à penser que la linéarité de l'effet de l'entrée de bolus dans la cavité sur le signal tissulaire est une approximation et que l'effet réel fait intervenir des modèles plus complexes.

c. Estimation des lignes de base :

Dans le chapitre 1, nous avons montré l'importance de la ligne de base du signal pour la conversion en concentration. Cette information l'est aussi pour une approximation linéaire du signal (hypothèse de faible dose du CA). En effet, il nous faut éliminer la partie constante du signal observé pour le tissu mais aussi pour l'AIF. Ici nous étudions l'effet de l'incorporation des paramètres les représentant dans les modèles utilisés pour l'estimation des PK. L'équation liant le signal tissulaire à l'AIF s'écrit donc :

$$S(t) = \alpha C(t) + S_0 = \alpha F[R * \Xi(S_{AIF} - AIF_0)](t) + S_0 \quad (3.2.5)$$

Ne pouvant distinguer α de F , α est supposé valoir 1. L'incorporation de AIF_0 pouvant conduire à des valeurs négatives de l'AIF qui rentrent en jeu dans le calcul de la convolution et qui peuvent donc fausser les résultats, Ξ permet de conserver que la partie positive en fixant à zéro les valeurs négatives. Des tentatives non présentées ici de régulariser l'estimation par le signal AIF non corrigé par Ξ n'ont pas apportés d'améliorations quantifiables à l'estimation de AIF_0 . Ce dernier paramètre est donc contraint uniquement par le signal tissulaire.

Afin d'évaluer ces ajouts, nous avons testé en simulation l'estimation de l'ensemble des paramètres en comparaison à l'approche de référence (moyenne des signaux avant l'arrivée du bolus identifiée manuellement) pour les modèles : à 2 paramètres (TK), à 3 paramètres (Fermi), à 4 paramètres (ATH) et à 5 paramètres (GCTT). Les détails sont décrits dans le Tableau 5. L'AIF est générée en utilisant le modèle de Parker avec les paramètres suivants : $A=100 \times \{1.05, 48540\text{ms}, 19800\text{ms}\}$, $T=\{20000, 35000\}\text{ms}$, $\sigma=\{3378, 7920\}\text{ms}$, $k=2.8 \times 10^{-6}\text{ms}^{-1}$, $s=6.34 \times 10^{-4}\text{ms}^{-1}$, $\tau=28980\text{ms}$.

Modèles	Paramètres
Toft-Kety	$AIF_0 \in [200,400]$, $S_0 \in [100,300]$, $k_{ep} \in [0,1]$, $F \in [5,25]\%$, $dt \in [1,4]$, $\sigma_{dt} = 0.1$
Fermi	$AIF_0 \in [200,400]$, $S_0 \in [100,300]$, $\tau_0 \in [2,5]$, $F \in [5,25]\%$, $dt \in [1,4]$, $\sigma_{dt} = 0.1$
Adiabatic Tissue Homogeneity	$AIF_0 \in [200,400]$, $S_0 \in [100,300]$, $k_{ep} \in [0,1]$, $F \in [5,25]\%$, $T_c \in [2,5]$, $E \in [50,90]\%$, $dt \in [1,4]$, $\sigma_{dt} = 0.1$
Gamma capillary transit time	$AIF_0 \in [200,400]$, $S_0 \in [100,300]$, $k_{ep} \in [0,1]$, $F \in [5,25]\%$, $T_c \in [2,5]$, $E \in [50,90]\%$, $\alpha^{-1} \in [0,1]$, $\frac{1}{\tau} - k_{ep} \in [0,1]$, $dt \in [1,4]$, $\sigma_{dt} = 0.1$

Tableau 5 – Liste des simulations utilisées pour évaluer l'ajout des parties constantes des signaux tissulaires et de celui de l'AIF dans les modèles de déconvolution. On effectue 100 tirages parmi les paramètres identifiés en colonne de droite.

Pour chaque modèle étudié, une centaine de tirages uniformes sont effectués sur l'ensemble de définition de chaque paramètre associé à une centaine de réalisations du bruit. La variation de la constante AIF_0 représente de 30 à 70% du rehaussement. L'estimation est réalisée en utilisant l'algorithme des régions de confiance. Les constantes sont contraintes sur leurs bords à être entre 90% du minimum du signal observé et 10% de son rehaussement. Afin de simuler le cas pratique, le paramètre AIF_0 estimé par l'approche de référence est calculé en moyennant préalablement une centaine de réalisation du bruit (on simule une ROI qu'on aurait positionnée sur le LV).

De la Figure 65 à la Figure 68, nous présentons les résultats obtenus pour les simulations réalisées respectivement par les modèles TK, de Fermi, ATH, et GCTT.

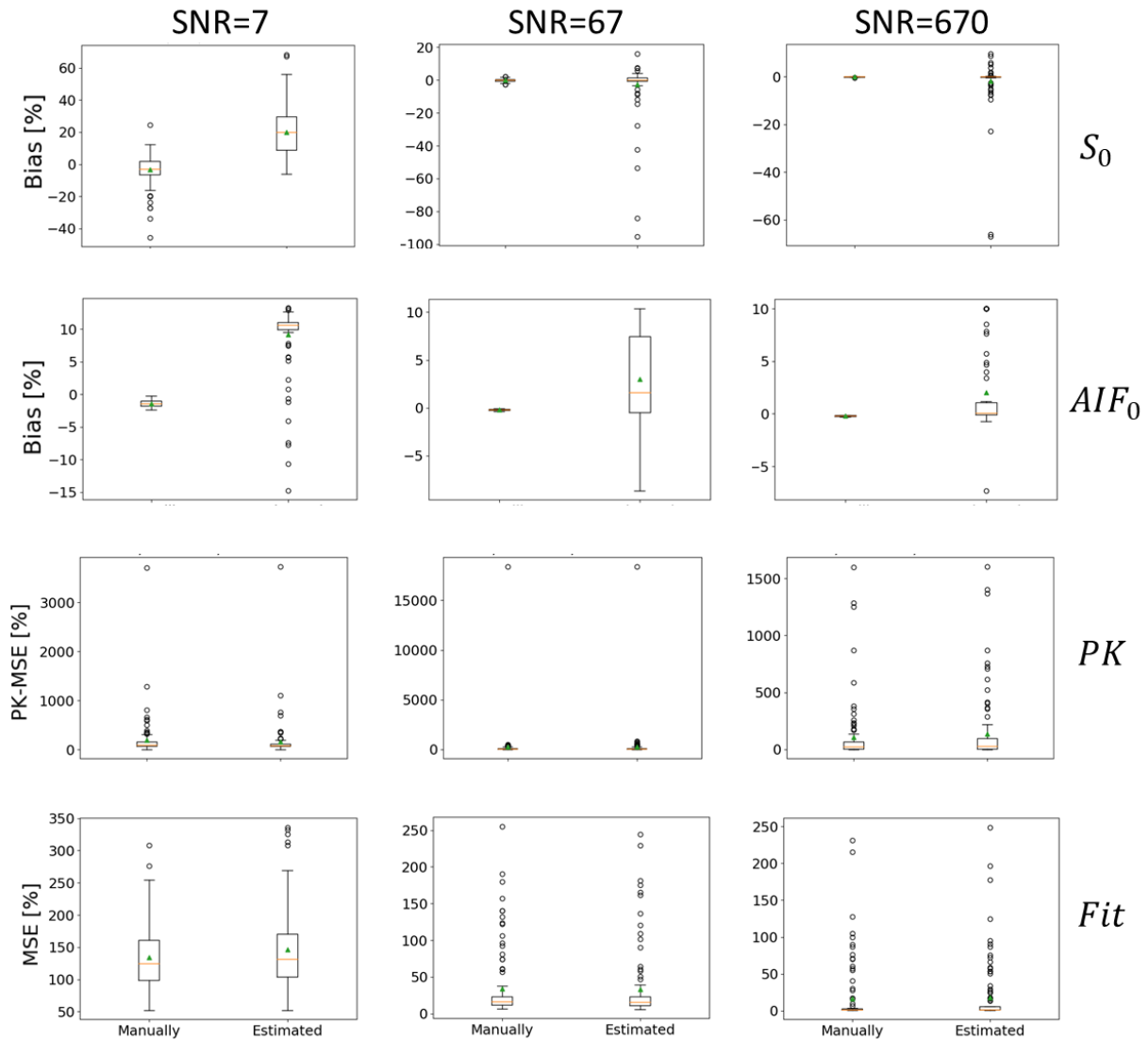


Figure 65 – Résultats de simulation, modèle TK. Comparaison entre la version du modèle incluant la partie constante (« Estimated ») à la méthode de référence pour laquelle les parties constantes sont estimées par la moyenne des signaux acquis avant l'arrivée du bolus (identifiée manuellement). AIF_0 est estimée dans ce dernier cas par une moyenne de 100 réalisations du bruit (simulation d'une ROI placée sur le LV).

L'estimation des lignes de base par résolution du problème de moindre carré utilisant le modèle de l'équation 3.2.5 et le modèle TK conduit à une sous-estimation de leurs valeurs en comparaison à la moyenne des signaux de la ligne de base. Pour le plus faible SNR, l'erreur pouvant aller jusqu'à 50% pour les lignes de base des signaux tissulaires. Toutefois, l'impact global sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques n'est pas établi. En effet les deux approches de calcul des lignes de base présentent des biais comparables pour tous les niveaux de bruit testés. On note aussi qu'en termes d'explication de courbe, les deux approches présentent des erreurs similaires. De plus, la différence entre les deux approches concernant l'estimation de la partie constante du signal tissulaire est réduite pour le niveau de bruit intermédiaire.

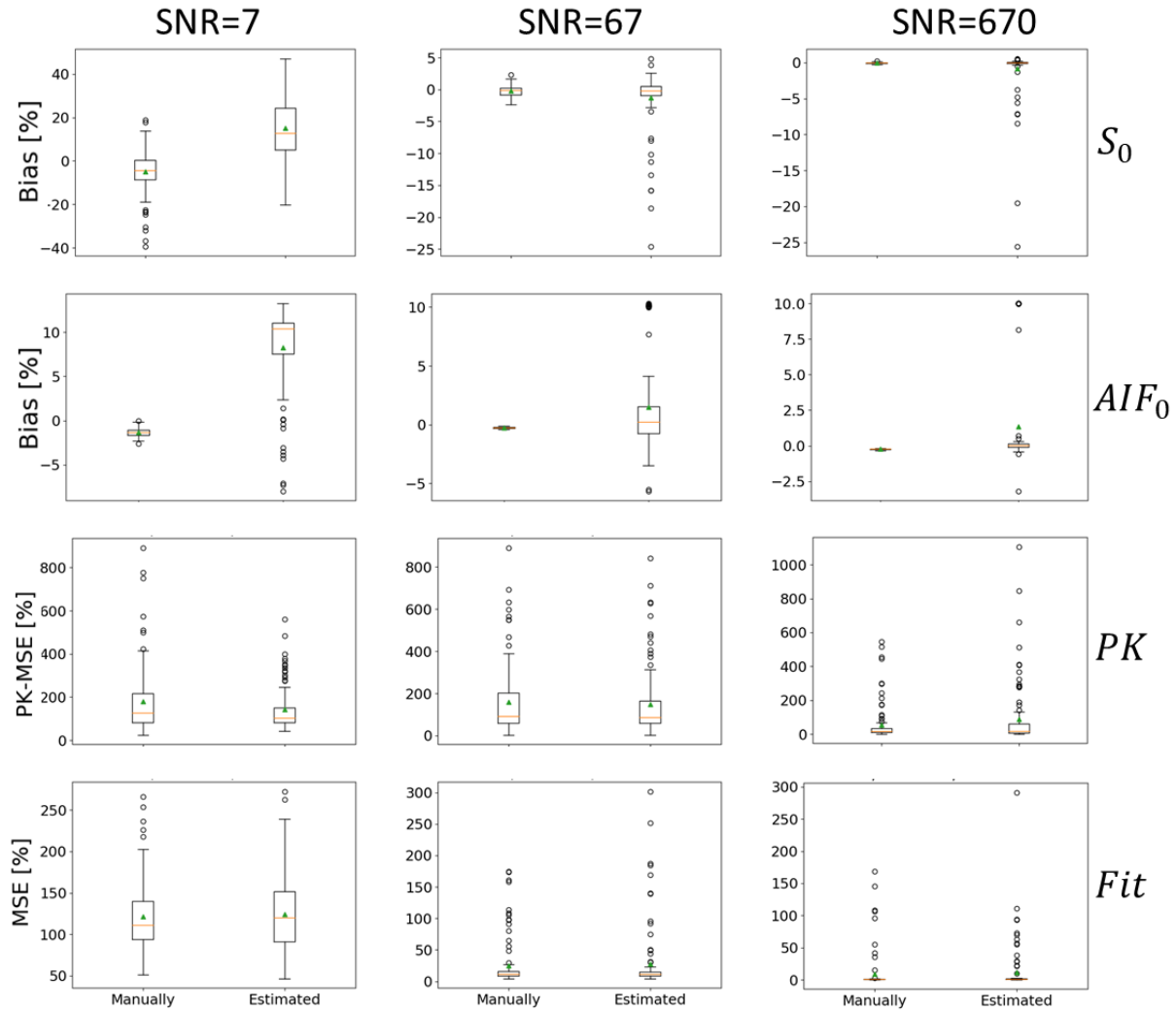


Figure 66 – Résultats de simulation, modèle Fermi. Comparaison entre la version du modèle incluant la partie constante (« Estimated ») à la méthode de référence pour laquelle les parties constantes sont estimées par la moyenne des signaux acquis avant l'arrivée du bolus (identifiée manuellement). AIF_0 est estimée dans ce dernier cas par une moyenne de 100 réalisations du bruit (simulation d'une ROI placée sur le LV).

On constate le même comportement pour le modèle de Fermi que pour le modèle TK : une variation importante du résultat entre lignes de base estimées et calculées par moyenne pour un faible SNR, des résultats similaires à plus précis concernant les PK estimés avec AIF_0 et S_0 , des erreurs d'ajustement de courbe comparables, et des différences entre les deux approches qui s'estompent dès le bruit intermédiaire.

Les résultats obtenus pour le modèle ATH et pour le modèle GCTT sont similaires dans le comportement à ceux des deux modèles précédents. Le rajout des paramètres décrivant la partie constante des signaux n'affecte pas radicalement les résultats d'estimation des paramètres pharmacocinétiques en comparaison à une estimation introduisant l'a priori du temps d'arrivée du bolus. Si des erreurs d'estimation de ces lignes de bases restent limitantes dans l'optique d'une conversion en concentration pour des SNR similaires à ceux rencontrés en pratique, les résultats obtenus pour des SNR plus élevés encouragent l'utilisation d'un processus de regroupement au préalable.

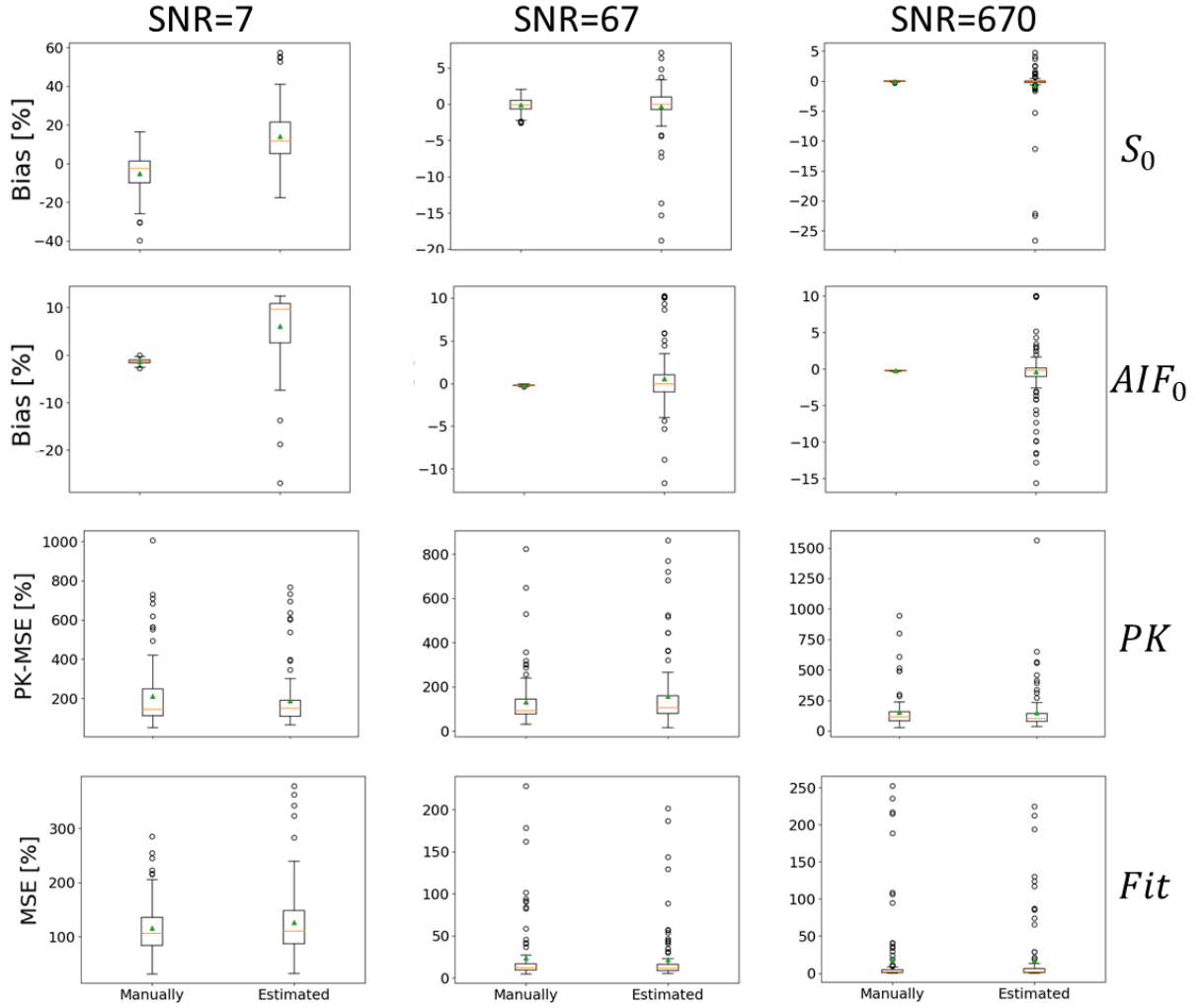


Figure 67 – Résultats de simulation, modèle ATH. Comparaison entre la version du modèle incluant la partie constante (« Estimated ») à la méthode de référence pour laquelle les parties constantes sont estimées par la moyenne des signaux acquis avant l'arrivée du bolus (identifiée manuellement). AIF_0 est estimée dans ce dernier cas par une moyenne de 100 réalisations du bruit (simulation d'une ROI placée sur le LV).

Enfin, la comparaison des modèles entre eux montre un même ordre de grandeur des d'erreurs obtenus pour l'estimation de AIF_0 . En excluant le modèle TK, le nombre de paramètres n'affecte pas de façon notable cette estimation. Le modèle TK constitue en effet une exception puisqu'il est moins correct tout en étant plus robuste pour un SNR de 7 en comparaison au reste des modèles. Il est aussi moins robuste que les autres modèles pour un $SNR \geq 67$. Le résultat obtenu pour l'estimation de S_0 suit cette logique : le modèle TK est plus robuste pour un SNR faible. Toutefois, l'erreur médiane est similaire (autour de 17% pour $SNR=7$ et nulle pour un SNR plus élevé). On note cependant une variance plus faible pour le modèle GCTT en comparaison au reste des modèles pour un $SNR \geq 67$.

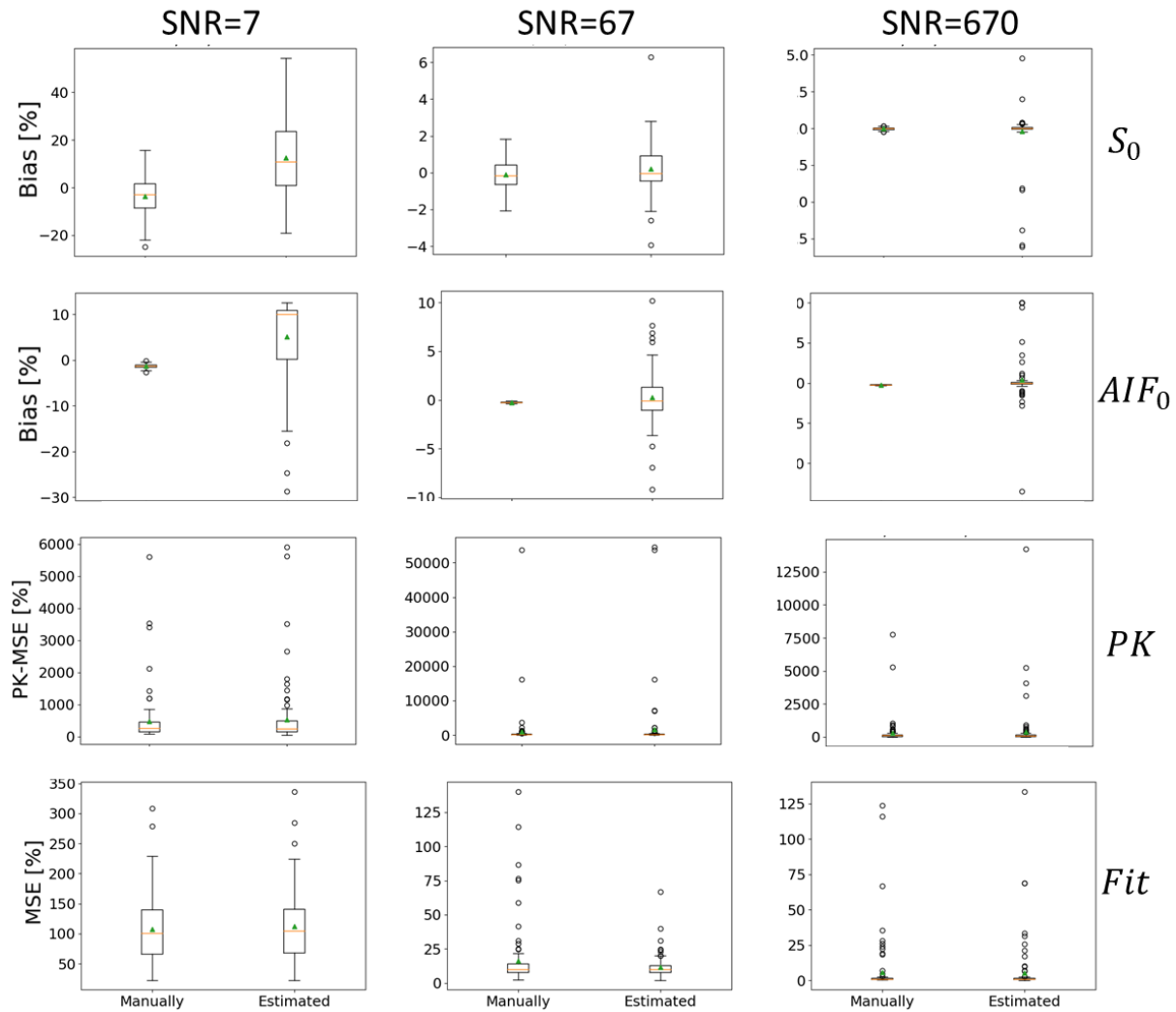


Figure 68 – Résultats de simulation, modèle GCTT. Comparaison entre la version du modèle incluant la partie constante (« Estimated ») à la méthode de référence pour laquelle les parties constantes sont estimées par la moyenne des signaux acquis avant l'arrivée du bolus (identifiée manuellement). AIF_0 est estimée dans ce dernier cas par une moyenne de 100 réalisations du bruit (simulation d'une ROI placée sur le LV).

La Figure 69 montre un test sur des données *in vivo*. L'examen correspond au sujet « Moco_Jo_Gi » (voir annexe 1). L'estimation est réalisée en utilisant un modèle ATH.

La carte de l'estimation de S_0 est à comparer aux cartes « Average S_0 », la carte estimant le paramètre en utilisant la moyenne des signaux avant l'arrivée du bolus dans le LV, et « Min S_0 » la carte l'estimant en recherchant le minimum du signal (correspondant à une estimation de la ligne de base du signal affecté par l'arrivée du bolus dans les cavités cardiaques). On observe que S_0 obtenu par le modèle 3.2.5 est lié au minimum du signal ($R^2=0.65$) et est indépendant du signal avant l'arrivée du bolus dans les cavités. Du point de vue de la correction du signal, cela revient à utiliser l'hypothèse N°3 (voir la partie 1.2.e).

Enfin, l'observation de la carte de AIF_0 révèle une variation importante de ses estimés (un écart-type évalué à 13% de la valeur calculée en moyennant les signaux avant l'arrivée du bolus). Le résultat moyen (trait noir sur la barre des couleurs, valant 287) sous-estime la valeur de référence (trait rouge, valant 322) comme observé pour les résultats de simulation.

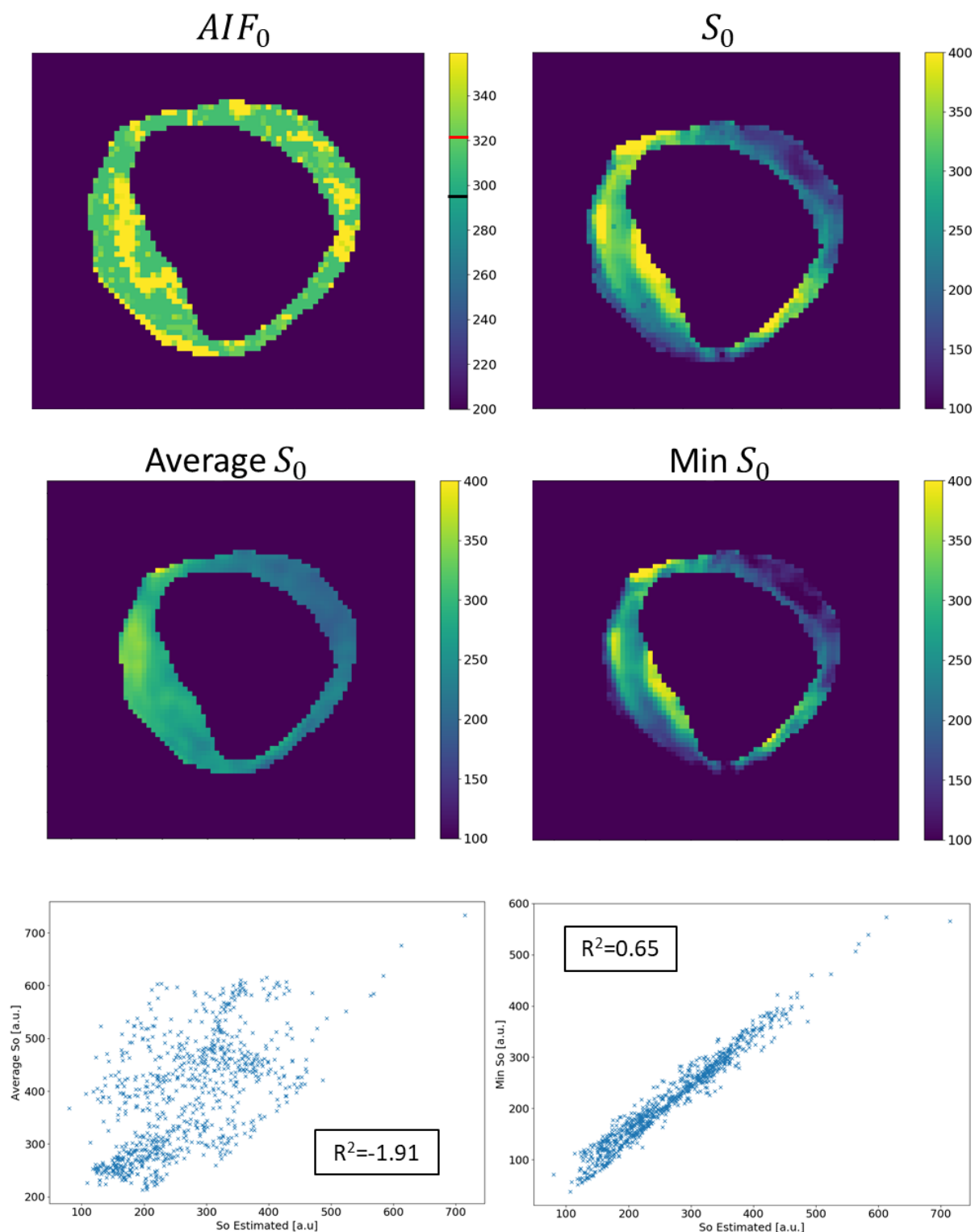


Figure 69 – Exemple de résultats *in vivo* incluant l'estimation des parties constante des signaux. Les cartes des estimations de AIF_0 et S_0 directement inclus dans le modèle ATH sont en haut. Le trait noir indique la moyenne des AIF_0 ($=287$), et le trait rouge la valeur moyenne des signaux avant arrivée du bolus dans le LV ($=322$). « $Average S_0$ » désigne la ligne de base calculée en moyennant les signaux tissulaires avant arrivées du bolus dans le LV. « $Min S_0$ » désigne les minimums des signaux tissulaires. La relation entre les trois cartes de S_0 est explicité dans les deux graphiques en bas.

En conclusion, l'ajout des paramètres représentant la partie constante du signal dans le but de réaliser une estimation des paramètres pharmacocinétiques sous l'hypothèse de linéarité de la transformation signal-concentration, n'affecte pas drastiquement les résultats en comparaison à une

approche classique. L'évaluation des lignes de base présente toutefois un biais significatif pour des SNR rencontrés en pratique. Nos tests *in vivo* ont montré que les estimées S_0 étaient fortement affectées par l'effet de perte de signal due au produit de contraste présent dans les cavités. De plus, l'évaluation de AIF_0 au niveau pixélique conduit à une sous-estimation et à une variation importante ces estimations. Ce dernier point suggère une estimation de AIF_0 utilisant conjointement l'ensemble des signaux tissulaires.

3. Déconvolution aveugle en CMR :

Au vu des nombreuses inconnues et approximations intervenant dans l'analyse d'un examen de perfusion, dont certaines ont été étudiées dans ce rapport (conversion du signal en concentration, quantification, etc.), il est courant qu'en pratique clinique, l'examen soit analysé en supposant une linéarité du signal vis-à-vis de la concentration. Si l'hypothèse est dans certaines limites acceptable pour les tissus, notamment dû aux faibles doses de CA, elle est en revanche peu réaliste pour les signaux issus des cavités cardiaques. Or nous utilisons ces signaux comme AIF pour la quantification des paramètres pharmacocinétiques. Nous proposons dans cette partie d'explorer la déconvolution aveugle, permettant de ne pas être dépendant des distorsions du signal du ventricule gauche.

a. La déconvolution aveugle :

Comme nous l'avons vu au début de ce chapitre la déconvolution aveugle est avant tout une déconvolution. Elle est dite aveugle car il s'agit de retrouver les deux signaux sources à partir de leur convolué ou de retrouver l'entrée (e) et la fonction de transfert (h) d'un système à partir de sa sortie (s) (équation 3.1.3). Résoudre ce problème est souvent impossible de façon directe (en inversant la convolution) car il est habituellement sous déterminé (« une » équation pour « deux » inconnus). En effet, le système tel qu'il est décrit ici admet une infinité de solution.

En pratique, la résolution du problème inverse posé par la déconvolution aveugle se fait par l'introduction d'informations sur le système. Ces a priori peuvent être de nature très variée. Ici, nous en utiliserons deux : la forme de l'AIF et de la réponse impulsionnelle, et l'unicité de l'AIF. La première hypothèse est la modélisation de la réponse impulsionnelle par l'un des modèles présentés en 3.2.c et de l'AIF par le modèle de Parker déjà présenté en 1.2.d [54] :

$$C_{Parker}(t) = A_0 \frac{\exp(-kt)}{1 + \exp(-s(t - \tau))} + \sum_{n=1}^2 \frac{A_n}{\sigma_n \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(t - T_n)^2}{2\sigma_n^2}\right) \quad (3.3.1)$$

La deuxième hypothèse revient à résoudre un système défini de la sorte :

$$\{s_i = h(\theta_i) * e, \forall i \in [1, \#S]\} \quad (3.3.2)$$

Avec S l'ensemble des sorties et θ le vecteur des paramètres du modèle tissulaire. En supposant les θ_i assez différents, la redondance de e permet son estimation. Plusieurs approches sont envisageables pour résoudre ce genre de problème, mais l'une des plus répondu est l'algorithme de Lucy-Richardson [106]. Il s'agit d'un algorithme itératif faisant à chaque itération deux estimations successives de chacun des deux composants (h ou e) tout en fixant l'autre. Une première estimation est nécessaire (dans le cadre de la perfusion on peut choisir par exemple le signal AIF acquis). Nous utiliserons par la suite une approche se basant sur cet algorithme.

b. Déconvolution aveugle en perfusion :

L'utilisation de déconvolution aveugle est rapportée en perfusion depuis plusieurs années maintenant. La première référence à notre connaissance revient à *DiBella et al, 1999* [107]. Toutefois, on constate une recrudescence de l'intérêt de ses approches que depuis le début de la dernière décennie. On peut classer les différentes propositions d'utilisation en deux catégories : celles consistant à estimer l'AIF à chaque point ([107], [108]) et celles utilisant un modèle paramétrique pour l'AIF ([102], [109]–[115]). Le plus grand nombre de méthodes utilisant une représentation paramétrique de l'AIF est dû à une plus grande robustesse de ces approches en comparaison aux premières.

Nous proposons ici d'utiliser une approche se basant sur les travaux de *Fluckiger et al, 2009* [109]. Il s'agit d'une approche itérative consistant à estimer, l'un à la suite de l'autre, les deux membres du produit de convolution e et h , en fixant l'un pour estimer les paramètres de l'autre. Un schéma de la méthode est présenté en Figure 70. L'initialisation de l'algorithme se fait en choisissant une AIF probable. Nous avons étudié deux cas d'initialisation : en prenant le signal d'AIF mesuré et en prenant sa conversion en concentration basée sur le modèle de Parker présentée à la partie 1.2.d. L'étape d'estimation de l'AIF dans le processus itératif se fait en employant le modèle de Parker. Les signaux tissulaires sont considérés proportionnels à la concentration du CA et donc utilisés directement (en incluant l'estimation de la ligne de base dans le modèle tissulaire).

Nous avons évalué les résultats sur des simulations en comparant les paramètres pharmacocinétiques estimés à leurs vraies valeurs en mesurant une distance euclidienne entre leurs vecteurs respectifs (les dimensions sont normées par leur vraies valeurs respectives). Nous avons aussi calculé l'erreur quadratique obtenue pour l'estimée de l'AIF normée par son AUC (afin de comparer les formes). Enfin, nous avons réalisé ces évaluations pour différents modèle tissulaires : TK, Fermi, ATH et GCTT. Chaque cas a été répété 100 fois avec un bruit ricien des trois niveaux de SNR : 7, 40 et 130. Enfin, puisqu'on fait le choix de supposer que les signaux tissulaires sont linéairement liés à la concentration, nous travaillerons sur les signaux transformés C_s définis pour des concentrations C transformées en signaux S par ϕ suivant le modèle présenté en 1.2.d, de paramètres θ :

$$S(t) = \phi[C(t), \theta]$$

$$C_s(t) = C(t) \times \frac{AUC(S)}{AUC(C)} \quad (3.3.3)$$

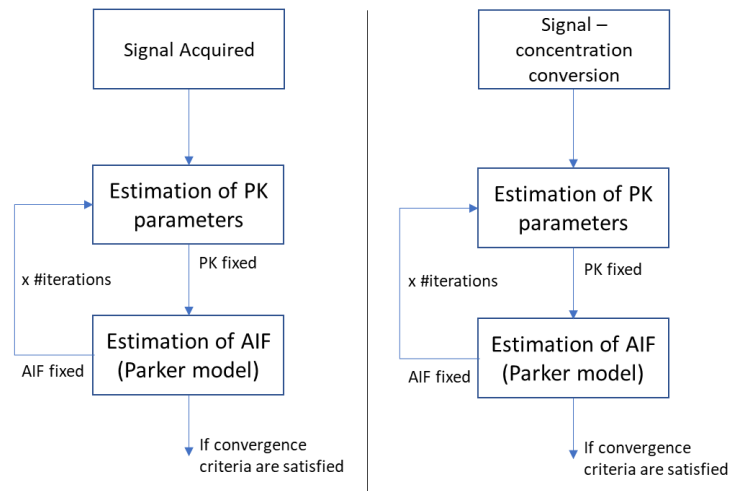


Figure 70 – Algorithme de déconvolution aveugle itératif. Deux cas d'initialisation proposés : Signal mesuré, Signal converti en concentration par le modèle de Parker proposé en 1.2.d.

Les paramètres de l'AIF générée sont les suivant : $A=\{1.05, 48540\text{ms}, 19800\text{ms}\}$, $T=\{20000, 35000\}\text{ms}$, $\sigma=\{3378, 7920\}\text{ms}$, $k=2.8 \times 10^{-6}\text{ms}^{-1}$, $s=6.34 \times 10^{-4}\text{ms}^{-1}$, $\tau=28980\text{ms}$. Les signaux tissulaires sont générés pour chaque modèle en effectuant un tirage aléatoire du même type et dans les mêmes intervalles que ce qui a été réalisé pour l'estimation de la ligne de base (3.2.c) et présenté au Tableau 5. Le nombre de signaux impliqués dans la déconvolution aveugle est de dix.

Les résultats obtenus en termes d'erreur quadratique relative au signal moyen de l'AIF sont regroupés en Figure 71. Les médianes indiquent que la déconvolution aveugle estime plus justement l'AIF que le signal acquis et que sa conversion en concentration dans le cas de faibles SNR. L'AIF estimée par conversion est d'ailleurs plus erronée en termes de forme de courbe que le signal direct pour des SNR faibles. L'estimation de l'AIF par déconvolution aveugle utilisant la conversion du signal en concentration aboutit à des estimations instables en comparaison au reste des techniques pour des SNR valant 7. Toutefois, l'augmentation du niveau de bruit conduit à des estimations comparables pour les deux approches de déconvolution aveugles, l'approche utilisant le signal acquis restant tout de même plus précise. La comparaison entre les modèles indique un niveau d'erreur équivalent. Le modèle ATH présente cependant les erreurs les plus élevées pour un SNR intermédiaire de 40.

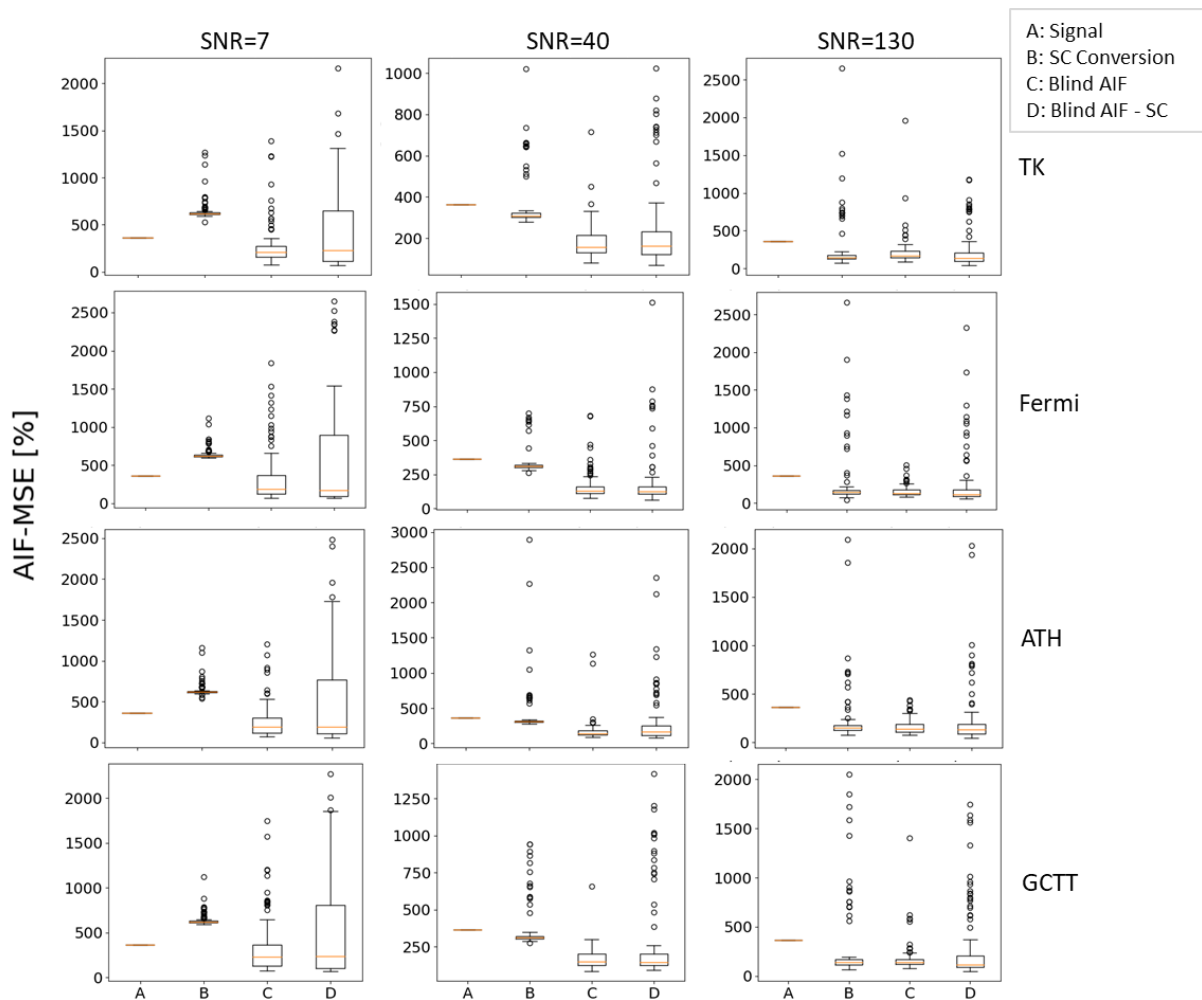


Figure 71 – Résultats des expériences sur simulations. Mesure d'erreur de l'AIF estimée par : le signal directement mesuré (A), le signal converti en concentration par le modèle de Parker (B), déconvolution aveugle avec initialisation par le signal direct (C), et déconvolution aveugle avec initialisation par le signal converti en concentration (D). Les lignes séparent les modèles tissulaires. Les colonnes séparent les niveaux de bruits appliqués.

Les résultats de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques sont regroupés en Figure 72. Ils montrent un gain de précision pour les méthodes de déconvolution aveugles et ce même pour de

faibles SNR. La différence de résultats entre les deux initialisations de la déconvolution aveugles qui est à l'avantage de l'approche utilisant la conversion du signal, s'estompent pour l'ensemble des modèles pour un $SNR \geq 40$. La variance des erreurs est globalement comparable pour les méthodes de déconvolution aveugles et de déconvolution directe sur les signaux tissulaires. Elle n'approche l'ordre de grandeur des résultats obtenus par la vraie AIF (normée suivant l'équation 3.3.3) que pour un bruit de $SNR=130$.

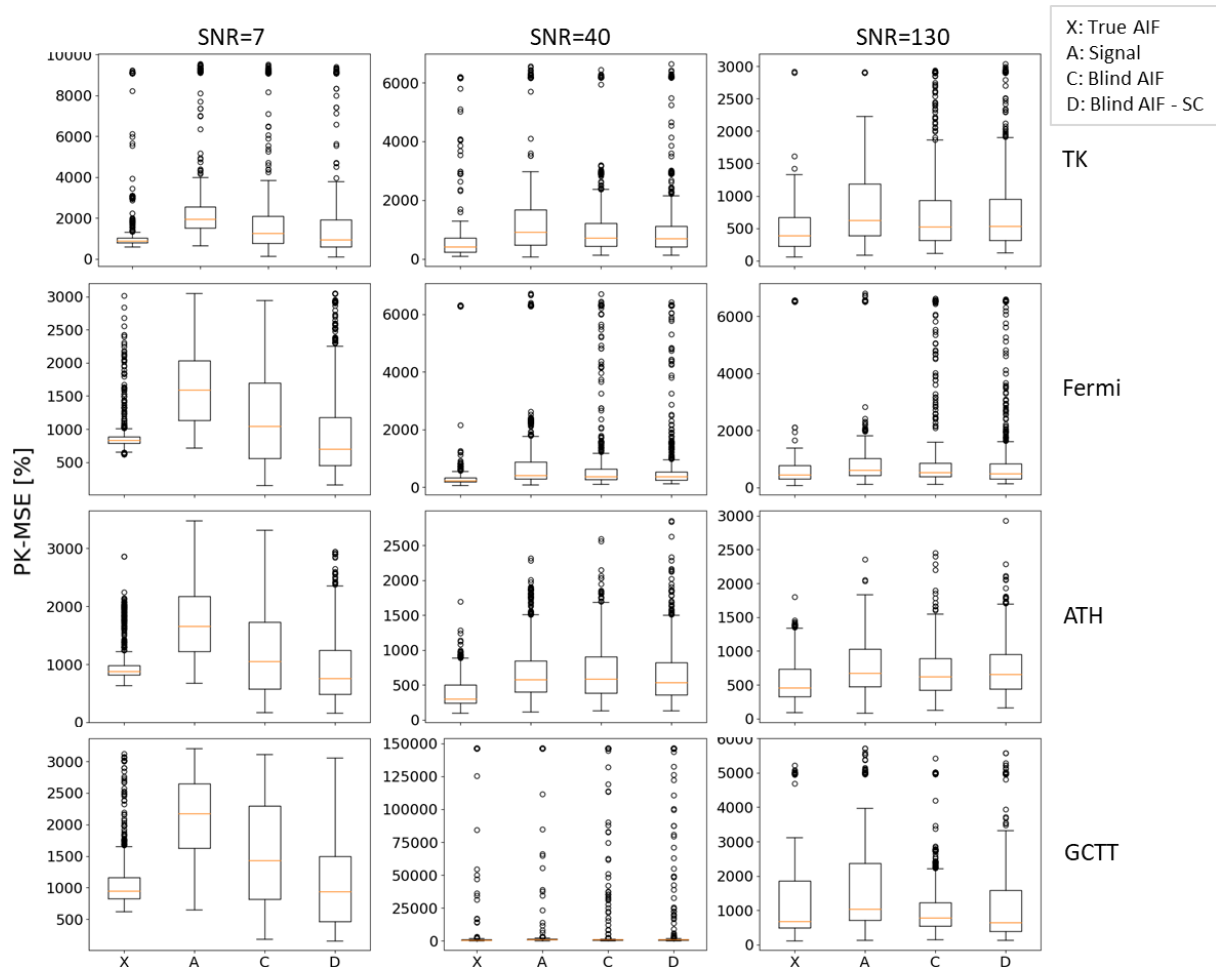


Figure 72 – Résultats des expériences sur simulations. Mesure de l'erreur sur les paramètres pharmacocinétiques estimés en utilisant : la vraie AIF (X), le signal direct (A), la déconvolution aveugle initialisée par le signal (C), et la déconvolution aveugle initialisée par la conversion du signal en concentration suivant le modèle de Parker (D). Les lignes séparent les modèles tissulaires. Les colonnes séparent les niveaux de bruits appliqués.

Un exemple de résultat des approches présentées ici est montré en Figure 73. Il est obtenu pour un $SNR=40$ et des signaux générés par le modèle de Fermi.

Nous avons aussi testé les approches présentées plus haut sur des données *in vivo* (voir la liste des examens de perfusion en annexes) en utilisant la segmentation en superpixel du myocarde présenté en 3.2.a. Nos essais ont conduit dans plus de 50% des cas testés à une AIF non réaliste. De plus les résultats sont peu stables (l'initialisation des paramètres se faisant aléatoirement). Les signaux tissulaires sont comme nous l'avons à plusieurs reprises signalé, affecté par une perte de signal à l'entrée du bolus dans les cavités cardiaques. Même après correction (celle proposée en 1.2.e) l'instabilité et des erreurs évidentes persistent sur les AIF estimées en aveugle. Enfin l'approximation de linéarité est probablement exagérée dans les cas étudiés.

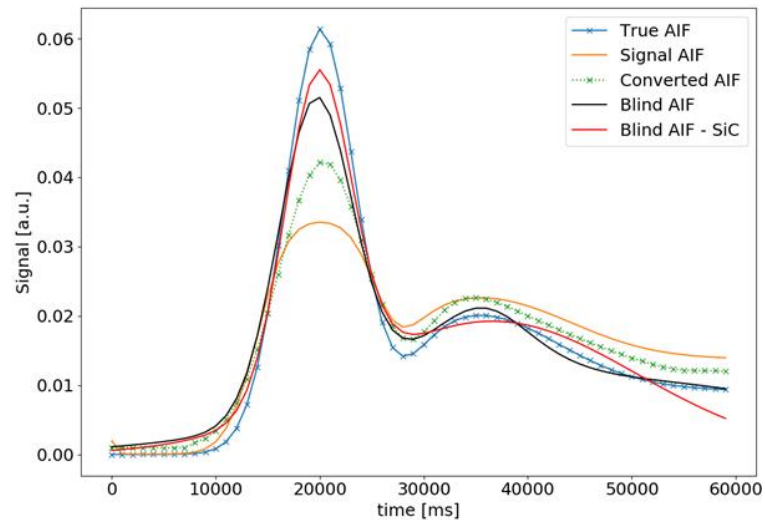


Figure 73 – Exemple de résultat de déconvolution aveugle en simulation. Signaux générés par le modèle de Fermi. Le SNR est de 40. Sont représentés, normés par leurs AUC respectives : la vraie AIF (bleue), le signal acquis (orange), la conversion en concentration du signal (verte), l'AIF obtenue par déconvolution aveugle initialisée par le signal acquis (noire), et l'AIF par déconvolution aveugle utilisant le signal converti en concentration (rouge).

En conclusion, la déconvolution aveugle est une approche prometteuse permettant d'améliorer l'estimation des paramètres pharmacocinétiques en récupérant une AIF plus précise. Les résultats de simulations suggèrent cependant une utilisation sur des signaux moyennés de ROI pour permettre l'obtention du SNR suffisant à leur application. Toutefois, son utilisation sur des données *in vivo* ne peut se faire directement sur les signaux acquis à l'aide des séquences cliniques actuelles. L'équipe poursuit l'amélioration de l'approche en privilégiant à l'avenir une maximisation de l'a posteriori par l'ajout du modèle de transformation signal-concentration permettant une attache aux données acquises d'AIF.

Conclusion et perspectives :

L'examen de perfusion cardiaque fait partie aujourd'hui des examens cliniques classiques pour l'évaluation du tissu myocardique, notamment en cas d'infarctus et/ou d'ischémie du myocarde. Toutefois, il est le plus souvent analysé qualitativement par les radiologues. L'étude quantitative permettant d'évaluer précisément l'état d'un patient n'est à ce jour pas disponible en routine clinique et ce à cause de nombreuses limites et artéfacts. L'une des principales limites est la transformation du signal en concentration d'agent de contraste. Cette conversion non linéaire est fonction de deux types de paramètres : physiologiques ou du moins qui sont spécifiques au milieu étudié, tel que le T1 ; et des paramètres liés à la séquence utilisée pour le suivi de la perfusion.

Pour permettre d'atteindre une quantification satisfaisante de la perfusion, nous avons exploré trois approches : proposer une simulation du signal obtenu par la séquence de perfusion utilisée à l'hôpital européen Georges Pompidou, améliorer la quantification du T1, et enfin proposer des traitements des signaux sans conversion.

En confrontant les données obtenues par la séquence utilisée dans notre institution aux modèles décrits dans la littérature, nous avons relevé une inadéquation entre signal simulé et observé. De plus, plusieurs phénomènes non décrits pour le cas de la perfusion du myocarde ont été relevés, notamment la présence de *dummy-scans*. Nous avons émis l'hypothèse d'une imperfection de l'impulsion de saturation et donc d'une influence de la fréquence cardiaque et de sa variation ainsi que du nombre de coupes acquises sur le signal observé. Les expériences sur fantômes ont confirmé ces deux influences. En modélisant l'efficacité de l'impulsion de saturation par un facteur constant, nous avons obtenu des signaux simulés décrivant correctement les signaux observés. De ce fait nous avons proposé deux approches permettant une conversion inverse du signal en concentration. Les deux approches ont été proposées pour permettre une conversion y compris dans le cas du passage d'une influence dominante du T1 à une influence dominante du T2.

La connaissance du T1 étant cruciale pour la conversion, nous nous sommes penchés sur sa quantification par la séquence MOLLI. Nous avons proposé une modélisation du signal observé en MOLLI pour tenir compte des récupérations partielles de l'aimantation longitudinale entre les blocs de Look-Locker successifs. Le modèle inclut un décalage temporel permettant une plus grande reproductibilité du signal entre schémas de MOLLI et plus particulièrement permettant de réduire le temps de pause. Ce résultat est capital, puisqu'il permet d'envisager un gain de temps d'examen tout en conservant un nombre d'échantillons identique. Enfin, nous avons observé que le comportement observé des signaux affectés par une repousse partielle de l'aimantation du Look-Locker les précédant n'était pas toujours conforme au modèle de l'inversion imparfaite. Nous en avons déduit une approche conditionnelle de la correction Look-Locker qui permet d'obtenir des estimations de T1 plus précises que celles obtenues par l'approche classique.

L'analyse des signaux tissulaires a révélé un phénomène de perte de signal à l'arrivée du bolus dans les cavités cardiaques droite et gauche. Son analyse a permis de proposer une modélisation linéaire de cette perte vis-à-vis du signal des cavités. Deux corrections ont été proposées : une nécessitant la détection de l'arrivée du bolus dans les ventricules et du minimum de signal tissulaire et l'autre introduisant le modèle linéaire dans le processus de déconvolution permettant l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. La détection de l'arrivée du bolus dans les cavités a été automatisée en utilisant la distance de Wasserstein qui a abouti aussi à un algorithme de segmentation des principales structures d'intérêt en CMR.

La conversion du signal en concentration n'étant pas toujours accessible, il est commun de réaliser des analyses en utilisant directement les signaux. Nous avons ainsi évalué et validé l'ajout de paramètres représentant les lignes de base aux modèles de réponse tissulaires. Enfin, puisque l'utilisation des signaux sans conversion revient à supposer une conversion linéaire et que cette hypothèse est plus acceptable pour les signaux tissulaires que pour le signal du ventricule gauche, nous avons exploré l'apport de la déconvolution aveugle à l'estimation des paramètres pharmacocinétique en simulation.

Le niveau de bruit observé sur les données *in vivo* ne permettant pas toujours une utilisation optimale de l'ensemble des propositions faites, un algorithme de segmentation fonctionnelle du myocarde en superpixels a été mis en place pour optimiser leur utilisation.

Les perspectives à l'issue de ce travail de thèse sont nombreuses. Que ça soit l'étude de la séquence, la quantification du T1 ou la déconvolution aveugle, l'ensemble des réalisations traitées méritent d'être poursuivies.

La modélisation de la saturation proposée est basée sur l'ajout d'un facteur d'efficacité considéré comme constant, ce qui est probablement abusif. On soupçonne une dépendance aux T1 et T2 entre autres. Mettre en place des protocoles expérimentaux pour quantifier le phénomène serait une piste intéressante. De plus nous n'avons pas modélisé l'effet de l'impulsion de saturation d'une coupe sur l'autre. Ce point est primordial pour obtenir une conversion signal-concentration fidèle à l'observation. Si la conversion inverse proposée aboutit à des résultats corrects, elle nécessite une estimation du facteur d'efficacité de la saturation et du niveau du signal à l'équilibre. Il serait sans doute plus avantageux de compléter l'examen de perfusion par d'autres acquisitions plus à même de quantifier ces deux paramètres.

Au vu des résultats des simulations la déconvolution aveugle est aussi une piste très prometteuse qu'il faut poursuivre. Toutefois, nous estimons que son application aux données *in vivo* nécessite une correction de la perte de signal observée à l'arrivée du bolus. Il faudrait mettre en place des fantômes de perfusion pour étudier ce phénomène plus quantitativement. De plus cela permettra de valider les courbes d'AIF obtenues par déconvolution aveugle.

L'utilisation de la distance de Wasserstein se voulait une première approche de l'utilisation du transport optimal en perfusion. Nous n'avons pas par exemple exploré le mapping qu'il propose. Le transport optimal étant essentiellement une résolution de problème de transport de masse, nous estimons que son utilisation pour de la quantification en perfusion pourrait ouvrir des perspectives nouvelles.

Enfin, notre laboratoire a acquis des MOLLI sur plusieurs populations présentant des pathologies différentes ainsi que sur une population de 60 sujets sains. Il est nécessaire de les utiliser pour tester les algorithmes proposés pour améliorer la quantification du T1. En effet, cela permettrait de vérifier la capacité des estimations à être utilisées comme biomarqueurs.

Références :

- [1] "Cours de SVT - La circulation du sang dans le coeur - Maxicours.com," *Maxicours*. [Online]. Available: <http://www.maxicours.com/se/fiche/0/8/356008.html>. [Accessed: 21-Mar-2019].
- [2] "Cardiologie : généralités." [Online]. Available: <http://www.meditas-cardio.fr/html/cardio/general.html>. [Accessed: 21-Mar-2019].
- [3] Cerqueira Manuel D., Weissman Neil J., Dilsizian Vasken, Jacobs Alice K., Kaul Sanjiv, Laskey Warren K., Pennell Dudley J., Rumberger John A., Ryan Thomas, and Verani Mario S., "Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart," *Circulation*, vol. 105, no. 4, pp. 539–542, Jan. 2002.
- [4] C. Westbrook and J. Talbot, *MRI in Practice*. John Wiley & Sons, 2018.
- [5] B. Blumich, *NMR Imaging of Materials*. OUP Oxford, 2000.
- [6] H. Gudbjartsson and S. Patz, "The rician distribution of noisy mri data," *Magn. Reson. Med.*, vol. 34, no. 6, pp. 910–914, Dec. 1995.
- [7] C. D. Constantinides, E. Atalar, and E. R. McVeigh, "Signal-to-Noise Measurements in Magnitude Images from NMR Phased Arrays," *Magn Reson Med*, vol. 38, no. 5, pp. 852–857, Nov. 1997.
- [8] A. J. Miller and P. M. Joseph, "The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 11, no. 7, pp. 1051–1056, Jan. 1993.
- [9] J. Sijbers, A. J. den Dekker, P. Scheunders, and D. V. Dyck, "Maximum-likelihood estimation of Rician distribution parameters," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 17, no. 3, pp. 357–361, Jun. 1998.
- [10] O. T. Karlsen, R. Verhagen, and W. M. M. J. Bovée, "Parameter estimation from Rician-distributed data sets using a maximum likelihood estimator: Application to t1 and perfusion measurements," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 41, no. 3, pp. 614–623, 1999.
- [11] P. B. Roemer, W. A. Edelstein, C. E. Hayes, S. P. Souza, and O. M. Mueller, "The NMR phased array," *Magn Reson Med*, vol. 16, no. 2, pp. 192–225, Nov. 1990.
- [12] D. R. Messroghli, A. Radjenovic, S. Kozerke, D. M. Higgins, M. U. Sivananthan, and J. P. Ridgway, "Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart," *Magn. Reson. Med.*, vol. 52, no. 1, pp. 141–146, Jul. 2004.
- [13] P. Kellman and M. S. Hansen, "T1-mapping in the heart: accuracy and precision," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 16, no. 1, p. 2, Jan. 2014.
- [14] S. K. Piechnik and M. Jerosch-Herold, "Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders," *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 34, no. 1, pp. 3–14, Jan. 2018.
- [15] P. Kellman, A. E. Arai, and H. Xue, "T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 15, p. 56, 2013.
- [16] G. Ramos-Llorden, A. J. den Dekker, G. Van Steenkiste, B. Jeurissen, F. Vanhevel, J. Van Audekerke, M. Verhoye, and J. Sijbers, "A Unified Maximum Likelihood Framework for Simultaneous Motion and T_1 Estimation in Quantitative MR T_1 Mapping," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 36, no. 2, pp. 433–446, Feb. 2017.
- [17] H. Smit, R. P. Guridi, J. Guenoun, D. H. J. Poot, G. N. Doeswijk, M. Milanese, M. R. Bernsen, G. P. Krestin, S. Klein, and G. Kotek, "T1 mapping in the rat myocardium at 7 tesla using a modified CINE inversion recovery sequence: Rat Cardiac T1 Mapping With mCINE-IR," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 39, no. 4, pp. 901–910, Apr. 2014.
- [18] P. Kellman, D. A. Herzka, and M. S. Hansen, "Adiabatic inversion pulses for myocardial T1-mapping," *Magn Reson Med*, vol. 71, no. 4, pp. 1428–1434, Apr. 2014.
- [19] A. Tannús and M. Garwood, "Adiabatic pulses," *NMR in Biomedicine*, vol. 10, no. 8, pp. 423–434, 1997.

- [20] P. Balchandani, J. Pauly, and D. Spielman, "Designing adiabatic radio frequency pulses using the Shinnar–Le Roux algorithm," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 64, no. 3, pp. 843–851, 2010.
- [21] J. L. Ulmer, V. P. Mathews, C. A. Hamilton, A. D. Elster, and P. R. Moran, "Magnetization transfer or spin-lock? An investigation of off-resonance saturation pulse imaging with varying frequency offsets.," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 17, no. 5, pp. 805–819, May 1996.
- [22] I. I. Rabi, N. F. Ramsey, and J. Schwinger, "Use of Rotating Coordinates in Magnetic Resonance Problems," *Rev. Mod. Phys.*, vol. 26, no. 2, pp. 167–171, Apr. 1954.
- [23] J.-Y. Park and M. Garwood, "Spin-Echo MRI Using $\pi/2$ and π Hyperbolic Secant Pulses," *Magn Reson Med*, vol. 61, no. 1, pp. 175–187, Jan. 2009.
- [24] B. R. Rosen, V. J. Wedeen, and T. J. Brady, "Selective saturation NMR imaging," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 8, no. 5, pp. 813–818, Oct. 1984.
- [25] J. P. Felmlee and R. L. Ehman, "Spatial presaturation: a method for suppressing flow artifacts and improving depiction of vascular anatomy in MR imaging," *Radiology*, vol. 164, no. 2, pp. 559–564, Aug. 1987.
- [26] J. Barkhausen, P. Hunold, M. Jochims, and J. F. Debatin, "Imaging of myocardial perfusion with magnetic resonance," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 19, no. 6, pp. 750–757, Jun. 2004.
- [27] E. L. Hahn, "Spin Echoes," *Phys. Rev.*, vol. 80, no. 4, pp. 580–594, Nov. 1950.
- [28] J. Hennig, "Echoes—how to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences. Part I: Fundamental and not so fundamental properties of spin echoes," *Concepts in Magnetic Resonance*, vol. 3, no. 3, pp. 125–143, Jul. 1991.
- [29] T. C. Mills, D. A. Ortendahl, N. M. Hylton, L. E. Crooks, J. W. Carlson, and L. Kaufman, "Partial flip angle MR imaging," *Radiology*, vol. 162, no. 2, pp. 531–539, Feb. 1987.
- [30] A. D. Elster, "Gradient-echo MR imaging: techniques and acronyms," *Radiology*, vol. 186, no. 1, pp. 1–8, Jan. 1993.
- [31] "Physique médicale." [Online]. Available: <http://www.phys4med.be/>. [Accessed: 05-Feb-2019].
- [32] H. Y. Carr, "Steady-State Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance," *Phys. Rev.*, vol. 112, no. 5, pp. 1693–1701, Dec. 1958.
- [33] G. B. Chavhan, P. S. Babyn, B. G. Jankharia, H.-L. M. Cheng, and M. M. Shroff, "Steady-State MR Imaging Sequences: Physics, Classification, and Clinical Applications," *RadioGraphics*, vol. 28, no. 4, pp. 1147–1160, Jul. 2008.
- [34] B. Hargreaves, "Rapid gradient-echo imaging," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 36, no. 6, pp. 1300–1313, 2012.
- [35] K. Scheffler and S. Lehnhardt, "Principles and applications of balanced SSFP techniques," *Eur Radiol*, vol. 13, no. 11, pp. 2409–2418, Nov. 2003.
- [36] C. A. Cuenod and D. Balvay, "Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI," *Diagn Interv Imaging*, vol. 94, no. 12, pp. 1187–1204, Dec. 2013.
- [37] F. Kober, T. Jao, T. Troalen, and K. S. Nayak, "Myocardial arterial spin labeling," *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 18, Apr. 2016.
- [38] W. Hänicke, K. D. Merboldt, D. Chien, M. L. Gyngell, H. Bruhn, and J. Frahm, "Signal strength in subsecond FLASH magnetic resonance imaging: The dynamic approach to steady state," *Medical Physics*, vol. 17, no. 6, pp. 1004–1010, 1990.
- [39] M. Rohrer, H. Bauer, J. Mintorovitch, M. Requardt, and H.-J. Weinmann, "Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths," *Invest Radiol*, vol. 40, no. 11, pp. 715–724, Nov. 2005.
- [40] M. C. Schabel and D. L. Parker, "Uncertainty and bias in contrast concentration measurements using spoiled gradient echo pulse sequences," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 9, p. 2345, 2008.
- [41] C. S. Landis, X. Li, F. W. Telang, J. A. Coderre, P. L. Micca, W. D. Rooney, L. L. Latour, G. Véték, I. Pályka, and C. S. Springer, "Determination of the MRI contrast agent concentration time

- course in vivo following bolus injection: Effect of equilibrium transcytolemmal water exchange," *Magn. Reson. Med.*, vol. 44, no. 4, pp. 563–574, Oct. 2000.
- [42] T. E. Yankeelov, W. D. Rooney, X. Li, and C. S. Springer, "Variation of the relaxographic 'shutter-speed' for transcytolemmal water exchange affects the CR bolus-tracking curve shape," *Magn. Reson. Med.*, vol. 50, no. 6, pp. 1151–1169, Dec. 2003.
- [43] T. E. Yankeelov, J. J. Luci, L. M. DeBusk, P. C. Lin, and J. C. Gore, "Incorporating the effects of transcytolemmal water exchange in a reference region model for DCE-MRI analysis: Theory, simulations, and experimental results," *Magn. Reson. Med.*, vol. 59, no. 2, pp. 326–335, Feb. 2008.
- [44] H. B. W. Larsson, T. Fritz-Hansen, E. Rostrup, L. Søndergaard, P. Ring, and O. Henriksen, "Myocardial perfusion modeling using MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 35, no. 5, pp. 716–726, May 1996.
- [45] Y. Cao, S. L. Brown, R. A. Knight, J. D. Fenstermacher, and J. R. Ewing, "Effect of intravascular-to-extravascular water exchange on the determination of blood-to-tissue transfer constant by magnetic resonance imaging," *Magn. Reson. Med.*, vol. 53, no. 2, pp. 282–293, Feb. 2005.
- [46] O. R. Coelho-Filho, C. Rickers, R. Y. Kwong, and M. Jerosch-Herold, "MR Myocardial Perfusion Imaging," *Radiology*, vol. 266, no. 3, pp. 701–715, Mar. 2013.
- [47] G. S. Slavin, S. D. Wolff, S. N. Gupta, and T. K. F. Foo, "First-Pass Myocardial Perfusion MR Imaging with Interleaved Notched Saturation: Feasibility Study," *Radiology*, vol. 219, no. 1, pp. 258–263, Apr. 2001.
- [48] M. Motwani, A. Kidambi, A. Uddin, S. Sourbron, J. P. Greenwood, and S. Plein, "Quantification of myocardial blood flow with cardiovascular magnetic resonance throughout the cardiac cycle," *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 17, no. 1, Jan. 2015.
- [49] A. Cernicanu and L. Axel, "Theory-Based Signal Calibration with Single-Point T1 Measurements for First-Pass Quantitative Perfusion MRI Studies," *Academic Radiology*, vol. 13, no. 6, pp. 686–693, Jun. 2006.
- [50] L.-Y. Hsu, P. Kellman, and A. E. Arai, "Nonlinear myocardial signal intensity correction improves quantification of contrast-enhanced first-pass MR perfusion in humans," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 793–801, Apr. 2008.
- [51] M. Jerosch-Herold, R. T. Seethamraju, C. M. Swingen, N. M. Wilke, and A. E. Stillman, "Analysis of myocardial perfusion MRI," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 19, no. 6, pp. 758–770, Jun. 2004.
- [52] M. J. D. Powell, "An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives," *Comput J*, vol. 7, no. 2, pp. 155–162, Jan. 1964.
- [53] J. A. Nelder and R. Mead, "A Simplex Method for Function Minimization," 1965.
- [54] G. J. M. Parker, C. Roberts, A. Macdonald, G. A. Buonaccorsi, S. Cheung, D. L. Buckley, A. Jackson, Y. Watson, K. Davies, and G. C. Jayson, "Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI," *Magn Reson Med*, vol. 56, no. 5, pp. 993–1000, Nov. 2006.
- [55] E. V. R. D. Bella, D. L. Parker, and A. J. Sinusas, "On the dark rim artifact in dynamic contrast-enhanced MRI myocardial perfusion studies," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 54, no. 5, pp. 1295–1299, 2005.
- [56] A. D. Ta, L.-Y. Hsu, H. M. Conn, S. Winkler, A. M. Greve, S. M. Shanbhag, M. Y. Chen, W. Patricia Bandettini, and A. E. Arai, "Fully quantitative pixel-wise analysis of cardiovascular magnetic resonance perfusion improves discrimination of dark rim artifact from perfusion defects associated with epicardial coronary stenosis," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 20, no. 1, p. 16, Mar. 2018.
- [57] P. Ferreira, P. Gatehouse, C. Bucciarelli-Ducci, R. Wage, and D. Firmin, "Measurement of myocardial frequency offsets during first pass of a gadolinium-based contrast agent in perfusion studies," *Magn. Reson. Med.*, vol. 60, no. 4, pp. 860–870, Oct. 2008.
- [58] S. Kaushik, D. Shanbhag, and A. Menini, "A Novel Fully Automatic Motion Correction Scheme for Cardiac Perfusion MR Images Using Group-wise Non-rigid Registration," presented at the ISMRM, Toronto, Ontario, Canada, 2015.

- [59] N. Otsu, "A threshold selection method from gray-level histograms," *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, vol. 9, no. 1, pp. 62–66, Jan. 1979.
- [60] Y. Rubner, C. Tomasi, and L. J. Guibas, "The Earth Mover's Distance as a Metric for Image Retrieval," *International Journal of Computer Vision*, vol. 40, no. 2, pp. 99–121, Nov. 2000.
- [61] M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos, "Snakes: Active contour models," *Int J Comput Vision*, vol. 1, no. 4, pp. 321–331, Jan. 1988.
- [62] M. J. Fair, P. D. Gatehouse, E. V. R. DiBella, and D. N. Firmin, "A review of 3D first-pass, whole-heart, myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 17, no. 1, p. 68, Aug. 2015.
- [63] G. M. Bydder and I. R. Young, "MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 9, no. 4, pp. 659–675, Aug. 1985.
- [64] D. C. Look and D. R. Locker, "Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times," *Review of Scientific Instruments*, vol. 41, no. 2, pp. 250–251, Feb. 1970.
- [65] R. Deichmann and A. Haase, "Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging," *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, vol. 96, no. 3, pp. 608–612, Feb. 1992.
- [66] K. Chow, J. A. Flewitt, J. D. Green, J. J. Pagano, M. G. Friedrich, and R. B. Thompson, "Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T(1) mapping," *Magn Reson Med*, vol. 71, no. 6, pp. 2082–2095, Jun. 2014.
- [67] D. R. Messroghli, A. Greiser, M. Fröhlich, R. Dietz, and J. Schulz-Menger, "Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 26, no. 4, pp. 1081–1086, Oct. 2007.
- [68] J. Shao, K.-L. Nguyen, Y. Natsuaki, B. Spottiswoode, and P. Hu, "Instantaneous signal loss simulation (InSiL): An improved algorithm for myocardial T1 mapping using the MOLLI sequence," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 41, no. 3, pp. 721–729, Mar. 2015.
- [69] H. Xue, A. Greiser, S. Zuehlsdorff, M.-P. Jolly, J. Guehring, A. E. Arai, and P. Kellman, "Phase-sensitive inversion recovery for myocardial T1 mapping with motion correction and parametric fitting," *Magn Reson Med*, vol. 69, no. 5, pp. 1408–1420, May 2013.
- [70] S. Nekolla, T. Gneiting, J. Syha, R. Deichmann, and A. Haase, "T1 maps by K-space reduced snapshot-FLASH MRI," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 16, no. 2, pp. 327–332, Apr. 1992.
- [71] K. Levenberg, "A method for the solution of certain non-linear problems in least squares," *Quart. Appl. Math.*, vol. 2, no. 2, pp. 164–168, 1944.
- [72] D. W. Marquardt, "An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters," *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, vol. 11, no. 2, pp. 431–441, 1963.
- [73] J. K. Barral, E. Gudmundson, N. Stikov, M. Etezadi-Amoli, P. Stoica, and D. G. Nishimura, "A robust methodology for in vivo T1 mapping," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 64, no. 4, pp. 1057–1067, 2010.
- [74] S. K. Piechnik, V. M. Ferreira, E. Dall'Armellina, L. E. Cochlin, A. Greiser, S. Neubauer, and M. D. Robson, "Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 12, p. 69, 2010.
- [75] M. S. Sussman, I. Y. Yang, K.-H. Fok, and B. J. Wintersperger, "Inversion group (IG) fitting: A new T1 mapping method for modified look-locker inversion recovery (MOLLI) that allows arbitrary inversion groupings and rest periods (including no rest period)," *Magn. Reson. Med.*, p. n/a-n/a, Jun. 2015.
- [76] N. D. Gai, C. Stehning, M. Nacif, and D. A. Bluemke, "Modified Look-Locker T1 evaluation using Bloch simulations: Human and phantom validation," *Magn Reson Med*, vol. 69, no. 2, pp. 329–336, Feb. 2013.
- [77] J. Shao, D. Liu, K. Sung, K.-L. Nguyen, and P. Hu, "Accuracy, precision, and reproducibility of myocardial T1 mapping: A comparison of four T1 estimation algorithms for modified look-

- locker inversion recovery (MOLLI)," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 78, no. 5, pp. 1746–1756, 2017.
- [78] T. Kampf, W. R. Bauer, and T. Reiter, "Improved post-processing strategy for MOLLI based tissue characterization allows application in patients with dyspnoe and impaired left ventricular function," *Zeitschrift für Medizinische Physik*, Aug. 2017.
- [79] J. Shao, S. Rapacchi, K.-L. Nguyen, and P. Hu, "Myocardial T1 mapping at 3.0 tesla using an inversion recovery spoiled gradient echo readout and bloch equation simulation with slice profile correction (BLESSPC) T1 estimation algorithm," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 43, no. 2, pp. 414–425, Feb. 2016.
- [80] B. Marty, B. Coppa, and P. G. Carlier, "Fast, precise, and accurate myocardial T1 mapping using a radial MOLLI sequence with FLASH readout," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 79, no. 3, pp. 1387–1398, 2018.
- [81] S. Sourbron, R. Luyt, D. Morhard, K. Seelos, M. Reiser, and M. Peller, "Deconvolution of bolus-tracking data: a comparison of discretization methods," *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 22, p. 6761, 2007.
- [82] P. C. Hansen, "Analysis of Discrete Ill-Posed Problems by Means of the L-Curve," *SIAM Review*, vol. 34, no. 4, pp. 561–580, Dec. 1992.
- [83] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI," *NMR Biomed.*, vol. 26, no. 8, pp. 1004–1027, Aug. 2013.
- [84] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability," *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 2, p. R1, 2012.
- [85] P. S. Tofts, "Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 7, no. 1, pp. 91–101, 1997.
- [86] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 66, no. 3, pp. 735–745, Sep. 2011.
- [87] P. S. Tofts, G. Brix, D. L. Buckley, J. L. Evelhoch, E. Henderson, M. V. Knopp, H. B. W. Larsson, T.-Y. Lee, N. A. Mayr, G. J. M. Parker, R. E. Port, J. Taylor, and R. M. Weisskoff, "Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 10, no. 3, pp. 223–232, 1999.
- [88] G. Brix, M. Salehi Ravesh, S. Zwick, J. Griebel, and S. Delorme, "On impulse response functions computed from dynamic contrast-enhanced image data by algebraic deconvolution and compartmental modeling," *Physica Medica*, vol. 28, no. 2, pp. 119–128, Apr. 2012.
- [89] J. Johnson and T. Wilson, "A model for capillary exchange," *American Journal of Physiology-Legacy Content*, vol. 210, no. 6, pp. 1299–1303, Jun. 1966.
- [90] A. Garpebring, N. Ostlund, and M. Karlsson, "A Novel Estimation Method for Physiological Parameters in Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Application of a Distributed Parameter Model Using Fourier-Domain Calculations," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 9, pp. 1375–1383, Sep. 2009.
- [91] K. S. St. Lawrence and T.-Y. Lee, "An Adiabatic Approximation to the Tissue Homogeneity Model for Water Exchange in the Brain: I. Theoretical Derivation," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 18, no. 12, pp. 1365–1377, Dec. 1998.
- [92] L. Axel, "Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique," *Invest Radiol*, vol. 18, no. 1, pp. 94–99, Feb. 1983.
- [93] M. Jerosch-Herold, N. Wilke, A. E. Stillman, and R. F. Wilson, "Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution," *Medical Physics*, vol. 25, no. 1, pp. 73–84, Jan. 1998.
- [94] T. S. Koh, V. Zeman, J. Darko, T.-Y. Lee, M. F. Milosevic, M. Haider, P. Warde, and I. W. T. Yeung, "The inclusion of capillary distribution in the adiabatic tissue homogeneity model of blood flow," *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 5, p. 1519, 2001.

- [95] T. S. Koh, L. H. Cheong, Z. Hou, and Y. C. Soh, "A physiologic model of capillary-tissue exchange for dynamic contrast-enhanced imaging of tumor microcirculation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 50, no. 2, pp. 159–167, Feb. 2003.
- [96] M. C. Schabel, "A unified impulse response model for DCE-MRI - Schabel - 2012 - Magnetic Resonance in Medicine - Wiley Online Library," 2012. [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24162/full>. [Accessed: 21-Jul-2017].
- [97] C. S. Patlak, R. G. Blasberg, and J. D. Fenstermacher, "Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7, Mar. 1983.
- [98] W. C. Sangren and C. W. Sheppard, "A mathematical derivation of the exchange of a labeled substance between a liquid flowing in a vessel and an external compartment," *Bulletin of Mathematical Biophysics*, vol. 15, no. 4, pp. 387–394, Dec. 1953.
- [99] C. Pradel, N. Siauve, G. Bruneteau, O. Clement, C. de Bazelaire, F. Frouin, S. R. Wedge, J. L. Tessier, P. H. Robert, G. Frija, and C. A. Cuenod, "Reduced capillary perfusion and permeability in human tumour xenografts treated with the VEGF signalling inhibitor ZD4190: an in vivo assessment using dynamic MR imaging and macromolecular contrast media," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 21, no. 8, pp. 845–851, Oct. 2003.
- [100] F. Calamante, P. J. Yim, and J. R. Cebral, "Estimation of bolus dispersion effects in perfusion MRI using image-based computational fluid dynamics," *NeuroImage*, vol. 19, no. 2, pp. 341–353, Jun. 2003.
- [101] L. E. Kershaw and D. L. Buckley, "Precision in measurements of perfusion and microvascular permeability with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 56, no. 5, pp. 986–992, 2006.
- [102] J. Kratochvíla, R. Jiřík, M. Bartoš, M. Standara, Z. Starčuk, and T. Taxt, "Distributed capillary adiabatic tissue homogeneity model in parametric multi-channel blind AIF estimation using DCE-MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 75, no. 3, pp. 1355–1365, Mar. 2016.
- [103] F. Calamante, D. L. Thomas, G. S. Pell, J. Wiersma, and R. Turner, "Measuring Cerebral Blood Flow Using Magnetic Resonance Imaging Techniques," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, Aug. 2016.
- [104] R. Achanta, A. Shaji, K. Smith, A. Lucchi, P. Fua, and S. Süsstrunk, "SLIC Superpixels Compared to State-of-the-Art Superpixel Methods," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 34, no. 11, pp. 2274–2282, Nov. 2012.
- [105] B. Irving, "maskSLIC: Regional Superpixel Generation with Application to Local Pathology Characterisation in Medical Images," *arXiv:1606.09518 [cs]*, Jun. 2016.
- [106] D. A. Fish, A. M. Brinicombe, E. R. Pike, and J. G. Walker, "Blind deconvolution by means of the Richardson–Lucy algorithm," *J. Opt. Soc. Am. A, JOSAA*, vol. 12, no. 1, pp. 58–65, Jan. 1995.
- [107] E. V. R. D. Bella, R. Clackdoyle, and G. T. Gullberg, "Blind estimation of compartmental model parameters," *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, no. 3, pp. 765–780, Jan. 1999.
- [108] D. Y. Riabkov and E. V. R. D. Bella, "Blind identification of the kinetic parameters in three-compartment models," *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 5, pp. 639–664, Feb. 2004.
- [109] J. U. Fluckiger, M. C. Schabel, and E. V. R. DiBella, "Model-based blind estimation of kinetic parameters in dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 62, no. 6, pp. 1477–1486, Dec. 2009.
- [110] C. Yang, G. S. Karczmar, M. Medved, and W. M. Stadler, "Estimating the arterial input function using two reference tissues in dynamic contrast-enhanced MRI studies: Fundamental concepts and simulations," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 52, no. 5, pp. 1110–1117, 2004.
- [111] C. Yang, G. S. Karczmar, M. Medved, A. Oto, M. Zamora, and W. M. Stadler, "Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 61, no. 4, pp. 851–859, 2009.
- [112] M. C. Schabel, J. U. Fluckiger, and E. V. R. DiBella, "A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: I. Simulations," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 16, p. 4783, 2010.

- [113] M. C. Schabel, E. V. R. DiBella, R. L. Jensen, and K. L. Salzman, "A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: II. In vivo results," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 16, p. 4807, 2010.
- [114] R. Jiřík, K. Soucek, M. Mézl, M. Bartos, E. Dražanová, F. Dráfi, L. Grossová, J. Kratochvíla, O. Macíček, K. Nylund, A. Hampl, O. H. Gilja, T. Taxt, and Z. Starcuk, "Blind deconvolution in dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound," in *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2014, pp. 4276–4279.
- [115] R. Grüner and T. Taxt, "Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 55, no. 4, pp. 805–815, Apr. 2006.
- [116] J. C. Moon, D. R. Messroghli, P. Kellman, S. K. Piechnik, M. D. Robson, M. Ugander, P. D. Gatehouse, A. E. Arai, M. G. Friedrich, S. Neubauer, J. Schulz-Menger, and E. B. Schelbert, "Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 15, p. 92, 2013.
- [117] C. de Meester de Ravenstein, C. Bouzin, S. Lazam, J. Boulif, M. Amzulescu, J. Melchior, A. Pasquet, D. Vancraeynest, A.-C. Pouleur, J.-L. J. Vanoverschelde, and B. L. Gerber, "Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 17, p. 48, 2015.
- [118] J. J. Lee, S. Liu, M. S. Nacif, M. Ugander, J. Han, N. Kawel, C. T. Sibley, P. Kellman, A. E. Arai, and D. A. Bluemke, "Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 13, p. 75, 2011.
- [119] D. M. Higgins and J. C. Moon, "Review of T1 Mapping Methods: Comparative Effectiveness Including Reproducibility Issues," *Current Cardiovascular Imaging Reports*, vol. 7, no. 3, Mar. 2014.
- [120] R. Charles, N. Kachenoura, P. Kamenicky, E. Mousseaux, P. Chanson, and A. Redheuil, "T1 mapping in Cushing's disease: a follow-up study," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 17, no. 1, pp. 1–3, 2015.
- [121] N. Kachenoura, L. Besson-Hajji, M. J. Graves, S. Reid, G. Soulat, G. Ashrafpoor, A. De Cesare, A. Hagege, A. Redheuil, and E. Mousseaux, "Kinetic index combining native and postcontrast myocardial T1 in hypertrophic cardiomyopathy," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 42, no. 6, pp. 1713–1722, Dec. 2015.
- [122] C. Roux, N. Kachenoura, Z. Raissuni, E. Mousseaux, J. Young, M. J. Graves, C. Jublanc, P. Cluzel, P. Chanson, P. Kamenický, and A. Redheuil, "Effects of cortisol on the heart: characterization of myocardial involvement in cushing's disease by longitudinal cardiac MRI T1 mapping," *J. Magn. Reson. Imaging*, p. n/a-n/a, Jul. 2016.
- [123] C. T. Sibley, R. A. Noureldin, N. Gai, M. S. Nacif, S. Liu, E. B. Turkbey, J. O. Mudd, R. J. van der Geest, J. A. C. Lima, M. K. Halushka, and D. A. Bluemke, "T1 Mapping in Cardiomyopathy at Cardiac MR: Comparison with Endomyocardial Biopsy," *Radiology*, vol. 265, no. 3, pp. 724–732, Dec. 2012.
- [124] S. Pica, D. M. Sado, V. Maestrini, M. Fontana, S. K. White, T. Treibel, G. Captur, S. Anderson, S. K. Piechnik, M. D. Robson, R. H. Lachmann, E. Murphy, A. Mehta, D. Hughes, P. Kellman, P. M. Elliott, A. S. Herrey, and J. C. Moon, "Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 16, no. 1, p. 99, Dec. 2014.
- [125] G. A. Krombach, C. Hahn, M. Tomars, A. Buecker, A. Grawe, R. W. Günther, and H. P. Kühl, "Cardiac amyloidosis: MR imaging findings and T1 quantification, comparison with control subjects," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 25, no. 6, pp. 1283–1287, 2007.
- [126] D. R. Messroghli, K. Walters, S. Plein, P. Sparrow, M. G. Friedrich, J. P. Ridgway, and M. U. Sivananthan, "Myocardial T1 mapping: Application to patients with acute and chronic myocardial infarction," *Magn. Reson. Med.*, vol. 58, no. 1, pp. 34–40, Jul. 2007.

- [127] S. K. Piechnik and M. Jerosch-Herold, "Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders," *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 34, no. 1, pp. 3–14, Jan. 2018.
- [128] P. Kellman and M. S. Hansen, "T1-mapping in the heart: accuracy and precision," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 16, no. 1, p. 2, Jan. 2014.
- [129] C. T. Rodgers, S. K. Piechnik, L. J. DelaBarre, P.-F. Van de Moortele, C. J. Snyder, S. Neubauer, M. D. Robson, and J. T. Vaughan, "Inversion recovery at 7 T in the human myocardium: Measurement of T1, inversion efficiency and B1+," *Magn. Reson. Med.*, vol. 70, no. 4, pp. 1038–1046, Oct. 2013.
- [130] B. A. Hargreaves, S. S. Vasanawala, J. M. Pauly, and D. G. Nishimura, "Characterization and reduction of the transient response in steady-state MR imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 46, no. 1, pp. 149–158, 2001.
- [131] S. Roujol, S. Weingärtner, M. Foppa, K. Chow, K. Kawaji, L. H. Ngo, P. Kellman, W. J. Manning, R. B. Thompson, and R. Nezafat, "Accuracy, Precision, and Reproducibility of Four T1 Mapping Sequences: A Head-to-Head Comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHERE," *Radiology*, vol. 272, no. 3, pp. 683–689, Apr. 2014.
- [132] D. R. Messroghli, S. Plein, D. M. Higgins, K. Walters, T. R. Jones, J. P. Ridgway, and M. U. Sivananthan, "Human Myocardium: Single-Breath-hold MR T1 Mapping with High Spatial Resolution—Reproducibility Study," *Radiology*, vol. 238, no. 3, pp. 1004–1012, Mar. 2006.
- [133] L. Huang, R. Neji, M. S. Nazir, J. Whitaker, F. Reid, F. Bosio, A. Chiribiri, R. Razavi, and S. Roujol, "Fast myocardial T1 mapping using shortened inversion recovery based schemes," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Jan. 2019.
- [134] G.-H. Jahng, K.-L. Li, L. Ostergaard, and F. Calamante, "Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques," *Korean J Radiol*, vol. 15, no. 5, pp. 554–577, 2014.
- [135] M. Jerosch-Herold, D. C. Sheridan, J. D. Kushner, D. Nauman, D. Burgess, D. Dutton, R. Alharethi, D. Li, and R. E. Hersherberger, "Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 295, no. 3, pp. H1234–H1242, Sep. 2008.
- [136] K. L. Zierler, "Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volume," *Circulation Research*, vol. 10, no. 3, pp. 393–407, Jan. 1962.
- [137] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability," *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 2, p. R1, 2012.
- [138] M. Jerosch-Herold, "Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 12, no. 1, p. 57, Oct. 2010.
- [139] J. L. Zhang, H. Rusinek, L. Bokacheva, Q. Chen, P. Storey, and V. S. Lee, "Use of cardiac output to improve measurement of input function in quantitative dynamic contrast-enhanced MRI," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 30, no. 3, pp. 656–665, 2009.
- [140] J. L. Zhang, C. C. Conlin, K. Carlston, L. Xie, D. Kim, G. Morrell, K. Morton, and V. S. Lee, "Optimization of saturation-recovery dynamic contrast-enhanced MRI acquisition protocol: monte carlo simulation approach demonstrated with gadolinium MR renography," *NMR Biomed*, vol. 29, no. 7, pp. 969–977, Jul. 2016.
- [141] M. Nazarpour, "Effects of inversion and saturation times on relationships between contrast agent concentrations and signal intensities of T 1-weighted magnetic resonance images," *Radiol Phys Technol*, vol. 3, no. 2, pp. 120–126, Feb. 2010.
- [142] F. H. Epstein, J. F. London, D. C. Peters, L. M. Goncalves, K. Agyeman, J. Taylor, R. S. Balaban, and A. E. Arai, "Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: Validation in a model of myocardial infarction†," *Magn. Reson. Med.*, vol. 47, no. 3, pp. 482–491, Mar. 2002.
- [143] P. D. Gatehouse, A. G. Elington, N. A. Ablitt, G.-Z. Yang, D. J. Pennell, and D. N. Firmin, "Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion

- cardiovascular magnetic resonance," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 39–45, 2004.
- [144] T. F. Christian, D. W. Rettmann, A. H. Aletras, S. L. Liao, J. L. Taylor, R. S. Balaban, and A. E. Arai, "Absolute Myocardial Perfusion in Canines Measured by Using Dual-Bolus First-Pass MR Imaging," *Radiology*, vol. 232, no. 3, pp. 677–684, Sep. 2004.
- [145] R. E. Berbari, I. Bloch, A. Redheuil, E. Angelini, E. Mousseaux, F. Frouin, and A. Herment, "An automated myocardial segmentation in cardiac MRI," in *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007*, 2007, pp. 4508–4511.
- [146] Y. Wang, Y. Zhang, W. Xuan, E. Kao, P. Cao, B. Tian, K. Ordovas, D. Saloner, and J. Liu, "Fully automatic segmentation of 4D MRI for cardiac functional measurements," *Medical Physics*, vol. 46, no. 1, pp. 180–189, 2019.
- [147] J. Liu, H. Xie, S. Zhang, and L. Gu, "Multi-sequence myocardium segmentation with cross-constrained shape and neural network-based initialization," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 71, pp. 49–57, Jan. 2019.
- [148] P. Peng, K. Lekadir, A. Gooya, L. Shao, S. E. Petersen, and A. F. Frangi, "A review of heart chamber segmentation for structural and functional analysis using cardiac magnetic resonance imaging," *MAGMA*, vol. 29, pp. 155–195, 2016.
- [149] F. L. Hitchcock, "The Distribution of a Product from Several Sources to Numerous Localities," *Journal of Mathematics and Physics*, vol. 20, no. 1–4, pp. 224–230, 1941.
- [150] S. Rachev, "The Monge–Kantorovich Mass Transference Problem and Its Stochastic Applications," *Theory Probab. Appl.*, vol. 29, no. 4, pp. 647–676, Jan. 1985.
- [151] A. Djouadi, O. Snorrason, and F. D. Garber, "The quality of training sample estimates of the Bhattacharyya coefficient," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 12, no. 1, pp. 92–97, Jan. 1990.
- [152] S. Kullback and R. A. Leibler, "On Information and Sufficiency," *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 22, no. 1, pp. 79–86, 1951.
- [153] G.-H. Jahng, K.-L. Li, L. Ostergaard, and F. Calamante, "Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques," *Korean J Radiol*, vol. 15, no. 5, pp. 554–577, 2014.
- [154] P. F. Ferreira, P. D. Gatehouse, R. H. Mohiaddin, and D. N. Firmin, "Cardiovascular magnetic resonance artefacts," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 15, p. 41, May 2013.
- [155] I. Thomassin-Naggara, E. Darai, C. A. Cuenod, R. Rouzier, P. Callard, and M. Bazot, "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors," *J Magn Reson Imaging*, vol. 28, no. 1, pp. 111–120, Jul. 2008.
- [156] C. Lavini, M. C. de Jonge, M. G. H. van de Sande, P. P. Tak, A. J. Nederveen, and M. Maas, "Pixel-by-pixel analysis of DCE MRI curve patterns and an illustration of its application to the imaging of the musculoskeletal system," *Magn Reson Imaging*, vol. 25, no. 5, pp. 604–612, Jun. 2007.
- [157] C. Roberts, B. Issa, A. Stone, A. Jackson, J. C. Waterton, and G. J. M. Parker, "Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies," *J Magn Reson Imaging*, vol. 23, no. 4, pp. 554–563, Apr. 2006.
- [158] J. J. Lee, S. Liu, M. S. Nacif, M. Ugander, J. Han, N. Kawel, C. T. Sibley, P. Kellman, A. E. Arai, and D. A. Bluemke, "Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 13, p. 75, 2011.
- [159] B. Irving, J. M. Franklin, B. W. Papiez, E. M. Anderson, R. A. Sharma, F. V. Gleeson, S. M. Brady, and J. A. Schnabel, "Pieces-of-parts for supervoxel segmentation with global context: Application to DCE-MRI tumour delineation," *Medical Image Analysis*, vol. 32, pp. 69–83, Aug. 2016.
- [160] I. A. Popescu, B. Irving, A. Borlotti, E. Dall'Armellina, and V. Grau, "Myocardial Scar Quantification Using SLIC Supervoxels - Parcellation Based on Tissue Characteristic Strains," in

- Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. Imaging and Modelling Challenges*, 2017, pp. 182–190.
- [161] H. Gudbjartsson and S. Patz, “The Rician Distribution of Noisy MRI Data,” *Magn Reson Med*, vol. 34, no. 6, pp. 910–914, Dec. 1995.
- [162] J. T. Ortiz-Pérez, J. Rodríguez, S. N. Meyers, D. C. Lee, C. Davidson, and E. Wu, “Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 282–293, May 2008.

Annexe 1 – Base d'examen de perfusion :

L'ensemble des acquisitions est obtenu à l'aide du scanner 3T Discovery MR750w de GE Healthcare.

N°	Identifiant	Etat	Fréquence Cardiaque (bpm)	Paramètres
1	Moco_Po_Ro	Stresse	54	TR=3.18ms, TE=1.424ms, TI=120ms, FA=20°
2	Moco_Bo_Kh	Stresse	57	TR=3.22ms, TE=1.436ms, TI=122ms, FA=20°
3	Moco_Ro_Ar_De	Stresse	93	TR=3.287ms, TE=1.428ms, TI=124ms, FA=20°
4	Moco_Le_Je_Br	Stresse	52	TR=3.222ms, TE=1.42ms, TI=122ms, FA=20°
5	Moco_Jo_Gi	Stresse	68	TR=3.277ms, TE=1.428ms, TI=124ms, FA=20°
6	Moco_Me_Ed	Stresse	59	TR=3.004ms, TE=1.4ms, TI=114ms, FA=20°
7	Moco_Ch_Sa	Stresse	61	TR=3.064ms, TE=1.432ms, TI=116ms, FA=20°
8	Moco_Ca_Da	Stresse	80	TR=3.123ms, TE=1.436ms, TI=118ms, FA=20°
9	Moco_Bo_Mi	Repos	49	TR=3.277ms, TE=1.424ms, TI=124ms, FA=20°
10	Moco_Bo_Mi	Stresse	49	TR=3.277ms, TE=1.424ms, TI=124ms, FA=20°
11	Moco_Le_Ke	Stresse	52	TR=3.222ms, TE=1.42ms, TI=122ms, FA=20°
12	Moco_Gi_Je	Stresse	83	TR=3.192ms, TE=1.456ms, TI=121ms, FA=20°
13	Moco_St_Ar	Stresse	62	TR=3.288ms, TE=1.552ms, TI=174ms, FA=20°
14	Moco_Da_Ab	Stresse	63	TR=3.251ms, TE=1.412ms, TI=123ms, FA=20°
15	Moco_Ma_Ch	Stresse	59	TR=3.359ms, TE=1.42ms, TI=127ms, FA=20°
16	Moco_Th_Jo	Stresse	98	TR=3.276ms, TE=1.408ms, TI=124ms, FA=20°
17	Moco_Vi_Ed	Stresse	85	TR=3.097ms, TE=1.452ms, TI=117ms, FA=20°
18	Moco_La_Je	Stresse	54	TR=2.948ms, TE=1.384ms, TI=91ms, FA=20°
19	Moco_Sa_Je	Stresse	54	TR=3.096ms, TE=1.368ms, TI=130ms, FA=20°
20	Moco_La_Ge	Stresse	50	TR=3.227ms, TE=1.428ms, TI=122ms, FA=20°
21	Moco_Di_Ch_Th	Stresse	58	TR=3.311ms, TE=1.428ms, TI=125ms, FA=20°
22	Moco_Gi_Ph	Stresse	72	TR=3.285ms, TE=1.4ms, TI=124ms, FA=20°

Annexe 2 – Communication et publications

Poster :

- « *A new approach to manage the absence of full recovery of the longitudinal magnetization between the Look-Locker blocs in MOLLI sequence: temporal registration* ». H. Rebbah, T. Galas, N. Kachenoura, G. Soulat, A. Menini, CA Cuenod, E. Mousseaux. 20th SCMR, Fev. 2017, Washington D.C., USA.

Communications orales :

- « *Temporal registration in MOLLI sequence* ». H. Rebbah, T. Galas, N. Kachenoura, G. Soulat, A. Menini, CA Cuenod, E. Mousseaux. Journées Scientifique MTCL, Juin 2017, Paris, France.
- « *Temporal registration in MOLLI sequence* ». H. Rebbah, T. Galas, N. Kachenoura, G. Soulat, A. Menini, CA Cuenod, E. Mousseaux. Congrès Finys, octobre 2017, Paris, France.
- « *Temporal registration to manage the absence of full recovery of the longitudinal magnetization between the Look-Locker blocs in MOLLI sequence: phantom and in vivo validations* ». H. Rebbah, T. Galas, N. Kachenoura, G. Soulat, A. Menini, CA Cuenod, E. Mousseaux. ESTI-ESCR, Mai 2018, Genève, Suisse.

Publications : Elles sont listées ici et à retrouver au complet dans le reste de l'annexe 2.

- **Soumis à MAGMA en mars 2019**: « *Temporal registration: a new approach to manage the incomplete recovery of the longitudinal magnetization in the Modified Look-Locker Inversion Recovery sequence (MOLLI) for T1 mapping of the heart* » H. Rebbah, T. Galas, N. Kachenoura, G. Soulat, A. Menini, CA Cuenod, E. Mousseaux.
- En attente des corrections finales, à soumettre à **MRM en avril 2019** : « *Accurate temporal registration strategy to manage the incomplete recovery of longitudinal magnetization in Modified Look-Locker Sequence (MOLLI)* » H. Rebbah, T. Galas, N. Kachenoura, CA. Cuenod, E. Mousseaux.
- **Soumis en mars 2019 à IEEE-TMI** : « *Evaluation of a superpixels segmentation in cardiac perfusion magnetic resonance* ». H. Rebbah, CA Cuenod, E. Mousseaux, T. Galas.
- En attente des corrections finales, à soumettre à **IEEE-TMI en mai 2019** : « *Earth Mover's Distance in cardiac perfusion magnetic resonance: bolus arrival detection, segmentation and baseline estimation* » H. Rebbah, CA Cuenod, E. Mousseaux, I. Bloch, T. Galas.

Temporal registration: a new approach to manage the incomplete recovery of the longitudinal magnetization in the Modified Look-Locker Inversion Recovery sequence (MOLLI) for T1 mapping of the heart

Habib Rebbah^{1,2}, Thierry Galas², Gilles Soulat^{1,3}, Nadjia Kachenoura⁴, Anne Menini⁵, Charles A. Cuenod^{1,3}, Elie Mousseaux^{1,3}

Purpose: To correct with post-processing effects of incomplete recovery of the longitudinal magnetization before a new inversion pulse in the MOLLI sequence.

Theory and Methods: We model effects of the incomplete recovery as a temporal shift of the signal of the Look-Locker bloc following next inversion pulses. By adding the temporal shift to our fitting procedure, affected signal and the underlying effect on quantitative T1 values were corrected. To test our approach, simulations, phantoms and 5 volunteers data were used while applying different MOLLI sampling schemes at different heart rates. Our correction was also tested on MOLLI schemes without resting periods.

Results: The temporal registration of the affected signals, allows to reach higher accuracy on long T1 when compared to the reference three parameters fit. It also gives less variations between MOLLI schemes suggesting the possibility to achieve studies on large populations with heterogeneous MOLLI.

Conclusion: The proposed approach leads to more accurate T1 in case of incomplete recovery. It is less sensitive to parameters affecting the recovery such as the rest period or the saturation.

Keywords Myocardial T1 mapping, Cardiac MRI, Accuracy, Reproducibility.

Habib Rebbah

habib.rebbah@ge.com (@inserm.fr)

Thierry Galas

thierry.galas@med.ge.com

Gilles Soulat

gilles.soulat@inserm.fr

Nadjia Kachenoura

nadjia.kachenoura@inserm.fr

Anne Menini

anne.menini@ge.com

Charles A. Cuenod

charles-andre.cuenod@aphp.fr

Elie Mousseaux

elie.mousseaux@aphp.fr

¹ GE Healthcare, Advantage workstation, Buc, France.

² Paris cardiovascular research center (PARCC), INSERM/HEGP, Paris, France.

³ Hôpital européen George Pompidou, Paris, France.

⁴ Sorbonne Université, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Inserm, CNRS, Paris, France.

⁵ GE Research Center, Research team, Munich, Germany.

Introduction:

The Modified Look-Locker Inversion recovery technic (MOLLI) has been described as a convenient method to estimate T1 of the myocardium during a single breath-hold [1]. From T1 mapping of the myocardium and of the circulating blood before and after injection, estimates and mapping of myocardial extracellular volume fraction can be calculated [2–6]. Such emerging technique has been widely used in many recent researches that may improve accuracy and quantification of myocardial fibrosis as well as quantitative surrogate markers of cellular environment of the myocardium in several myocardial diseases, such as myocardial infarction, heart failure, myocarditis, dilated or hypertrophic cardiomyopathies, cardiac amyloidosis, and Fabry disease [7–12].

The MOLLI sequence that has been originally described in *Messroghli et al, 2004* is a 2D multi-phase sequence which involves a combination of Look-Locker sequences [1]. The number of Look-Locker blocs (LL) in association with the specific number of samples for each LL can be defined by the operator. Each LL starts with an inversion pulse and samples of the recovery curve are acquired once at each following RR intervals by balanced steady-state free precession readout pulse (bSSFP). The user can specify the duration of the rest period to give enough time to obtain a full recovery of the longitudinal magnetization between the successive LLs. After the last LL, the samples of all LLs are ordered according to their inversion time, i.e. the time between the inversion pulse and the sampling time. According to a published consensus statement [1, 2, 13], the scheme of a MOLLI sequence is designed by $m(t)n(t)o$ where m , n and o are the number of samples of each LL and t could stand for the duration of the rest period in second or in number of RR intervals, respectively.

According to the literature, the accuracy of the MOLLI sequence is lower for long T1 [4, 13, 14]. This is due to multiple factors such as the readout (sampling) effect and the incomplete recovery of the longitudinal magnetization before a new inversion pulse. We propose here a new approach to limit the effects of the incomplete recovery.

Theory:

The recovery of the longitudinal magnetization in MOLLI sequence is described by the parametric form:

$$S(t) = A - B \times \exp\left(-\frac{t}{T1^*}\right) \quad (1)$$

Where, t is the inversion time. A , B and $T1^*$ can be estimated by using a 3-parameters nonlinear fitting, most commonly by using the Levenberg-Marquardt optimization [1]. A perfect inversion recovery follows the equation:

$$S(t) = M_0 \left[1 - 2 \times \exp\left(-\frac{t}{T1}\right)\right] \quad (2)$$

Due to readout-induced effect of the SSFP method, the steady state (M_0) and the T1 are artificially decreasing. To reach the right value of T1 we use the equation [3] called Look-Locker correction [15, 16]. The equation [3] has to be corrected if the inversion is imperfect by introducing the inversion factor $\gamma \in]0,1]$, with 0 a null inversion and 1 a complete one [17, 18].

$$T1 = T1^* \times \left(\frac{B}{A} - 1\right) \quad (3)$$

$$T1 = T1^* \times \left(\frac{B}{A} - 1\right) / \gamma \quad (4)$$

The other limit of the MOLLI sequence, that we propose here to solve in our approach, is the incomplete recovery of the longitudinal magnetization between consecutive LLs. The duration of a Look-Locker

bloc (t_{LL}), which include the duration of the sampling part and the rest period, must be long enough to obtain a complete recovery of the signal. A $t_{LL} > 5 \times T1$ is generally accepted to provide such complete recovery. According to the MOLLI sequence design, t_{LL} will change with heartrate and the effect of this partial recovery will not be equivalent for different $T1$. This specifically hampers the accuracy of long $T1$.

One option to solve such issue would be to adapt the scheme of the MOLLI sequence to reach the equilibrium of the longitudinal magnetization according to the maximal $T1$ value expected in the acquisition plane. This can be achieved by increasing t_{LL} with either acquiring more images during more cardiac cycle or by increasing the rest-period. In addition to increase the total acquisition time, the scheme could be heartrate dependent. To avoid the complex adaptation of the scheme to the heartrate and to reach the complete recovery, a fix long enough t_{LL} can be selected as a parameter of the MOLLI instead of the number of image samples. The main limitation is the prolonged duration of the MOLLI acquisition which may exceed the patient's ability to hold his breath, particularly in patients with severe heart disease.

The Shortened MOLLI (ShMOLLI) has been introduced to manage this problem [19]. By using a 5(1)1(1)1 scheme, authors applied a $T1$ adaptive approach, conditioning the use of second and third LL on the $T1$ estimate. In case of a long $T1$, by using the first LL with 5 samples, good agreement with the reference values has been obtained. In case of short $T1$, information taken from other LL are also taken account and good agreement with MOLLI results has been obtained.

More recently, in *Sussman et al, 2015*, the authors fitted the recovery signal of each LL (called inversion group -IG- in their case) to obtain N triplets $(A, B, T1^*)_i$ with N the number of LLs [20]. In absence of full recovery, only variation of B between triplets was assumed, since discrepancies between initial states of each LL explain the difference between signals of LLs. Accordingly, they proposed the IG-fitting, which consisted in using B from the first LL and an estimate of A and $T1^*$ to all LL. In their study, more accurate results were obtained when using the IG-fitting as compared to the conventional fitting technique. Such higher accuracy was found even when the MOLLI scheme was applied with no-rest period.

For either ShMOLLI or IG-fitting, the accuracy is mainly based on the signal of the first LL. We propose in the present study a more balanced solution, which takes into account data from all successive LL to maintain a high accuracy for a wide range of MOLLI schemes with or without a rest period between LL. To assess the quality of the recovery, an initial estimation of $T1$ and the polarization of the signal are obtained using the conventional 3-parameters fitting. In case of $t_{LL} < 5 \times T1$, dedicated correction, described below, is applied.

In Fig. 1, the effect of an incomplete recovery within the current LL on the signal of the next LL is illustrated. Regarding to this scheme, we can assume that the signal of the affected LL is simply shifted in time regarding to the signal of previous LL. Thus, the following equation can be proposed for the fitting process:

$$S(t) = A - B \times \exp\left(-\frac{t + \tau}{T1^*}\right) \quad (5)$$

with τ defined as the time shift. To estimate τ , the same hypothesis used for the IG-fitting are assumed [20]:

$$\begin{aligned} A_1 &= A_2 = \dots = A_i = \dots = A_N \\ T1_1^* &= T1_2^* = \dots = T1_i^* = \dots = T1_N^* \end{aligned} \quad (6)$$

Thus, we first fit the signal of the gathered first non-affected LLs and we fix for the i^{th} affected LL as follows:

$$\begin{cases} A_i = A_{i-1} = A_1 \\ T1_i^* = T1_{i-1}^* = T1_1^* \end{cases}$$

As a second step, we apply a fit to find B_i with the equation [1]. Then τ is directly deduced from:

$$B_i = B_{i-1} \times \exp\left(-\frac{\tau}{T1^*}\right) \quad (7)$$

Finally, the temporal registration of $-\tau$ is applied to the signal of the affected LL to adjust the sampling time of the recovery signal. The procedure is repeated as long as we have affected LLs. As illustrated in Fig. 2, all the registered signals are finally gathered into a single curve in the same temporal scale and final estimate of the 3 parameters ($A, B, T1^*$) is done. Since our final curve was in a unified temporal scale, if an inversion correction is further required, we can correctly apply equations [3] and [4]. In this study we did not estimate the inversion factor, to compensate this, we choose to register temporally on the LL with highest absolute initial value (highest B). In the following, we refer to the above described procedure as “conventional fit with temporal registration” (CFR) while the conventional three parameters fit was noted as “conventional fit” (CF).

Material & experiments:

To validate the newly proposed approach, CFR was compared against CF on simulation data, as well as on in-vitro and in-vivo data acquired on phantoms and on 5 healthy volunteers. Working on long $T1$ values required establishing strategies to reduce the duration of the MOLLI’s acquisition while keeping a high accuracy. The CFR was thus tested on MOLLI acquisitions without rest period while comparing to CF.

The analysis of the reliability of our new approach was based on three criteria:

- Accuracy, which was estimated by comparing $T1$ values obtained by the different fitting approaches to the $T1$ value of the reference Inversion Recovery – Spin Echo (IR) sequence in the case acquisition in phantoms. Finally, we analyzed such accuracy by computing the relative error defined as $(T1_{IR} - T1_{MOLLI})/T1_{IR}$
- Robustness, which was assessed by studying the effect of the noise on the result of the fit. The standard deviation (and coefficient of variation - CV – compute as the ratio of the standard deviation and the average) of the $T1$ values were computed in a homogeneous region of interest (ROI) positioned within the same tube or within the myocardium for in-vivo data.
- Reproducibility which was obtained by analyzing the variation (and CV) of the $T1$ value over the different MOLLI acquisitions estimated while varying the MOLLI sampling scheme, heartrate and rest period.

Statistical analyses are based on Wilcoxon test.

Scanner and material:

All acquisitions were performed on a 3T clinical scanner (Discovery MR 750w – GE Healthcare). All the computations and developments were performed using Octave 4.0.1 software and/or scripts in Python. Particularly, the *leasqr* function of Octave corresponding to the Levenberg-Marquardt optimization was used for data fitting (in case of fitting failure, the $T1$ value was fixed to 0).

Simulation studies:

We used as a first approach a simulation of the MOLLI signal. Since the readout effect is not the focus of our study, instead of using the commonly admitted solution to Bloch equations for bSSFP pulse, we have modeled the readout effect as an instantaneous loss of signal as previously proposed in *Shao et al.*

2015 [21–23]. The description of the performed tests is provided in table 1 (simulation part) where the parameter C corresponded to the proportion of loss. Furthermore, Gaussian noise was added to our simulation process based from data extracted from the experiments on phantoms, which showed that the noise could be approximated by a normal distribution with a constant SNR of 28 dB.

Phantom studies:

Four tubes with a growing concentration of a contrast agent from 25 to 50, 75 and 100 mmol/L (Dotarem) were scanned at 18° centigrade using a body coil. Reference T1 measurements were performed by using an inversion recovery spin echo sequence (TE 2.4 ms, TR 5 ms, flip angle 15°, FOV 250×250 mm, voxel size 1.60/1.91/10.00 mm) with samples at TI: 50, 100, 200, 350, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, and 4000ms. The signal intensity in each tube was averaged in manually defined ROIs in all the images of each series, providing a single T1 value for each tube. Two T1 maps were also computed for the four tubes and for each experimental setting, using respectively CF and CFR. The T2/T2* was not computed since the comparison we made were always restricted to the same environment: we compare the effect of each method on the same signal from a unique tube, and never between tubes. In this configuration, the T2/T2* measurement was not relevant. All the experimental settings are summarized in Table 1 (phantom part).

In vivo studies:

We further compared CFR and CF methods on five healthy volunteers who signed an informed consent and underwent MRI exams on the same 3T scanner used for phantom experiments, with a 32-channel cardiac-phased array surface coil. For each subject, breath-hold retrospectively gated MOLLI acquisition was performed in short axis view at the mid ventricular level and repeated with the 4 schemes shown in the in-vivo part of Table 1 while using the following parameters: TR = 3.6 ms, TE = 1.6 ms, flip angle = 35°, slice thickness = 10 mm, matrix = 128×128, inversion time increment = 100 ms. The acquisition with each scheme was repeated twice for all subjects and in 2 subjects, the acquisitions were further repeated twice after a short period of exercise to vary the heartrate. CF and CFR were used on each recovery signal extracted from average intensity values with manually positioned ROI in the anteroseptal part of myocardium over all images of each MOLLI dataset. Furthermore, T1 maps were estimated from MOLLI dataset of the first volunteer.

Results:

Simulation study:

Simulation results are summarized in Fig. 3. Compared to the CF approach, CFR results in a higher accuracy, independently of the experimental setting ($P < 0.01$). Indeed, as illustrated in Fig. 3a and 3b, T1 values of CFR are close from the reference values and errors obtained with CFR are lower compared to CF in all T1 estimates.

As shown in Fig. 3c and 3d, higher errors of T1 estimates are found when using CF, as compared to CFR and such error difference is even more pronounced in case of a scheme without a rest period. In such scheme, CFR errors are lower than or equivalent to those obtained when CF was applied to conventional scheme associated with an inter LL rest period of 3s.

As shown in Fig. 3e, independently of the simulated MOLLI scheme and T1 magnitude, higher reproducibility is obtained with CFR, as compared to CF. Finally, although the robustness of CFR is lower compared to CF as higher CVs were obtained with CFR (Fig. 3f), CFR-derived CVs always remains lower than 6%.

Phantom study:

The results of the phantom study are summarized in Fig. 4. Fig. 4a shows the T1 values obtained on the four tubes with the IR reference as well as with the CFR and CF approaches. Fig. 4b summarizes the lower error obtained when using CFR rather than CF for T1 estimation ($P < 0.01$), independently of the measured T1 magnitude. The Fig. 4c and 4d present reference IR T1 estimates along with T1 values obtained by applying CF and CFR to MOLLI 5(3)3(3)3 and MOLLI 5(0)3(0)3 datasets and the corresponding errors. Fig. 4d further highlights a lower accuracy for both CFR and CF in case of MOLLI scheme without rest period, as compared to MOLLI with rest period. However, such lower accuracy was less pronounced for the CFR approach than for the CF approach. Indeed, when using MOLLI without rest period in association to CFR analysis, we have recovered the level of accuracy of the MOLLI sequence associated with rest periods in which CF was applied.

As observed in the simulation study, our phantom study confirms that although CFR is less robust than CF approach, it is more reproducible in all tubes (Fig. 4e and 4f), Fig. 4e shows a higher reproducibility (a lower CV) for MOLLI datasets analyzed CFR than for those analyzed with CF. However, we observe higher robustness of CFR results in some cases due to the incompatibility of the CF model with observed data (no rest period, high heartrate -100 and 120 bpm).

In-vivo study:

Without reference T1 values in case of in-vivo acquisition, we focused on the stability of the T1 estimates over the different MOLLI schemes (Fig. 6). First, Fig. 6a shows the effect of the suppression of the rest-period after applying a 5(x)3(x)3 scheme, commonly used in our institution. It appears that this rest period suppression affects less the value of T1 if the CFR is used, as compared to the CF approach, and this result was found for all volunteers. Fig. 6b shows that the variation of T1 value (presented as CV) is lower when CFR was applied than when CF was applied on the MOLLI datasets. T1 maps were derived from MOLLI acquisitions from the volunteer N°1 due to poor registration observed in MOLLI acquisitions of others volunteers. Based on these maps the robustness analysis, presented as CV in Fig. 6c, confirms that the use of CFR instead of CF results in lower robustness. However, the maps presented in Fig. 7, also show the higher reproducibility of the CFR approach and the lower occurrence of fitting failures.

Discussion:

The MOLLI sequence is a well-established method for T1 estimation and T1 mapping. It provides reproducible T1 estimates with a noted underestimation of T1 values when compared to the inversion recovery technique or to methods based on a saturation preparation process. However, T1 estimates using the MOLLI sequence are deeply linked to the acquisition sequence settings and to the patients-related conditions (heartrate, MOLLI scheme, duration of rest periods between LL blocks, breathing motion,). Compared to the saturation based T1 mapping techniques such as SASHA, MOLLI sequence is shown to be more precise, fostering its use in large number of studies worldwide [24]. This study was design in line with previous works related to the ShMOLLI method designed for rapid acquisition and to data processing to better estimate myocardial T1. Thus, our method is mainly based on the assessment of the signal of the MOLLI according to the expected T1 and then on the ability to reach a full recovery before a next inversion. The main limitations of the ShMOLLI sequence reside in its low robustness and its higher sensitivity to missed ECG-triggers [14, 16]. [14, 16]. Indeed, the underlying idea to the ShMOLLI method was to reduce acquisition scan time by reducing the number of samples and the duration of the rest period between LL blocks. Such significant gain in acquisition duration leads to a loss in robustness due to lower number of samples involved in the fitting process. However, in what concerns us, process the data of the LLs differently in case of incomplete recovery is the key ideas of this method. In *Sussman et al, 2016* by using the IG fitting, the authors identified the parameter B (out of the three parameters fitting approach), to be affected by the incomplete recovery. Thus, theses authors

have proposed to analyze signals from all the LL blocks to estimate A and $T1^*$, but to use only the first LL block, which is not affected by the incomplete recovery, to compute B. By using such processing, the authors highlighted the decrease of the robustness of their approach and proposed to estimate B from all LLs by taking into account the incomplete recovery of the longitudinal magnetization between LL blocks to improve such robustness.

Our work aims to overcome this main issue. Indeed, our newly proposed method assumes that an incomplete recovery leads to a temporal shift of the recovery signal described in the equation 5. From such assumption, the affected Bs can be seen as the product of the unaffected B by the exponential of the time shift normalized by T1, making the computation of the time shift straightforward and leading to better correction of such Bs estimate.

Our approach resulted in a significantly higher accuracy although a slight decrease in robustness was observed. One might note however that the robustness of the CFR approach remained reasonable on either simulated or on real data. The slight decrease in robustness for the CFR approach is related to the computation of the time shift we added before applying the fitting process. Indeed, the time shift is unique for each LL requiring a reduced sample of the signal for its computation introducing certain variability.

MOLLI sequence has another main issue that was not taken into account in our model, which is the readout effect. This point is handled in the article of *Shao et al., 2016* in which the readout effect was described as an instantaneous loss of signal defined as a constant coefficient [23]. By introducing this parameter to the optimization model, good results in terms of accuracy were obtained in this latter study. Introduction of such readout effect correction can be associated to our computed time shift method in future works. Indeed, further improvements in the quantification of T1 are essential to obtain values highly independent from acquisition conditions including proposed schemes, heartrate, fitting process, etc. Such corrections included in a post-processing step could be applied and evaluated on previously acquired datasets, with different schemes and/or sequences and originating from different vendors and the resulting solution may foster multicenter studies with less strong constraints on vendors and sequences similarity.

Conclusion:

We have proposed here a temporal registration to correct the effect of an incomplete recovery of the longitudinal magnetization on the signal of the MOLLI leading to more accurate T1 values. It allows decrease reduction of the acquisition time, decrease of the MOLLI's sensitivity to parameters which can affect the recovery of the signal (rest time, scheme, etc).

Authors contributions HR: Study conception and design, Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Drafting of manuscript. TG: Analysis and interpretation of data, Critical revision. SG: Acquisition of data, Analysis and interpretation of data. NK: Analysis and interpretation of data, Critical revision. AM: Study conception and design. CAC: Analysis and interpretation of data, Critical revision. EM: Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Critical revision.

References:

1. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP (2004) Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 52:141–146.
2. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB (2013) Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15:92.

3. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur A-C, Vanoverschelde J-LJ, Gerber BL (2015) Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17:48.
4. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, Sibley CT, Kellman P, Arai AE, Bluemke DA (2011) Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13:75.
5. Kellman P, Arai AE, Xue H (2013) T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15:56.
6. Higgins DM, Moon JC (2014) Review of T1 Mapping Methods: Comparative Effectiveness Including Reproducibility Issues. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. doi: 10.1007/s12410-013-9252-y
7. Charles R, Kachenoura N, Kamenicky P, Mousseaux E, Chanson P, Redheuil A (2015) T1 mapping in Cushing's disease: a follow-up study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17:1–3.
8. Kachenoura N, Besson-Hajji L, Graves MJ, Reid S, Soulat G, Ashrafpoor G, De Cesare A, Hagege A, Redheuil A, Mousseaux E (2015) Kinetic index combining native and postcontrast myocardial T1 in hypertrophic cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging* 42:1713–1722.
9. Roux C, Kachenoura N, Raissuni Z, Mousseaux E, Young J, Graves MJ, Jublanc C, Cluzel P, Chanson P, Kamenický P, Redheuil A (2016) Effects of cortisol on the heart: characterization of myocardial involvement in cushing's disease by longitudinal cardiac MRI T1 mapping. *J Magn Reson Imaging* n/a-n/a.
10. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, Nacif MS, Liu S, Turkbey EB, Mudd JO, van der Geest RJ, Lima JAC, Halushka MK, Bluemke DA (2012) T1 Mapping in Cardiomyopathy at Cardiac MR: Comparison with Endomyocardial Biopsy. *Radiology* 265:724–732.
11. Pica S, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, White SK, Treibel T, Captur G, Anderson S, Piechnik SK, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Kellman P, Elliott PM, Herrey AS, Moon JC (2014) Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16:99.
12. Krombach GA, Hahn C, Tomars M, Buecker A, Grawe A, Günther RW, Kühl HP (2007) Cardiac amyloidosis: MR imaging findings and T1 quantification, comparison with control subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 25:1283–1287.
13. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivananthan MU (2007) Myocardial T1 mapping: Application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med* 58:34–40.
14. Piechnik SK, Jerosch-Herold M (2018) Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders. *Int J Cardiovasc Imaging* 34:3–14.
15. Deichmann R, Haase A (1992) Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 96:608–612.

16. Kellman P, Hansen MS (2014) T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16:2.
17. Kellman P, Herzka DA, Hansen MS (2014) Adiabatic inversion pulses for myocardial T1-mapping. *Magn Reson Med* 71:1428–1434.
18. Rodgers CT, Piechnik SK, DelaBarre LJ, Van de Moortele P-F, Snyder CJ, Neubauer S, Robson MD, Vaughan JT (2013) Inversion recovery at 7 T in the human myocardium: Measurement of T1, inversion efficiency and B1+. *Magn Reson Med* 70:1038–1046.
19. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD (2010) Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12:69.
20. Sussman MS, Yang IY, Fok K-H, Wintersperger BJ (2015) Inversion group (IG) fitting: A new T1 mapping method for modified look-locker inversion recovery (MOLLI) that allows arbitrary inversion groupings and rest periods (including no rest period). *Magn Reson Med* n/a-n/a.
21. Hargreaves BA, Vasanawala SS, Pauly JM, Nishimura DG (2001) Characterization and reduction of the transient response in steady-state MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 46:149–158.
22. Gai ND, Stehning C, Nacif M, Bluemke DA (2013) Modified Look-Locker T1 evaluation using Bloch simulations: Human and phantom validation. *Magn Reson Med* 69:329–336.
23. Shao J, Nguyen K-L, Natsuaki Y, Spottiswoode B, Hu P (2015) Instantaneous signal loss simulation (InSiL): An improved algorithm for myocardial T1 mapping using the MOLLI sequence. *J Magn Reson Imaging* 41:721–729.
24. Roujol S, Weingärtner S, Foppa M, Chow K, Kawaji K, Ngo LH, Kellman P, Manning WJ, Thompson RB, Nezafat R (2014) Accuracy, Precision, and Reproducibility of Four T1 Mapping Sequences: A Head-to-Head Comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHERE. *Radiology* 272:683–689.

Simulation	Scheme	T1(ms)	Rest period (s)	C	Heartrate (bpm)	Number of experiments
	533	T1 = {1200, 1400, 1600, 1800, 2000}	3	0.2	40	100
	533		3	0.2	60	100
	533		0	0.2	60	100
	533		3	0.2	80	100
	533		3	0.2	100	100
Phantom	Scheme	Rest period (s)		Flip angle (°)	Heartrate (bpm)	Number of experiments
	533	3		35	40	11
	533	0		35	60	11
	533	3		35	60	11
	533	3		35	100	11
	533	3		35	120	11
	432	1		35	60	11
In Vivo	Volunteers	Gender	Age	State	MOLLI sequence	
	1	Male	36	Rest & exercise	5(3)3(3)3, 5(0)3(0)3, 5(5)5(5)5, 5(0)5(0)5	
	2	Female	30	Rest & exercise		
	3	Female	28	Rest		
	4	Female	25	Rest		
	5	Male	32	Rest		

Table 1 List of studies. Simulation: since the readout effect is not studied, C was fixed as a constant for all the tests. Phantom: referring to the previous comment about the non-involvement of the readout effect, the flip angle was fixed for all the tests. In vivo: in all the volunteers, each sequence was applied twice and 2 more times after exercise in two subjects. All the tests were undertaken with various heartrate, MOLLI schemes and rest period duration

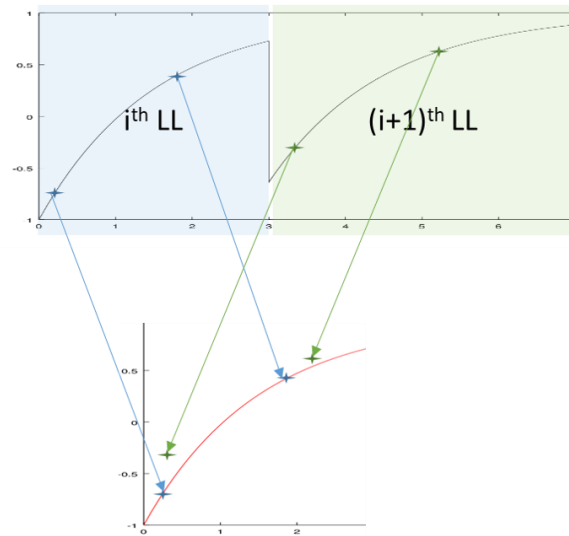


Fig. 1 Scheme of an incomplete recovery of the longitudinal magnetization between two successive LL blocs. A discrepancy is observed between the correct recovery curve (red curve) and the samples of the affected LL bloc (greens dots) while the non-affected LL bloc (the blue dots) fit the red curve. If the samples are conventionally fitted, the accuracy of the T_1 values will be affected

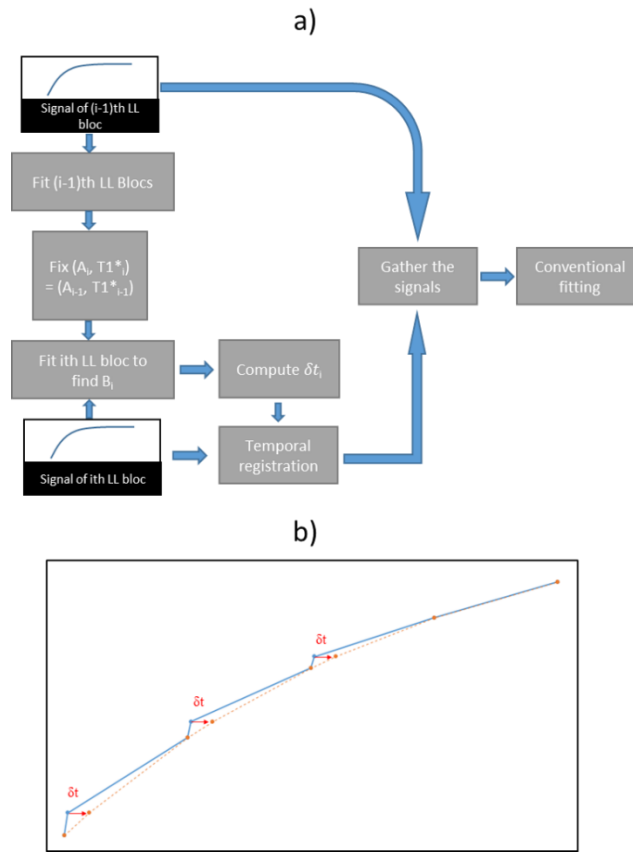


Fig. 2 Diagram describing CFR approach. a) presents all the CFR's steps to apply in case of incomplete recovery between two LL blocs. b) shows the effect of the CFR's correction (orange dotted line) on the signal of the MOLL (blue continuous linear approximation) prior to final fitting

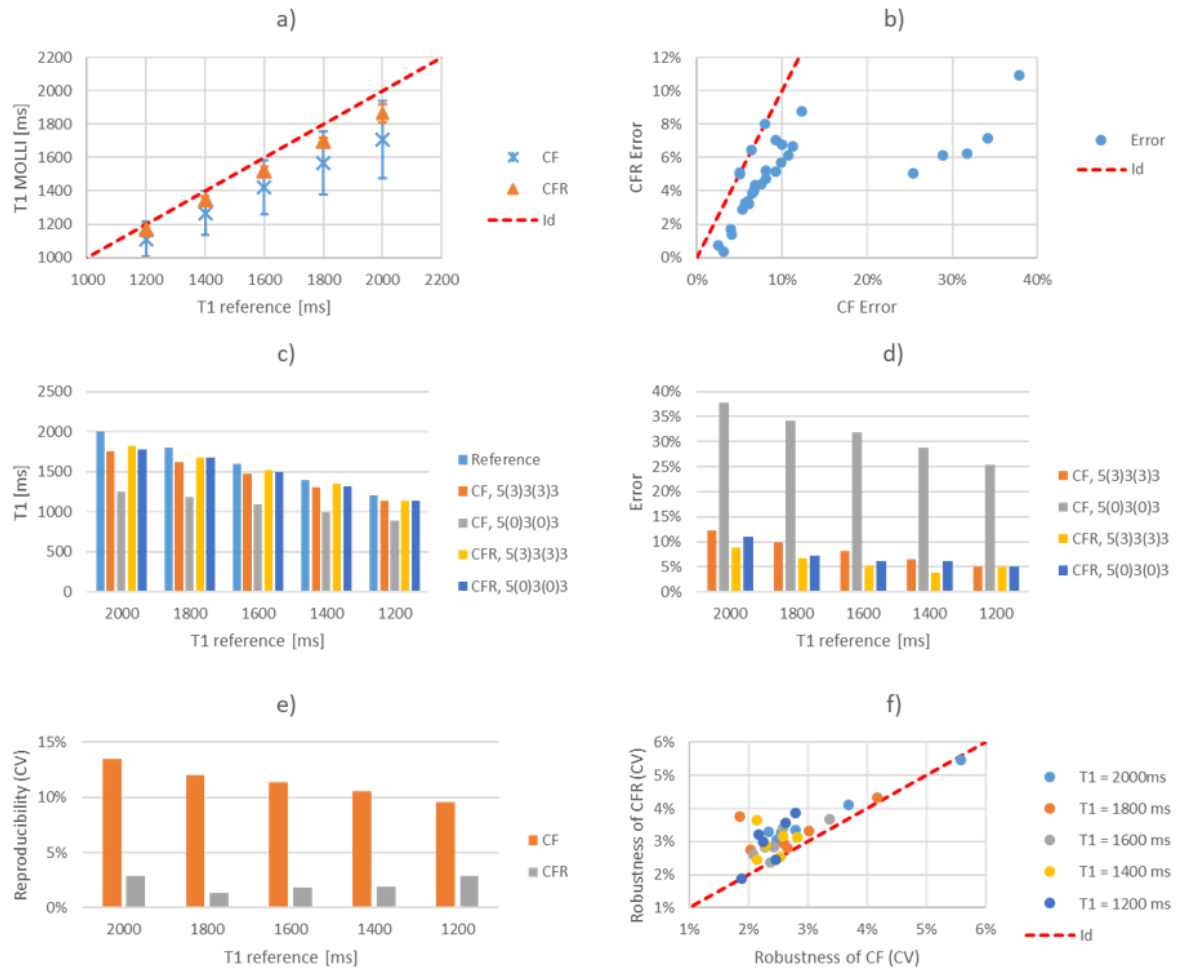


Fig. 3 Summary of the results of the simulation study. a) shows the distribution of the T1 values obtained by both CF and CFR techniques overall the simulated MOLLi sequences. b) compares CF and CFR relative errors. c) and d) focus on the effect of using a MOLLi without rest period. c) underlines the effect of the suppression of rest period on variation of the T1 values. d) underlines the same effect on the relative error. e) shows the reproducibility of the CFR and the CF techniques, computed as the coefficient of variation of T1 values obtained overall the applied schemes. f) shows the robustness of CF as compared to CFR robustness for different T1 values.

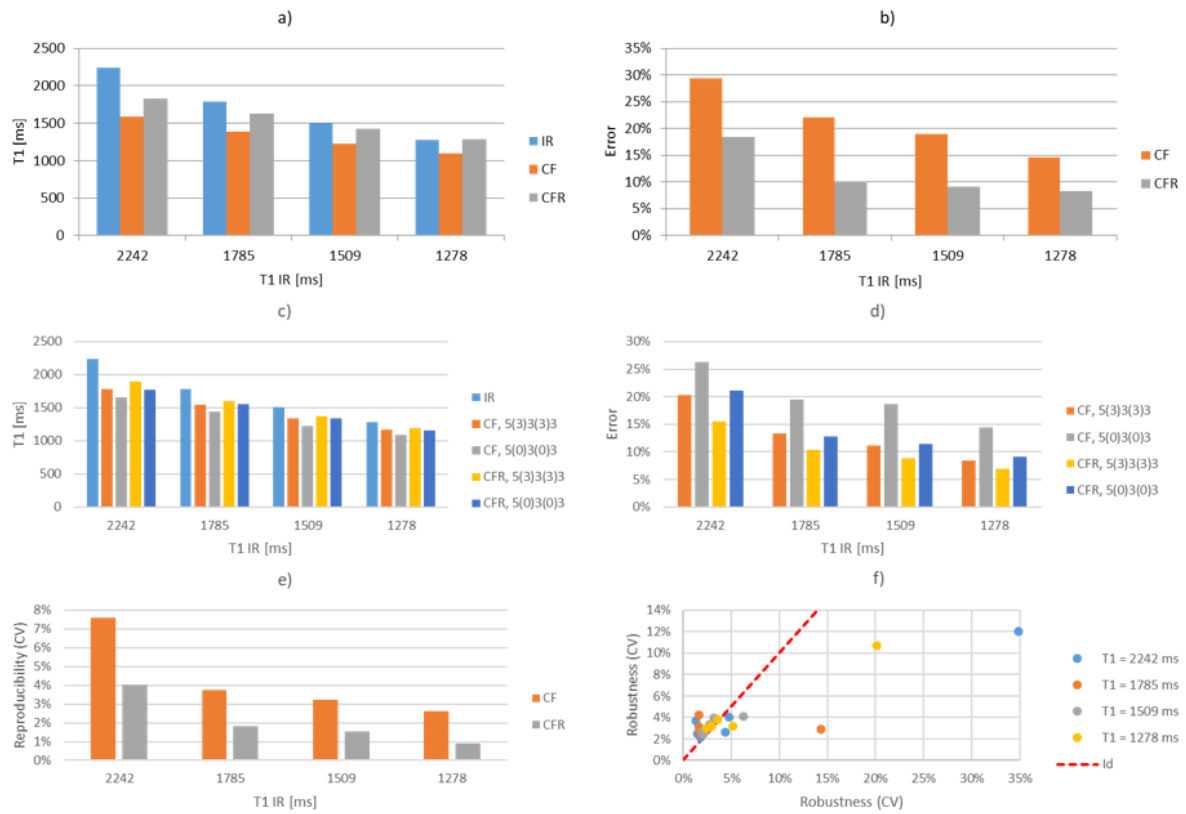


Fig. 4 Summary of the result of the phantom study. a) and b) show the results of the comparison of CFR to the CF in terms of T1 mean value (overall the MOLLIs) and error. c and d: effect of the rest period respectively on the T1 values and corresponding relative error. Only the results of the MOLLIs 533 at 60 bpm were presented. e) presents the reproducibility of the CFR and the CF, computed as the coefficient of variation of the T1 values of each MOLLI scheme. f) shows the comparison between the robustness of CFR and CF, compute as the coefficient of variation over a ROI.

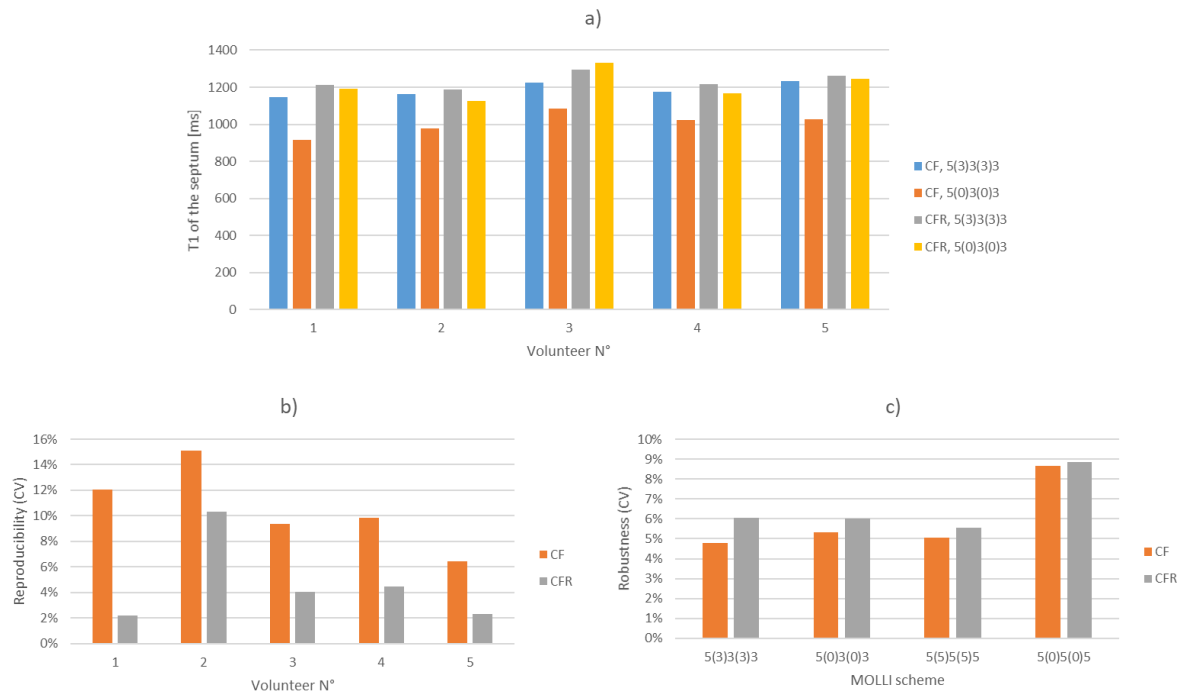


Fig. 5 Summary of the results of the in-vivo study. a) effect of the rest period on the variation of T_1 values. b) reproducibility computed as CV overall MOLLI datasets. c) robustness computed as CV overall MOLLI datasets obtained in the volunteer N°1.

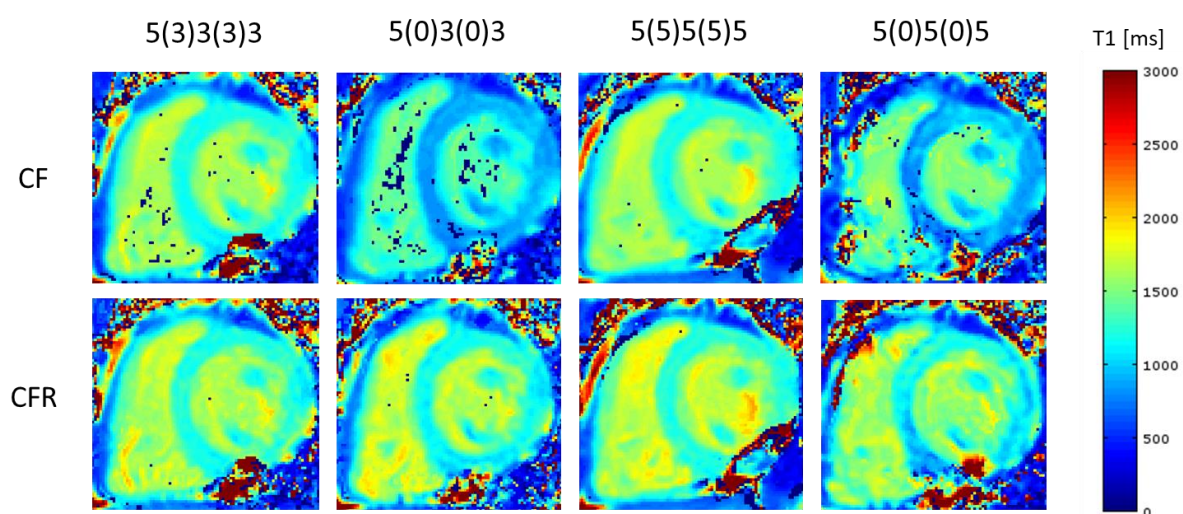


Fig. 6 In vivo study obtained in volunteer N°1 at rest: mapping and reproducibility. Each row corresponds to one approach: the first to the CF and the second to the CFR. Each column corresponds to a MOLLI scheme. The output of all the fit is put to null if the residue is considered excessive or if it's failed.

Accurate temporal registration strategy to manage the incomplete recovery of longitudinal magnetization in Modified Look-Locker Sequence (MOLLI)

Rebbah Habib^{1,2}, Galas Thierry¹, Kachenoura Nadja³, Cuenod Charles A.^{2,4}, Mousseaux Elie^{2,4}

Purpose: To propose an adaptative inversion grouping fit (IG fit) with a temporal interpretation for correction of the incomplete recovery of the longitudinal magnetization to the case of partial inversion.

Theory and Methods: In the case of incomplete recovery of longitudinal magnetization, the initial value of the recovery curve changes for each Look-Locker bloc (LL). The imperfect inversion is also impacting this change in a non-constant way. We assume that the pulse of inversion leads to a partial rephasing of the transversal magnetization before inversion. We study here the effect of this hypothesis on the quantification of T1 using the conventional fit (CF) and the conventional fit with the temporal registration (CFR), an adaptative IG fit. We also propose a method to utilize it to increase the accuracy of the MOLLI estimates. To test our approach, we used phantoms and 7 healthy volunteers on which we applied different schemes of MOLLI at different heartrate.

Results: The hypothesis of constancy of the inversion efficiency is not meted. The accurate CFR (aCFR) allows us to reach higher accuracy comparing to CF and CFR at the cost of a decrease of reproducibility. aCFR presents also a higher level of robustness in comparison to CFR.

Conclusion: The temporal interpretation of IG fit permits the access to a qualitative evaluation of quality of fit. The exploitation of the CF in case of short T1 and the use of the most adequate LL for temporal registration ensure us an optimized use of IG fit principle.

Introduction:

The Modified Look-Locker Inversion recovery sequence (MOLLI) is a widely used for T1 quantification in cardiac magnetic resonance field (CMR) (1–4). The T1 is a popular biomarker associated to many cardiomyopathies (5–9). The MOLLI sequence that has been originally described by Messroghli et al is a 2D multi-phase sequence which involves a combination of Look-Locker sequences (1). The number of Look-Locker blocs (LL) in association with the specific number of samples for each LL can be defined by the operator. Each LL starts with an inversion pulse and samples of the recovery curve are acquired once at each following RR intervals by balanced steady-state free precession readout pulse (bSSFP). The user can specify the duration of the rest period to give enough time to obtain a full recovery of the longitudinal magnetization between the successive LLs. Finally, the samples of all LLs are ordered according to their inversion time, i.e. the time between the inversion pulse and the time's sampling. According to a published consensus statement (4,10), the scheme of a MOLLI sequence is designed by $m(t)n(t)o$ where m , n and o are the number of samples of each LL and t is the duration in heartbeat of the rest period, respectively.

According to the literature, the accuracy of the MOLLI sequence is deeply impacted by multiple factor such as the readout effect, the incomplete recovery of longitudinal magnetization or imperfect inversion (10,11). Recently, multiple post-processing algorithm were proposed to enhance the accuracy and the reproducibility of the MOLLI estimates such as the IG fit, instantaneous signal loss (InSiL) and fitting based on Bloch equation simulation with slice profile correction (BLESSPC) (12–14). The two last proposed models require an adaptation of the MOLLI sequence. The InSiL estimates are instable without prior knowledge on the inversion factor, obtained either with an additional image acquisition at the steady-state magnetization following the protocol of *Rodger et al, 2013* or from Bloch equation simulation as in *Kellman et al, 2014* (11,15). The BLESSPC approach proposes to use fast low angle shot (FLASH) for the sampling of the recovery curve rather than bSSFP, the Bloch equation simulation providing a convenient 3-parameters form (the inversion factor is estimated as described for InSiL).

However, since in practice, in clinical routine and in previous acquired database, the MOLLI based on bSSFP is steel the conventional sequence and the inversion factor is rarely computed, the only post-processing that allow a robust estimation without any sequence modification or prior knowledge are the CF and the IG fit. IG fit provides a model for incomplete recovery of longitudinal magnetization that conduct to higher accuracy and reproducibility for long T1. The only reported drawback is a lower accuracy for short T1 and lower robustness in general comparing to CF (16,17).

Here we propose a modification to the IG fit formalism providing a temporal interpretation to the IG fit model. We also propose an adaptative algorithm using CF for short T1 and IG fit for long T1. During our experiment, we found in many cases $B_{i>1}$ parameters higher than B_1 of the first LL. This is incoherent with the theory proposed assuming the effect of inversion as a constant factor of the longitudinal magnetization before inversion. We present here a discussion about the inversion pulse and an algorithm to harness its effect in MOLLI sequence.

Theory:

The recovery curve obtained by MOLLI sequence is usually described by an exponential equation:

$$S(t) = A - B \times \exp\left(-\frac{t}{T1^*}\right) \quad [1]$$

Where $T1^*$ is an apparent $T1$. To estimate the correct $T1$, one uses the Look-Locker correction:

$$T1 = T1^* \times \left(\frac{B}{A} - 1 \right) \quad [2]$$

The correction was proposed by Deichmann and Haase for manage the readout effect due to FLASH pulses (18). However, its use in case of bSSFP is common and seems to lead to reasonable estimates of $T1$ (4). A , B and $T1^*$ are estimated by a 3-parameters nonlinear fitting process based on least square problem solving by a gradient descent algorithm (the Levenberg-Marquart optimization is the most cited in literature). Despite the Rician nature of noise, due to the use of magnitude image, a gaussian model is assume to validate the use of the least square estimator. Nonetheless the approximation due to the conventional least square problem, the results are in practice reasonable. The main drawback is the loss of polarity. This add a supplementary parameter to be estimated: the crossing zero time. In practice, it is the sample number before which all the samples are inverted. The conservation of the phase information permits to recover the correct polarity as describe in *Xue et al, 2013* (19). In the absence of phase information, the polarity is retrieved as described in the original work on MOLLI (1).

Temporal interpretation of IG fit:

IG fit is based on a model of incomplete recovery effect on the signal of LL following the inversion pulse. The authors identified the parameters A and $T1^*$ as constants sharing by all the LL. The effect occurs on the parameters $B_{1 \leq i \leq N_{LL}}$, where N_{LL} is the number of LL. The signal of the i^{th} LL is describe by:

$$S_i(t) = A - B_i \times \exp\left(-\frac{t}{T1^*}\right) \quad [3]$$

Here we propose to observe the signal of the affected LL as a temporal shifted signal of previous LL:

$$S_i(t) = A - B \times \exp\left(-\frac{t + \tau_i}{T1^*}\right) \quad [4]$$

Where τ_i is the temporal shift of LL_i . Conceptually, it is the same approach since we can write: $B_i = B \times \exp(-\tau_i/T1^*)$. However, this formalism gives us a correction of the signal by temporal registration (without any signal transformation). A qualitative evaluation of the signal is more natural. Furthermore, it conserves a unique triplet $(A, B, T1^*)$ for each MOLLI sequence. To distinguish it from the IG fit formalism, we refer to the temporal correction as conventional fit with temporal registration (CFR). The parameters are estimated using a least square fitting process by solving the following minimization problem:

$$[T1^*, A, B, \{\tau_i\}_{1 \leq i \leq N_{LL}}] = \underset{\substack{T1^* \in \mathbb{R}^+, A \in \mathbb{R}^+, B \in \mathbb{R}^+, \\ \{\tau_i\}_{1 \leq i \leq N_{LL}} \in \mathbb{R}^{N_{LL}}}}{\text{argmin}} \left\{ \sum_{i=1}^{N_{LL}} \sum_{j=1}^{M_i} (S_i(TI_{i,j}) - S_{obs,i}(TI_{i,j}))^2 \right\} \quad [5]$$

Where $TI_{i,j}$ is the time after inversion of the j^{th} readout/sample of the recovery curve from LL_i , $S_{obs,i}$ is the MOLLI signal acquired from the LL_i , and M_i and N_{LL} are respectively the number of samples of the LL_i and the number of LL. τ_1 is assumed (and fixed) to be null since the longitudinal magnetization is supposed to be at the steady state before the start of MOLLI sequence. The trust region reflective algorithm proposed by *least_square* function of the *scipy* library (in Python) is used to perform the least square optimization.

Inversion pulse:

Using the equation [2] and the resulting parameters ($T1^*, A, B$), an estimate of T1 is made. However, this last step supposes a full inversion. In practice, this situation is never met. We need then to handle the imperfect inversion by adding a factor of inversion in the equation [2]:

$$T1 = T1^* \times \left(\frac{B}{A} - 1 \right) / \delta \quad [5]$$

Where $\delta \in [0,1]$, 0: 90° pulse, 1: ideal 180° pulse) stands for the effect of the imperfect inversion such as: $M_{inv}^+(i) = -\delta \times M_{inv}^-(i)$; where $M_{inv}^-(i)$ and $M_{inv}^+(i)$ are the signals immediately before and after the i^{th} inversion pulse (11,13,20). The inversion factor is supposed constant during the acquisition for a couple of T1 and T2 values. We can easily see that this hypothesis leads to a time shift always positive (>0), see figure 1a. But during our study we also met many cases with negative temporal shift. An example is presented in Figure 1b.

This is inconsistent with the previous hypothesis. Assuming that the magnetization is at the steady state before the MOLLI acquisition starting, the only phenomenon that can affect the initial value of the signal is the inversion pulse. In other words, the inversion factor is no longer assumed constant for all the inversion pulses. To obtain higher value (in absolute) for some LL, the inversion factor needs to be higher than 1. However, if we assume that the inversion pulse is not able to create magnetization (i.e. $\delta > 1$), and if we conserve its constancy, we hypothesize that the additional magnetization is derived from the transversal component and we introduce a new factor φ such as:

$$Mz_{inv}^+(i) = -\delta \times Mz_{inv}^-(i) - \varphi \times f(Mxy_{inv}^-(i)) \quad [6]$$

Where, f is a function of the transverse magnetization immediately before inversion pulse with $Mxy_{inv}^-(i)$ the maximum refocused transverse magnetization. The manufacturing default is excluded since the phenomenon is subject to the variation of experimental parameters (heart rate, rest time, scheme of MOLLI) in phantom study such as presented in the results part. We hypothesize that the inversion pulse transfers a part of the refocused transverse magnetization into the longitudinal plane in a nonclear way. Regarding to the maximum T2 in phantom and in vivo case (400ms and 200 ms), the assumption of complete dephasing of transverse magnetization residue due to bSSFP readout is reasonable (the most common used MOLLI scheme in our experiments is 5(3)3(3)3, leading to at least 1.5s of rest period between two consecutive LL). This leads to suppose that the inversion pulse allows a partial rephasing of the transverse magnetization. A scheme of caricatural f that rephases completely the transverse magnetization with $\varphi = \delta$, is showed in figure 2.

The quantification of the phenomenon is not the purpose of this work, so no further development is provided beside the observation made in the results part. We aim to take advantage of its presence. Indeed, if we suppose that no global magnetization is added before a new inversion, the hypothesis presented leads to assume the higher (absolute) initial value overall the LL as the closest to the correct steady state value. If one cannot obtain an estimation of the correct inversion factor δ , one should then use the parameter $B_i = B \times \exp(-\tau_i/T1^*)$ of the LL_i that presents the higher initial value in the Look-Locker correction. The equation [2] can be rewritten:

$$\begin{cases} T1 = T1^* \times \left(\frac{B \times \exp(-\tau_{min}/T1^*)}{A} - 1 \right) \\ \text{with } \tau_{min} = \min_{1 \leq i \leq N_{LL}} \tau_i \end{cases} \quad [7]$$

The accurate conventional fit with temporal registration (aCFR) that we propose is than exactly the same algorithm than the CFR except the last step. If the phenomenon describe before is present, it leads to negative temporal shift and then to the new adapted Look-Locker correction. Another way to see it, is to represent the temporal registration not on the first LL but on the LL with the higher B_i . If the phenomenon is not detected it leads to a temporal registration on the first LL ($\min_{1 \leq i \leq N_{LL}} \tau_i = 0$).

Adaptative fit:

The IG fit is known to have lower accuracy and precision than the CF for short $T1$ (16,17). In order to use the most adapted fitting process for a specific $T1$, we estimate the ability of the signal to reach the steady state before inversion. It is made based on InSiL model. Supposing a sampling step constant (constant heartrate), one can show that the MOLLI signal reach an apparent steady state $A = Mo \times [1 - E_1]/[1 - (1 - C) E_1]$, with $E_1 = \exp(-T_{RR}/T1)$ and T_{RR} the duration of one RR interval. The steady state is commonly considered as reached if the time after inversion is higher than $5 \times T1$. However, to guarantee the recovery, we choose a threshold at $7 \times T1$ corresponding for a theorical perfect inversion recovery to 99.8% of the steady state Mo . Given this, the signal just before inversion should be:

$$Send \geq 99.8\% Mo$$

$$Send = Mo \left[1 - \left(1 - \frac{kA}{Mo} \right) \exp \left(-\frac{T_p}{T1} \right) \right] \quad [9]$$

With T_p the duration of rest period and k the ration between the last acquired signal of the shorted LL (except the final one) and A . Using the definition of A and equation [9], we obtain:

$$T_p \geq -T1 \times \left[\ln(2) - 7 - \ln \left(k(1 - C) \frac{1 - E_1}{1 - (1 - C) E_1} \right) \right] \quad [10]$$

In the original work on the InSiL model, the authors obtained a parameter C varying from 15% to 25%. We choose for our estimation a constant $C = 25\%$. $T1$ and A are estimated using the CF approach. The equation [10] gives for instance at 60bpm a threshold at $T1 \approx 600ms$ for MOLLI 5(3)3(3)3. In addition to avoid any wrong estimation of $T1$ based on CF, we test if the error of fit is superior to 25% of the average signal. The combination of these two conditions constitute the adaptative IG fit, used here for CFR and aCFR.

Material & experiments:

To validate our approach, we compared CF, CFR, and aCFR by using phantoms and in vivo acquisition. We analyze the results based on the bias describe as $(T1_{IR} - T1_{MOLLI})/T1_{IR}$. We separate the study based on the acquisition parameter that we varied: rest time, heartrate, and scheme. To reproduce the clinical routine conditions, we did not use the inversion factor to correct the Look-Locker correction (equation [5]) in the main comparisons of methods described above. Otherwise, its use is clearly indicated. We also evaluate the variability of the estimates based on coefficient of variation (CoV) compute as the ration of standard deviation of an estimate and its average.

Scanner and material:

All measurements were performed on a 3T clinical scanner (Discovery MR 750w - GE Medical System). All the computation and development were performed using Python scripts.

Phantom studies:

Tubes with a growing concentration of a contrast agent from 0 to 25, 50, 75, 100, 150, 300, 400, 500, 600, 750, 1000, 1500, 2000 $\mu\text{mol/L}$ (Dotarem) were scanned at 18° centigrade using a body coil. Reference T1 measurements were performed by using an inversion recovery spin echo sequence (TE 2.4 ms, TR 5 ms, flip angle 15°, FOV 250 × 250 mm, voxel size 1.60/1.91/10.00 mm) with samples at TI: 50, 100, 200, 350, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, and 4000ms. The signal intensity in each tube was averaged in manually defined ROIs in all the images of each series. The T2 of the tubes, computed using fast-SE sequence with TE: 10.71, 26.78, 42.85, 58.92, 74.98 and 91.05ms, vary from 87 to 470ms. We use T1-IR values to compute the inversion factor, Mo and the C parameters of InSiL model (computed using the first LL only). Details of experiments is provided in the phantom part of Table 1.

In order to analyze the recovery of the magnetization before new inversion we compute $r_{ss}(i) = (B_i - A)/(B_1 - A)$. A simplification gives $B_1 - A \approx \delta \cdot Mo$, with Mo the steady-state longitudinal magnetization. Assuming $B_i - A \approx \delta \cdot Mz_{inv}^-(i) + \varphi \times f(Mxy_{inv}^-(i))$, we obtain:

$$r_{ss}(i) \approx \frac{Mz_{inv}^-(i)}{Mo} + \varphi / \delta \frac{f(Mxy_{inv}^-(i))}{Mo} \quad [8]$$

Using the steady state Mo and the parameter C computed by T1-IR values and InSiL fitting, we can obtain an estimate of $Mz_{inv}^-(i)$ and thus an estimate of $\varphi / \delta \frac{f(Mxy_{inv}^-(i))}{Mo}$. For convenient comparison we assume in the results part $\varphi = \delta$, f standing for scale factor too.

In vivo studies:

We further compared CF, CFR and aCFR methods on five healthy volunteers who signed an informed consent and underwent MRI exams on the same 3T scanner used for phantom experiments, with a 32-channel cardiac-phased array surface coil. For each subject, breath-hold retrospectively gated MOLLI acquisition was performed in short axis view at the mid ventricular level and repeated with the 4 schemes shown in the in-vivo part of Table 1 while using the following parameters: TR = 3.6 ms, TE = 1.6 ms, flip angle = 35°, slice thickness = 10 mm, matrix = 128×128, inversion time increment = 100 ms. The acquisition with each scheme was repeated twice for all subjects. All experimental setting are summarized in Table 1.

Results:*Phantoms studies:*

To gives an order of error to the estimates using equation [2] rather than equation [5], we present the average T1 values obtain by CF, CFR and aCFR using equation [5] and their standard deviation in figure 3a. The corresponding bias is shown in figure 3b. Tubes 6 and 7 with T1 IR values of 1024ms and 635ms are considered as corrupted. Others tubes present a good agreement with T1 IR values. In addition, the CFR results present the lowest average bias observed for T1 IR from 1280ms to 1785ms. The CF estimates are less reproducible than the estimates obtained by CFR and aCFR (higher CoV) as shown in figure 3c. Except for the two higher T1 IR (2242ms and 2989ms), aCFR presents a higher reproducibility than CFR. As we use the B value of LL with a corresponding inversion factor different from the inversion factor observed for an inversion at the steady state, the corrected T1 values obtained by aCFR with equation [5] overestimate the T1 IR for tubes with T1 IR from 1280ms to 2989ms.

An estimation of $r_{SS}(i) - \frac{Mz_{inv}^-(i)}{Mo}$ is provided in first row of figure 4. We observe an exponential decrease evaluated to 14.50, 10.55, 7.53, 6.69, 5.35 and 2.75s respectively for tubes with T1 IR 2989, 2242, 1785, 1509, 1278 and 1028ms. We suspected f to be a linear relationship. We compute than an estimation of $f(Mxy_{inv}^-(i))/Mxy_{inv}^-(i)$, presented in the third row of figure X. However, an exponential decrease was found with time 25.59, 21.67, 15.65, 14.35, 11.63, 11.34s respectively for tubes with T1 IR 2989, 2242, 1785, 1509, 1278 and 1028ms. Lastly, we compare $f(Mxy_{inv}^-(i))/Mo$ to $1 - Mz/Mo$. As shown in last row of figure 4, we found a strong linear relationship between the two quantities.

The global results from tubes with T1 IR from 1028 to 2989ms are merged for each approach (CF, CFR and aCFR) in Figure 5. We observe an increase of mean accuracy of the T1 estimates derived from aCFR overall the MOLLI we acquired comparing to estimates obtained using CF or CFR, except for estimates for tube with IR 1028ms. However, the general relationship between the estimates is conserved pleading for a contamination of the tube (probably a loss in concentration leading to an increase of T1). Except for tubes with extreme long T1 at 2242 and 2989ms, the mean accuracy of CF derived estimates is higher than for CFR estimates. The previous results (Figure 3c) on the higher reproducibility of aCFR is also observed in tubes with T1 IR lower than 2242ms.

The influence of scheme changing between 5(3)3(3)3 and 4(1)3(1)2 on the T1 estimation is presented in Figure 6. The CFR method is the less affected by the modification of the scheme. However, the aCFR method returns the higher mean accuracy comparing to CF and CFR. The decrease of reproducibility is due to the change of the higher initial value between the two schemes. Indeed, the use of the first LL in CFR case leads to more reproducible estimate in this case since the higher initial value is obtained for the first LL for MOLLI scheme 4(1)3(1)2 and 5(0)3(0)3 leading to the same estimation of T1 value whether we use CFR or aCFR, while it is observed for the second or third LL in case of MOLLI scheme 5(3)3(3)3. An exception is observed for tube with T1 IR of 2242ms for MOLLI 4(1)3(1)2 where aCFR estimates present less variability than the CFR estimates. This remark remains true for all the tubes scanned by MOLLI 5(3)3(3)3. The only variations between the ten images acquired for each scheme being the realization of the noise, the aCFR presents then a higher robustness than CFR. CF is however still more robust. We note also a higher accuracy for estimation derived from CF comparing to those derived from CFR for MOLLI scheme 5(3)3(3)3. Since the CF method consists in fitting the raw recovery curve without temporal registration, the samples of the LL with higher B (i.e. higher initial value or lower temporal shift) “attract” the optimization procedure to a more accurate solution. In other words, it acts like a “soft aCFR”.

The influence of the rest time leads to the same observations and the same conclusion than those obtained by changing the scheme. We observe a higher mean accuracy for the aCFR approach, but a decrease of reproducibility comparing to CFR. However, the reproducibility of the T1 estimates obtained using aCFR remains higher than those obtained using CF.

The results for heartrate changing of T1 estimation using CF, CFR and aCFR are merged in Figure 7. Globally, we observe a linear relationship for aCFR derived T1 values, mentioned in (21). The CFR derived estimations present the lowest CoV between the three methods except for tubes with T1 IR of 1278 and 1028ms for which the aCFR is more robust to heartrate changing. However, and despite the two tubes with the highest T1, CoV of aCFR is lower than the CoV of CF. The results show aCFR derived T1 values more accurate comparing to CFR and CF and so for all tubes and all heartrates in the notable exception of high heartrate (100 and 120bpm) for the two tubes at 2242 and 2989ms. These results are due to uncertainty in estimation of parameter A . Indeed, the high heartrate conduct to a sampling in the earlier part of the recovery curve, leading to an underestimation of A and then $T1^*$. The correction using equation 2 conducts then to

an artificial better correction (higher T1). This cannot be considered as a better result since the phenomenon is not controlled and not constrained (could be for instance higher than the true T1).

In vivo studies:

In vivo results are merged in Figure 8. Globally, we observe a higher reproducibility of aCFR derived T1 values comparing to CFR and CF, in 10 out of 18 cases. Few exceptions are observed with higher reproducibility of CFR comparing to aCFR, in 5 out of 18 cases. The volunteer N°4 presents however the lowest CoV for estimation based on CF. The clinical investigation for this volunteer revealed a claustrophobia which we suspect led to high heartrate during the examination (~100bpm). This high level did not guarantee the sampling at the same phase of cardiac cycle.

The T1 estimates from MOLLI with no rest period present less difference from T1 estimates derived from MOLLI with rest period higher than 3 heartbeats if CFR is used comparing to the use of CF or aCFR. We note exception for ROI in LV (volunteer N° 2 and 4) where the influence of fresh blood is significant. As observed for global results and except the volunteer N°4, the reproducibility of the results is higher in case of CFR or aCFR derived T1 values comparing to CF results.

Discussion:

The MOLLI sequence and its variants are well established method in clinical routine to estimate the T1 values of the heart. Unlike other methods, the T1 estimation that it produces are reproducible and more robust (in opposition to saturation preparation based sequences) (22). However, the sensitivity of the MOLLI sequence to the input and in vivo parameters such as the rest time or the heartrate limits its fields of application. Many post-processing models were proposed recently to achieve a high level of accuracy and reproducibility of the T1 estimates: IG fit, InSiL, BLESSPC. However, the clinical use matches rarely the conditions needed for their use. Indeed, the majority of T1 used remain computed without any prior information on the inversion factor or with MOLLI sequences with bSSFP readout pulses. Furthermore, the constancy of the inversion factor could not always be generalized. In the work we propose to manage the incomplete recovery of longitudinal magnetization between LL which is responsible among others in the decrease of accuracy for long T1.

The correction proposed by IG fit is adapted to a temporal formalism. If conceptually the modification introduced by temporal shift explanation for variation of signals between LL leads to the same results obtained by the formalism of IG fit, the correction that it allows by temporal registration (without modification of the signal) is relevant for qualitative evaluation of the fitting processes. Rather than observation of two, three or more recovery curve, the user reviews the quality of the registration. The decision to use CF or IG fit principle that we propose is based on the ability of the longitudinal magnetization to reach the steady state. To our knowledge, there is only one other study on the subject: *Kampf et al, 2017* (17). However, the paradigm is different since the decision is made based on the informative quality of the samples. For a couple of T1 and heartrate, the authors evaluate if one LL samples in satisfactory way the recovery curve. If it does, IG fit is use whether the recovery is complete or not. We propose our paradigm due to the lower robustness of IG fit comparing to CF. One should use CF if it is reasonable even if the recovery curve of one LL is reasonably sampled for IG fit. CFR is improved by taking into our advantage the effect of partial inversion pulse. We observe that under specific conditions, the pulse of inversion leads to at least a partial rephasing of the transverse magnetization and a part of it contribute in the inverted signal. The phenomenon appears like a natural pseudo-correction of the imperfect inversion in case of CF. Following this model, one should than register temporally the signals of each LL on the temporal base of the LL with the higher B, or in our model with the lowest temporal shift. The Look-Locker correction based on this process leads to a higher accuracy of T1 values.

Despite the higher mean accuracy for aCFR, this work underlines the variability of the estimations caused by this approach. The results suggest a higher reproducibility of the CFR comparing to aCFR. However, aCFR derived results present higher robustness comparing to CFR (not showed). We obtained a global average of CoV (over same MOLLI schemes) of 0.69, 1.03, and 0.83% respectively for CF, CFR, and aCFR. We propose here to use aCFR in an opportunist way: if the partial inversion leads to a higher B for one of the LL others than the first one, we can exploit it; otherwise, the aCFR leads to the exact same results than CFR. Some of our experiments shows better accuracy for the CF method comparing to CFR. These results are due to the samples of the LL with a higher parameter B than the one of the first LL. We highlight this point to explain that the aCFR method always conduct to a higher accuracy comparing to CF, except few extreme cases of T1 and heartrate, hardly met in in vivo conditions. The recommendations we followed in future studies are to use CFR if the reproducibility is the key (longitudinal studies for instance), and to use aCFR if the purpose is the accuracy. This last point is particularly relevant in case of perfusion studies (23,24).

aCFR could be improved under specific conditions of acquisition that allow the maximization of the correction due to partial inversion. Quantifying the phenomenon is very promising to optimize the MOLLI acquisition sequence. However, the prior knowledge of the inversion factor should lead to a higher accuracy of CFR if it is known. aCFR as presented here is a proposal to take advantage of the maximum information from one single acquisition, when no a priori can be obtained (old database for instance).

Conclusion:

We proposed here a modification of the IG fit formalism that allow a correction of the signal in case of incomplete recovery of longitudinal magnetization before next inversion. A discussion on the viability of the constancy of the inversion factor is provided and use to propose an adaptation of the Look-Locker correction in order to achieve higher accuracy for T1 values obtained with MOLLI sequence.

References:

1. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn. Reson. Med.* 2004;52:141–146 doi: 10.1002/mrm.20110.
2. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, et al. Human Myocardium: Single-Breath-hold MR T1 Mapping with High Spatial Resolution—Reproducibility Study. *Radiology* 2006;238:1004–1012 doi: 10.1148/radiol.2382041903.
3. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J. Magn. Reson. Imaging* 2007;26:1081–1086 doi: 10.1002/jmri.21119.
4. Piechnik SK, Jerosch-Herold M. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:3–14 doi: 10.1007/s10554-017-1235-7.
5. Kachenoura N, Besson-Hajji L, Graves MJ, et al. Kinetic index combining native and postcontrast myocardial T1 in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Magn. Reson. Imaging* 2015;42:1713–1722 doi: 10.1002/jmri.24947.

6. Charles R, Kachenoura N, Kamenicky P, Mousseaux E, Chanson P, Redheuil A. T1 mapping in Cushing's disease: a follow-up study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015;17:1–3 doi: 10.1186/1532-429X-17-S1-P310.
7. Roux C, Kachenoura N, Raissuni Z, et al. Effects of cortisol on the heart: characterization of myocardial involvement in cushing's disease by longitudinal cardiac MRI T1 mapping. *J. Magn. Reson. Imaging* 2016;n/a-n/a doi: 10.1002/jmri.25374.
8. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, et al. T1 Mapping in Cardiomyopathy at Cardiac MR: Comparison with Endomyocardial Biopsy. *Radiology* 2012;265:724–732 doi: 10.1148/radiol.12112721.
9. Pica S, Sado DM, Maestrini V, et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2014;16:99 doi: 10.1186/s12968-014-0099-4.
10. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013;15:92 doi: 10.1186/1532-429X-15-92.
11. Kellman P, Herzka DA, Hansen MS. Adiabatic inversion pulses for myocardial T1-mapping. *Magn Reson Med* 2014;71:1428–1434 doi: 10.1002/mrm.24793.
12. Sussman MS, Yang IY, Fok K-H, Wintersperger BJ. Inversion group (IG) fitting: A new T1 mapping method for modified look-locker inversion recovery (MOLLI) that allows arbitrary inversion groupings and rest periods (including no rest period). *Magn. Reson. Med.* 2015;n/a-n/a doi: 10.1002/mrm.25829.
13. Shao J, Nguyen K-L, Natsuaki Y, Spottiswoode B, Hu P. Instantaneous signal loss simulation (InSiL): An improved algorithm for myocardial T1 mapping using the MOLLI sequence. *J. Magn. Reson. Imaging* 2015;41:721–729 doi: 10.1002/jmri.24599.
14. Shao J, Rapacchi S, Nguyen K-L, Hu P. Myocardial T1 mapping at 3.0 tesla using an inversion recovery spoiled gradient echo readout and bloch equation simulation with slice profile correction (BLESSPC) T1 estimation algorithm. *J. Magn. Reson. Imaging* 2016;43:414–425 doi: 10.1002/jmri.24999.
15. Rodgers CT, Piechnik SK, DelaBarre LJ, et al. Inversion recovery at 7 T in the human myocardium: Measurement of T1, inversion efficiency and B1+. *Magn. Reson. Med.* 2013;70:1038–1046 doi: 10.1002/mrm.24548.
16. Shao J, Liu D, Sung K, Nguyen K-L, Hu P. Accuracy, precision, and reproducibility of myocardial T1 mapping: A comparison of four T1 estimation algorithms for modified look-locker inversion recovery (MOLLI). *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;78:1746–1756 doi: 10.1002/mrm.26565.
17. Kampf T, Bauer WR, Reiter T. Improved post-processing strategy for MOLLI based tissue characterization allows application in patients with dyspnoe and impaired left ventricular function. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 2017 doi: 10.1016/j.zemedi.2017.07.003.
18. Deichmann R, Haase A. Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1992;96:608–612 doi: 10.1016/0022-2364(92)90347-A.

19. Xue H, Greiser A, Zuehlsdorff S, et al. Phase-sensitive inversion recovery for myocardial T1 mapping with motion correction and parametric fitting. *Magn Reson Med* 2013;69:1408–1420 doi: 10.1002/mrm.24385.
20. Gai ND, Stehning C, Nacif M, Bluemke DA. Modified Look-Locker T1 evaluation using Bloch simulations: Human and phantom validation. *Magn Reson Med* 2013;69:329–336 doi: 10.1002/mrm.24251.
21. Huang L, Neji R, Nazir MS, et al. Fast myocardial T1 mapping using shortened inversion recovery based schemes. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2019 doi: 10.1002/jmri.26649.
22. Kellman P, Arai AE, Xue H. T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013;15:56 doi: 10.1186/1532-429X-15-56.
23. Hsu L-Y, Kellman P, Arai AE. Nonlinear myocardial signal intensity correction improves quantification of contrast-enhanced first-pass MR perfusion in humans. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008;27:793–801 doi: 10.1002/jmri.21286.
24. Schabel MC, Parker DL. Uncertainty and bias in contrast concentration measurements using spoiled gradient echo pulse sequences. *Phys. Med. Biol.* 2008;53:2345 doi: 10.1088/0031-9155/53/9/010.

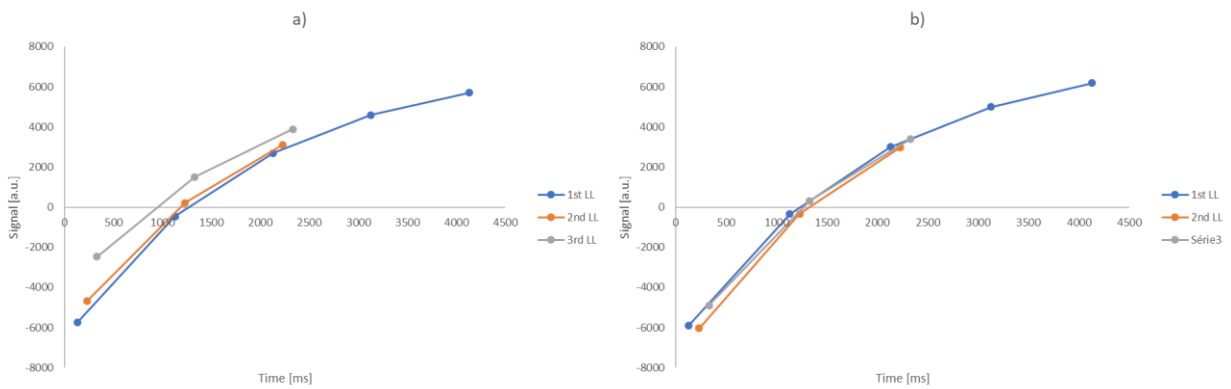


Figure 1 - Incomplete recovery effect on signal of 2nd and 3rd LL for MOLLI of tube with T1 IR of 2242ms and T2 of 380ms. a) MOLLI 5(0)3(0)3: the signals of 2nd and 3rd LL are higher than the signal of the first one, suggesting a positive temporal shift in accordance with theory. b) MOLLI 5(3)3(3)3: the signals of 2nd and 3rd LL are lower than the signal of the first one, suggesting a negative temporal shift inconsistent with theory.

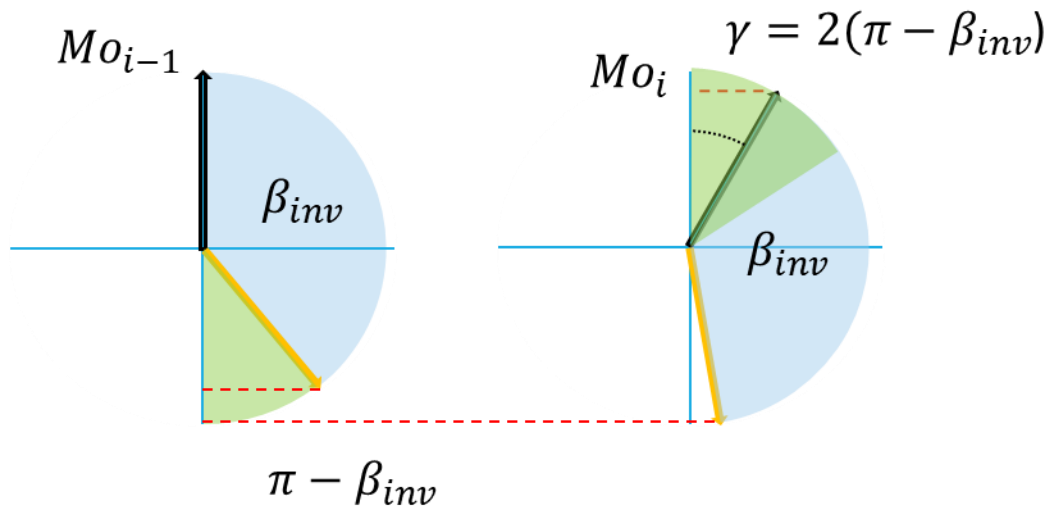


Figure 2 - Scheme of a caricatural imperfect inversion. Here the rephasing is assumed to be maximal and $\varphi = \delta$. β_{inv} is the apparent angle of inversion, corresponding to $\delta = \cos(\pi - \beta_{inv})$. The dark arrows represent the magnetization just before inversion and the orange one the magnetization just after inversion of the i^{th} LL. In the hypothesis of this behavior, a higher initial value (dashed red line) is obtained for longitudinal magnetization before inversion $\gtrsim Mo \times \cos[2(\pi - \beta_{inv})]$ and lower than Mo with an optimum reached at $Mo \times \cos(\pi - \beta_{inv})$ corresponding to perfect inversion.

Phantom	Scheme	Rest period (heartbeat)	Flip angle (°)	Heartrate (bpm)	Number of acquisitions
	533	3	35	60	11
	533	0	35	60	11
	533	3	35	100	11
	533	3	35	120	11
	533	3	35	40	11
	432	1	35	60	11
In Vivo	Volunteer	Gender	Age	State	MOLLI sequence
	1	Male	36	Rest & exercise	5(3)3(3)3, 5(0)3(0)3, 5(5)5(5)5, 5(0)5(0)5
	2	Female	30	Rest & exercise	
	3	Female	28	Rest	
	4	Female	25	Rest	
	5	Male	32	Rest	

Table 1 - Experimentations: Phantoms and in vivo studies.

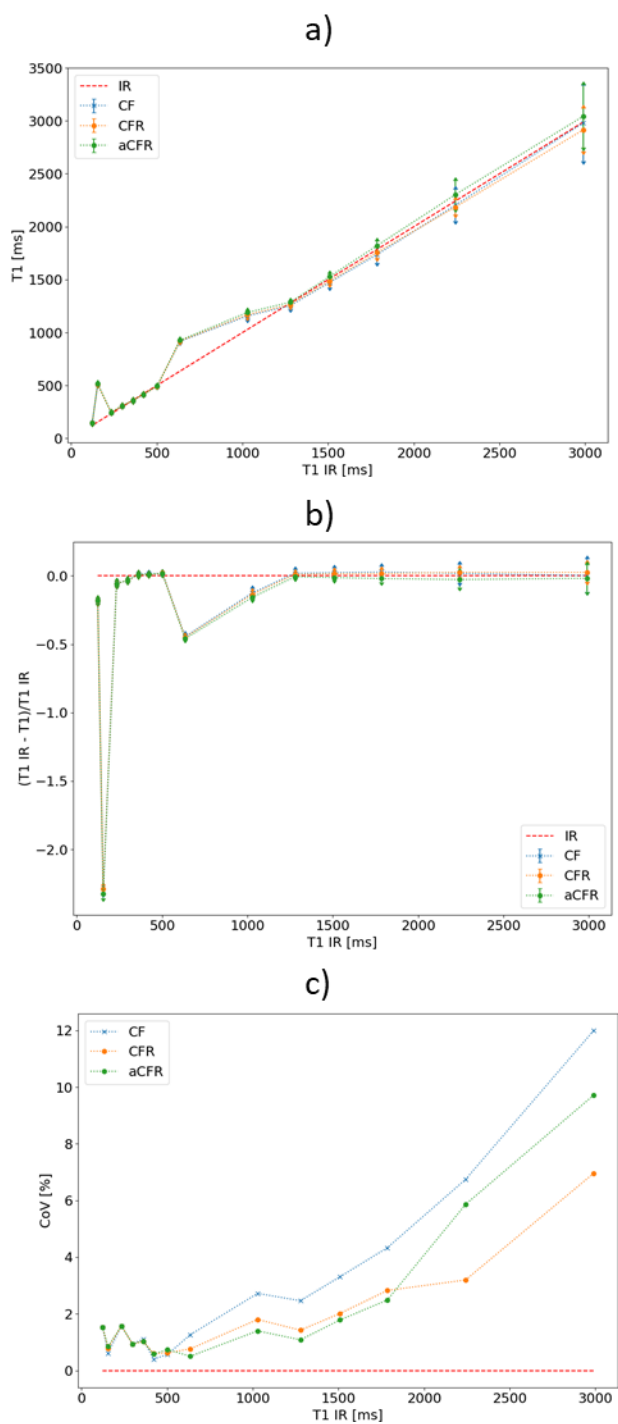


Figure 3 - Phantoms results: T1 values (a) and bias (b), compute with inversion factor correction. The tubes with T1 IR of 1000ms and 630ms are considered as corrupted.

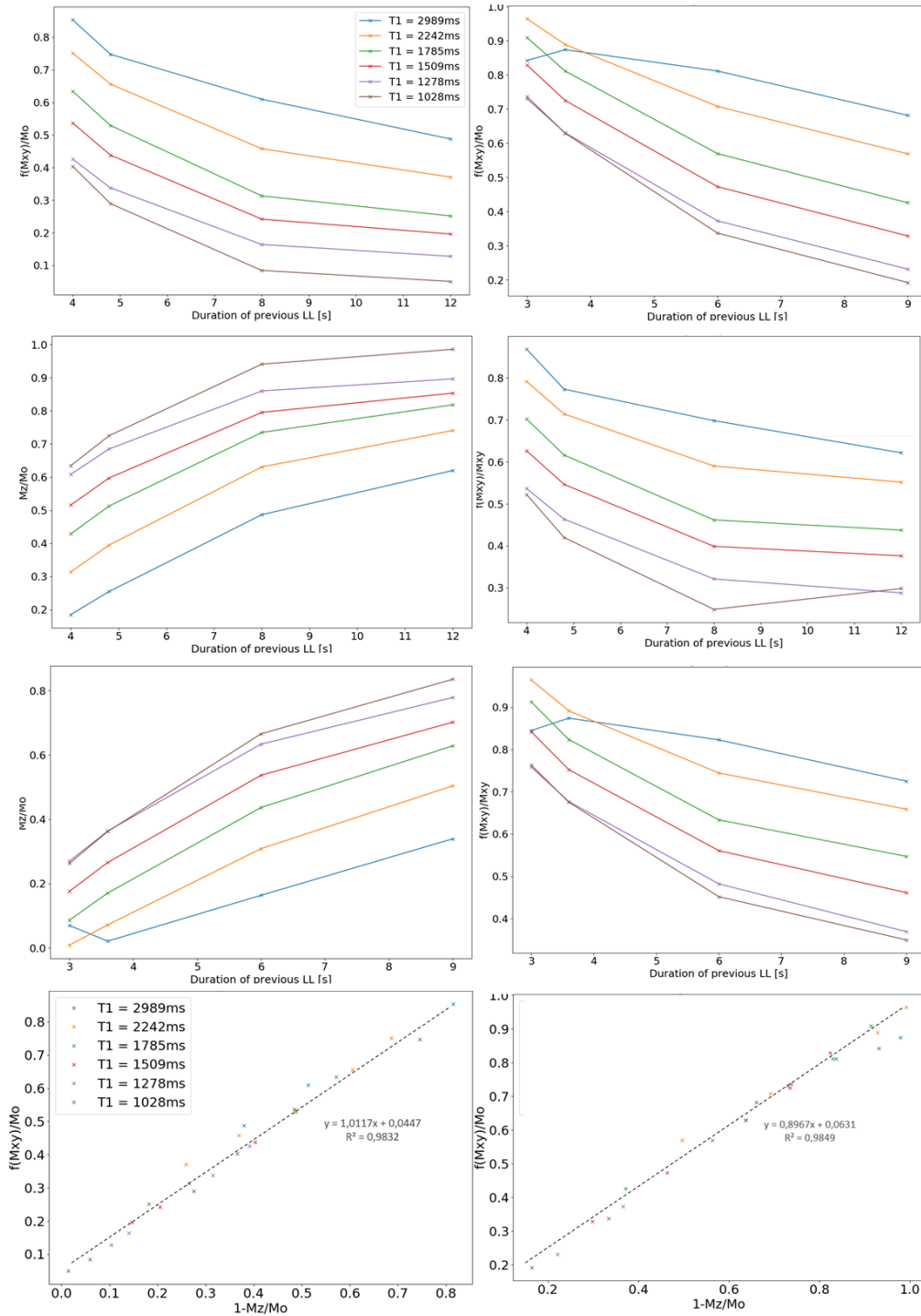


Figure 4 - Phantoms study: quantification of magnetization at inversion. First row present $f(M_{xy_{inv}}(i))/Mo$. An exponential decrease is observed. Second row present the level of longitudinal magnetization just before inversion. Third row present the ratio between $f(M_{xy_{inv}}(i))$ and the maximum refocused transverse magnetization (computed as $\sqrt{1 - (Mz/Mo)^2}$). Columns stand for 2nd or 3rd LL. The MOLLI chose for the computation are 5(3)3(3)3 with heartrate from 40 to 60, 100 and 120 bpm.

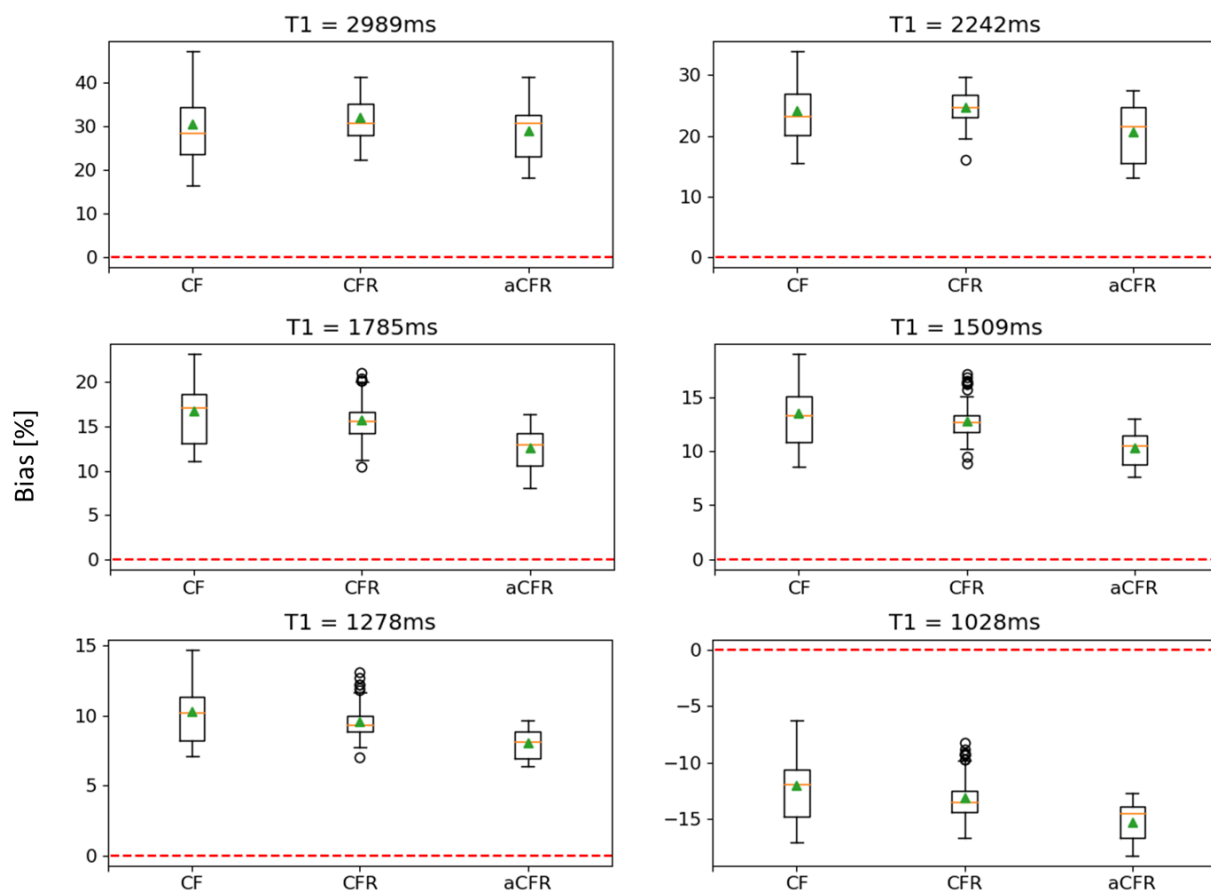


Figure 5 - Phantoms results: Bias overall the schemes, heartrate and rest time for tubes with T1 IR between 1028ms and 2989ms.

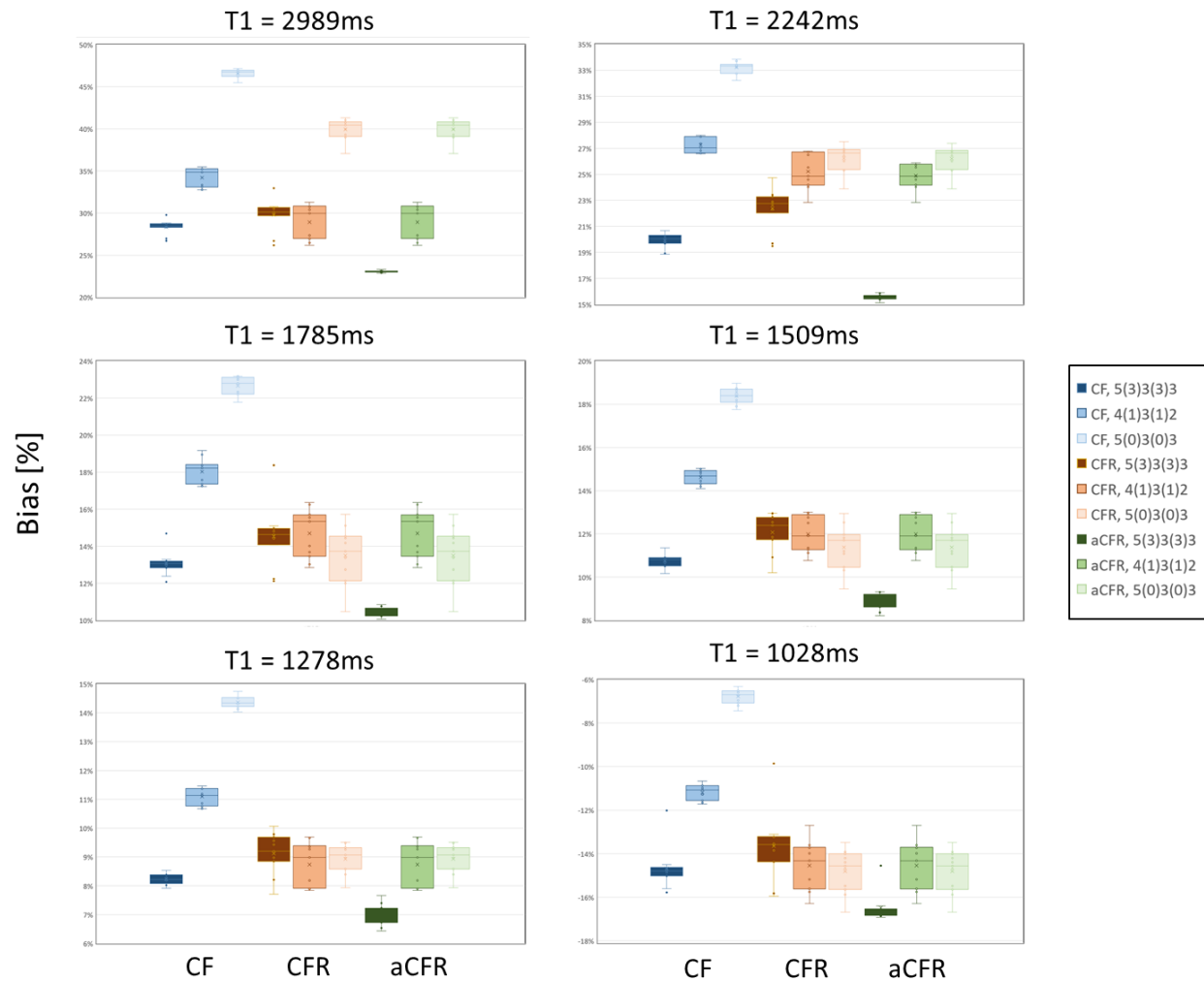
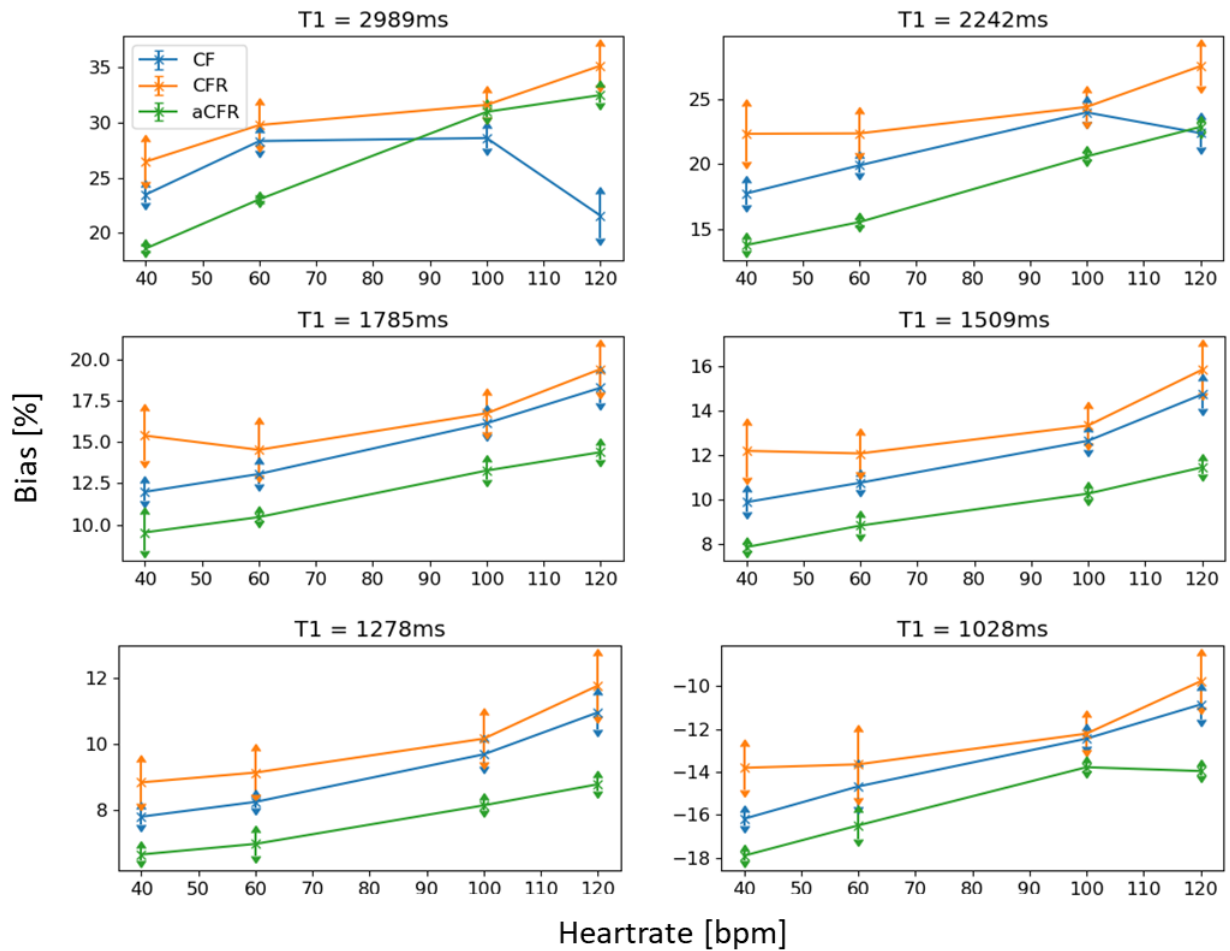


Figure 6 - Phantoms results: bias over schemes at 60bpm for tubes with T1 IR from 1028 to 2989ms for CF, CFR and aCFR.



	T1 [ms]	2989	2242	1785	1509	1278	1028
CoV [%]	CF	11.93	11.36	16.76	15.52	13.62	15.04
	CFR	10.20	8.80	11.20	11.33	11.53	13.05
	aCFR	21.68	20.28	16.67	14.25	11.33	11.17

Figure 7 - Phantoms results: bias overall heartrates for MOLLI 5(3)3(3)3. Comparing CF, CFR and aCFR derived T1 values. Corresponding CoV to all the methods and tubes with T1 IR from 1028 to 2989ms

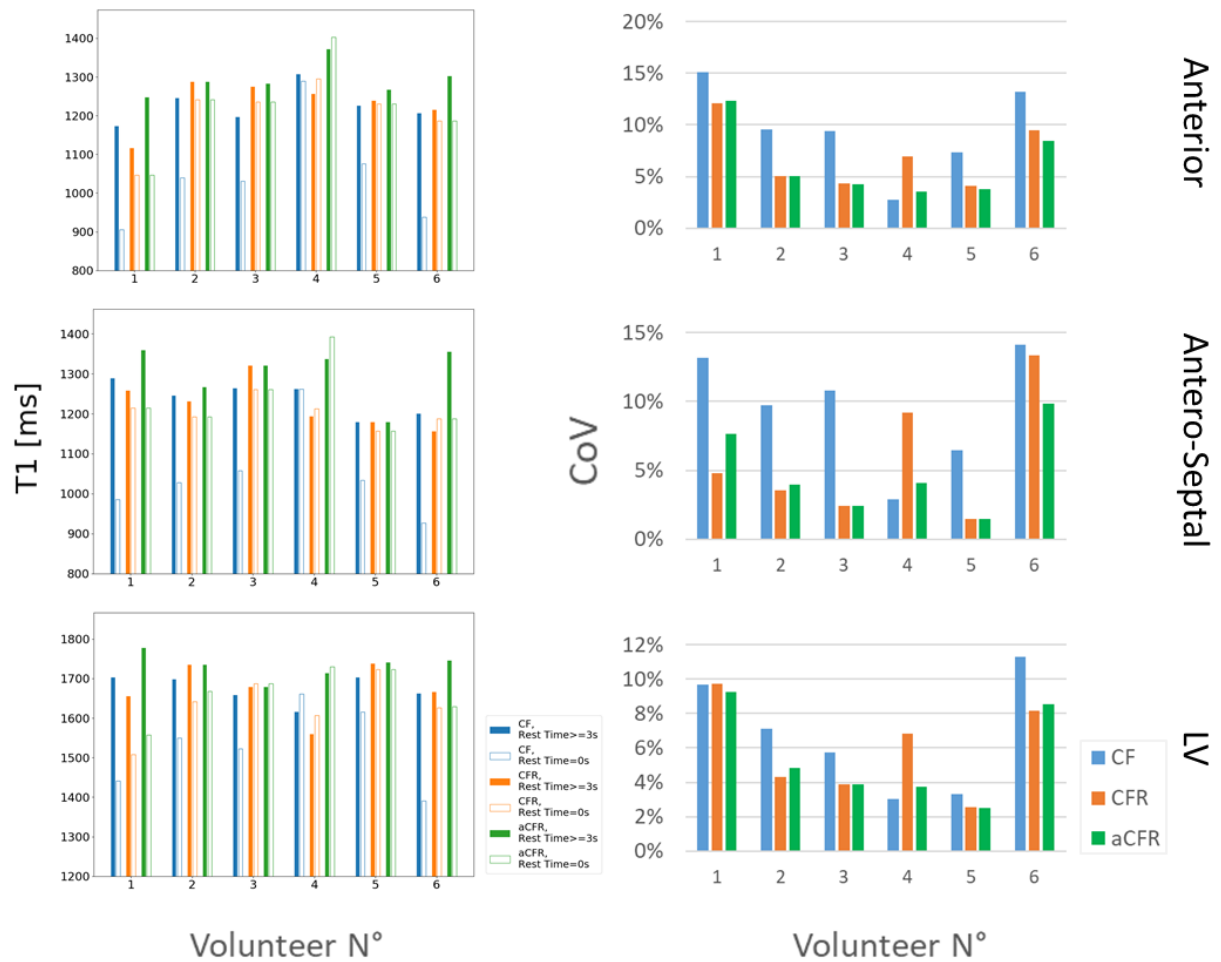


Figure 8 - In Vivo results. On the left, comparison of CF, CFR and aCFR T1 derived values regarding to suppression of rest period. On the right, CoV obtained for the three methods overall schemes and heartrates. Both comparison are made for each volunteer.

Earth Mover's Distance in cardiac perfusion magnetic resonance: bolus arrival detection, segmentation and baseline estimation

1. Habib Rebbah, Isabelle Bloch, Charles A. Cuenod, Elie Mousseaux, Thierry Galas

Abstract—We propose in this study to use the earth mover distance (EMD) to detect change in time course image from perfusion exams in cardiac magnetic resonance (CMR). We propose a new distance based on it to detect the bolus arrival in the two chambers by a global evaluation of the image. This allows us to propose an automated classification algorithm of the heart in the short axis configuration. We propose also an automated recovery of the American Heart Association segmentation. The detection of bolus arrival allows us to propose an estimation of the baseline of the signal.

Index Terms—CMR, Wasserstein metric, perfusion,

INTRODUCTION

THE perfusion sequences in MRI are time course acquisition usually of multi-slice (2.5D) [1], [2]. The sequences consist in a sampling of the modification of intensity of voxels during the passage of a contrast agent (CA). It is the change of the concentration of the agent which leads to a variation of the acquired signal. In MRI the most popular agents are gadolinium-based. The CA circulates in the blood through the vascular system and follows then the blood circulation through the tissues (capillary bed). Studying the CA circulation allows us to access to pharmacokinetic parameters (PK), markers of various pathologies [3]. The change of intensity could be positive or negative following the T1 or T2 weighting. In CMR, the images are T1 weighted, leading to an enhancement of the signal (SE) [4].

The quantification of PK parameters of perfusion studies is based on the indicator dilution theory [5]–[7]. This is a major limit of PK parameters estimation in MRI. Indeed, the transformation of the concentration level of CA to the observed signal is non-linear [8]. The direct use of signal to estimate parameters results then in biased results. Models of the transformation are used in the literature to recover the concentration enhancement from the signal and other parameters such as T1 and T2* [9]–[13]. The non-linearity being more pronounced for high dose of CA, if the concentration is low enough, we can approximate a linear transformation concentration-signal [14]–[16]. However, whether we use a simulated sequence equation or directly the signal, the estimation of the baseline is an important step [17]. The relative low SNR observed on the perfusion images at the

baseline phases and the signal changes make the estimation sensitive to the quality of data.

Currently, the user identifies manually the image/time corresponding to the bolus arrival (BA) in ROIs. The baseline is estimated using the level of signal of previous images. We propose here to automatize this step using EMD between images.

Many classification algorithms for the heart in CMR were proposed in literature [18]–[20]. A non-exhaustive list of them is proposed in [21]. Based on the characteristic shape of the heart (slices in short axis), many of them are based on shape search (Hough transform, level-set, etc.). The new techniques of training are also well represented. Most of them concentrated on cine sequences or late enhancement sequences. These two types of sequences have no time course variation of the signal, each of them has its own challenge (movement, contrast, etc.). Introducing some basics information on the trajectory of the bolus after injection, we can exploit the bolus arrival detection to segment main structures involved in CMR perfusion.

EARTH MOVER'S DISTANCE

The EMD or Wasserstein metric is a well-known distance in the optimal transport field. It was proposed by *Rubner et al* for measuring distance between two images, based on their respective histograms or signatures [22]. It was successfully applied to extract similar images from large database. It consists into the solution to the Monge-Kantorovich problem [23], [24].

2. Signatures

The signatures used in this study are $\{s_i = (m_i, \omega_i)\}$, with m_i the intensity average of the cluster i and ω_i the fraction of voxels belonging to this cluster. Spatial information is not taken into account to avoid spatial misregistration influence in EMD computation. The clustering step is used to avoid long computational time overall the image while obtaining a meaningful representation of the image. It is achieved using the fast super-pixels segmentation proposed in [25]. However, we notice here that no significative difference of final results was observed using direct histograms for EMD computation.

3. EMD for perfusion

The protocol of acquisition commonly used for CMR perfusion is to start the acquisition before injection of CA and

then to ask to the patient to hold his breath (maximum duration he can achieve) after the CA is injected. On the image, first we observe the bolus arrival in the right ventricular (RV) followed by the left ventricular (LV) few seconds later. Finally, the bolus arrival is observed in tissues.

BA is less clear in tissues due to blood volume and fraction of exchange between the interstitium region and blood. The ability to observe it with naked eye depends on the quantity injected. Since the nonlinearity effect is maximized for high dose of CA, globally the trend is downward in clinical routine. Furthermore, the SE in tissues is not homogeneous and it does not occur simultaneously leading to a smooth variation of histograms image to image.

Following the bolus path describe above, the histograms should present significative variation at the BA time in RV and LV and an EMD computed image by image should present peaks of distance at these particular times. However, the clinical protocol used to maximize the registration quality during the first-pass introduces significative variations of the histograms. Indeed, the free breathing periods (at baseline and after the end of the breath holding period) can lead to cross slice motion, introducing elements not exiting or leading to a blurred image. Examples are presented in Figure 1. The EMD is computed between an image and the image acquired directly after it. We observe the variation introduced by the motion due to recovery of breathing at the end of acquisition.

From our experiments, we distinguish three to four periods by EMD: pre-BA, BA in RV an LV, wash-out and in some case free breathing period at the end of acquisition. The recirculation peaks are not observed due to SE in tissues yielding to low global variation of histograms.

4. Misregistration managing

Despite the variations observed due to motion, the EMD is significantly higher at BA in RV and LV. However, to avoid peaks due to motion, one needs to estimate the part of the signal derived from breath holding period. We propose here to estimate the misregistration by using an evaluation of the overlap between labeling maps of tissues and background. The pulmonary surface is included in background. The classification is done based on Otsu threshold of intensities distributed between 0 (not included) and the 90th percentile [26]. An example of result is provided in Figure 2. Evaluation of registration between images is achieved by computation of the fraction of misclassified voxels between two successive images. The hold breath period is identified using an estimation of the minimum of registration evaluation computed as the median of the 20th percentile. Images are then classified at well registered or no. Under the hypothesis that the well registered images are mainly acquired during the breath holding period, its middle time can be estimated as the middle time of well registered images. The two main peaks of misregistration due to the start of breath holding and to its stop are selected as the maximal peaks in the two parts of the exam length (before and after the middle time of well registered images). The breath

holding period is the period between the two peaks. The maximum peaks times is fixed as a maximum time in the search of BA in the rest of this study.

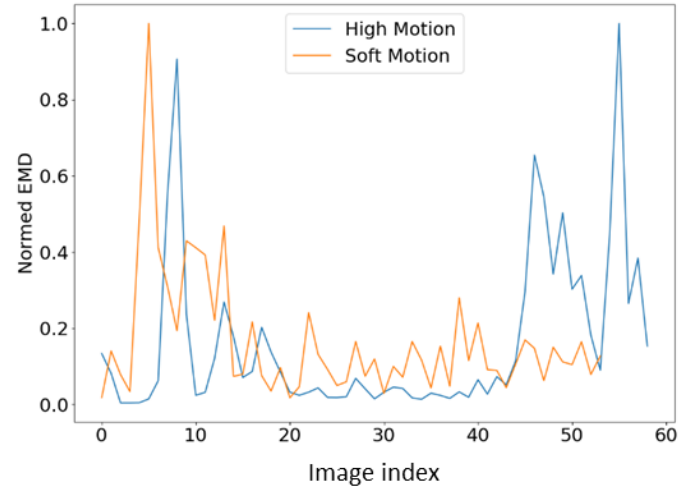


Figure 1 – Two normed EMD derived from perfusion exam from patient with high motion at the end of acquisition due to recovery of breathing (blue line) and from patient with relatively low motion.

In practice, the misregistration due to the first free breathing period is often reasonable. The BA arrival is then not constrained for minimal time. However, to avoid confusion between peaks due to BA and peaks due to motion we introduce a weight factor α_i representing the quality of registration between images i and $i + 1$ to avoid

The BA image presents a positive, local and high enhancement of signal whereas the misregistered image leads to a diffuse and random signal variation. To estimate α_i we compute the positive image difference $im_{d,i}$ for all peaks detected using EMD:

$$im_{d,i} = \begin{cases} I_i - I_{i+1}, & \text{if } > 0 \\ 0, & \text{if } < 0 \end{cases}$$

A K-means of two clusters is achieved on $im_{d,i}$ to extract the highest enhanced regions. To compute the dispersion of the ROIs with highest enhancement, the standard deviation of their position is used. It is normed by the maximum dispersion, obtained if all the image present high enhancement. The signal due to BA being high, we add it in computation of α_i :

$$\alpha_i = \frac{(std_{image} - std(p_x))}{std_{image}} \times \overline{I_{i+1}(x)}$$

With x voxels in ROIs with highest enhancement, p_x their coordinates and $\overline{I_{i+1}(x)}$ the average of their normalized intensities. The i^{th} peak selected as BA in RV is the maximum $\alpha_i \times EMD(I_i, I_{i+1})$. The BA in LV occurring in the breath holding period, the weighting of EMD is not necessary. However, the removal of RV volume (put to null of fixed values) is necessary. The removal can be done using segmentation of RV, manually or based on the procedure described in classification section below. An EMD is achieved on new images and the BA phase in LV chosen as the first peak after BA in RV.

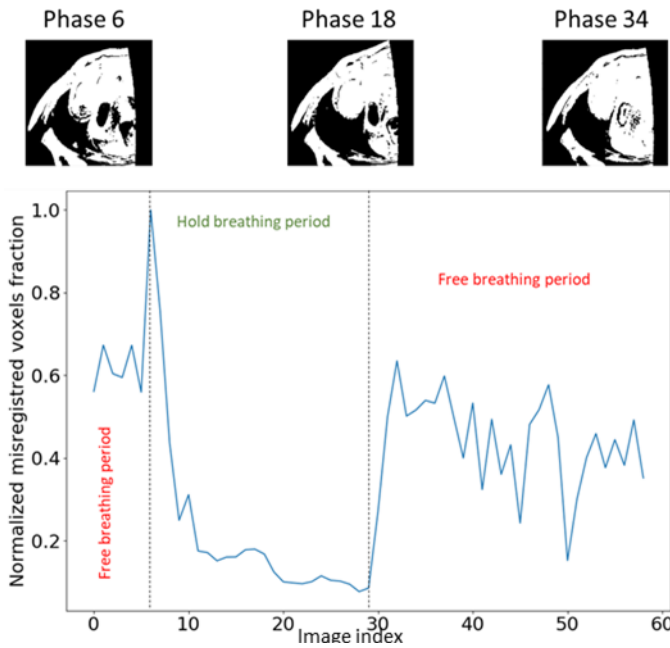


Figure 2 - Misregistration evaluation. Background inverse mask is shown for phases 6, 18 and 34 acquired during the earlier free breathing period, hold breathing period and recovery of free breathing period, respectively. The evaluation of fraction of voxels misclassified between two successive images constitutes an adequate marker of global quality of registration of images. The exam selected here for illustration of the three main periods of breathing state is impacted by high level of motion during the earlier free breathing period. In practice, the motion during this period is usually reasonable and a significative difference in is observed only at the end of examination during the recovery of breathing phases.

EVALUATION OF BOLUS ARRIVAL DETECTION

For the purpose of evaluation, we test the BA detection described above using in vivo acquisitions. 22 Acquisitions were obtained using 3T scanner (Discovery 750w, GE Healthcare) on 21 patients who signed a consent agreement.

5. Bolus arrival detection

BA in RV and LV ground truth was identified manually based on SE observed in both cavities (manual defined ROI on each chamber was used to derive the signals). Figure 3 gathers the results obtained by EMD detection in regard to ground truth. We observe a correlation between the two quantities. Coefficients of correlation of 0.65 and 0.80 for RV and LV respectively are observed. However, globally the BA derived from EMD computation overestimates the real BA phase. The observation of signals at BA_{EMD} indicates that phases detected as BA time represent the maximal enhancement of signal during the first-pass not necessary the start of enhancement. However, the average shift is evaluated to 2.38 and 2.58 for RV and LV respectively.

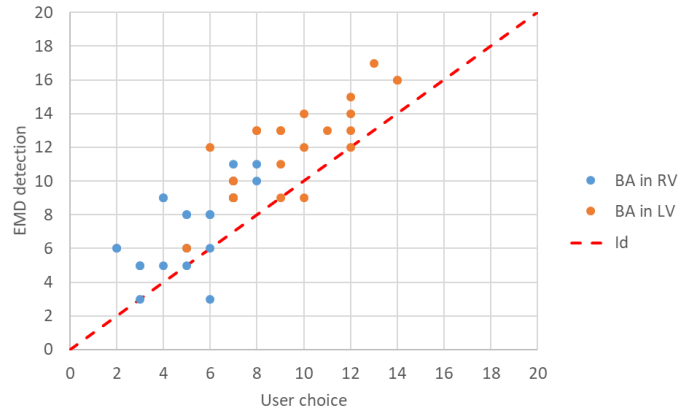


Figure 3 - Bolus arrival detection in RV (blue dots) and LV (orange dots). Comparison to manual derived bolus arrival in RV and LV.

6. Baseline estimation

The overestimation being reasonable, we compare the evaluation of the baseline using BA_{EMD} and user defined BA. The baselines of RV, LV and tissue were evaluated using the median of acquired signals in respective ROIs before BA. The tissue signal is the average signal overall the myocardium. Since no BA time estimation is provided for myocardial tissue, we use the BA phase estimated for LV to compute the myocardial baseline. Figure 4 presents the bias obtained, computed as $(S_{0,u} - S_{0,EMD}) / (S_{max} - S_{0,u})$, with $S_{0,u}$ the baseline derived from the manual selected BA, $S_{0,EMD}$ the baseline obtained using EMD, and S_{max} the peak of first-pass.

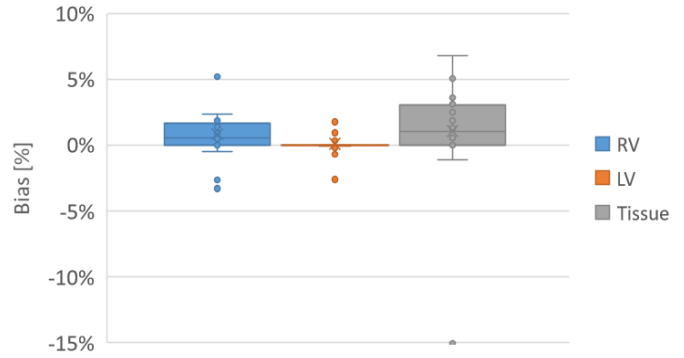


Figure 4 - Baseline estimation. Bias of baseline estimated using the BA arrival detection based on EMD comparing to baseline derived from user selection.

The average bias is lower than 2% for all the regions. The baseline estimation is more accurate in case of LV comparing to RV and myocardium. The estimation of baseline in myocardium could be complex due to dark rim artefacts involving a decrease of signal at BA in cavities [27]. The use of BA_{EMD} of LV to compute baseline of myocardium rather than BA in myocardium leads to an overestimation. However, the correct level of signal can be the pre-dark rim one. Depending on the desired baseline for myocardium, the estimation using BA_{EMD} could be more appropriate.

CLASSIFICATION OF CARDIAC STRUCTURES

In this section we propose to use the BA detection to detect and segment RV, LV and myocardium.

7. RV and LV segmentation

The BA_{EMD} in RV produces the first enhancement in image during the exam. Using $im_{d,BA_{EMD}}$ one can extract the regions of SE, corresponding in this case to RV. To avoid the choose of random detected region, a score is used to select the appropriate ROI.

First a K-means of two clusters is achieved using $im_{d,BA_{EMD}}$. No-connected components of the cluster with highest difference are separated into different regions. Regions with less than 100 voxels are ignored. The RV region is selected as the region with highest score

$$s_{RV}(R_i) = \sqrt{\left(\frac{|R_i|}{\sum_{1 \leq j \leq N} |R_j|}\right)^2 + \overline{normed(I_{BA_{EMD}^{RV}+1}(R_i))}^2}$$

Where $|R_i|$ is the size of the i^{th} region, N the number of region and $\overline{normed(I_{BA_{EMD}^{RV}+1}(R_i))}$ the average of normed enhanced signal of the ROI R_i . The score emphasizes the regions with high enhancement of signal and with large area. A morphological closing is used to delete possible holes of the chosen region.

A new image is generated after removal of RV corresponding area (put to null). EMD is computed on it and the BA corresponding to LV is chosen as describe above. The same score used for RV is also used for LV detection with an additional weight corresponding to the distance to RV ROI.

$$s_{lv}(R_i) = d(C_{RV}, C_{R_i}) \times \sqrt{\left(\frac{\#R_i}{\sum_{1 \leq j \leq N} \#R_j}\right)^2 + \overline{normed(I_{BA_{EMD}^{RV}+1}(R_i))}^2}$$

Where $d(C_{RV}, C_{R_i})$ is the Euclidean distance between the center of mass of RV ROI and center of mass of region R_i . Finally, a morphological closing is applied on the chosen region.

8. Myocardium segmentation

The myocardium is segmented using the ROIs of RV and LV. The minimal distance between both regions is used as the radius of structuring element for a morphological dilation of the LV ROI. A difference with the result of a dilation with the same radius minus one voxel provides an initial snake. A conventional active contour algorithm is used to recover myocardium wall [28]. An example of final result is shown in figure 5.

9. AHA segmentation

The American health association (AHA) proposes a unified representation of the myocardium into 17 segments [29]. In the mid-cavity view it corresponds to 6-segments. We propose to

use the detected ROIs of RV and LV to deduce the AHA segmentation.

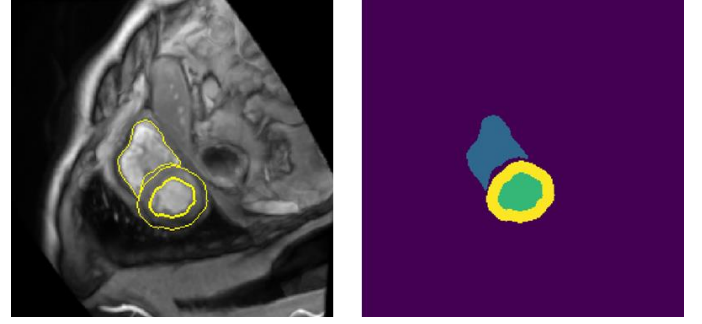


Figure 5 - Segmentation of heart's structures. On the left, the boundaries of ROIs and maximal intensities image. On the right, the labeled mask corresponding.

We use a dilation of both region with a radius corresponding to the minimal distance between both ROIs. The intersection of the two dilated ROIs obtained provides a first estimation to anteroseptal and inferoseptal segments. One computes the angles of all voxels belonging to this first estimation. The angles are computed using as center the center of mass of LV and the y axis. The separation between the two segments is defined as the average angle. A radial division of the myocardial ROI obtained above, following the angle and the landmark separating the anteroseptal and inferoseptal segments, achieves the AHA segmentation. An example of the procedure is shown in figure 6.

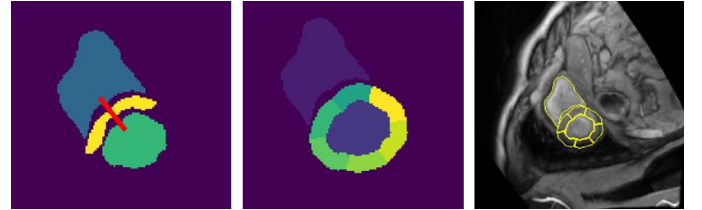


Figure 6 - AHA delimitation. From left to right: intersection of extended ROIs of RV and LV corresponding to an estimation of segments 8 and 9 (here in mid-cavity slice), the red line corresponding to landmark delimitation is added manually; the AHA subdivision of myocardial ROI based on the red line landmark; the boundaries of final segmentation and maximum intensities image.

10. Evaluation

For the purpose of evaluating the quality of segmentation, we used the 22 acquisitions described above. In absence of ground truth segmentation made by an expert, we based the evaluation on qualitative description.

Globally, in 8 out of 22 cases, the boundaries of RV and LV were perfectly recovered. Among 14 other cases, 11 cases presented significative registration defaults. The protocol of acquisition could lead, indeed, to a simultaneous arrival of bolus in RV and residue motion before stabilization. RV is based on detection of maxima of difference between two consecutive images at the BA time. If both images are not well registered the segmentation is distorted. This remark is highlighted by the LV segmentation results. In 16 out of 22

cases an optimal recovery of LV boundaries is observed due to a stabilization of motion during BA in LV. Three other cases of failure are due to other reasons. Two cases present a visible variability of signal from one image to another one. The origin of this instability of the signal is unclear, but we hypothesize a saturation pulse default leading to a heartrate dependent signal coupled with a hardly instable heartrate. Only one case presenting a well registered serie of images and a good stability of signal conducts to a failure of segmentation. The origin of the failure is a global enhancement of the signal overall the image at BA time in RV. If the peak is well detected and leads to the maximal EMD computed over all the phases, it is penalized by the weight α_i due to variation of signal not localized. The origin of the global enhancement is unclear and no hypothesis is available at the moment.

DISCUSSION

The perfusion studies processes time course images with intensities variation reflecting the transit of CA. The curves of SE allow estimation of pharmacokinetics parameters, promising markers of various pathologies. Their quantification is a wide evolving field of research. We propose here to contribute to evaluation of BA time in the two cavities of the heart: RV and LV. Based on it we propose an automated estimation of baseline, which is crucial to achieve quantification of perfusion.

The use of a global distance between images to detect SE is the proposed approach for automated BA detection. In the literature many distances were proposed to compute similarity between histograms such as Bhattacharyya distance or Kullback-Leibler divergence [30], [31]. But their use is limited to 1 dimensional histogram and it is not adapted when the spatial correspondence is not guarantee. The Wassertein distance provide a convenient framework to measure the similarity between images. Its tested performances in the literature justify its use.

The results of the proposed use of EMD to detect BA time, to estimate baselines and to segment heart's structures are promising. However, as suggested above, the quality of results is deeply linked to the quality of acquisition: cross slice motion, pulse defaults, etc. The management of these artefacts using weights α for BA time detection or the scores s_{rv} and s_{lv} for segmentation is proposed to deal with the currently acquired data. The recent development of 3D CMR perfusion and the latest motion correction algorithms should limits their use in future works.

This study aims to evaluate a proposal of contribution of EMD and optimal transport to perfusion field. Here we used it to measure dissimilarities between images and detect changing. However, the mapping proposed by optimal transport was not explored yet for perfusion. The potential applications are large: registration, quantification segmentation, etc.

REFERENCES

- [1] C. A. Cuenod and D. Balvay, "Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI," *Diagn Interv Imaging*, vol. 94, no. 12, pp. 1187–1204, Dec. 2013.
- [2] G.-H. Jahng, K.-L. Li, L. Ostergaard, and F. Calamante, "Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques," *Korean J Radiol*, vol. 15, no. 5, pp. 554–577, 2014.
- [3] M. Jerosch-Herold, D. C. Sheridan, J. D. Kushner, D. Nauman, D. Burgess, D. Dutton, R. Alharethi, D. Li, and R. E. Hershberger, "Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 295, no. 3, pp. H1234–H1242, Sep. 2008.
- [4] O. R. Coelho-Filho, C. Rickers, R. Y. Kwong, and M. Jerosch-Herold, "MR Myocardial Perfusion Imaging," *Radiology*, vol. 266, no. 3, pp. 701–715, Mar. 2013.
- [5] K. L. Zierler, "Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volume," *Circulation Research*, vol. 10, no. 3, pp. 393–407, Jan. 1962.
- [6] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability," *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 2, p. R1, 2012.
- [7] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI," *NMR Biomed.*, vol. 26, no. 8, pp. 1004–1027, Aug. 2013.
- [8] M. Jerosch-Herold, "Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 12, no. 1, p. 57, Oct. 2010.
- [9] A. Cernicanu and L. Axel, "Theory-Based Signal Calibration with Single-Point T1 Measurements for First-Pass Quantitative Perfusion MRI Studies," *Academic Radiology*, vol. 13, no. 6, pp. 686–693, Jun. 2006.
- [10] J. L. Zhang, H. Rusinek, L. Bokacheva, Q. Chen, P. Storey, and V. S. Lee, "Use of cardiac output to improve measurement of input function in quantitative dynamic contrast-enhanced MRI," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 30, no. 3, pp. 656–665, 2009.
- [11] J. L. Zhang, C. C. Conlin, K. Carlston, L. Xie, D. Kim, G. Morrell, K. Morton, and V. S. Lee, "Optimization of saturation-recovery dynamic contrast-enhanced MRI acquisition protocol: monte carlo simulation approach demonstrated with gadolinium MR renography," *NMR Biomed*, vol. 29, no. 7, pp. 969–977, Jul. 2016.
- [12] M. Nazarpour, "Effects of inversion and saturation times on relationships between contrast agent concentrations and signal intensities of T 1-weighted magnetic resonance images," *Radiol Phys Technol*, vol. 3, no. 2, pp. 120–126, Feb. 2010.
- [13] L.-Y. Hsu, P. Kellman, and A. E. Arai, "Nonlinear myocardial signal intensity correction improves quantification of contrast-enhanced first-pass MR perfusion in humans," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 793–801, Apr. 2008.

- [14] F. H. Epstein, J. F. London, D. C. Peters, L. M. Goncalves, K. Agyeman, J. Taylor, R. S. Balaban, and A. E. Arai, "Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: Validation in a model of myocardial infarction†," *Magn. Reson. Med.*, vol. 47, no. 3, pp. 482–491, Mar. 2002.
- [15] P. D. Gatehouse, A. G. Elkinington, N. A. Ablitt, G.-Z. Yang, D. J. Pennell, and D. N. Firmin, "Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 39–45, 2004.
- [16] T. F. Christian, D. W. Rettmann, A. H. Aletras, S. L. Liao, J. L. Taylor, R. S. Balaban, and A. E. Arai, "Absolute Myocardial Perfusion in Canines Measured by Using Dual-Bolus First-Pass MR Imaging," *Radiology*, vol. 232, no. 3, pp. 677–684, Sep. 2004.
- [17] M. C. Schabel and D. L. Parker, "Uncertainty and bias in contrast concentration measurements using spoiled gradient echo pulse sequences," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 9, p. 2345, 2008.
- [18] R. E. Berbari, I. Bloch, A. Redheuil, E. Angelini, E. Mousseaux, F. Frouin, and A. Herment, "An automated myocardial segmentation in cardiac MRI," in *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007*, 2007, pp. 4508–4511.
- [19] Y. Wang, Y. Zhang, W. Xuan, E. Kao, P. Cao, B. Tian, K. Ordovas, D. Saloner, and J. Liu, "Fully automatic segmentation of 4D MRI for cardiac functional measurements," *Medical Physics*, vol. 46, no. 1, pp. 180–189, 2019.
- [20] J. Liu, H. Xie, S. Zhang, and L. Gu, "Multi-sequence myocardium segmentation with cross-constrained shape and neural network-based initialization," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 71, pp. 49–57, Jan. 2019.
- [21] P. Peng, K. Lekadir, A. Gooya, L. Shao, S. E. Petersen, and A. F. Frangi, "A review of heart chamber segmentation for structural and functional analysis using cardiac magnetic resonance imaging," *MAGMA*, vol. 29, pp. 155–195, 2016.
- [22] Y. Rubner, C. Tomasi, and L. J. Guibas, "The Earth Mover's Distance as a Metric for Image Retrieval," *International Journal of Computer Vision*, vol. 40, no. 2, pp. 99–121, Nov. 2000.
- [23] F. L. Hitchcock, "The Distribution of a Product from Several Sources to Numerous Localities," *Journal of Mathematics and Physics*, vol. 20, no. 1–4, pp. 224–230, 1941.
- [24] S. Rachev, "The Monge–Kantorovich Mass Transference Problem and Its Stochastic Applications," *Theory Probab. Appl.*, vol. 29, no. 4, pp. 647–676, Jan. 1985.
- [25] R. Achanta, A. Shaji, K. Smith, A. Lucchi, P. Fua, and S. Süsstrunk, "SLIC Superpixels Compared to State-of-the-Art Superpixel Methods," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 34, no. 11, pp. 2274–2282, Nov. 2012.
- [26] N. Otsu, "A threshold selection method from gray-level histograms," *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, vol. 9, no. 1, pp. 62–66, Jan. 1979.
- [27] E. V. R. D. Bella, D. L. Parker, and A. J. Sinusas, "On the dark rim artifact in dynamic contrast-enhanced MRI myocardial perfusion studies," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 54, no. 5, pp. 1295–1299, 2005.
- [28] M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos, "Snakes: Active contour models," *Int J Comput Vision*, vol. 1, no. 4, pp. 321–331, Jan. 1988.
- [29] Cerqueira Manuel D., Weissman Neil J., Dilsizian Vasken, Jacobs Alice K., Kaul Sanjiv, Laskey Warren K., Pennell Dudley J., Rumberger John A., Ryan Thomas, and Verani Mario S., "Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart," *Circulation*, vol. 105, no. 4, pp. 539–542, Jan. 2002.
- [30] A. Djouadi, O. Snorrason, and F. D. Garber, "The quality of training sample estimates of the Bhattacharyya coefficient," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 12, no. 1, pp. 92–97, Jan. 1990.
- [31] S. Kullback and R. A. Leibler, "On Information and Sufficiency," *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 22, no. 1, pp. 79–86, 1951.

Evaluation of a superpixels segmentation in cardiac perfusion magnetic resonance

11. Habib Rebbah, Charles A. Cuenod, Elie Mousseaux, Thierry Galas

Abstract—This study is focuses on the contributions of the superpixels representations in the perfusion CMR field. It includes the segmentation applied on images from the perfusion sequence and on images from MOLLI sequence (T1 Mapping). The superpixels are obtains by an adapted SLIC algorithm to sequence of 2D data case and to short axis shape of the heart. The intensity distance is measured on principal components representation of the signal enhancement and the spatial distance is projected in the polar space. We show that this representation is at least equally relevant than the common 17 (or 6) segments representation. The representation of a region of interest by superpixels improves noise robustness and processing time, and simplify extraction of mains signal behaviors, without prior information.

Index Terms—SLIC, MRI, Perfusion, T1, PCA, Myocardial segments

INTRODUCTION

THE perfusion sequences in MRI are time course acquisitions usually in 2D or 2.5D (multi-slices)[1], [2]. The purpose of the sequences is to sample the modification of intensity/signal in a pixel or a region due to the enhancement of the concentration of a contrast agent (CA). In MRI we use mostly gadolinium-based agents. The CA's circulation follows the blood circulation in the tissues through the capillary bed. Studying its behavior allows use to estimates different pharmacokinetic parameters (PK) linked to many pathologies [3].

In the cardiovascular magnetic resonance (CMR) field, the sequence of perfusion is T1-weighted leading to an enhancement of the signal in time [4]. However, the acquired images suffer from many artefact: dark rim artifact, motion artifact, low SNR, non-linear signal to concentration relation, and many others [5]. The non-linearity of the signal-concentration transformation is a major limit since the quantitative extraction of PK parameters is based on the

indicator dilution theory [6]–[8]. This made the qualitative or the semi-quantitative analyses of the perfusion sequences still popular [1], [9], [10]. The area under curve (AUC) is one of the most popular parameter for an initial semi-quantitative analyze [11].

The T1 is also a major parameter in the perfusion field. It is used to estimate the correct level of CA concentration from the observed signal, to compute the myocardial extracellular volume fraction, to study the collagen fibers, etc. [12]–[17]. To estimate it in CMR we use the MOLLI sequence [18], [19] [REF to article of CFR and aCFR]. The time course signal is basically the sampled recovery of the longitudinal magnetization.

Many classification algorithms for CMR are proposed in literature exploiting very different strategies: snakes-based algorithms, thresholding and/or region growing, machine learning, and many others. A quit complete review on the subject is proposed in *Peng et al 2016* [20]. However, these methods generally focus on the morphological aspect of the classification: detection of the right and left ventricles (RV, LV) and the myocardial segments proposed by the American health association (AHA) [21]. This last division of the myocardium consist to represents it into 6 segments in middle slice (17 segments for 3 slices from top to apical) based on the vascular feeding source (coronaries). The AHA is commonly used to analyze essentially exams of perfusion.

The quantification of the PK parameters and/or T1 is based on a curve fitting process. A functional segmentation of the myocardium could increase the robustness and the accuracy of the estimations. It also could help to detect region presenting a default in perfusion. In general, it can give a rapid first analyze of images. We propose here an adaptation of the simple linear iterative clustering (SLIC) algorithm to temporal images with an adaptation of the distance cost to the short axis shape.

SLIC FOR FUNCTIONAL MYOCARDIAL SEGMENTATION

The SLIC is an algorithm of segmentation of an image into small homogeneous regions called superpixels, proposed for

H. Rebbah and T. Galas are employee of GE Healthcare company, in the Advance Workstation (AW) department: 283 rue de la minère, Buc, France. E-mail: habib.rebbah@ge.com (@inserm.fr) and Thierry.galas@med.ge.com

H. Rebbah, E. Mousseaux and C-A Cuenod are members of the In vivo imaging research team of the Paris-Cardiovascular

Research Center (PARCC) at the Georges-Pompidou European Hospital, 54 rue Leblanc, Paris, France.

E. Mousseaux and CA Cuenod are members of the radiology service of the Georges-Pompidou European Hospital, 54 rue Leblanc, Paris, France. E-mail : charles-andre.cuenod@aphp.fr, elie.mousseaux@aphp.fr.

grayscale or color images ($1 \leq L \leq 3$) [22]. However, its extension to perfusion images is naturally made by adapting L to the count of time point.

It consists in an adaptation of the k-means algorithm used locally in a small area of the image (inversely proportional to the number of desired superpixels) which include in the similarity cost function a measure of the cartesian distance to the center of the superpixel in addition to the intensity distance

$$D = \sqrt{(d_c)^2 + \left(\frac{d_s}{N_s}\right)^2 m^2}, \quad (1)$$

Where $d_c = \sqrt{\sum_{i=1}^L (s_{i,j} - s_{i,k})^2}$ is the intensity distance over the L channels between the signal $S\{s_{1 \leq i \leq L}\}$ of the pixel j and the average signal of the superpixel k . d_s stands for the cartesian distance between the pixel $[x_j, y_j]$ and the center of superpixel $[x_k, y_k]$, defined in 2D images as

$$d_s = \sqrt{(x_j - x_k)^2 + (y_j - y_k)^2}, \quad (2)$$

N_s and m stand for normalization of the two components of the cost function D . They are chosen usually as $N_s = \sqrt{N}/K$ with N and K the size of the image and K the number of superpixels to estimate; and m as a ponderation linked to the maximum variation of signal expected.

The algorithm has not been used a lot for the processing of perfusion images. To our knowledge, the work proposed in *Irving et al, 2016* and *Popescu et al, 2017* are one of the few examples of it [23], [24].

12. SLIC for DCE-MRI & MOLLI

The segmentation into superpixels for images of perfusion or MOLLI is based on the time course signal of each pixel. The first approach is to use directly the signal enhancement (SE) to compute the intensity distance in equation (1) (each channel corresponding to each time point of the curve). However, the decision based on SE is dominated by the magnitude of the signal rather than its curve shape. Its use leads also to a higher sensitivity to the noise.

In *Irving et al, 2016* the authors proposed to use a principal component analysis (PCA) on the SE curves to extract a compact form of each curve and the meaningful variations on which the decision should be applied. In this work and for the PCA form of the algorithm that we propose, we use the first three (3) modes. The Figure 1 shows the variations due to the first 3 modes for the perfusion and MOLLI signals.

13. SLIC for CMR

The left heart in images perfusion and MOLLI sequences presents the appearance of a disc. The myocardium has the general shape of a ring. We propose here to constrain the SLIC on the ROI of the myocardium and to adapt the spatial distance to the circle case.

The ROI is extracted in a first step. In this work a delimitation of the external border of the myocardium is proposed manually as initial snake for an active contour algorithm based

on the intensity of standard deviation (SD) image of the time course image (each pixel intensity is the SD of its time curve) [25]. The separation between left ventricular (LV) and myocardium is done using a k-means of two classes based on SE curves. A final manual correction is applied if necessary. In our experiments, the k-means step works better based on SE curves for perfusion images and based on PCA representation for MOLLI images (unpublished data). The ROI selection not being the main purpose of this work, no further development is provided here.

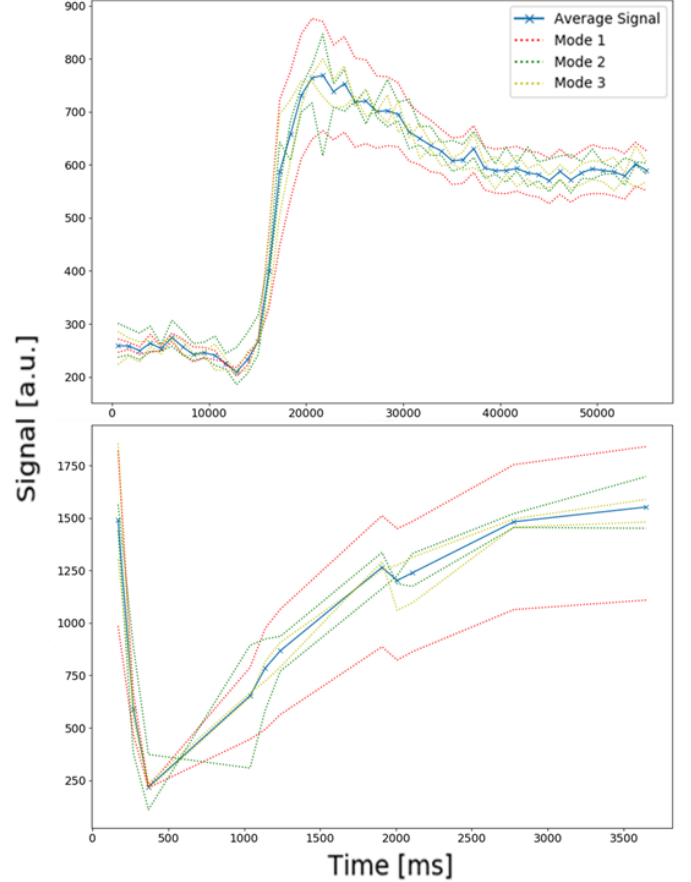


Figure 1 – PCA representation of signal's mode. Up: SE in perfusion studies. Down: MOLLI signal.

The adaptation of the distance computation proposed in this work relies on the circular shape of the myocardium and the meaningfulness of the AHA's subdivision into segments. Instead of using the cartesian distance, we use a polar distance. The equation (2) is rewritten as

$$d_s(j, k) = \sqrt{\frac{(r_j - r_k)^2}{\mu_r} + \frac{\phi^2(\theta_j, \theta_k)}{\mu_\phi}},$$

$$\phi(x, y) = \min(|x - y|, 2\pi - |x - y|), \quad \forall (x, y) \in [0, 2\pi]^2 \quad (3)$$

Where $[r_j, \theta_j]$ are the polar coordinates of the pixel $[x_j, y_j]$ of the myocardium ROI I in regards to its center and $[r_k, \theta_k]$ the polar coordinates of the center of superpixel j of cartesian

coordinates $[x_j, y_j]$. The parameters μ_r and μ_ϕ stand for normalization of the polar dimensions. In next, we choose them for K clusters as:

$$\mu_r = \max_{i \in I} (r_i) - \min_{i \in I} (r_i),$$

$$\mu_\phi = \pi/K$$

The evolution of the position of the centers based on cartesian distance underestimates the evolution of cluster, leading to an early validation of the stop criterion. The cartesian distance could also lead to evaluate a point $[r_2, \theta_2]$ as closer to the center of the cluster $[r_1, \theta_1]$ than the point $[r_1, \theta_2]$ situated at the same angle but on the same arc than the center. As shown in Figure 2, the choose of polar coordinate is more natural for the demi-circular shape of clusters and for the localization of the cluster's centers. Notice that the center of mass is estimated in polar coordinate by computing the average of radius and an estimate θ_c of the mean angle as followed:

$$\theta_c = \theta_j^{min} + \overline{\{\varphi(\theta_j, \theta_j^{min})\}}_{j \in J_k}$$

$$\varphi(x, y) = \begin{cases} \text{if } x - y > 2\pi - |x - y|: \\ \quad x - y, \\ \text{otherwise:} \\ \quad x - y - 2\pi \end{cases}$$

With θ_j^{min} the minimum angle of pixels belonging to a superpixel j .

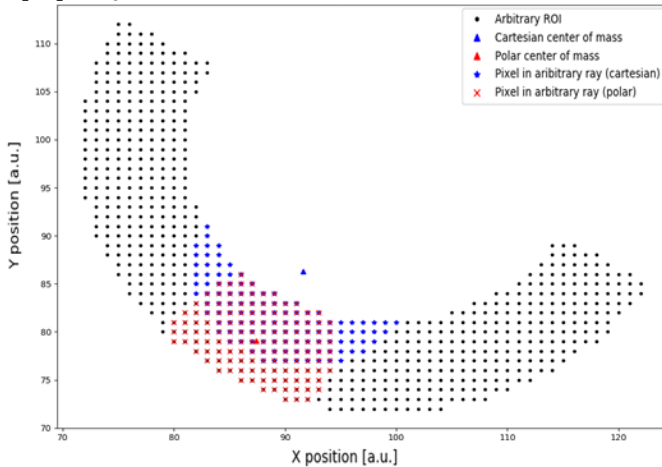


Figure 2 - Effect of distance choice on center of mass and ROI.

The cartesian distance, however has the advantage of homogeneous dimensions and a simple normalization factor N_s . One need then to normalize the polar dimensions. The angle variation in the constrained area around the cluster center is estimated to $2\pi/K$. The AHA's subdivision being an angular segmentation, the variation of the radius should take into account the maximum variation (the higher radius of all the ROI minus the lowest one). Since the spatial distance is supposed to be constrained to the box unity, the ponderation in the cost function is fixed to $N_s = \sqrt{2}$.

The correct choose of m is complex since the variation of intensity could be very different for each cluster. We decide here to fix it as the average standard deviation of the SE or the PCA firsts modes over the myocard ROI.

Initial centers of clusters are chosen following two strategies: randomly in the myocard ROI or homogeneously. The

homogeneous repartition is done based on the angle leading to a division of the ring shape of the myocard into K segments.

SIMULATION EVALUATION

To validate the modified SLIC for CMR, we evaluate its performances first on simulation using a template of the short axis aspect of the heart. All the tests were repeated 100 times with random choose of pharmacokinetic and recovery parameters. The generated signals were noised by a rician noise corresponding to the usual noise of in vivo data [26]. The SNR in perfusion case, computed as the average SNR of the baseline (signal before enhancement) is around 7. The SNR in MOLLI case, computed as the average SNR of all the recovery curve, is around 23. The evaluation was done using scripts in Python (*least_square* function of the scipy library).

14. Template model

The template model consists in a label image of 200x200 pixels with a ring region representing the myocardium and corresponding to 3.5% of the entire area of the image. This value is choose regarding to the in vivo tests. The myocardium ROI is divided in 6 segments following the AHA's model as shown in Figure 3. Each segment is associated to a unique set of parameters. Due to this particular shape, the evaluation was made using the random initialization of clusters. Indeed, all the multiple of 6 presents a perfect initialization in the homogeneous case distorting the evaluation.

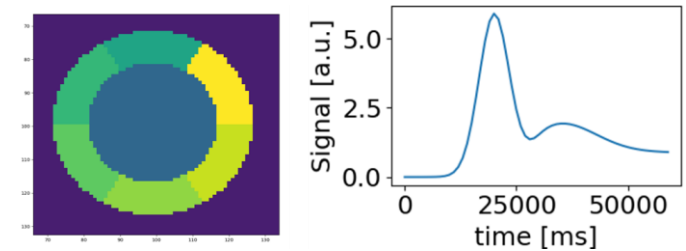


Figure 3 – Right: Template of the LV and myocardium for simulation. Left: AIF generated for simulation study.

15. Perfusion studies

To generate the SE curves, we use as arterial input function (AIF) the Parker's formulation, based on gaussian, exponential and sigmoid functions [27]:

$$AIF(t) = \sum_{n=1}^2 \left[\frac{A_n}{\sigma_n \sqrt{2\pi}} \exp(-(t - T_n)^2 / 2\sigma_n^2) \right] + \frac{\alpha \exp(-\beta t)}{1 + \exp(-s(t - \tau))} \quad (4)$$

The parameters are choose as follow: $A = \{15227.6, 31900\}$ ms, $T = \{20000, 35000\}$ ms, $\sigma = \{3378, 7920\}$ ms, $\alpha = 1.05$, $\beta = 2.8 \times 10^{-6} \text{ms}^{-1}$, $s = 6.34 \times 10^{-4} \text{ms}^{-1}$, $\tau = 28980$ ms; for time in ms with a resolution of 1000ms from 0 to 60s (see Figure 3). A constant baseline of 1 is added to the AIF signal.

The SE curves of the myocardium ROI are obtained by a convolution of the AIF by a residue function (R) based on Fermi model: $R = [F/(1 + \exp[k(t - \tau_0 - \tau_d)])] \cdot \theta(t - \tau_d)$ [28]. The parameters are chosen randomly (uniform distribution) as: $F \in [0.05, 0.25]$, $k \in [0, 1]$, $\tau_0 \in [2000, 5000]$ ms, $\tau_d \in [1000, 4000]$ ms. We also add a constant baseline randomly chosen in [1, 3]. The deconvolution step estimates the different parameters of R and the two baselines (AIF and SE of myocardium). To reproduce in vivo conditions, we use the average of the noised AIF in the LV ROI.

Evaluation of the SLIC-CMR is done by quantifying the four main parameters: the residue error or mean square error (MSE) between the average signal of a superpixel and the signals of each pixel of it; the SE error or the mean square error between the average signal of a superpixel and the true signal of each pixel of it; the classification agreement which is the ratio of the size of the majority label of a superpixel and the size of the concerned superpixel; the detection agreement which is the ratio of the sum of size of all the clusters constituted by a unique and identic label and the size of the accurate segment identified by this label.

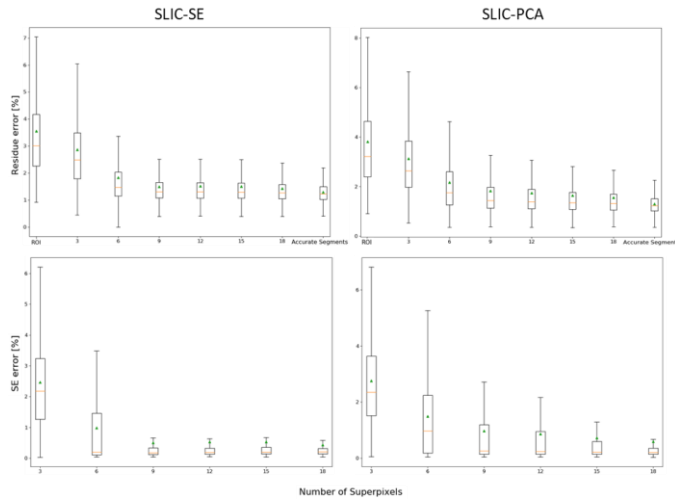


Figure 4 – Results on SE recovery based on superpixels. Up: fitting residue for SE based and PCA based SLIC respectively. Down: SE retrieval square error for SE based and PCA based SLIC respectively.

The Figure 4 assembles the results of 100 random repetitions of the evaluation of the PCA and SE based approaches. The graphics in the first row of Figure 4 show an exponential decrease of the mean residue error and of its variation with respect to the number of superpixels with a limit value of 1.5% error (of the average SE). We observe the same behavior for the SE error. The SE based SLIC-CMR describes better the signals observed in the ROI for low number of superpixel ($K=6$). It also allows to reach level of SE error close to its steady state with a smaller number of superpixels, see second row of Figure 4. However, the comparison of the PCA and SE approaches for the higher number of superpixels proposed ($K=18$) does not advantage clearly the compute of distance intensity based on SE.

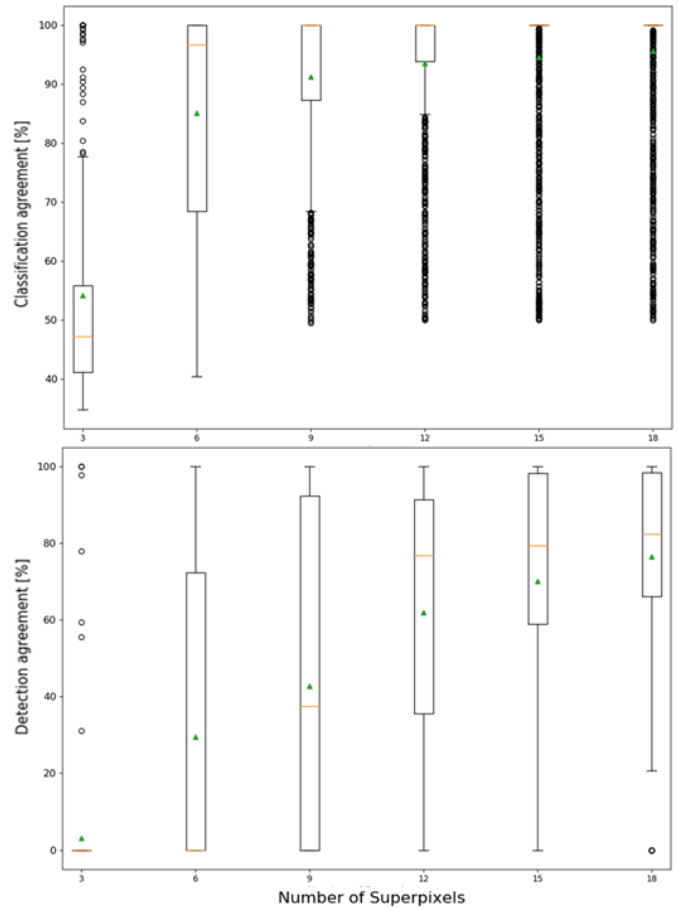


Figure 5 – Evaluation of ROI retrieval. Up: Classification agreement of superpixels obtained. Down: boundaries recovery of ROIs.

The classification agreement presented in Figure 5 is increasing exponentially with a limit around 100%. The outliers are due to small clusters between two segments. They represent less than 15% of an AHA's segment for $K=18$ as observed in second graphic in Figure 5. Indeed, the detection agreement is also increasing exponentially leading to a recovery of at least 90% of the true segment in more than 50% of time for $K=18$. The presence of this small superpixels is limiting the asymptotic performance of the SLIC-CMR. However, if we can observe in Figure 5 a steady state of residue error higher for SLIC-CMR than the average residue error obtained by the accurate segments, we also notice low difference between them. Indeed, the small superpixels overlapping two segments are present due to similarity between curves shapes, leading to low MSE.

We evaluate the quality of the quantitative estimation of the pharmacokinetics parameters based on the superpixels segmentation comparing to the result obtained in pixel-wise approach. In Figure 6, the results are presented in term of

normalized mean square error:
$$\sqrt{\sum_{i=1}^{N_{PK}} \frac{(PK_{e,i} - PK_i)^2}{PK_i}} / N_{PK} .$$

Where PK_i is the i^{th} ground truth pharmacokinetic parameter, $PK_{e,i}$ the i^{th} estimated pharmacokinetic parameter, N_{PK} the number of parameters (6 for our model).

The results are presented for various SNR levels: 7, 67, and 670. The SNR observed in clinical exams lies at 7. The study of the average PK error shows a gain in accuracy in using the SLIC-CMR for low and intermediary level of noise. The gain is not observed for high SNR. This is due to misclassified superpixels overlapping different segments. However, the median of PK error gives the advantage to quantification based on superpixels for all the noise level studied.

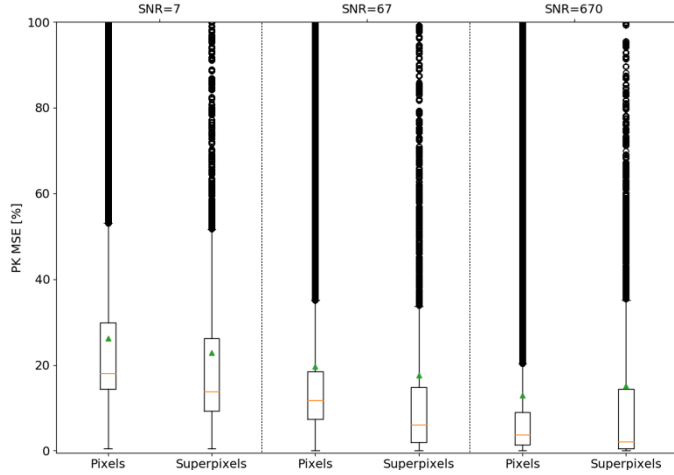


Figure 6 – Estimation error obtained using pixel-wise and superpixels-wise quantification for various level of SNR.

16. MOLLI studies

To simulate signals obtained in MOLLI sequence, we propose to use a simplified model of the readout based on balanced steady state free precession (bSSFP) pulses: the model of instantaneous loss of signal (InSiL) with C the constant ratio loss of signal [29]. A MOLLI's scheme of 5(3)3(3)3, a complete inversion and a constant heartrate of 60bpm are fixed conditions for all the tests. The evaluation is restricted to the study of bias of the T1 value estimated by the Look-Locker correction [30]. The fitting is based on the parametric equation $S(t) = A - B \exp(-t/T1^*)$ and the parameters estimation step is done following the accurate conventional fit with temporal registration process (aCFR) described in [REF to 2nd article]. We proceed to 100 tests with random selection of the parameters: $A \in [1, 3]$; $T1 \in [1200, 1400]$; $C \in [0.05, 0.40]$. We repeated the series of tests for three different level of noise: 5, 22, and 220.

The results are merged in Figure 7. As observed for the perfusion tests, the pixel-wise quantification is deeply sensitive to the level of noise but the bias is more robust in case of superpixel segmentation. The variability of T1 estimated values is decreased for the segmented based quantification. The results observed for the higher SNR (220) are due to small superpixels overlapping two segments. In vivo case presents usually in our experiments a SNR around 22. The results suggest then a betterment using SLIC-CMR for T1 quantification.

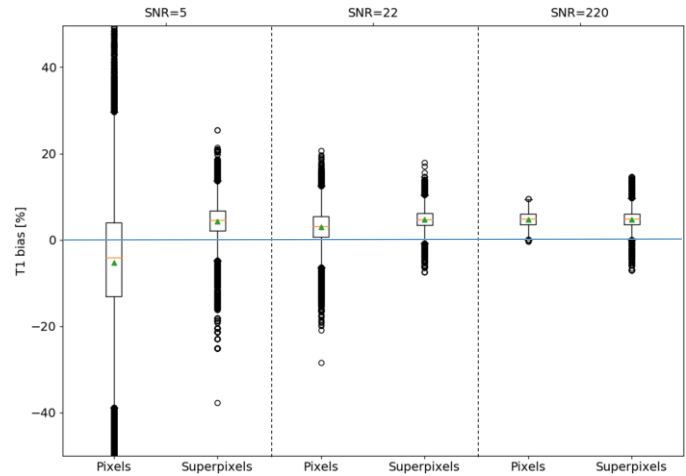


Figure 7 – Bias of T1 estimation based on pixel-wise and superpixels-wise quantification.

IN VIVO TESTS

For the in vivo studies we introduce the homogeneous initialization of the centers of superpixels as described earlier. However, we also used the random initialization to compare both methods in qualitative approach.

17. Perfusion studies:

The perfusion sequence was applied on a healthy volunteer who signed an agreement form at the European hospital Georges Pompidou in Paris (HEGP). We acquired the images using a scanner at 3T (Discovery MR 750w - GE Healthcare). For visualization of the perfusion MAPs, we opt for normalized AUC (AUCn). It is computed directly (no pre-processing) as the AUC of the SE curves of the myocardium pixels or the median curve of superpixels divided by the AUC of the average curve of the LV. In addition to the semi-quantitative comparison, we also estimate the parameters from Fermi model in a deconvolution least square based optimization approach.

We compare the SLIC-CMR to AHA commonly used for perfusion analyzes in term of residue error. The results are presented in Figure 8. We observe that the AHA representation recover reasonably the SE presents in the ROI. The average residue error and its variation, however, are decreased by the use of SLIC-CMR segmentation. Homogeneous initialization leads to a comparable residue error between SE and PCA approaches. This result is not met in random case due to different initializations.

The PK parameters estimated for this exam are shown in Figure 9. For each parameter, we present the results of pixel-wise, SLIC-CMR SE and PCA based with random initialization, and SLIC-CMR SE and PCA based with homogeneous initialization. In a holistic fashion, we observe more robust estimated parameters based on signals from SLIC-CMR that those estimated in pixel-wise approach. The meaningful PK parameters are conserved using SLIC-CMR and their average is coherent with results in pixel-wise.

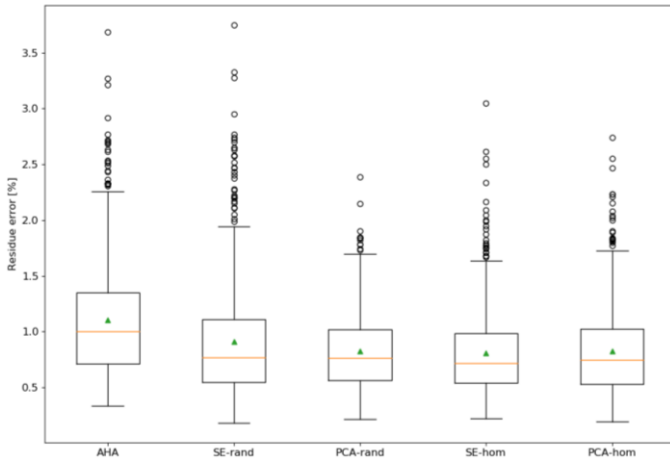


Figure 8 – Relative square error obtained using various representation of myocardium: AHA segmentation, SLIC-SE and SLIC-PCA randomly initialized, and SLIC-SE and SLIC-PCA homogeneously initialized.

The Figure 10 merge the central image of the perfusion exam with the AUCn map for Figure (a) and with the boundaries of the superpixels segmentation for Figure (b). We present the results obtained with various strategies: the rows separate the initialization procedure (randomly or homogeneously), the columns separate the intensity representation (SE or PCA firsts three modes). In Figure (b) we see that the homogeneous initialization leads to a more homogeneous division of the ROI with superpixels of similar size. The results are also similar between the two intensity distance measurements. The random approach allows to obtain big homogeneous regions, which could be more relevant in some instances than multiple small regions. However, the reproducibility of the superpixels obtained is not guaranteed. In Figure 9(a) the AUCn maps estimated based on the median curve of superpixels are comparable to the pixel-wise map. In this case we can observe three main regions with high perfusion (left), medium perfusion (down-right), and low perfusion (upper-right). These regions are clearly recovered in the superpixels maps. In addition to it, small region with very high perfusion (down-left) is also maintained in segmented maps. We observe also a high perfused region in close to external edge on the upper-left of the ROI. We suppose partial volume and/or motion artefacts here. The choice of the median to compute the enhancement curves of the cluster is motivated by the presence of this phenomenon. Indeed, following the level of the artifact, we could obtain superpixels containing some affected pixels due to the nature of subdivision (we emphasize the division in angular segments). To reduce their effects, we prefer the median to the average.

18. MOLLI studies

MOLLI images are obtained by scanning a healthy volunteer who signed an agreement form in HEGP. The volunteer was in rest state with a heart rate of 69bpm. We use a MOLLI with 5(3)3(3)3 scheme with the same scanner used for perfusion. We present the maps of the T1 values obtained by Look-Locker correction.

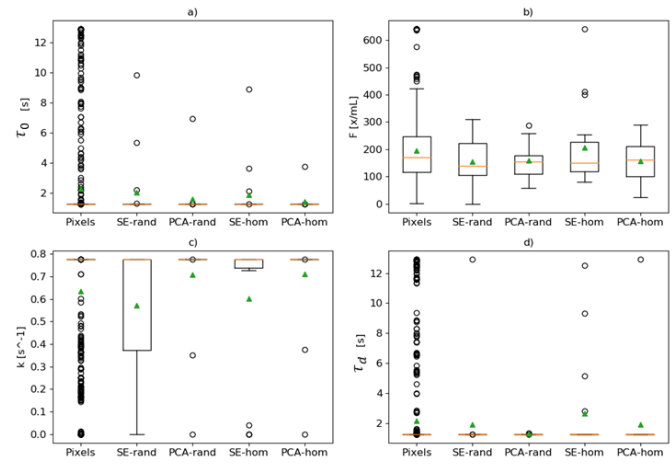


Figure 9 – Results of PK estimation using Fermi's model. "rand" and "hom" stand for randomly and homogeneously initialized SLIC-CMR.

Analyze of T1 maps in Figure 11 reveals a good agreement between the pixel-wise quantification map and the T1 maps based on homogeneously initialized SLIC-CMR. The observation is less obvious for the randomly initialized SLIC-CMR. Indeed, if the small regions in the top of the ROI and the region in the left-down of the ROI with high T1 are preserved in homogeneous SLIC-CMR, it is not the case for random SLIC-CMR. The non-linearity between signals and T1 values explains the discrepancies observed. This point is in favor of homogeneous initialization of SLIC-CMR.

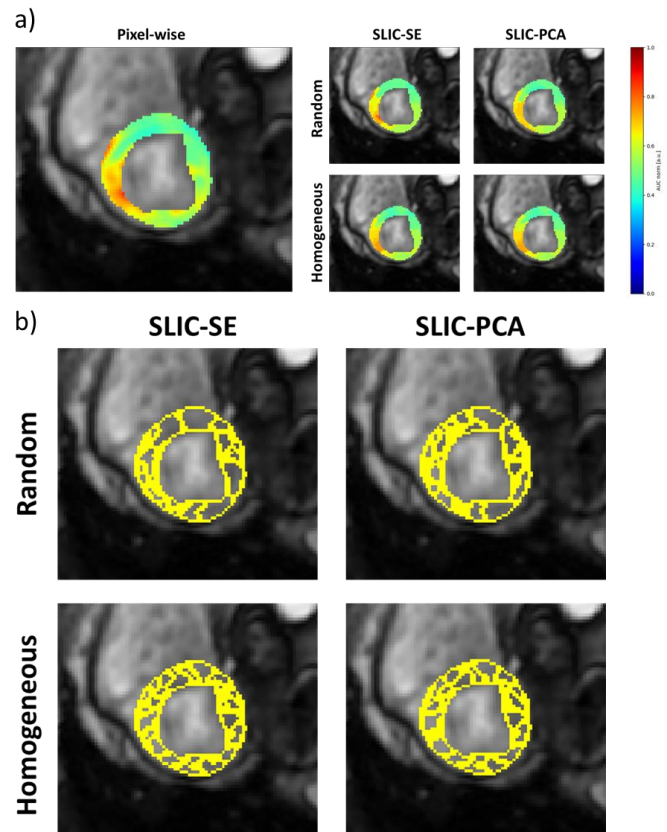


Figure 10 – Mapping results. a) AUCn obtained in pixel-wise approach compared to the various SLIC methods used. b) the corresponding boundaries of superpixels obtained.

The analyze of distribution of T1 values obtained shows a loss of information using the AHA segmentation of the myocardium (Figure 12). The SLIC approaches on the contrary preserve the main value of T1 (average) but also the global distribution of its values over the myocardium. No significative difference was observed in term of T1 value distribution between the various SLIC-CMR approaches.

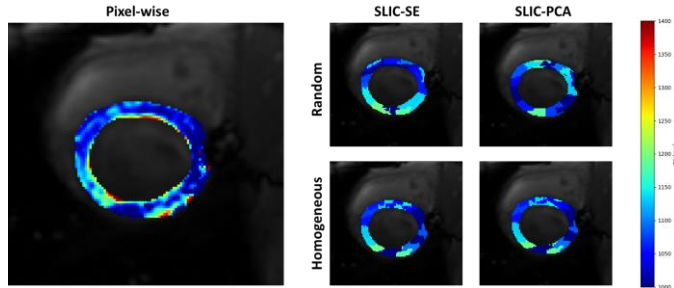


Figure 11 – T1 maps. Pixel-wise quantification versus the various SLIC proposed.

DISCUSSION

The AHA segmentation in myocardial segments is routinely used in CMR to analyze perfusion and T1 studies. In practice, its use presents convenient agreement between global description of the enhancement or the recovery behaviors of the signals and standardization of the analyzes. However, the segmentation based on angular demarcation could lead to a lack of precision and loss of meaningful information. In addition to that, the position of each segments requires prior knowledges such as the position of the RV [31]. We propose here a segmentation of the myocardial ROI obtained in previous processing steps based on an adapted SLIC.

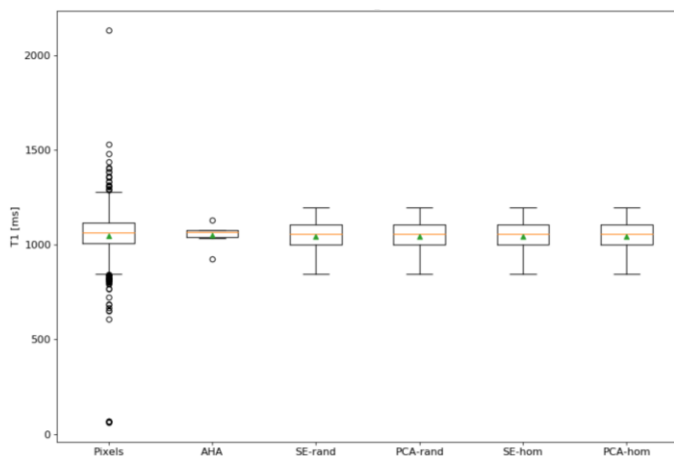


Figure 12 – T1 values distributions obtained using pixel-wise, AHA segmentation and the various SLIC proposed.

The SLIC-CMR proposed emphasizes the angular segmentation due to the relevance of this representation [32]. We use for this purpose the polar dimension to compute the spatial distance. In purpose to detect regions with various perfusion (or recovery) behaviors we use the SE or PCA firsts mode transformation to compute the intensity distance. The

final segmentation allows us to obtain a functional and morphological representation of the myocardium. Constraining the SLIC-CMR to relatively low number of superpixels ($K=18$) is motivated by the number of segments in AHA model and by the size of the myocardium (around 2000 pixels for a resolution of 1.3mm). The simulation experiments conducted for this work suggest that the segmentation could lead to small superpixels mixing two or more different regions. Despite the fact that this is mostly due to similar enhancement (or recovery) for these regions, a last processing step should be introduced to deal with it based on subdivision and grouping process. However, in practice this case was not met for in vivo experiments.

The quantification based on SLIC-CMR recovers major PK parameters (and T1) obtained in pixel-wise approach. The AHA subdivision model conducts in the same case to the loss of clinical interesting information.

The segmentation proposed allows then a gain in time computation and in robustness. The other main interest of this segmentation is to extract the meaningful enhancement (or recovery) behaviors. This could be included for instance in the choice of channel sources for blind deconvolution algorithm [33]. Finally, the homogeneous initialization enhances a reproducibility of the results.

CONCLUSION

We propose here an analyze of the performances of superpixels representation of the myocardium. The specificities of the CMR images in short axis shape are taking into account by using a distance in a normalized polar space. The time curves for perfusion or MOLLI sequence are also taking into account to propose a functional segmentation. In conclusion, the proposed algorithm allows to maintain the nature of the AHA model (division of the myocardium into angular segments) with conservation of local variation of the signal behavior preserving a higher range of information.

REFERENCES

- [1] C. A. Cuenod and D. Balvay, "Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI," *Diagn Interv Imaging*, vol. 94, no. 12, pp. 1187–1204, Dec. 2013.
- [2] G.-H. Jahng, K.-L. Li, L. Ostergaard, and F. Calamante, "Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques," *Korean J Radiol*, vol. 15, no. 5, pp. 554–577, 2014.
- [3] M. Jerosch-Herold, D. C. Sheridan, J. D. Kushner, D. Nauman, D. Burgess, D. Dutton, R. Alharethi, D. Li, and R. E. Hershberger, "Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 295, no. 3, pp. H1234–H1242, Sep. 2008.
- [4] O. R. Coelho-Filho, C. Rickers, R. Y. Kwong, and M. Jerosch-Herold, "MR Myocardial Perfusion Imaging," *Radiology*, vol. 266, no. 3, pp. 701–715, Mar. 2013.

- [5] P. F. Ferreira, P. D. Gatehouse, R. H. Mohiaddin, and D. N. Firmin, "Cardiovascular magnetic resonance artefacts," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 15, p. 41, May 2013.
- [6] K. L. Zierler, "Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volume," *Circulation Research*, vol. 10, no. 3, pp. 393–407, Jan. 1962.
- [7] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability," *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 2, p. R1, 2012.
- [8] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI," *NMR Biomed.*, vol. 26, no. 8, pp. 1004–1027, Aug. 2013.
- [9] I. Thomassin-Naggara, E. Daraï, C. A. Cuenod, R. Rouzier, P. Callard, and M. Bazot, "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors," *J Magn Reson Imaging*, vol. 28, no. 1, pp. 111–120, Jul. 2008.
- [10] C. Lavini, M. C. de Jonge, M. G. H. van de Sande, P. P. Tak, A. J. Nederveen, and M. Maas, "Pixel-by-pixel analysis of DCE MRI curve patterns and an illustration of its application to the imaging of the musculoskeletal system," *Magn Reson Imaging*, vol. 25, no. 5, pp. 604–612, Jun. 2007.
- [11] C. Roberts, B. Issa, A. Stone, A. Jackson, J. C. Waterton, and G. J. M. Parker, "Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies," *J Magn Reson Imaging*, vol. 23, no. 4, pp. 554–563, Apr. 2006.
- [12] A. Cernicanu and L. Axel, "Theory-Based Signal Calibration with Single-Point T1 Measurements for First-Pass Quantitative Perfusion MRI Studies," *Academic Radiology*, vol. 13, no. 6, pp. 686–693, Jun. 2006.
- [13] L.-Y. Hsu, P. Kellman, and A. E. Arai, "Nonlinear myocardial signal intensity correction improves quantification of contrast-enhanced first-pass MR perfusion in humans," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 793–801, Apr. 2008.
- [14] R. Charles, N. Kachenoura, P. Kamenicky, E. Mousseaux, P. Chanson, and A. Redheuil, "T1 mapping in Cushing's disease: a follow-up study," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 17, no. 1, pp. 1–3, 2015.
- [15] N. Kachenoura, L. Besson-Hajji, M. J. Graves, S. Reid, G. Soulat, G. Ashrafpoor, A. De Cesare, A. Hagege, A. Redheuil, and E. Mousseaux, "Kinetic index combining native and postcontrast myocardial T1 in hypertrophic cardiomyopathy," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 42, no. 6, pp. 1713–1722, Dec. 2015.
- [16] J. J. Lee, S. Liu, M. S. Nacif, M. Ugander, J. Han, N. Kawel, C. T. Sibley, P. Kellman, A. E. Arai, and D. A. Bluemke, "Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 13, p. 75, 2011.
- [17] P. Kellman, A. E. Arai, and H. Xue, "T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 15, p. 56, 2013.
- [18] D. R. Messroghli, S. Plein, D. M. Higgins, K. Walters, T. R. Jones, J. P. Ridgway, and M. U. Sivananthan, "Human Myocardium: Single-Breath-hold MR T1 Mapping with High Spatial Resolution—Reproducibility Study," *Radiology*, vol. 238, no. 3, pp. 1004–1012, Mar. 2006.
- [19] S. K. Piechnik and M. Jerosch-Herold, "Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders," *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 34, no. 1, pp. 3–14, Jan. 2018.
- [20] P. Peng, K. Lekadir, A. Gooya, L. Shao, S. E. Petersen, and A. F. Frangi, "A review of heart chamber segmentation for structural and functional analysis using cardiac magnetic resonance imaging," *MAGMA*, vol. 29, pp. 155–195, 2016.
- [21] Cerqueira Manuel D., Weissman Neil J., Dilsizian Vasken, Jacobs Alice K., Kaul Sanjiv, Laskey Warren K., Pennell Dudley J., Rumberger John A., Ryan Thomas, and Verani Mario S., "Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart," *Circulation*, vol. 105, no. 4, pp. 539–542, Jan. 2002.
- [22] R. Achanta, A. Shaji, K. Smith, A. Lucchi, P. Fua, and S. Süsstrunk, "SLIC Superpixels Compared to State-of-the-Art Superpixel Methods," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 34, no. 11, pp. 2274–2282, Nov. 2012.
- [23] B. Irving, J. M. Franklin, B. W. Papież, E. M. Anderson, R. A. Sharma, F. V. Gleeson, S. M. Brady, and J. A. Schnabel, "Pieces-of-parts for supervoxel segmentation with global context: Application to DCE-MRI tumour delineation," *Medical Image Analysis*, vol. 32, pp. 69–83, Aug. 2016.
- [24] I. A. Popescu, B. Irving, A. Borlotti, E. Dall'Armellina, and V. Grau, "Myocardial Scar Quantification Using SLIC Supervoxels - Parcellation Based on Tissue Characteristic Strains," in *Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. Imaging and Modelling Challenges*, 2017, pp. 182–190.
- [25] M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos, "Snakes: Active contour models," *Int J Comput Vision*, vol. 1, no. 4, pp. 321–331, Jan. 1988.
- [26] H. Gudbjartsson and S. Patz, "The Rician Distribution of Noisy MRI Data," *Magn Reson Med*, vol. 34, no. 6, pp. 910–914, Dec. 1995.
- [27] G. J. M. Parker, C. Roberts, A. Macdonald, G. A. Buonaccorsi, S. Cheung, D. L. Buckley, A. Jackson, Y. Watson, K. Davies, and G. C. Jayson, "Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI," *Magn Reson Med*, vol. 56, no. 5, pp. 993–1000, Nov. 2006.
- [28] M. Jerosch-Herold, N. Wilke, A. E. Stillman, and R. F. Wilson, "Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution," *Medical Physics*, vol. 25, no. 1, pp. 73–84, Jan. 1998.

- [29] J. Shao, K.-L. Nguyen, Y. Natsuaki, B. Spottiswoode, and P. Hu, “Instantaneous signal loss simulation (InSiL): An improved algorithm for myocardial T1 mapping using the MOLLI sequence,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 41, no. 3, pp. 721–729, Mar. 2015.
- [30] R. Deichmann and A. Haase, “Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging,” *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, vol. 96, no. 3, pp. 608–612, Feb. 1992.
- [31] R. E. Berbari, I. Bloch, A. Redheuil, E. Angelini, E. Mousseaux, F. Frouin, and A. Herment, “An automated myocardial segmentation in cardiac MRI,” in *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007*, 2007, pp. 4508–4511.
- [32] J. T. Ortiz-Pérez, J. Rodríguez, S. N. Meyers, D. C. Lee, C. Davidson, and E. Wu, “Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 282–293, May 2008.
- [33] M. C. Schabel, J. U. Fluckiger, and E. V. R. DiBella, “A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: I. Simulations,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 16, p. 4783, 2010.