

Université de Montréal

**Évaluation de la biomécanique cardiovasculaire par
élastographie ultrasonore non-invasive**

par
Porée Jonathan

Institut de génie biomédical
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en génie biomédical

Septembre 2016

© Jonathan Porée, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Évaluation de la biomécanique cardiovasculaire par élastographie ultrasonore non-invasive

Présentée par :
Porée Jonathan

Institut de génie biomédical
Faculté de médecine

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Nicola Hagemeister, président-rapporteur
Guy Cloutier, directeur de recherche
Damien Garcia, co-directeur de recherche
Philippe Pibarot, membre du jury
Elisa Konofagou, examinateur externe
Alain Vinet, représentant du doyen de la FESP

Résumé

L'élastographie est une technique d'imagerie qui vise à cartographier *in vivo* les propriétés mécaniques des tissus biologiques dans le but de fournir des informations diagnostiques additionnelles. Depuis son introduction en imagerie ultrasonore dans les années 1990, l'élastographie a trouvé de nombreuses applications. Cette modalité a notamment été utilisée pour l'étude du sein, du foie, de la prostate et des artères par imagerie ultrasonore, par résonance magnétique ou en tomographie par cohérence optique. Dans le contexte des maladies cardiovasculaires, cette modalité a un fort potentiel diagnostique puisque l'athérosclérose modifie la structure des tissus biologiques et leurs propriétés mécaniques bien avant l'apparition de tout symptôme. Quelle que soit la modalité d'imagerie utilisée, l'élastographie repose sur : l'excitation mécanique du tissu (statique ou dynamique), la mesure de déplacements et de déformations induites, et l'inversion qui permet de recouvrir les propriétés mécaniques des tissus sous-jacents.

Cette thèse présente un ensemble de travaux d'élastographie dédiés à l'évaluation des tissus de l'appareil cardiovasculaire. Elle est scindée en deux parties. La première partie intitulée « Élastographie vasculaire » s'intéresse aux pathologies affectant les artères périphériques. La seconde, intitulée « Élastographie cardiaque », s'adresse aux pathologies du muscle cardiaque.

Dans le contexte vasculaire, l'athérosclérose modifie la physiologie de la paroi artérielle et, de ce fait, ses propriétés biomécaniques. La première partie de cette thèse a pour objectif principal le développement d'un outil de segmentation et de caractérisation mécanique des composantes tissulaires (cœur lipidique, tissus fibreux et inclusions calciques) de la paroi artérielle, en imagerie ultrasonore non invasive, afin de prédire la vulnérabilité des plaques. Dans une première étude (Chapitre 5), nous présentons un nouvel estimateur de déformations, associé à de l'imagerie ultrarapide par ondes planes. Cette nouvelle méthode d'imagerie permet d'augmenter les performances de l'élastographie non invasive. Dans la continuité de cette étude, on propose une nouvelle méthode d'inversion mécanique dédiée à l'identification

et à la quantification des propriétés mécaniques des tissus de la paroi (Chapitre 6). Ces deux méthodes sont validées *in silico* et *in vitro* sur des fantômes d'artères en polymère.

Dans le contexte cardiaque, les ischémies et les infarctus causés par l'athérosclérose altèrent la contractilité du myocarde et, de ce fait, sa capacité à pomper le sang dans le corps (fonction myocardique). En échocardiographie conventionnelle, on évalue généralement la fonction myocardique en analysant la dynamique des mouvements ventriculaires (vitesses et déformations du myocarde). L'absence de contraintes physiologiques agissant sur le myocarde (contrairement à la pression sanguine qui contraint la paroi vasculaire) ne permet pas de résoudre le problème inverse et de retrouver les propriétés mécaniques du tissu. Le terme d'élastographie fait donc ici référence à l'évaluation de la dynamique des mouvements et des déformations et non à l'évaluation des propriétés mécanique du tissu.

La seconde partie de cette thèse a pour principal objectif le développement de nouveaux outils d'imagerie ultrarapide permettant une meilleure évaluation de la dynamique du myocarde. Dans une première étude (Chapitre 7), nous proposons une nouvelle approche d'échocardiographie ultrarapide et de haute résolution, par ondes divergentes, couplée à de l'imagerie Doppler tissulaire. Cette combinaison, validée *in vitro* et *in vivo*, permet d'optimiser le contraste des images mode B ainsi que l'estimation des vitesses Doppler tissulaires. Dans la continuité de cette première étude, nous proposons une nouvelle méthode d'imagerie des vecteurs de vitesses tissulaires (Chapitre 8). Cette approche, validée *in vitro* et *in vivo*, associe les informations de vitesses Doppler tissulaires et le mode B ultrarapide de l'étude précédente pour estimer l'ensemble du champ des vitesses 2D à l'intérieur du myocarde.

Mots-clés : Élastographie quasi-statique, caractérisation biomécanique, imagerie ultrasonore ultrarapide, maladies cardiovasculaires, athérosclérose.

Abstract

Elastography is an imaging technique that aims to map the *in vivo* mechanical properties of biological tissues in order to provide additional diagnostic information. Since its introduction in ultrasound imaging in the 1990s, elastography has found many applications. This method has been used for the study of the breast, liver, prostate and arteries by ultrasound imaging, magnetic resonance imaging (MRI) or optical coherence tomography (OCT). In the context of cardiovascular diseases (CVD), this modality has a high diagnostic potential as atherosclerosis, a common pathology causing cardiovascular diseases, changes the structure of biological tissues and their mechanical properties well before any symptoms appear. Whatever the imaging modality, elastography is based on: the mechanical excitation of the tissue (static or dynamic), the measurement of induced displacements and strains, and the inverse problem allowing the quantification of the mechanical properties of underlying tissues.

This thesis presents a series of works in elastography for the evaluation of cardiovascular tissues. It is divided into two parts. The first part, entitled « Vascular elastography » focuses on diseases affecting peripheral arteries. The second, entitled « Cardiac elastography » targets heart muscle pathologies.

In the vascular context, atherosclerosis changes the physiology of the arterial wall and thereby its biomechanical properties. The main objective of the first part of this thesis is to develop a tool that enables the segmentation and the mechanical characterization of tissues (necrotic core, fibrous tissues and calcium inclusions) in the vascular wall of the peripheral arteries, to predict the vulnerability of plaques. In a first study (Chapter 5), we propose a new strain estimator, associated with ultrafast plane wave imaging. This new imaging technique can increase the performance of the noninvasive elastography. Building on this first study, we propose a new inverse problem method dedicated to the identification and quantification of the mechanical properties of the vascular wall tissues (Chapter 6). These two methods are validated *in silico* and *in vitro* on polymer phantom mimicking arteries.

In the cardiac context, myocardial infarctions and ischemia caused by atherosclerosis alter myocardial contractility. In conventional echocardiography, the myocardial function is

generally evaluated by analyzing the dynamics of ventricular motions (myocardial velocities and deformations). The absence of physiological stress acting on the myocardium (as opposed to the blood pressure which acts the vascular wall) do not allow the solving the inverse problem and to find the mechanical properties of the fabric. Elastography thus here refers to the assessment of motion dynamics and deformations and not to the evaluation of mechanical properties of the tissue.

The main objective of the second part of this thesis is to develop new ultrafast imaging tools for a better evaluation of the myocardial dynamics. In a first study (Chapter 7), we propose a new approach for ultrafast and high-resolution echocardiography using diverging waves and tissue Doppler. This combination, validated *in vitro* and *in vivo*, optimize the contrast in B-mode images and the estimation of myocardial velocities with tissue Doppler. Building on this study, we propose a new velocity vector imaging method (Chapter 8). This approach combines tissue Doppler and ultrafast B-mode of the previous study to estimate 2D velocity fields within the myocardium. This original method was validated *in vitro* and *in vivo* on six healthy volunteers.

Keywords : Quasi-static elastography, biomechanical characterization, ultrafast ultrasound imaging, cardiovascular disease, atherosclerosis.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures	xii
Remerciements.....	xxviii
Avant propos.....	xxx
Partie I : Introduction.....	1
Chapitre 1 Introduction générale	2
1.1 Maladies cardiovasculaires et santé mondiale	2
1.2 Physiologie de la paroi artérielle.....	4
1.3 Athérosclérose : Origine, évolution et traitement.....	6
1.3.1 Processus inflammatoire, naissance de la plaque et évolution	6
1.3.2 Athérosclérose et complications	7
1.3.3 Traitements et interventions.....	9
1.3.4 Besoin d’outils diagnostiques	10
1.4 Méthode d’imagerie diagnostique : État de l’art.....	11
1.4.1 Méthodes non intrusives	11
1.4.2 Méthodes endovasculaires	14
1.4.3 Rôle de l’élastographie dans le diagnostic des MCV	16
1.5 Résumé du chapitre.....	19
Chapitre 2 Imagerie ultrasonore : de l’imagerie conventionnelle à l’imagerie ultrarapide ...	21
Avant propos.....	21
2.1 Principe physique.....	22
2.1.1 Équation de propagation ultrasonore	22
2.1.2 Interaction avec les tissus.....	23
2.2 Principe d’imagerie ultrasonore.....	25
2.2.1 Représentation du signal ultrasonore	25
2.2.2 Formation d’images ou « beamforming ».....	28
2.2.3 Imagerie ultrasonore et optique de Fourier.....	31

2.3	Principe d'imagerie synthétique	42
2.3.1	Imagerie par synthèse d'ouverture (SA).....	43
2.3.2	Imagerie par ondes planes.....	51
2.4	Synthèse et perspectives	56
Chapitre 3 Élastographie ultrasonore : Principe physique et méthodes.....		58
Avant propos.....		58
3.1	Principe physique de l'élastographie quasi-statique	59
3.2	Méthodes de mesures de déplacements, de vitesses et de déformations.....	62
3.2.1	Mises en correspondance de blocs.....	63
3.2.2	Les estimateurs de phase.....	66
3.2.3	Méthodes différentielles.....	70
3.2.4	Synthèse et perspectives	76
3.3	Méthodes d'inversion en élastographie quasi-statique : Application à la modulographie vasculaire	78
3.3.1	Problème direct	78
3.3.2	Problème inverse en élastographie quasi-statique	80
3.3.3	Problème inverse en élastographie vasculaire	82
3.3.4	Synthèse et contributions	89
Chapitre 4 Objectifs et plan de la thèse		91
4.1	Élastographie vasculaire	92
4.1.1	Élastographie vasculaire non invasive en imagerie par ondes planes (Chapitre 5 – Article 1).....	93
4.1.2	Modulographie vasculaire non invasive (Chapitre 6 – Article 2).....	93
4.2	Élastographie cardiaque.....	94
4.2.1	Échocardiographie haute résolution (Chapitre 7 - Article 3).....	95
4.2.2	Imagerie de la vitesse tissulaire (2D) en échocardiographie haute résolution (Chapitre 8 - Article 4).....	95
Partie II : Élastographie Vasculaire		97
Chapitre 5 Noninvasive vascular elastography with plane strain incompressibility assumption using ultrafast coherent compound plane wave imaging.....		98

Avant propos.....	98
Résumé.....	99
Abstract.....	100
5.1 Introduction.....	101
5.2 Theory.....	103
5.2.1 Robust optical flow for strain estimation using plane strain and incompressibility assumptions.....	103
5.2.2 Robust optical flow implementation.....	104
5.2.3 Constrained motion model.....	106
5.2.4 Time-ensemble estimation.....	108
5.2.5 Lagrangian speckle model estimator implementation.....	109
5.3 Materials and methods.....	112
5.3.1 Simulations.....	112
5.3.2 Phantom study.....	113
5.3.3 In vivo feasibility.....	116
5.4 Results.....	118
5.4.1 Impact of CPW beamforming parameters on in vitro B-mode and strain map image quality.....	118
5.4.2 Performance assessment of strain maps with simulations.....	120
5.4.3 Performance assessment of strain maps with in vitro data.....	124
5.4.4 In vivo feasibility in one healthy volunteer.....	126
5.5 Discussion.....	129
5.5.1 Impacts of the beamforming strategy.....	129
5.5.2 Advantages of the plane-strain incompressibility constraint.....	131
5.5.3 Impact of the frame rate on non-invasive vascular elastography.....	132
5.5.4 In vivo feasibility.....	133
5.5.5 Study limitations.....	134
5.6 Conclusion.....	136
Chapitre 6 Non-invasive vascular modulography: An inverse problem method for imaging the local elasticity of atherosclerotic plaques.....	137

Avant propos.....	137
Résumé.....	139
Abstract.....	140
6.1 Introduction.....	141
6.2 Materials and Methods.....	142
6.2.1 MRI Study & Plaque Geometries	143
6.2.2 Forward problem: Spatial strain distribution from structural analysis using FE modeling and in-vitro experiments	144
6.2.3 Inverse problem: Elasticity reconstruction method	147
6.3 Results.....	151
6.3.1 MRI Study.....	151
6.3.2 FEM Study	152
6.3.3 Ultrasound simulation study	154
6.3.4 Modulogram reconstruction of PVA-c phantoms.....	160
6.4 Discussion.....	163
6.4.1 Performance of our algorithm on FE strain field.....	163
6.4.2 Performance of our algorithm on measured strain fields.....	164
6.4.3 Can the proposed method detect vulnerable plaques?	164
6.4.4 Study limitations and potential improvements	165
6.5 Conclusion	167
Partie III : Élastographie Cardiaque.....	168
Chapitre 7 High-frame-rate echocardiography using coherent compounding with Doppler-based motion-compensation.....	169
Avant propos.....	169
Résumé.....	171
Abstract.....	172
7.1 Introduction.....	173
7.2 Theoretical background	177
7.2.1 Transmit sequences.....	177
7.2.2 Coherent compounding & motion compensation	178

7.2.3	The triangle sequence: justification	184
7.2.4	Motion compensation and coherent compounding	185
7.3	In vitro & in vivo methods.....	186
7.3.1	In vitro experiments without motion.....	186
7.3.2	In vitro experiments with motion.....	187
7.3.3	Motion-compensated echocardiography.....	187
7.4	Results.....	188
7.4.1	In vitro experiments without motion.....	188
7.4.2	In vitro experiments with motion.....	191
7.4.3	Motion-compensated echocardiography.....	193
7.5	Discussion.....	196
7.5.1	Getting accurate and precise motion estimation	196
7.5.2	1-D versus 2-D MoCo.....	198
7.5.3	Simultaneous B-mode and tissue Doppler imaging.....	199
7.5.4	Limitations and potential improvements	200
7.6	Conclusion	201
7.7	Supplementary content.....	202
7.7.1	Far-field acoustic pressure fields	202
7.7.2	Tilt angles.....	205
7.7.3	Transmit sequences for coherent compounding	206
Chapitre 8 A Dual Tissue Doppler Optical Flow method for Velocity Vector Imaging in High-frame-rate Echocardiography.		209
Avant propos.....		209
Résumé.....		211
Abstract.....		212
8.1	Introduction.....	213
8.2	Ultrafast echocardiography	215
8.2.1	Motion compensation & coherent compounding.....	216
8.2.2	Transmit sequences.....	217
8.3	Mathematical framework.....	218

8.3.1	Spatial representation of the functional	219
8.3.2	Discrete Cosine representation of the functional	221
8.3.3	Algorithm Implementation.....	224
8.3.4	Computational Complexity	225
8.3.5	Tuning the regularization parameters	226
8.4	In vitro & In vivo experiments.....	227
8.4.1	In-vitro experiments.....	227
8.4.2	In Vivo Experiments.....	228
8.5	Results.....	229
8.5.1	In vitro experiments	229
8.5.2	In Vivo Cross Validation	232
8.6	Discussion	236
8.6.1	DCT vs. conventional representation.....	237
8.6.2	Limitations and Potential Improvements	237
8.7	Conclusion	239
8.8	Supplementary content.....	240
8.8.1	Discrete cosine representation of the functional.....	240
8.8.2	Discrete Fourier representation of the regularization functional	243
Chapitre 9	Discussion et conclusion générale	246
9.1	Résumé général	246
9.2	Originalité des travaux.....	248
9.2.1	Élastographie vasculaire non invasive	248
9.2.2	Élastographie cardiaque	249
9.3	Travaux futurs.....	251
9.3.1	Élastographie vasculaire non invasive.....	251
9.3.2	Élastographie cardiaque	253
9.4	Conclusion générale.....	255

Liste des tableaux

Table 2-1 – Représentation temporelle et spectrale d’un signal ultrasonore.	27
Table 6-1 – Description of plaque characteristics based on MRI.	151
Table 6-2 – Analysis of the performance of Ni-iMod. Comparison between computed and MRI plaque morphology indices and Young’s moduli are presented. The accuracy of the approach was investigated by using the finite element model (FEM study), ultrasound simulated (Field II study) and real (<i>in-vitro</i> study) ultrasound images. <i>PPV</i> : predictive positive value. <i>SV</i> : sensitivity value. Ni-iMod: optimization approach with real contours. Ni-iMod+Seg: proposed segmentation/optimization iterative approach.	157

Liste des figures

- Figure 1-1 — Artères coronaires irriguant le cœur. La plaque d'athérosclérose s'accumule à l'intérieur de la paroi réduisant le diamètre de la lumière vasculaire où circule le sang. En cas de rupture, le contenu de la plaque est libéré dans la lumière et forme un thrombus qui peut bloquer totalement le flux sanguin. L'interruption du flux sanguin entraîne la mort du tissu cardiaque : c'est l'ischémie. Figure adaptée de (<http://www.servier.fr/smart/banque-dimages-powerpoint/>, consultée le 01-08-2016) 3
- Figure 1-2 — Structure en couches concentriques de la paroi artérielle. (Source : <http://www.servier.fr/smart/banque-dimages-powerpoint/>, consultée le 01-08-2016)..... 4
- Figure 1-3 — Pathogenèse de l'athérosclérose. Extrait de (Mesnier, 2011). 6
- Figure 1-4 — Progression de l'athérosclérose et complications. Figure adaptée de <https://commons.wikimedia.org/>, consulté le 01/08/2016. 8
- Figure 1-5 — Étendue du contraste des principales modalités d'imagerie médicale. Le module de cisaillement mesuré par élastographie offre une large gamme de valeurs ce qui en fait une modalité de choix. Extrait de (Schmitt, 2011). Adaptée de (Mariappan *et al.*, 2010). 16
- Figure 2-1 – Principe d'imagerie ultrasonore : Un signal d'excitation électrique est transmis à la sonde (a). Celui-ci est converti en pression acoustique par les éléments piézoélectriques. La pression acoustique se propage de proche en proche dans le milieu selon l'équation d'onde (2.1) et interagit avec les inhomogénéités d'impédance acoustique (b). Au contact de l'onde incidente, ces réflecteurs (ponctuels et/ou spéculaires) rétrodiffusent l'onde acoustique. Les réflecteurs ponctuels génèrent des ondes sphériques qui se propagent dans toutes les directions de l'espace sous la forme d'une fonction de Green (2.5). Les échos rétrodiffusés sont captés par la sonde puis convertis en signal radiofréquence (c). Extrait de (Zahnd, 2012)..... 24
- Figure 2-2 – Principe d'imagerie ultrasonore conventionnelle. Une loi de retard spécifique est appliquée sur un nombre limité d'éléments (sous-ouverture) pour focaliser l'énergie le long d'une ligne. L'onde générée interagit avec le milieu de propagation le long de cette ligne. Les échos secondaires sont retransmis vers la sonde. Les échos reçus par les

éléments de la sous-ouverture sont retardés et combinés pour former une ligne RF. L'enveloppe de ce signal RF est ensuite log compressé pour former une ligne de l'image mode B. Ce processus est répété de manière séquentielle en décalant la sous-ouverture pour former une image complète.	28
Figure 2-3 – Principe de focalisation électronique par un réseau d'éléments piézoélectriques.	29
Figure 2-4 – Système de coordonnées utilisé pour dériver l'approximation de Fraunhofer. ...	31
Figure 2-5 – Champ de pressions, en champ lointain, généré par un mono élément de largeur (« width ») $\lambda/4$, $\lambda/2$ et λ	33
Figure 2-6 – Géométrie d'une sonde échographique linéaire conventionnelle.	35
Figure 2-7 – Champ de pressions généré par un transducteur linéaire focalisé de fréquence centrale 5 MHz (à droite) et sa réponse impulsionnelle angulaire monochromatique (c.-à-d. à une seule fréquence) au plan focal en fonction du « pitch » utilisé. Plus le « pitch » est élevé et plus les lobes de réseaux sont proches du lobe principal (cf. section 2.2.3.6). Le nombre d'éléments actifs est ici fixé à 32. Les champs de pressions représentés dans ce chapitre sont calculés à partir du programme Pfield, dérivé de l'équation (2.14) et développé par Damien Garcia.	37
Figure 2-8 - Champ de pressions orienté à 30° généré par un transducteur linéaire de fréquence centrale 5 MHz et de $pitch = \lambda$ (à droite). Réponse impulsionnelle angulaire monochromatique (bleu) et polychromatique (rouge) au plan focal (à gauche).	40
Figure 2-9 – Principe d'imagerie par synthèse d'ouverture. Chacun des éléments de la barrette ultrasonore est activé de manière séquentielle. À la réception, l'ensemble des éléments sont activés et enregistrent les échos. Une image de faible résolution (car non focalisé en émission) est construite après chaque émission. L'ensemble de ces images est enfin combiné de manière cohérente pour construire une image de haute résolution.	43
Figure 2-10 – Principe d'imagerie synthétique (1 ^{re} colonne) : chaque élément de la sonde physique ou virtuelle est activé de manière séquentielle produisant un faisceaux ultrasonore divergeant. La combinaison cohérente de ces champs divergeant permet de synthétiser un champ de pression focalisé (2 ^e colonne) dont la réponse impulsionnelle angulaire (3 ^e colonne) est fonction de la position des éléments. a) imagerie SA, b)	

imagerie Sparse et c) imagerie par sources virtuelles. En imagerie SA l'ensemble des éléments sont activés successivement fournissant un «pitch» $pSA = \lambda$. En imagerie Sparse on active 1 élément sur 2 ce qui donne un «pitch» $pSparse = 2\lambda$. Un tel «pitch» introduit des lobes de réseaux en transmission. En imagerie par sources virtuelles, les sources sont placées derrière la sonde, ici avec un «pitch» virtuel $pVirtual = \lambda$. L'ouverture virtuelle est réduite, ce qui diminue la résolution latérale, mais le «pitch» est préservé, ce qui prévient l'apparition de lobes de réseaux. 46

Figure 2-11 — Fonction d'apodisation et réponse impulsionnelle transverse en imagerie conventionnelle et par oscillations transverses. Le paramètre «a» décrit la demi-largeur de la barrette ultrasonore..... 48

Figure 2-12- Exemple de réponse impulsionnelle générée par un système d'imagerie SA : a) En l'absence de mouvements, b) avec un mouvement de 15 cm/s à 45°, c) avec une compensation du mouvement axiale, et d) avec compensation du mouvement axial et latéral. Adaptée de Gammelmark *et coll.* (Gammelmark & Jensen, 2014). 50

Figure 2-13 - Principe d'imagerie par ondes planes. L'ensemble des éléments est activé en transmission avec une loi de retard linéaire afin de créer un front d'onde plan d'inclinaison α . Chaque transmission permet de reconstruire une image de faible résolution. La combinaison de multiples transmissions orientées permet de reconstruire une image de haute résolution..... 51

Figure 2-14 – Champ de pressions synthétique d'un système d'imagerie par ondes planes et réponse impulsionnelle latérale. La séquence d'imagerie est constituée d'une succession d'ondes planes orientées (a). La combinaison cohérente des ondes planes génère un champ de pressions focalisé (b). L'échantillonnage $\Delta\alpha$ de la séquence angulaire détermine la position des lobes de réseaux dans la réponse impulsionnelle latérale (c). L'angle maximum de la séquence détermine la largeur du faisceau synthétique (d). 55

Figure 3-1 — Principe d'élastographie quasi statique : Le milieu à analyser est imagé à l'aide d'une sonde échographique avant et après déformation. La déformation est induite par une contrainte externe (ou par la sonde). Les déplacements induits sont mesurés à l'aide d'algorithmes dédiés utilisant les images pré- et post-compression. Les déformations sont obtenues en dérivant spatialement le champ de déplacements. Les tissus mous

apparaissent comme des zones de grandes déformations et les tissus rigides comme des zones de faible déformation. Extrait de (Schmitt, 2011).	60
Figure 3-2 — Exemple d'élastogramme (à droite) obtenu en élastographie quasi statique par imagerie ultrasonore (à gauche). Sur l'image mode-B (à gauche), l'inclusion rigide n'apparaît pas. Sur l'élastogramme (à droite), obtenu après une légère compression externe, l'inclusion rigide apparaît clairement comme une zone de faible déformation. Extrait de (Ramalli <i>et al.</i> , 2014).....	62
Figure 3-3 — Principe général de la mise en correspondance de blocs (BM). Après avoir sélectionné une région d'intérêt dans l'image de référence I_1 centrée au point P_1 , on effectue une recherche exhaustive dans l'image I_2 du candidat présentant le plus haut degré de similarité. Le déplacement u est alors estimé comme étant la distance entre le centre de la région initiale P_1 et le centre de la région correspondante P_2 dans l'image suivante.	64
Figure 3-4 — Exemples de champs de vitesses tissulaires myocardique obtenu par régularisation vectorielle de deux champs Doppler orientés : a) Coupe apical 3-cavités et b) Coupe parasternale grand axe. Adaptée de (Arigovindan <i>et al.</i> , 2007).....	69
Figure 3-5 – Illustration des composantes de déplacements et déformations calculées par le flux optique de 2 ^e ordre et utilisées dans l'estimateur Lagrangien de déformation LSME.	73
Figure 3-6 - Modèle géométrique proposé par Baldewsing et coll. pour décrire la plaque coronarienne. A) Géométrie paramétrique à base d'arcs de cercle (Baldewsing <i>et al.</i> , 2003). B) Géométrie paramétrique à base de courbes de Béziérs (Baldewsing <i>et al.</i> , 2008). Figure adaptée de (Baldewsing <i>et al.</i> , 2003; Baldewsing <i>et al.</i> , 2008) extrait de (Le Floc'h, 2009).	83
Figure 3-7 – Procédure d'initialisation du modèle éléments finis paramétriques décrits par Baldewsing et coll. A) champ de déformations radiales mesuré par élastographie endovasculaire. B) Détection d'une zone de grandes déformations par seuillage. C) Modèle éléments finis paramétriques (PFEM) par courbe de Béziérs ajusté à l'hétérogénéité détectée. Extrait de (Le Floc'h, 2009) et adapté de (Baldewsing <i>et al.</i> , 2008).	84

Figure 3-8 – Représentation schématique de la stratégie de reconstruction proposée par Baldewsing *et coll.* (Baldewsing *et al.*, 2008). 85

Figure 3-9 – Description schématique de l’algorithme d’inversion décrit par LeFloc’h *et coll.* Extrait de (Le Floc’h *et al.*, 2009). 87

Figure 5-1 – Block diagram of the algorithmic implementation assessing the plane strain tensor. A coarse pixelwise rigid registration using 2D Fourier-based ensemble-correlation (see (Meinhart *et al.*, 2000)) is first performed between pre- and post-deformed RF images, $IMWx, t1 \dots nt$ and $IMWx, t1 \dots nt + \Delta t$, to get the registered pre-deformed images $IMWx + U, t1 \dots nt$. The unknown motion model vector m is then computed from registered pre-deformed and post-deformed images, using a robust optical flow method. $Rcorr2$ and $RWLS2$ are, respectively, the ensemble-correlation values computed from the rigid registration step, and the coefficient of determination evaluated using the robust optical flow. The product of those quality measures are finally used as weighting coefficients for the robust smoothing procedure, which is performed using the algorithm described in (Garcia, 2011). 111

Figure 5-2 – Schematic illustration of the experimental setup used for the in vitro phantom validation. The water column was used to incrementally increase the intraluminal pressure, with successive pressure steps of 4 mmHg (~0.5 kPa). Alternatively, the pulsatile pump was used to increase dynamically the intraluminal pressure from 60 mmHg to 120 mmHg and evaluate the impact of the frame rate match acoustic impedances, as described in (Hansen *et al.*, 2009). 115

Figure 5-3 – (Top left) Reconstructed B-mode image of the mimicked normal artery, identified with red circles, surrounded by water. We intentionally presented here a worst case scenario (i.e., no compounding corresponding to $\alpha_{max} = 0^\circ$) to emphasize speckle outside the vessel attributed to grating lobe interferences. (Top right) Principal maximum strains and radii used in the definition of Eqs 5.20 and 5.21. (Left) Signal-to-noise ratio (SNR) and signal-to-interference ratio (SIR) of beamformed in vitro B-mode images. (Right) Elastographic signal-to-noise ratio (SNRe) and contrast-to-noise ratio (CNRe) as a function of the absolute value of the maximum steering angle α_{max} and angular step $\Delta\alpha$. Straight black lines on each panel display results with the standard focus method. 119

Figure 5-4 – B-mode images (first column), maximum, minimum and orientation of the principal strain tensor ($\epsilon_{max}, \epsilon_{min}, \theta_p$) computed with the finite element model (ground truth), and with four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW, CPW + Inc). The first three rows display results of the simulated concentric homogeneous vessel, whereas the last three rows correspond to results of the plaque geometry. 120

Figure 5-5 – Boxplots (median, 25th and 75th percentiles) of minimum and maximum principal strains $\epsilon_{min}, \epsilon_{max}$ corresponding to elastograms of the normal vessel in Figure 5-4 (1st and 2nd rows). For each radial distance of 2 mm, 3 mm and 5 mm, those boxplots were obtained with a dataset of 360 strain values evenly distributed over 360°. Median strains were inversely related to the squared distance, in accordance to theory (Hansen *et al.*, 2009). 122

Figure 5-6 – Maximum principal strain (ϵ_{max}) profiles of the plaque model computed with the finite element model (Ground truth), and with four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW, CPW + Inc). Profiles (A, B, C) were selected to show the robustness of the method at the edge of the simulated lipid pool. 123

Figure 5-7 - B-mode images (first column), maximum, minimum and orientation of the principal strain tensor ($\epsilon_{max}, \epsilon_{min}, \theta_p$) computed on mimicking vessel phantoms with four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW, CPW + Inc). The first three rows display results of the concentric homogeneous vessel, whereas the last three rows correspond to results of the plaque geometry. 124

Figure 5-8 – Elastographic signal-to-noise ratio (SNRe) and contrast-to-noise ratio (CNRe) for ϵ_{max} obtained with dynamic experimental data on the homogeneous vessel mimicking phantom. SNRe and CNRe metrics, computed using Eqs 5.20 and 5.21, are displayed as a function of the average strain, measured on the proximal circle of radius $r = 2.5$ mm for all four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW and CPW + Inc). The impact of the time-ensemble averaging approach for CPW is displayed in red. 126

Figure 5-9 – B-mode images (first column) of the common carotid artery of a healthy volunteer in a transverse plane using both Focus and CPW imaging. Principal components $\epsilon_{max}, \epsilon_{min}$ and orientation θ_p of the strain tensor for all four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW, CPW + Inc) are displayed at the time of maximum

cumulated deformations (see Fig. 10). Results for CPW imaging were computed with the time-ensemble averaging method using $nt = 8$ successive pairs of frames. 127

Figure 5-10 - Spatially averaged cumulated maximum principal strain curves for both focus and compound plane wave imaging methods, with and without the plane strain incompressibility constrained estimator over one cardiac cycle for two successive trials. For CPW data, the time-ensemble approach was used ($nt = 8$) to improve the robustness of the algorithm..... 128

Figure 6-1 – *Flow chart describing the forward problem:* (A) Typical T1-weighted MRI of an internal carotid artery segmented with QPlaque, (B) Finite element model (FEM) of the plaque, (C) Ground truth Von Mises strain field extracted from the FEM, (D) Blood pressure curve used for the loading, (E) Acoustic model of the plaque (before and after loading), (F) Simulated ultrasound B-mode images (before and after loading), and (G) Von Mises strain field measured from US images using the LSME algorithm..... 143

Figure 6-2 – *Flow chart describing the inverse problem:* The parametric finite element model (PFEM) is initialized with the inner and outer contours of the vessel wall and assumed mechanically homogeneous ($E0 = 600$ kPa). The PFEM is solved using an inner pressure $\Delta P = 0.5$ kPa to give the homogeneous Von Mises stress field σ_{PFEM} . Equation (6) gives the apparent Young modulus (AYM), which is used as a segmentation criterion of plaque inclusions. The problem is then iteratively solved updating the Von Mises stress field σ_{PFEMk} and apparent Young modulus $AYMK$ until convergence. A detailed description is given in section 6.2.3. 150

Figure 6-3 – *Performance of the method to obtain morphologies and modulograms from FE strain fields.* Four strain fields issued from FE models of carotid plaques (Plaques#1,2,3 & 8) were used for this investigation. Column 1: Von Mises strain field obtained with a blood pressure of 0.5 kPa. Column 2: Evolution of the apparent Young’s modulus (AYM) map and segmentation during the execution of the iterative segmentation/optimization approach. Column 3: Evolution of the Young’s modulus map during the execution of the proposed iterative algorithm. Column 4: Final Young’s modulus map and segmentation of internal components of the plaque. Iterative and final segmentation contours are displayed in black, while reference contours are in blue. Quantitative results on the

effectiveness of the segmentation and estimation of Young's moduli are given in Table 6-2. 153

Figure 6-4 – *Performance of the method to obtain morphologies and modulograms from US measured Von Mises strain fields.* Four strain fields issued from FE models of carotid plaques (Plaques #1,2,3 & 8) were used for this investigation. Column 1: Von Mises strain field measured from US simulated images obtained with a blood pressure of 0.5 kPa. Column 2: Evolution of the apparent Young's modulus (*AYM*) map and segmentation during the execution of the iterative segmentation/optimization approach. Column 3: Evolution of the Young's modulus map during the execution of the proposed iterative algorithm. Column 4: Final Young's modulus map and segmentation of the internal morphologies. Iterative and final segmentation contours are displayed in black, while reference contours are displayed in blue. Quantitative results on the effectiveness of the segmentation and Young's modulus estimation are given in Table 6-2. 156

Figure 6-5 – Sensitivity analysis performed to investigate the influence of ultrasound noise: Plaque #1 with one necrotic core and four calcium inclusions was used for this investigation. Randomly distributed white Gaussian noise was added on simulated RF US data to reach a signal-to-noise ratio (SNR) from 40 dB to 10 dB. Row 1: Von Mises strain field measured using the Lagrangian speckle model estimator for a blood pressure gradient of 0.5 kPa. Row 2: Apparent Young modulus (*AYM*) map at the first iteration of the Ni-iMod algorithm. Row 3: Final Young's modulus map, averaged over ten realizations of random noise addition. 158

Figure 6-6 – Sensitivity analysis performed to investigate the influence of loading pressure ΔP : Plaque 1 with one necrotic core and four calcium inclusions was used for this investigation. Randomly distributed White Gaussian noise was added on RF US data to reach a Signal to Noise Ratio of 20dB. Row 1: Von Mises Strain field, measured using the Lagrangian speckle estimator with incompressibility constraint (LSME-Inc) from simulated US data and a blood pressure of 0.1 kPa to 5.2 kPa. Row 2: Apparent Young Modulus (*AYM*) map at the first iteration of the Ni-iMod algorithm. Row 3: Final Young's Modulus Map, average over ten realization of Ultrasound noise. 159

Figure 6-7 – Influence of loading pressure ΔP on the performance of the algorithm: A: Young’s moduli of the Necrotic core (blue), Fibrotic tissue (black), calcium inclusions (red). B: Cap thickness. C: Positive Predictive Value (PPV) of the necrotic core (blue) and calcium inclusions (red). D: Sensitivity Value (SV) of the necrotic core (blue) and calcium inclusions (red). Plaque 1 was used for this investigation. Knowing that the noise was randomly distributed, we performed 10 computations for each pressure with 20dB of US RF noise..... 160

Figure 6-8 – Performance of the Ni-iMod method to detect soft and hard inclusions using experimental ultrasound images acquired on three PVA-c phantoms modeled from Plaque #1. Column 1: Cross-sections of the three PVA cryogel phantoms. Column 2: Ultrasound B-mode images obtained using compound plane wave imaging. Column 3: Cumulated Von Mises strain (over ~22 frames, $\Delta P \sim 0.5$ kPa) for a total loading pressure $\Delta P = 11$ kPa (80 mmHg). Column 4: Apparent Young modulus (AYM) map at the first initialization ($k = 1$) of the Ni-iMod algorithm. Column 5: Young modulus map computed using the optimization part of the proposed method and manually segmented contour inclusions. Column 6: Young modulus map computed using the Ni-iMod algorithm..... 162

Figure 7-1 – *Description of the diverging circular beams.* The circular beams emanated from a virtual source located at (xv, zv) , in the coordinate system (x, z) associated with the phased-array transducer. The virtual source location was determined by the angular tilt α and width β (see Eq. 7.1). An angle directed from x to z is of positive sign. The full aperture of the transducer ($= a$) was used to generate the diverging beams. The polar plots (right column) represent two simulated far-field radiation patterns (normalized root-mean-square acoustic pressure fields) for the 2.5 MHz phased-array used in this study. The sectors of interest were 90° -wide (shaded areas). Note the occurrence of a significant grating lobe at -50° when tilting at 30° 176

Figure 7-2 – *Compounding with integrated motion compensation* – We simulated twelve scatterers moving vertically upward at 15 cm/s. Imaging was performed using 32 wide circular beams, tilted from -25° to 25° (PRF = 4000 Hz). Motion compensation (MoCo) allowed proper focusing (bottom panel). 179

Figure 7-3 – *Triangle transmit sequences & motion estimation.* To reduce the side effects due to sidelobes, we used a triangle sequence composed of 32 successive transmits. This figure shows an 8-transmit sequence for clarity. Slow-time autocorrelations were calculated in the ascending and descending stages, and their product was used to estimate the phase delays due to motion. The insets on the top represent the PSFs (point spread functions) with the apparent sidelobes. They rotate in clockwise then counter-clockwise directions..... 181

Figure 7-4 – *Linear, alternate and triangle transmit sequences: effect on MoCo.* Vertically moving (at 15 cm/s) or non-moving single scatterers were simulated with linear (a), alternate (b) and triangle (c) tilt sequences. The 1st and 2nd columns show the real envelope images without or with MoCo (motion compensation). The 3rd column represents the motion-induced phase delays. Compared to the linear and alternate sequences, the triangle sequence coupled to the autocorrelation product (Eq. 7.4) preserves the original point spread function (no motion, no MoCo)..... 183

Figure 7-5 – *Coherent compounding with integrated MoCo.* Rx = receive, bf = beamformed, MoCo = motion compensation. The five-point star represents the autocorrelation. 1) A series of M tilted beams arranged in a triangle sequence is transmitted. 2) M raw complex envelope (IQ, in-phase and quadrature) images are obtained. 3) These M complex envelopes are migrated to get beamformed complex images (bf IQ). 4) Slow-time autocorrelations return the phase delays due to tissue motion. 5) These phase delays are used to rephase the beamformed complex images and get motion-compensated beamformed complex images (MoCo bf IQ). 6) The motion-compensated beamformed complex images are summed; the modulus of the resulting image is log-compressed to give a B-mode image. 185

Figure 7-6 – *Cyst contrast as a function of total number of tilts.* Gammex experiments were first performed without motion. The tilt angles were linearly spaced between -25° and 25° . No significant improvement of CNR (contrast-to-noise ratio) was observed above 32 tilt angles. The thick arrow points out the analyzed anechoic cyst. The dashed line gives the reference CNR returned by the focused transmits. 189

Figure 7-7 – *In vitro experiments (disk)*. *In vitro* experiments were performed with motion, in a disk rotating at angular velocities ranging from 0 to 6 rad/s (maximum outer speed of ~30 cm/s). Linear (a), alternate (b) and triangle (c) tilt sequences were tested. The 1st and 2nd columns show the real envelope images without or with MoCo (motion compensation), respectively. The 3rd column represents the estimated tissue Doppler velocities. 190

Figure 7-8 – *Effect of speed on cyst contrast*. (*In vitro* experiments in a spinning disk, see Fig. 7). Linear (circles), alternate (diamonds) and triangle (triangles) transmit sequences were tested. The thick arrows point out the analyzed anechoic cyst at maximum radial velocity (left) and maximum azimuthal velocity (right). The thin white arrows represent the local velocity vectors. 191

Figure 7-9 – *Effect of speed and noise on Doppler estimates*. Doppler NRMSE vs. speed (top-left panel): same data as in Fig. 8. Doppler NRMSE vs. noise (top-right panel): white Gaussian noise was added to the raw IQ *in vitro* data before beamforming and compounding (data at 4 rad/s). The 2nd row illustrates the effect of MoCo on low-SNR data (15 dB)..... 192

Figure 7-10 – *Mitral annulus velocities*. The septal and lateral mitral annulus velocities of a healthy volunteer were measured by PW-TDI (pulsed-wave tissue Doppler imaging) with a GE clinical scanner. The thick solid red curves represent the mitral annulus velocities determined by our modified autocorrelator in the same volunteer (Eq. 7.6, see also Figure 7-13 top-right). S'-wave: peak systole; e'-wave: left ventricular relaxation; a'-wave: left atrial contraction. 193

Figure 7-11 – *Mitral annulus velocities: comparison with conventional TDI*. The septal and lateral mitral annulus peak velocities of 10 healthy volunteers were measured by conventional PW-TDI (pulsed-wave tissue Doppler imaging) with a GE clinical scanner. They were also determined by our modified autocorrelator using circular wave transmissions (MoCo TDI). See Figure 7-10 for one example. Left panel: The solid line is the regression line. Right panel: the shaded area represents the ± 2 standard-deviations interval. 194

Figure 7-12 – *Motion-compensation for high-contrast high-frame-rate echocardiography of the left ventricle.* The sequence described in this study (32 90°-wide circular diverging beams, tilts from -25° to +25°, triangle sequence, 250 frames/s) was tested in the left ventricle of a healthy volunteer. Coherent compounding was performed without or with MoCo. The thick arrows indicate regions where MoCo had critical advantages. The 3rd column displays tissue Doppler images measured during the MoCo process (Eq. 7.8). In general, the effect of MoCo was more manifest in fast-moving tissues. Top row: apical 4-chamber view at peak systole; bottom row: parasternal long-axis view at peak systole. Online movies are also available in the supplementary materials. 195

Figure 7-13 – *Motion-compensation for echocardiography of the left ventricle: effect of tilt sequence.* The acquisition protocol was the same as in the previous figure (apical 4-chamber view, here at peak systole), except that linear and alternate sequences were also tested. The linear and triangle sequences induced artifacts in both B-mode images (2nd column) and tissue Doppler (rightmost column). The thick arrows indicate artifacts generated by the linear and alternate sequences. 197

Figure 7-14 – *Directivity analysis.* For a given width angle (β), too large tilting may induce significant grating lobes (see Figure 7-1, right panel). To obtain adequate directivities when emitting circular beams, we sought the maximal acceptable tilts using numerical simulations in the far-field. This figure represents the maximal tilt as a function of the width angle. For a 90o-wide sector, tilt angles (α) larger than 27° (absolute value) should be avoided. In this study, we used $\alpha \leq 25$ o. The dots represent the simulation results; the curve is a fitting. 205

Figure 7-15 – *Compound acoustic fields.* Compound far-field radiation patterns (RMS acoustic pressure fields) were simulated for a 60% bandwidth 2.5 MHz 64-element phased-array. The sector of interest was 90°-wide. A number of 8 to 48 90°-wide tilted circular beams were generated. Coherent compounding was simulated at 0° (left panel) and 35° (right panel). According to these simulations, transmit of 32 circular beams is a good option to minimize the compound sidelobes in a 90°-wide sector. 207

Figure 7-16 – Close-up of Figure 7. This figure highlights the artifacts generated by the linear and alternate sequences. Sidelobes and destructive interferences are not present with the triangle sequence..... 208

Figure 8-1- High-frame rate echocardiography for tissue Velocity Vector Imaging (VVI). The motion compensation algorithm described in our previous study (Porée *et al.*, 2016) was used, here, in the parasternal long-axis view, to provide the input data (B-mode, tissue Doppler and tissue Doppler standard deviation) at 500 FPS. These data were combined in a cost function including a vector regularization to provide a robust VVI method..... 217

Figure 8-2 – Effect of speed on velocity vector estimates. Axial and lateral velocity NRMSE vs. rotation speed (In-vitro experiments in a spinning disk). Block-Matching (circles) was compared with the proposed VVI method with (black diamonds) and without (triangles) considering Tissue Doppler in the regularization function. The second row present the lateral (bottom left) and axial (bottom right) velocity field estimated with the proposed method for an angular velocity of 4 rad/s. 230

Figure 8-3 - Effect of noise on velocity vector estimates. Lateral (top-left panel) and axial (top-right panel) NRMSE vs. noise: same data as in Figure 8-2. White Gaussian noise was added to the raw IQ in vitro data before beamforming and compounding (data at 4 rad/s). The 2nd row illustrates the effect of noise on MoCo-B-mode image (left-panel), tissue Doppler (middle-panel) and vector velocity (right-panel) on low-SNR data (15 dB). 231

Figure 8-4 – Mitral annulus velocities. The basal septal and lateral velocities of a healthy volunteer were measured using Tissue Doppler imaging (black curve) and proposed VVI method in the apical 3-chamber view and parasternal long axis view. The red curves represent the estimated velocities in the apical 3-chamber view (after a projection on the apical Doppler axis). The blue curves represent the average velocities estimated in the parasternal long-axis view (following the appropriate projection on the equivalent apical Doppler axis). S'-wave: peak systole; e'-wave: left ventricular relaxation; a'-wave: left atrial contraction. Thick lines represent average velocities (over 3 successive acquisitions) while the range of display represents one standard deviation. 233

Figure 8-5 – Mitral annulus velocities: Parasternal Long-Axis vs. Apical 3-chamber view. The basal septal and lateral velocities of 5 healthy volunteers, over one cardiac cycle, were measured using the proposed VVI method in both parasternal long-axis and apical 3-chamber view. See Figure 8-4 for one example. Left panels: The solid red line is the regression line. Right panels: The dashed lines delineate the ± 2 standard deviation interval. 234

Figure 8-6 – High-frame rate vector velocity images. Medial short-axis view (top-row), apical 4-chamber view (middle row) and apical 2-chamber view (bottom-row) overlaid on high-frame-rate B-mode echocardiography. e'-wave: left ventricular relaxation, a'-wave: atrial contraction and s'-wave: peak systole (from left to right). 235

Liste des abréviations

2D : bidimensionnel

3D : tridimensionnel

AVC : accidents vasculaires cérébraux

BM : « block matching »

CVD : « cardiovascular diseases »

ETT : échocardiographie transthoracique

IMT : « intima media thickness »

IRM : imagerie par résonance magnétique

LSME : « lagrangian speckle model estimator »

MCV : maladies cardiovasculaires

MRI : « magnetic resonance imaging »

NIVE : « non invasive vascular elastography »

STE : « speckle tracking echocardiography »

TDI : « tissue doppler imaging »

VVI : « velocity vector imaging »

À ma famille

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Biorhéologie et d'Ultrasonographie Médicale sous la direction des Professeurs Guy Cloutier et Damien Garcia. J'y ai consacré les six dernières années au cours desquelles j'ai eu la chance de rencontrer des gens exceptionnels que je tiens ici à remercier.

J'aimerais avant tout remercier **Guy Cloutier** de m'avoir accueilli au sein du LBUM. Il a très largement contribué à mon épanouissement scientifique grâce à nos discussions et débats au cours de réunions d'équipe, en conférences et parfois même autour d'un verre après une dure journée de labeur. Je tiens aussi à remercier **Louise Allard** notre coordinatrice scientifique pour sa disponibilité et son soutien sans faille.

Je tiens tout particulièrement à remercier mon mentor et ami **Damien Garcia**. Codirecteur officiel et officieux, c'est l'une des personnes avec qui j'ai passé le plus de temps ces dernières années, au laboratoire, mais aussi en dehors. Damien est quelqu'un de généreux, disponible et très à l'affût scientifiquement. Nos nombreuses discussions m'ont énormément apporté autant d'un point de vue scientifique et professionnel, que personnel. C'est lui qui m'a initié à l'escalade, activité qui fait aujourd'hui partie intégrante de ma vie et que je partage avec mes collègues et amis.

Je tiens également à remercier **Elisa Konofagou**, professeur à l'université Columbia de New York ainsi que **Philippe Pibarot**, professeur à l'université de Laval pour avoir examiné ma thèse.

Mes remerciements s'adressent aussi à **Nicola Hagemester**, professeur à l'école de technologie supérieure, pour avoir présidé le jury de soutenance.

Cette thèse est le fruit de longues années de collaborations avec plusieurs générations de LBUMiens. Je tiens particulièrement à remercier **Emmanuel Montagnon** pour nos nombreuses discussions, scientifiques ou non, à toute heure du jour et de la nuit. C'est le premier LBUMien qu'il m'a été donné de rencontrer et je suis heureux de pouvoir aujourd'hui le compter parmi mes plus proches amis.

Merci aussi à **Julien Tripette**, **Etienne Mfoumou**, **Cédric Schmitt**, **Anis Hadj Henni**, **Julián García**, **Ali Traore**, **Pol Grasland Mongrain**, **Etienne Gay**, **Louis Le**

Tarnec et Marine Moussu. Ces étudiants, stagiaires et post doctorants ont contribué, de près ou de loin, à l’accomplissement de mes projets de recherche.

Je tiens aussi à remercier nos assistants de recherches : **Stéphan Muth, Marie-Hélène Roy Cardinal, François Destrempe** et tout particulièrement **Boris Chayer**. Boris Chayer est notre Mac Gyver local. Il nous a permis de mener à bien tous nos protocoles expérimentaux dans la bonne humeur tout en assurant notre formation culturelle québécoise et internationale.

Un très grand merci à nos collaborateurs français du Laboratoire TIMC-Imag de Grenoble, **Jacques Ohayon, Simon Le Floc’h, Nicolas Mesnier** et **Antoine Tacheau** qui ont assuré ma formation en biomécanique.

Merci aussi à **François Tournoux, Amir Hodzic** et **Mathilde Baudet** du département de Cardiologie de l’Université de Montréal pour leur implication dans nos projets cardiaques.

Merci aux membres du laboratoire Creatis-LRMN (Lyon, France) pour avoir assuré ma formation prédoctorale. Merci à **Hervé Liebgott** et à ses étudiants **Sébastien Salles** et **Philippe Joss** avec qui j’ai eu le plaisir de collaborer. Ce fut un grand plaisir de travailler et de décompresser avec vous.

Merci à mes amis, partenaires de grimpe et de soirées, **Nicolas Widynski, Victoria Zapata, Robin Dromard, Daniel Posada, Simon Bernard** et à tous ceux que j’oublie...

Un immense merci à mes colocataires et amies **Aurélie Biasi, Charlotte Chabanne** et **Victoria Waringo** pour m’avoir supporté au cours de ces années de thèse.

Merci enfin à ma famille et à mes amis d’ici et d’ailleurs pour leur écoute et leur soutien malgré la distance.

Avant propos

Cette thèse de doctorat a été réalisée au Laboratoire de Biorhéologie et d'Ultrasonographie Médicale (LBUM) du Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) sous la direction des professeurs Guy Cloutier, directeur du LBUM, et Damien Garcia, directeur de l'Unité de Recherche en Biomécanique Cardiovasculaire (RUBIC). Celle-ci regroupe deux projets de recherche : un projet d'élastographie vasculaire, et un projet que l'on nomme abusivement « élastographie cardiaque ». Le projet d'élastographie vasculaire, dirigé par le Pr Guy Cloutier, s'intéresse à la caractérisation biomécanique des artères superficielles (cf. Chapitre 5 & 6). Le projet « élastographie cardiaque », dirigé par le Pr Damien Garcia, s'adresse, de manière plus générale, au problème d'estimation des mouvements et de la dynamique du cœur en échocardiographie ultrarapide (cf. Chapitre 7 & 8).

Depuis 2004, le LBUM travaille, en collaboration avec l'équipe du professeur Jacques Ohayon du laboratoire TIMC-Imag (Grenoble, France), au développement de nouveaux outils de caractérisation biomécanique (modulographie) de la plaque d'athérome en élastographie ultrasonore intravasculaire (EVE) et non invasive (NIVE). Ces travaux, initiés par Roch Maurice (Maurice, R. *et al.*, 2004) (pour la partie élastographie) et par Simon Le Floc'h (Le Floc'h *et al.*, 2009) (pour la partie modulographie), visent à recouvrer la morphologie interne et la biomécanique de la paroi vasculaire, à partir de mesures de déformations, afin de prédire la vulnérabilité des plaques coronariennes et carotidiennes. Ce projet collaboratif associe l'expertise du LBUM en élastographie ultrasonore, et celle de TIMC-Imag en biomécanique et en problèmes inverses. Dans la continuité des travaux du LBUM en élastographie non invasive, et dans l'objectif d'étendre la portée des travaux de Simon LeFloc'h aux artères carotidiennes, nous nous sommes fixés, comme objectif initial de thèse, de développer un outil de modulographie non invasif.

La première difficulté identifiée dans ce projet fut l'incapacité de l'imagerie non invasive conventionnelle à fournir une estimation précise des déformations (en particulier dans la direction perpendiculaire au faisceau ultrasonore). J'ai donc proposé l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie haute résolution (imagerie par ondes planes), combiné à un

algorithme robuste d'élastographie, afin de résoudre ce problème. Ce travail a conduit à l'écriture du premier manuscrit de cette thèse (Chapitre 5 - Article 1). Par la suite, j'ai pu développer un nouvel algorithme de modulographie non invasive (Chapitre 6 - Article 2).

Au cours de la première partie de ce projet, j'ai acquis une expertise en élastographie non invasive, et plus généralement en estimation de mouvements. Ces travaux m'ont aussi permis de développer une expertise dans le domaine du « beamforming » (formation d'images ultrasonore).

À cette époque, Damien Garcia (RUBIC) travaillait avec Daniel Posada (étudiant à la maîtrise), au développement de nouvelles séquences d'imagerie ultrarapide (imagerie par ondes divergentes) en échocardiographie mode B et Doppler couleur (pour l'estimation du flux sanguin). Un premier manuscrit, sur l'échocardiographie Doppler, a été soumis dans « *IEEE Transactions on Medical Imaging* ». Daniel Posada ayant terminé sa maîtrise au moment de la révision de ce manuscrit, il m'a été demandé de réaliser de nouvelles acquisitions pour répondre aux réviseurs. Ma récente expérience en « beamforming » a été mise à profit dans ce projet. Au cours de ces sessions d'expériences, j'ai pu proposer une nouvelle séquence d'imagerie pour améliorer la qualité des images mode B (cf. Chapitre 7). En effet, l'échocardiographie ultrarapide par ondes divergentes nécessite la combinaison cohérente (« coherent compounding ») de multiples transmissions successives (cf. Chapitre 1). Cependant, le mouvement rapide du myocarde introduit une décorrélation des échos, ce qui altère la qualité des images reconstruites. Une telle combinaison ne peut être rendue cohérente que si les mouvements du tissu sont considérés dans le processus de « beamforming ». J'ai alors développé une nouvelle séquence d'imagerie duplex permettant d'évaluer la vitesse Doppler tissulaire et de compenser le mouvement dans les images mode B. Une réflexion sur l'agencement de la séquence, ainsi que plusieurs séries d'expérimentations nous ont permis de trouver une séquence optimale. Cette séquence a été utilisée pour améliorer la qualité des images mode B *in vivo* dans l'article d'échocardiographie Doppler initié par Daniel Posada et publié en 2016 (Posada *et al.*, 2016). Ma contribution majeure dans la révision de ce manuscrit m'a permis d'y être second auteur. Apparut alors l'occasion, imprévue, de me pencher sur le domaine cardiaque avec le Pr. Garcia.

À la suite de ces travaux prometteurs, nous avons en effet décidé de poursuivre les développements pour valider la compensation de mouvement en échocardiographie ultrarapide. Ces travaux ont conduit à la rédaction de l'article, présenté au Chapitre 7 de cette thèse, et publié dans «*IEEE Transactions on Medical Imaging*». Les grandes performances de cette méthode, ainsi que les retours positifs des réviseurs, nous ont poussés à aller plus loin. Après m'être intéressé aux mouvements vasculaires, j'ai donc jeté mon dévolu sur l'analyse des mouvements cardiaques (deuxième partie de cette thèse).

Dans la continuité de l'étude présentée au Chapitre 7, nous avons proposé un algorithme d'estimation des vitesses myocardiques, associant l'information Doppler tissulaire, fournie par l'échocardiographie ultrarapide, et le flux optique du mode B. Par sa méthodologie (flux optique), cet algorithme s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés en vasculaire (Chapitre 5 – Article 1). Cependant, faute de temps, nous n'avons pas pu étendre la validation de cette nouvelle méthode à l'évaluation des déformations locales du myocarde (c.-à-d. l'élastographie cardiaque). Une telle validation nécessite notamment le développement de nouveaux modèles *in vitro* et/ou l'établissement d'un protocole de validation croisée avec l'IRM « taggé ». Ce projet a malgré tout conduit à la rédaction d'un quatrième manuscrit qui présente le cadre mathématique et la validation de l'estimation des vitesses (Chapitre 8 – Article 4).

Cette thèse est donc scindée en trois parties:

La partie I est dédiée à l'introduction générale de ces deux projets de recherche. Nous décrivons dans un premier temps (Chapitre 1) le contexte physiopathologique des maladies cardiovasculaires et faisons un état de l'art des outils d'imagerie diagnostiques actuels et futurs. Nous introduisons ensuite les concepts d'imagerie ultrasonore conventionnelle et haute résolution utilisés dans cette thèse (Chapitre 2). Puis nous présentons un état de l'art des méthodes d'estimation de mouvements et de déformations ainsi que des méthodes d'inversion (modulographie) utilisées en élastographie (Chapitre 3). Nous terminons cette première partie en introduisant le rationnel et les objectifs associés à chacun des projets de recherche (Chapitre 4).

La partie II présente les travaux réalisés en élastographie vasculaire. Le Chapitre 5 adresse le problème de l'estimation des déformations de la paroi vasculaire en imagerie ultrasonore non invasive et ultrarapide (Article 1). Le Chapitre 6 présente une nouvelle méthode d'identification des propriétés mécaniques de la paroi (modulographie) à partir des résultats d'élastographie non invasive (Article 2). La partie III présente les travaux réalisés en « Élastographie cardiaque ». Le chapitre 7 présente la nouvelle séquence d'échocardiographie duplex (mode B et Doppler tissulaire) développée au cours de cette thèse (Article 3). Le Chapitre 8 présente une nouvelle méthode d'estimation des vecteurs vitesses tissulaires, basée sur l'échocardiographie duplex ultrarapide (Article 4). Ce dernier travail fournit les bases nécessaires au prochain développement de l'élastographie cardiaque (c.-à-d. l'évaluation de la contractilité du myocarde).

Nous terminons finalement cette thèse par un chapitre de discussion et de conclusion générale (Chapitre 9). Ce chapitre fait la synthèse des contributions en élastographie vasculaire et cardiaque. Les limitations des méthodes développées dans cette thèse sont identifiées et des perspectives futures, dans la continuité des travaux présentés, sont proposées.

Partie I : Introduction

Chapitre 1 Introduction générale

1.1 Maladies cardiovasculaires et santé mondiale

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de décès dans le monde. On estime à 17,5 millions le nombre de décès associés aux MCV en 2012, soit 31 % de la mortalité mondiale. Parmi ceux-ci, 7,4 millions sont associés à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions sont le résultat d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Si la tendance se confirme, d'ici 2030, près de 23,3 millions de personnes mourront d'une maladie cardiovasculaire (site de l'OMS, 2016).

Parmi les MCV, les plus répandues sont (site de l'OMS, 2016) :

- L'ischémie myocardique : L'accumulation de graisse (athérome) dans la paroi des artères coronaires entraîne une diminution de la lumière vasculaire (sténose). La sténose réduit l'apport sanguin vers le muscle cardiaque, ce qui altère son fonctionnement (cf. Figure 1-1).
- L'infarctus du myocarde : C'est un évènement soudain, résultant d'une interruption prolongée de l'afflux sanguin vers le cœur. Cette interruption induit la nécrose (mort cellulaire) d'une partie plus ou moins importante du myocarde altérant localement sa contractilité. Les ischémies sont généralement à l'origine des infarctus du myocarde.
- L'insuffisance cardiaque : Elle survient à la suite d'un infarctus ou d'une ischémie. Le cœur affaibli est incapable de pomper le sang correctement à travers le système vasculaire provoquant un épuisement général du sujet.
- Les maladies cérébrovasculaires : Elles regroupent les ischémies cérébrales (manque d'oxygène), les hémorragies cérébrales (ou saignement), et les troubles des vaisseaux sanguins affectant le cerveau.

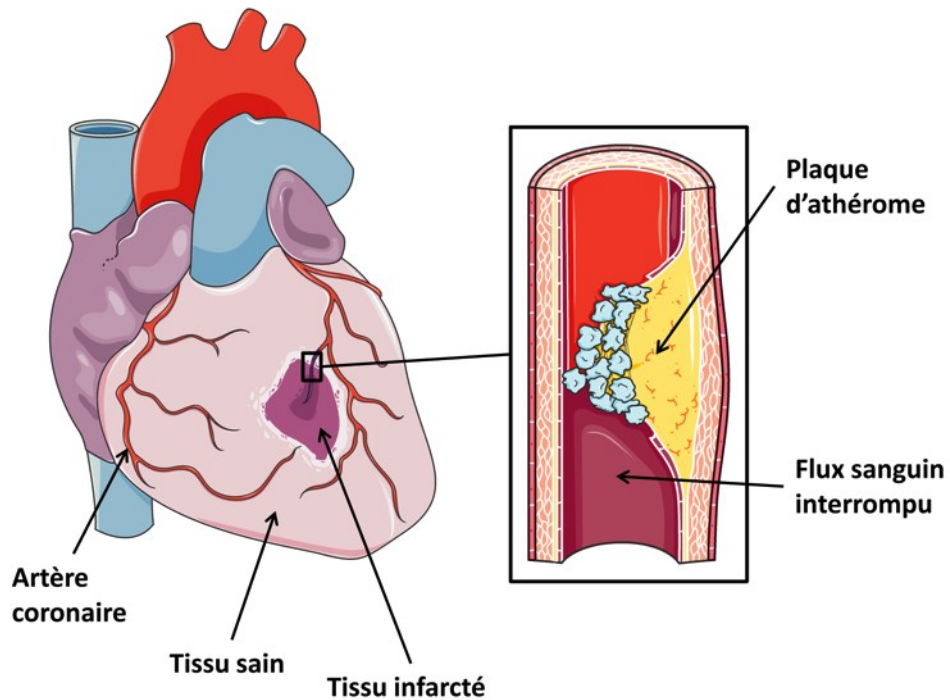


Figure 1-1 — Artères coronaires irriguant le cœur. La plaque d'athérosclérose s'accumule à l'intérieur de la paroi réduisant le diamètre de la lumière vasculaire où circule le sang. En cas de rupture, le contenu de la plaque est libéré dans la lumière et forme un thrombus qui peut bloquer totalement le flux sanguin. L'interruption du flux sanguin entraîne la mort du tissu cardiaque : c'est l'ischémie. Figure adaptée de (<http://www.servier.fr/smart/banque-dimages-powerpoint/>, consultée le 01-08-2016)

À l'origine de la plupart des MCV, l'athérosclérose est le résultat d'un dérèglement du processus inflammatoire. Ce processus complexe destiné à réparer la paroi interne des artères permet, dans ce cas, au dépôt graisseux (l'athérome) de s'accumuler et ainsi d'altérer le flux sanguin (cf. Figure 1-1). Cependant, ce n'est pas l'accumulation elle-même qui est à l'origine de la plupart des accidents vasculaires. C'est la rupture d'une plaque d'athérome qui engendre la formation d'un caillot — ou thrombus — et qui bloque le flux sanguin (Naghavi, 2010).

Afin de comprendre les origines et les effets de cette pathologie, il est important d'analyser la physiologie des artères et plus précisément la structure de la paroi vasculaire.

1.2 Physiologie de la paroi artérielle

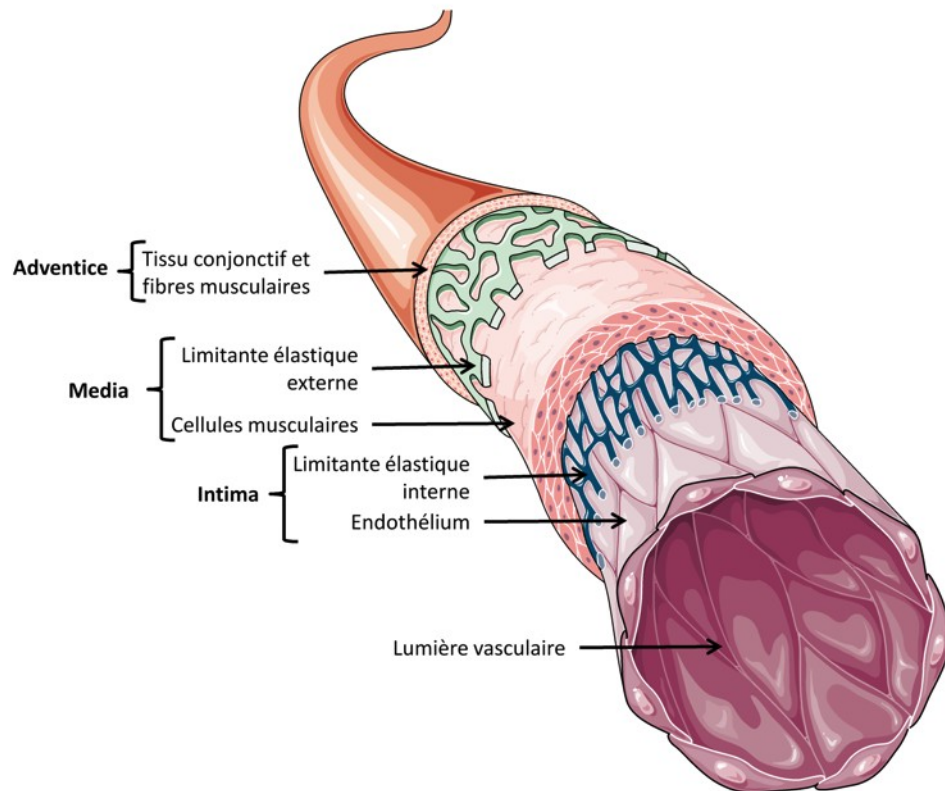


Figure 1-2 — Structure en couches concentriques de la paroi artérielle. (Source : <http://www.servier.fr/smart/banque-dimages-powerpoint/>, consultée le 01-08-2016)

Les artères peuvent être classées en deux catégories : les artères élastiques et les artères musculaires. Les artères élastiques sont des artères de gros diamètre situées proche du cœur. Elles ont pour principale fonction de distribuer, de manière passive, la pression dans le réseau d'artères musculaires. Les artères musculaires, localisées proches des artérioles ont pour rôle de réguler cette pression. Qu'elles soient musculaires ou élastiques, la paroi artérielle est constituée de trois couches concentriques : l'intima, la media et l'adventice (cf. Figure 1-2).

- **L'intima** est la couche intérieure des artères. Elle est constituée de trois couches dont : une couche de cellules endothéliales, un tissu conjonctif et la limitante élastique interne. L'endothélium constitue la couche interne de l'intima. Elle est la seule à être en contact direct avec le sang et permet de contrôler le transfert des protéines, des lipides et des cellules immunitaires (monocytes et lymphocytes T), entre le sang et la paroi. Cette couche est la première affectée par l'athérosclérose.
- **La media** constitue la couche intermédiaire entre l'intima et l'adventice (c.-à-d., la couche externe des artères). Elle est séparée par les limitantes élastiques interne et externe (cf. Figure 1-2). Dans le cas des artères musculaires, la media est essentiellement constituée de cellules musculaires lisses. Dans le cas des artères élastiques, la media est organisée en couches concentriques de lamelles d'élastine entourées de cellules musculaires lisses et de collagène. C'est la media qui donne aux artères leurs propriétés élastiques (Le Floch, 2009).
- **L'adventice** est la couche externe de la paroi. Elle constitue l'interface entre la paroi vasculaire et les tissus environnants. L'adventice ne contient pas de cellules musculaires. Elle est essentiellement composée de fibres de collagène intégrées dans une matrice environnante. On y retrouve aussi des nerfs ainsi qu'un réseau de petits vaisseaux appelé *vasa-vasorum* qui alimente les tissus de la paroi. Les terminaisons nerveuses présentes dans l'adventice lui donnent ses propriétés de vasomotricité permettant la régulation du flux sanguin. D'un point de vue purement mécanique cependant, l'élasticité de l'adventice est considérée plus faible que celle de la media (Holzapfel *et al.*, 2005; Le Floch, 2009).

1.3 Athérosclérose : Origine, évolution et traitement

La formation d'une plaque d'athérosclérose est le résultat d'un processus inflammatoire complexe et asymptomatique initié dans la paroi endothéliale (Libby *et al.*, 2002). Le processus inflammatoire, à l'origine du développement de l'athérosclérose, a initialement pour objectif de réparer la paroi, à la suite d'une agression : biologique, mécanique, virale ou immunologique, de l'endothélium. Le développement de l'athérosclérose est le résultat d'un « emballement » du système immunitaire.

1.3.1 Processus inflammatoire, naissance de la plaque et évolution

Le processus inflammatoire à l'origine du développement de la plaque d'athérosclérose est illustré à la Figure 1-3. Il est initié par une réaction inflammatoire de l'endothélium. Dans ce contexte, les lipoprotéines de basses densités (LDL) jouent un rôle important. Les particules de LDL participent au bon fonctionnement de l'organisme. Elles assurent le transport du cholestérol, produit par le foie et les intestins, vers les organes périphériques où il est métabolisé.

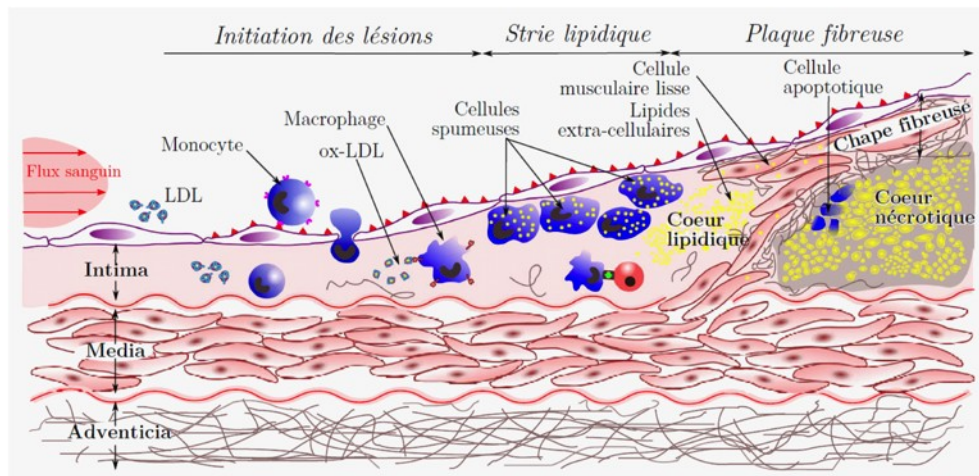


Figure 1-3 — Pathogenèse de l'athérosclérose. Extrait de (Mesnier, 2011).

Bien que le cholestérol et les LDL soient nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, leurs excès favorisent l'athérosclérose. Lorsque ces particules pénètrent dans la paroi, à la suite d'une blessure de l'intima, les LDL s'oxydent. Les cellules endothéliales détectent ces particules modifiées et initient une réponse inflammatoire en

sécrétant des molécules adhésives. Ces molécules vont se fixer sur les monocytes et lymphocytes T présents dans le sang. Les monocytes pénètrent alors dans l'intima, se transforment en macrophages actifs, et absorbent les LDL oxydées. Ces macrophages gorgés de graisse forment une pellicule à l'intérieur de l'intima (strie lipidique). Avec le temps cette strie peut grossir et former un cœur lipidique au sein de l'intima.

À ce stade, le processus inflammatoire se poursuit. Il favorise la migration (et la multiplication) de cellules musculaires lisses de la media vers l'intima pour former une chape fibreuse résistante recouvrant le cœur nécrotique (mélange de lipide et de débris cellulaires). Ce processus augmente le volume de la paroi, d'abord vers l'extérieur (remodelage externe) puis à un stade plus avancé, vers l'intérieur au détriment de la lumière vasculaire. Elle permet cependant d'isoler le noyau lipidique du sang et ainsi de prévenir la rupture.

1.3.2 Athérosclérose et complications

L'athérosclérose entraîne différents types de complications (cf. Figure 1-4). Lorsque l'artère n'a plus la capacité de se remodeler vers l'extérieur, la croissance de la plaque se fait vers l'intérieur entraînant une réduction importante de la lumière vasculaire (sténose). Une sténose partielle entraîne une réduction de l'apport en oxygène et peut parfois conduire à l'obstruction totale de l'artère entraînant ainsi l'ischémie.

La deuxième complication, considérée comme la plus sévère, se caractérise par la formation d'une thrombose. Le remodelage interne de l'athérome conduit à une augmentation de la réponse inflammatoire. L'infiltration importante de macrophages conduit à un affaiblissement de la chape jusqu'à sa rupture. Lorsque la plaque se rompt, son contenu est libéré dans la lumière et entre en contact avec le sang. Un caillot, ou thrombus se forme alors. La thrombose favorise le remodelage interne de la paroi (thrombus mural). Lorsque le caillot est suffisamment gros, il peut se détacher et interrompre la circulation du sang, en aval de la rupture. Cette interruption peut provoquer, dans le cas où les artères coronaires sont atteintes, la mort du tissu cardiaque (infarctus) ou un accident vasculaire cérébral lorsqu'elle affecte les artères carotidiennes.

Finalement, une sténose sévère associée à de l'hypertension artérielle peut entraîner une rupture du vaisseau (rupture d'anévrisme). La rupture d'anévrisme est le résultat d'un amincissement critique de la paroi artérielle.

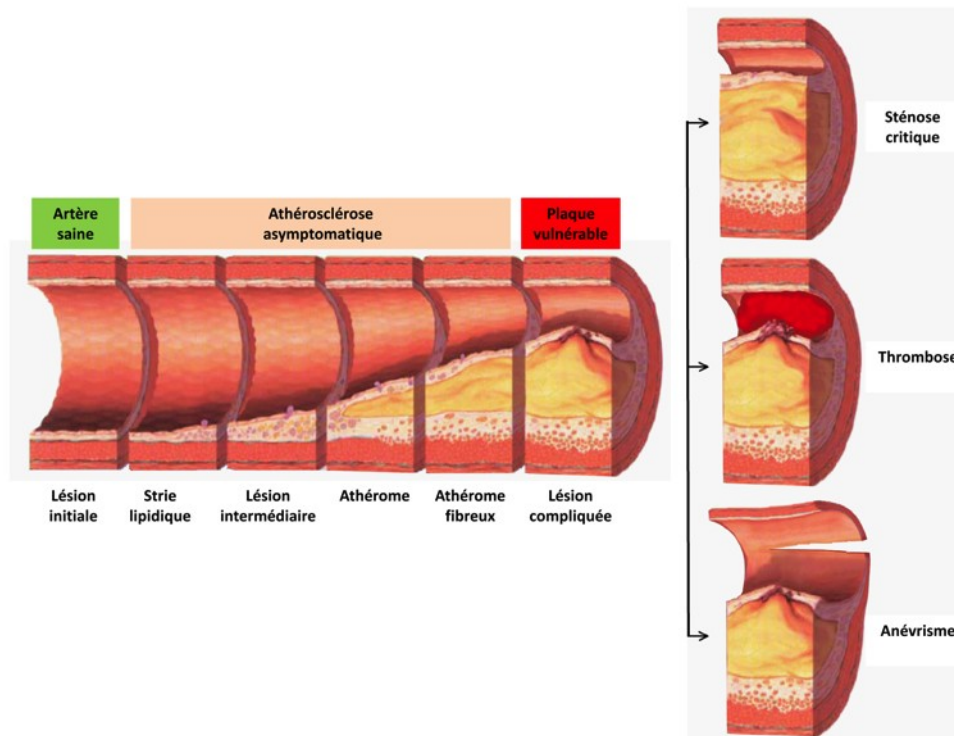


Figure 1-4 — Progression de l'athérosclérose et complications. Figure adaptée de <https://commons.wikimedia.org/>, consulté le 01/08/2016.

1.3.2.1 Qu'est-ce qu'une plaque vulnérable ?

La rupture d'une plaque d'athérome vulnérable est considérée comme la principale cause des événements cardiovasculaires (Casscells *et al.*, 2003; Naghavi, 2010). Des études histologiques ont montré que la vulnérabilité d'une plaque d'athérosclérose est caractérisée par la présence d'un grand noyau nécrotique, rempli de lipide et de débris cellulaires, recouverts d'une fine chape fibreuse infiltrée par des macrophages. Des études morphologiques et biomécaniques récentes (Finet *et al.*, 2004; Finet *et al.*, 2007) ont confirmé l'importance de l'épaisseur de la chape fibreuse et de la taille du noyau nécrotique sur la stabilité d'une plaque. La caractérisation de la paroi

vasculaire, notamment par le volume du noyau nécrotique et l'épaisseur de la chape fibreuse qui le recouvre est donc essentielle pour détecter les plaques vulnérables.

1.3.3 Traitements et interventions

Il existe différents types de traitements médicamenteux pour traiter l'athérosclérose et les maladies qui y sont associées :

- Des thrombotiques peuvent être prescrits afin de détruire les caillots sanguins et de prévenir les ischémies. Les anticoagulants et antiplaquettaires permettent aussi de réduire le risque de formation de caillots sanguins à l'origine des ischémies cardiaques et cérébrales.
- Des bêtabloquants peuvent être prescrits afin de ralentir le rythme cardiaque et de diminuer la pression artérielle.
- Les vasodilatateurs, en élargissent les vaisseaux sanguins, facilitent la circulation du sang et diminuent la pression artérielle.
- Des médicaments agissant sur la production, l'absorption et l'élimination du cholestérol dans l'organisme permettent aussi de diminuer le risque d'accidents cardiovasculaires.

À un stade plus avancé de la maladie, des procédures chirurgicales peuvent être nécessaires :

- **L'angioplastie percutanée** est une technique minimalement invasive qui consiste à redonner à une artère sténosée sa lumière naturelle. Cette opération est réalisée à l'aide d'un cathéter introduit au niveau de l'aîne et guidé par angiographie. Une fois le cathéter introduit, un ballonnet en plastique est déployé à l'endroit de la sténose pour dilater l'artère. L'opération est généralement complétée par le déploiement d'une endoprothèse métallique (« stent ») qui maintient le vaisseau ouvert. Un traitement médicamenteux y est généralement associé pour prévenir la resténose.
- **L'artériectomie** est une procédure semblable à l'angioplastie. Elle consiste, à l'aide d'un cathéter spécifique introduit jusqu'à l'endroit de la sténose, à prélever

l'athérome. Une fois la plaque retirée, un « stent » peut être déployé pour maintenir l'artère ouverte.

- **L'endartériectomie**, réservée aux artères superficielles, consiste à retirer l'endartère (c.-à-d., l'intima et une partie de la media) atteinte d'athérosclérose. La portion d'artère malade est d'abord isolée du reste de la circulation par des clamps, puis incisée. L'intima est alors retirée puis l'artère est suturée.
- **Le pontage** consiste à contourner la partie sténosée en la remplaçant par un tube synthétique, ou par une portion de vaisseau prélevé chez le patient.

1.3.4 Besoin d'outils diagnostiques

Les interventions chirurgicales, nécessaires à un stade avancé de la maladie (sténose sévère, plaque à risque de rupture), ont démontré leur efficacité à réduire le risque d'accidents vasculaires à court terme. Des études multicentriques européennes (ECST) et américaines (NASCET), menées sur des patients symptomatiques ayant une sténose carotidienne supérieure à 70 %, ont notamment montré que l'endartériectomie permettait de réduire de manière significative le risque d'AVC (De Fabritiis *et al.*, 2003). D'autres études plus récentes rapportent des résultats similaires pour l'angioplastie et le pontage (Hannan *et al.*, 2005; Bonati *et al.*, 2015). Cependant, pour les patients asymptomatiques chez qui une sténose supérieure à 50 % a été rapportée, les bénéfices de telles procédures semblent moins significatifs (Benavente *et al.*, 1998).

D'autre part, il faut noter que ces interventions sont très coûteuses et risquées pour le patient. De plus, elles ne font que repousser l'échéance d'un événement vasculaire puisque, en l'absence de traitements médicamenteux appropriés, on peut observer une resténose de l'artère (Lal *et al.*, 2012).

À l'inverse, les traitements préventifs permettent de gérer les facteurs de risque d'accidents vasculaires et de les prévenir. L'importance de ces traitements préventifs a été démontrée dans une étude récente menée aux USA (Ford *et al.*, 2007). Cette étude a montré que le taux de mortalité associée aux MCV a été divisé par deux entre 1980 et 2000 et que 44 % des causes de cette diminution sont associées aux traitements préventifs et à la diminution des facteurs de risque. Ces résultats ont récemment été confirmés par

une étude canadienne qui montre que le taux de mortalité a diminué d'un tiers entre 1994 et 2005 et que 48 % de cette décroissance est attribuée aux traitements préventifs (Wijeyesundera *et al.*, 2010).

L'athérosclérose est cependant une pathologie silencieuse qui se développe dès l'adolescence, et ce de manière parfaitement asymptomatique. Lorsque les premiers symptômes apparaissent, la maladie est déjà à un stade avancé et les risques d'accidents vasculaires sont déjà élevés (Naghavi, 2010). Dans ce contexte il est nécessaire de développer des outils diagnostiques capables de fournir des marqueurs précoces du développement de la maladie pour le dépistage et le suivi des populations à haut risque cardiovasculaire.

1.4 Méthode d'imagerie diagnostique : État de l'art

De nombreux outils d'imagerie ont été développés pour le diagnostic des MCV (Fayad & Fuster, 2001; Sanz & Fayad, 2008; De Roos *et al.*, 2009). On peut retrouver des modalités non intrusives telles que : l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomодensitométrie par rayons X (CT) ou encore l'échographie, et des modalités minimalement invasives telles que : l'échographie intravasculaire (IVUS), la tomographie par cohérence optique (OCT) ou l'angioscopie (Macneill *et al.*, 2003).

1.4.1 Méthodes non intrusives

1.4.1.1 Tomodensitométrie et Angiographie par rayons X

L'angiographie est un examen radiologique des vaisseaux au cours duquel on injecte un agent de contraste afin de rendre le sang opaque aux rayons X. Cette méthode permet de détecter et de quantifier les sténoses avec une grande résolution spatiale (Fayad & Fuster, 2001). Le développement récent de l'angiographie par tomодensitométrie ultrarapide (UFCT) permet la reconstruction 3D de l'arbre artériel et la détection de calcifications (Koelemay *et al.*, 2004). Cependant, l'angiographie ne permet pas d'imager la paroi vasculaire et de déterminer la composition des plaques.

En cardiaque, l'UFCT permet de fournir des images, 2D ou 3D, du cœur avec une très grande résolution spatiale ($\sim 0,35 \times 0,35 \times 0,5 \text{ mm}$). Cette technique permet notamment l'analyse de la morphologie du myocarde, des valves et des coronaires qui alimentent le cœur, à différents instants du cycle cardiaque (Budoff & Shinbane, 2016). La résolution temporelle reste cependant limitée et plusieurs cycles cardiaques sont nécessaires pour évaluer sa dynamique. Elle ne peut cependant pas être considérée en routine clinique du fait de son caractère ionisant.

1.4.1.2 Scintigraphie nucléaire

La scintigraphie nucléaire, par TEP (Tomographie par émission de positron) ou TEMP (Tomographie par émission monophotonique), permet de détecter les photons émis par des radiotraceurs. Préalablement injectés chez le patient, ceux-ci ont la capacité de se lier à des tissus spécifiques (ex., cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, ou macrophages). Elle permet notamment d'évaluer le degré d'inflammation. Cependant, la résolution spatiale reste limitée et plusieurs radiotraceurs spécifiques sont nécessaires pour caractériser l'état d'une plaque (Sanz & Fayad, 2008).

La scintigraphie est aussi utilisée pour évaluer la perfusion du myocarde. Elle permet de mettre en évidence les zones ischémiques ou les zones nécrosées après un infarctus. Elle peut également fournir une information sur le fonctionnement du muscle, le volume du cœur et sa contractilité (Blankstein, 2012). Cette modalité ionisante reste cependant très coûteuse.

1.4.1.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Des études récentes semblent démontrer le fort potentiel de l'IRM pour la caractérisation non invasive de l'athérosclérose carotidienne (Underhill *et al.*, 2010; Kerwin *et al.*, 2013; Van Engelen *et al.*, 2015). Grâce à ses différentes modalités de contraste (pondération T1, pondération T2, densité de proton, temps de vol), l'IRM est capable de distinguer la composition des tissus (lipide, tissus fibreux, calcium, hémorragie intraplaque) au sein de la paroi artérielle avec une bonne résolution spatiale

($\sim 0,5 \times 0,5 \times 2 \text{ mm}$) (Naim *et al.*, 2014). L'utilisation d'agents de contraste comme le gadolinium permet aussi de détecter la présence de macrophages dans la paroi.

Dans un contexte d'insuffisance cardiaque, l'IRM est considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation du volume, de la masse et de la fraction d'éjection (ratio entre le volume sanguin éjecté et le volume total des ventricules). Ces paramètres ont des implications pronostiques importantes pour les maladies cardiaques (Sanz & Fayad, 2008). Elle est aussi capable, grâce aux méthodes de « tagging » de suivre le mouvement du myocarde et ainsi d'évaluer sa contractilité (Reichek, 1999). L'utilisation d'agents de contraste, qui se fixe sur les tissus cicatriciels et/ou nécrosés, permet aussi d'imager les zones ischémiques.

L'inconvénient majeur de l'IRM reste son coût. En outre, sa lenteur d'acquisition, ainsi que l'impossibilité d'imager des patients munis d'une prothèse métallique, ne permet pas d'envisager l'IRM comme modalité de dépistage précoce et de suivi de populations à risque.

1.4.1.4 Échographie non intrusive

Parmi l'ensemble des modalités d'imagerie non intrusives, l'échographie reste la plus utilisée aujourd'hui en clinique pour évaluer les maladies cardiovasculaires. Cette modalité a l'avantage d'avoir un très faible coût de fonctionnement et d'être largement disponible en clinique. Dépendamment du type d'application (vasculaire ou cardiaque), l'échographie non intrusive fournit des images avec une très bonne résolution axiale (de $\sim 150 \mu\text{m}$ à $\sim 500 \mu\text{m}$).

L'échocardiographie transthoracique (ETT) permet une évaluation morphologique et fonctionnelle du myocarde. La fraction d'éjection, ainsi que la dynamique des parois du myocarde mesurées par imagerie Doppler tissulaire (DTI) ou par « speckle tracking », sont les paramètres les plus utilisés en clinique pour évaluer les dysfonctions myocardiques à l'origine de l'insuffisance cardiaque (Nagueh *et al.*, 2016).

L'échographie vasculaire permet quant à elle l'évaluation des artères superficielles comme la carotide. Elle permet notamment de visualiser la morphologie de

la plaque en temps réel (ex. le volume de la plaque, le degré de sténose) et de mesurer l'épaisseur de l'intima-media (IMT) qui est un marqueur reconnu de l'athérosclérose (Lim *et al.*, 2008).

1.4.2 Méthodes endovasculaires

1.4.2.1 Angioscopie

L'angioscopie permet, à l'aide d'une fibre optique, une visualisation directe de l'état de la paroi vasculaire. L'analyse de sa surface luminale et de sa couleur renseigne sur le contenu de la paroi (Macneill *et al.*, 2003). Une coloration jaune indique par exemple la présence de lipide. Cette méthode est risquée, car elle nécessite le déploiement d'un ballon d'occlusion. D'autre part, elle reste qualitative puisqu'elle ne donne qu'une information surfacique. Elle n'est actuellement considérée que dans le domaine de la recherche.

1.4.2.2 Ultrasonographie endovasculaire

L'IVUS constitue dans ce domaine la méthode de référence. Elle permet d'imager la plaque avec une résolution variant de 25 μm à 150 μm . Les tissus calcifiés y apparaissent hyperéchogènes et génèrent un cône d'ombre. Les tissus lipidiques et fibreux apparaissent respectivement hypoéchogènes et moyennement échogènes (Carlier & Tanaka, 2006), mais ils restent difficiles à distinguer des tissus sains. La sensibilité de l'IVUS est cependant relativement limitée, mais de nouvelles techniques basées sur la puissance spectrale du signal rétrodiffusé parviennent à distinguer les tissus tels que le thrombus, la fibrose et les tissus calcifiés (König & Klauss, 2007).

1.4.2.3 Tomographie par cohérence optique (OCT)

Avec une résolution spatiale de l'ordre de la dizaine de microns, l'OCT est la modalité intravasculaire par excellence (Macneill *et al.*, 2003). Elle permet notamment, par la mesure de l'intensité de la lumière rétrodiffusée, de détecter les fines chapes fibreuses ($\sim 60 \mu m$) caractéristiques des plaques vulnérables, ainsi que les infiltrations de macrophages. Les inconvénients principaux de cette technique sont sa faible profondeur

de pénétration (~ 2 mm) et la nécessité d'injecter une solution saline pendant l'acquisition pour éviter l'absorption de la lumière par le sang.

1.4.2.4 Spectroscopie infrarouge (NIR) & Raman

La spectroscopie, infrarouge ou Raman, fait l'analyse en longueur d'onde du signal rétrodiffusé afin de déterminer la composition des tissus (Macneill *et al.*, 2003; Suter *et al.*, 2011). Le spectre Raman est le résultat de la diffusion par le tissu, d'une lumière monochromatique générée à l'aide d'un laser. L'information délivrée par le spectre permet d'évaluer la composition en tissus fibreux, en lipide et en calcium de la plaque. La spectroscopie NIR se base sur les propriétés d'absorption de la lumière infrarouge par les différents tissus biologiques. Comme l'OCT, ces deux méthodes sont limitées par leurs profondeurs de pénétration et leurs interférences avec le sang. Finalement, contrairement à l'OCT ou à l'IVUS, ces méthodes ne fournissent qu'une information 1D sans aucune résolution en profondeur.

1.4.2.5 Photoacoustique

Comme la spectroscopie infrarouge, l'imagerie photoacoustique utilise les propriétés d'absorption de la lumière par les tissus biologiques. Après une excitation laser de courte durée, des ondes acoustiques, résultant de l'expansion thermique du tissu, sont générées et captées par le transducteur piézoélectrique (Karpouk *et al.*, 2010; Abran *et al.*, 2014). Grâce à la détection ultrasonore, l'imagerie photoacoustique fournit des images de grande résolution spatiale et de haut contraste (Zhang *et al.*, 2007). Cette technique novatrice, qui reste limitée par sa profondeur de pénétration, n'en est cependant qu'au stade expérimental.

1.4.2.6 IRM endovasculaire (IVMRI)

La résonance magnétique peut aussi être appliquée en intravasculaire. Une antenne radiofréquence montée sur cathéter est introduite dans l'artère et permet d'imager la paroi vasculaire avec une résolution 5 fois supérieure à l'IRM conventionnelle ($\sim 80 \mu m \times 80 \mu m \times 2 mm$) (Rogers *et al.*, 2000; Larose *et al.*, 2005;

Qian & Bottomley, 2012). Comme l'IRM conventionnelle, cette modalité de haut contraste permet de distinguer les différentes composantes d'une plaque.

1.4.3 Rôle de l'élastographie dans le diagnostic des MCV

L'élastographie est une technique d'imagerie récente, inspirée de la palpation, qui permet de visualiser les différences de propriétés mécaniques entre des tissus normaux et pathologiques (Sarvazyan *et al.*, 1995; Parker *et al.*, 2010; Doyley, 2012). Initialement développée dans les années 1990 (Ophir *et al.*, 1991) dans le but d'augmenter la sensibilité de l'échographie, son succès a depuis inspiré d'autres modalités telles que l'IRM (Mariappan *et al.*, 2010) et l'OCT (Chan *et al.*, 2004; Khalil *et al.*, 2005). Le contraste élevé qu'offre l'élastographie comparativement aux méthodes d'imagerie conventionnelle en fait une modalité à haut potentiel diagnostique (cf. Figure 1-5).

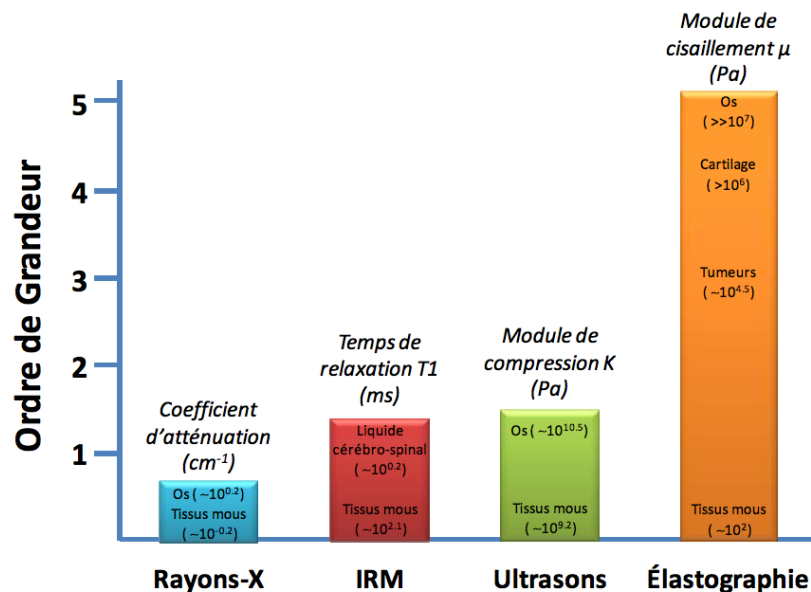


Figure 1-5 — Étendue du contraste des principales modalités d'imagerie médicale. Le module de cisaillement mesuré par élastographie offre une large gamme de valeurs ce qui en fait une modalité de choix. Extrait de (Schmitt, 2011). Adaptée de (Mariappan *et al.*, 2010).

Comme nous allons le voir au Chapitre 3, l'élastographie quasi-statique repose sur la mesure des déplacements et/ou des déformations, induits dans un tissu biologique, suite à une sollicitation mécanique externe. La connaissance de cette sollicitation, associée à la mesure des déplacements et/ou des déformations permet par la suite de retrouver les propriétés mécaniques du tissu via l'établissement et la résolution d'un problème inverse.

1.4.3.1 L'Élastographie dans le domaine vasculaire

La rupture d'une plaque d'athérosclérose, à l'origine de la plupart des MCV, est un évènement soudain qui dépend de la morphologie et des propriétés biomécaniques de la paroi vasculaire (Finet *et al.*, 2004; Finet *et al.*, 2007; Le Floc'h, 2009). Il a notamment été démontré que l'endroit de la rupture est fortement corrélé aux pics de contraintes dans la chape fibreuse recouvrant le noyau nécrotique. La répartition des contraintes à l'intérieur de la paroi vasculaire dépend principalement de : la morphologie de la plaque (c.-à-d. de l'épaisseur de la chape fibreuse et de la taille du cœur lipidique), des propriétés mécaniques des tissus qui la constituent (c.-à-d. lipide, fibre et calcium) et de la pression artérielle (Finet *et al.*, 2007).

L'évaluation de la répartition des propriétés mécaniques à l'intérieur de la paroi vasculaire revêt un intérêt tout particulier puisqu'elle permet en théorie de distinguer les différents tissus qui la composent. En effet, selon (Beattie *et al.*, 1998) l'ordre de grandeur du module d'élasticité (module de Young) varie de la dizaine de kilopascals (kPa) pour les tissus lipidiques à plusieurs centaines de kilopascals pour les tissus fibreux et jusqu'à 10 mégapascals pour les tissus calcifiés. De plus, la connaissance de la répartition du module de Young au sein de la plaque ainsi que des contraintes physiologiques qui lui sont appliquées (c.-à-d. la pression sanguine) permet, grâce à la loi de Hooke (cf. Chapitre 3), d'évaluer la répartition des contraintes et donc de déterminer la vulnérabilité d'une plaque.

Plusieurs études en imagerie ultrasonore intravasculaire (De Korte & Van Der Steen, 2002; Schaar *et al.*, 2003; Maurice *et al.*, 2007) et non invasive (Ribbers *et al.*, 2007; Schmitt *et al.*, 2007; Maurice *et al.*, 2008) ont démontré la capacité de

l'élastographie à mesurer les déformations induites par la pression physiologique dans la paroi vasculaire et ainsi de mettre en évidence les hétérogénéités mécaniques des tissus qui la composent. L'évaluation du module d'élasticité à partir de ces déformations nécessite cependant, comme nous allons le voir au Chapitre 3, la résolution d'un problème inverse telle que proposé par Baldewsing *et coll.* (Baldewsing *et al.*, 2008) et plus récemment par Le Floch *et coll.* (Le Floch *et al.*, 2009) pour permettre une évaluation quantitative.

1.4.3.2 Élastographie dans le domaine cardiaque

L'insuffisance cardiaque peut être causée par une diminution de la capacité du cœur à éjecter le sang (dysfonction systolique) et/ou à être rempli de sang (dysfonction diastolique) (Nagueh *et al.*, 2009). La dysfonction diastolique se caractérise par un durcissement anormal de la paroi des ventricules et un remplissage anormal de ces derniers. L'évaluation de la contractilité des ventricules est donc d'une importance capitale dans un contexte de diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque. Cette évaluation est d'autant plus importante que la fraction d'éjection, évaluée en échocardiographie transthoracique (ETT) conventionnelle, et caractérisant la capacité de pompage du cœur est souvent préservée (Udelson, 2011). Le terme d'« élastographie cardiaque » employé ici est un abus de langage. En effet, dans le contexte cardiaque, on se contente souvent d'évaluer la dynamique des mouvements tissulaires (déplacements, vitesses et déformations) et non l'élasticité des tissus.

Compte tenu de son caractère non invasif et de sa grande disponibilité en clinique, l'ETT est la modalité d'imagerie la plus utilisée pour évaluer l'insuffisance cardiaque (Nagueh *et al.*, 2016). Cependant elle souffre de plusieurs limitations. Malgré leur grande résolution temporelle (~200 à 500 images/s), les méthodes Doppler tissulaires utilisées en échocardiographie conventionnelle pour mesurer les vitesses et les déformations du myocarde ne fournissent qu'une information partielle. En effet, celle-ci est limitée à l'étude des mouvements radiaux (c.-à-d. dans la direction du faisceau ultrasonore). Des méthodes de suivi des tissus myocardiques, dans les séquences d'imagerie mode B conventionnelle (« speckle tracking »), permettent une analyse multidirectionnelle et plus

globale de la déformation cardiaque. Cependant, ces méthodes sont encore limitées par la résolution spatiale et temporelle de l'échocardiographie conventionnelle (10 à 100 images/cycle) et semblent démontrer une grande variabilité (75 % à 100 % (Cheung, 2012)).

1.5 Résumé du chapitre

L'athérosclérose est une pathologie complexe qui altère la physiologie, la morphologie ainsi que la biomécanique du cœur et des vaisseaux. C'est une pathologie silencieuse qui débute dès l'adolescence. Elle se développe généralement de manière asymptomatique jusqu'au premier événement cardiovasculaire. Malgré la diversité des outils d'imagerie actuellement disponibles en clinique, le diagnostic précoce des MCV, nécessaire à l'établissement d'une stratégie thérapeutique adaptée, reste encore un défi.

Parmi l'ensemble des modalités présentées, l'IRM constitue la technique de référence. Cette technique aux multiples modalités de contraste a un grand potentiel diagnostique, aussi bien pour les maladies cardiaques que pour les maladies vasculaires périphériques. Elle ne peut cependant pas être considérée en routine clinique pour le suivi diagnostique de grandes populations du fait de son coût élevé de fonctionnement et de sa lenteur d'acquisition. Bien qu'elles aient un potentiel diagnostique intéressant, les modalités ionisantes telles que la scintigraphie ou le CT, ainsi que les modalités intrusives telles que l'IVUS ou l'OCT sont elles aussi à proscrire.

Dans un contexte diagnostique précoce des MCV, l'échographie non invasive est une modalité de choix du fait de sa grande disponibilité en clinique et de son faible coût. Bien qu'elle n'ait pas la sensibilité de l'IRM en termes de caractérisation tissulaire, elle offre des avantages indéniables. C'est, à ce jour, la seule modalité non invasive et non ionisante permettant une évaluation en temps réel des tissus biologiques. Le développement de l'élastographie ultrasonore, une modalité de contraste élevé, lui donne de plus un fort potentiel diagnostique.

L'imagerie ultrasonore conventionnelle possède encore certaines limites, en termes de résolution spatiale et temporelle. Celles-ci peuvent s'avérer déterminantes pour

l'évaluation des mouvements et des déformations tissulaires en élastographie. Les avancées récentes réalisées dans le domaine de l'imagerie synthétique et ultrarapide permettent cependant de dépasser ces limitations et offrent de nouvelles perspectives (Jensen *et al.*, 2006; Tanter & Fink, 2014).

Dans la suite de ce manuscrit (cf. Chapitre 2), nous introduisons les principes fondamentaux de l'imagerie ultrasonore biomédicale, ainsi que ses performances et limitations en termes de résolution. Dans un deuxième temps, nous présentons une revue exhaustive des méthodes d'imagerie synthétique utilisées dans cette thèse pour surmonter les limites de l'imagerie conventionnelle. Leurs performances théoriques en termes de résolution spatiale et temporelle sont aussi décrites et comparées à celles de l'imagerie conventionnelle.

Pour terminer cette introduction, on présente au Chapitre 3, les principes physiques de l'élastographie quasi-statique ultrasonore, les méthodes d'estimation de mouvements et de déformations, ainsi que les méthodes d'inversions nécessaires à la reconstruction des propriétés mécaniques des tissus biologiques.

Le Chapitre 4 présente finalement le rationnel et les objectifs de chacun des projets de recherche intitulés : « Élastographie vasculaire » et « Élastographie cardiaque » ainsi que les démarches scientifiques associées.

Chapitre 2 Imagerie ultrasonore : de l'imagerie conventionnelle à l'imagerie ultrarapide

Avant propos

Depuis son introduction dans le domaine médical dans les années 1950, l'imagerie ultrasonore est devenue la modalité d'imagerie la plus répandue en clinique. Comparativement aux autres modalités, l'échographie possède de nombreux avantages. Elle ne nécessite aucune préparation du patient et est parfaitement non invasive. Grâce à sa vitesse d'acquisition élevée (plus de 50 images par seconde en imagerie conventionnelle), c'est l'une des seules modalités d'imagerie permettant d'offrir aux cliniciens une visualisation, en temps réel, de la dynamique des organes.

L'échographie présente cependant certaines limitations:

- Elle reste une modalité de faible contraste entachée de « speckle ». Ces interférences ultrasonores rendent souvent difficile l'identification de structures tissulaires qui apparaissent parfaitement contrastées en IRM ou en CT.
- Du fait de sa faible profondeur de pénétration, l'échographie se limite à l'analyse d'organes superficiels (ex. le coeur, le foie, les reins), ou accessibles par les voies naturelles (ex. la prostate, grâce aux sondes transrectales ou le cœur par échographie transoesophagienne).

Malgré cela, et grâce à son faible coût et à sa portabilité, l'imagerie ultrasonore s'est largement démocratisée. Elle a pu bénéficier, ces dernières années, de nombreux développements technologiques. Là où il y a 30 ans, l'essentiel du traitement était fait de manière analogique, les architectures actuelles permettent d'accéder directement aux signaux bruts et de piloter la chaîne d'acquisitions de manière digitale. Les échographes se composent aujourd'hui d'une architecture analogique qui contrôle l'émission et la

réception des signaux ultrasonores, couplée à un ordinateur et à des cartes d'acquisition qui assurent la numérisation des signaux et leur traitement. Au cours des dernières décennies, de nouvelles méthodes d'imagerie qui exploitent les ressources de ces nouveaux échographes se sont développées. Ces méthodes d'imagerie synthétique permettent aujourd'hui de générer des images de haute résolution, spatiale et temporelle, et donnent une nouvelle jeunesse à l'échographie (Jensen *et al.*, 2006; Tanter & Fink, 2014).

Dans ce chapitre, on rappelle les principes fondamentaux de l'acoustique linéaire utilisée en imagerie ultrasonore. Nous décrivons ensuite les principes de formation d'images par un réseau d'éléments piézoélectriques. Nous utilisons ensuite les principes d'optique de Fourier pour décrire le processus de formation d'image et ses performances en termes de résolution. Pour finir, nous abordons les concepts d'imagerie synthétique, à l'origine de récents développements en imagerie ultrarapide, et leurs performances par rapport à l'imagerie conventionnelle.

2.1 Principe physique

L'imagerie ultrasonore exploite les équations de l'acoustique pour générer des images du milieu de propagation. Ces équations sont essentiellement non linéaires et, de ce fait, difficilement résolubles. On se base donc sur des approximations pour modéliser les phénomènes physiques qui entrent en jeu.

2.1.1 Équation de propagation ultrasonore

Si l'on suppose un milieu parfaitement élastique auquel on applique une excitation mécanique de faible puissance par rapport à la pression ambiante (ce qui est le cas généralement en échographie clinique), la propagation est considérée comme un processus linéaire. La pression mécanique appliquée se propage de proche en proche dans la direction de l'excitation selon l'équation d'onde :

$$\nabla^2 p = \rho \kappa \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} \quad (2.1)$$

Ici p est la pression, ρ la densité du milieu de propagation, et κ est sa compressibilité. L'onde de pression $p(\vec{r}, t)$, solution de l'équation d'onde (2.1), se propage avec une célérité $c = \sqrt{1/\rho\kappa}$ dans le milieu ($c \approx 1540 \text{ m/s}$ dans les tissus biologiques). L'onde plane, est un exemple de solution analytique de l'équation d'onde, couramment utilisée en acoustique. Elle prend la forme suivante :

$$p(\vec{r}, t) = P_0 e^{j(\vec{k} \cdot \vec{r} - \omega t)} \quad (2.2)$$

où P_0 est l'amplitude, $\omega = 2\pi f$ la fréquence angulaire et $\vec{k} = k_0 \cdot \vec{e}$ le vecteur d'onde. Ici $k_0 = \omega/c = 2\pi/\lambda$ est le nombre d'onde, λ la longueur d'onde et \vec{e} un vecteur unitaire qui définit la direction de propagation de l'onde.

2.1.2 Interaction avec les tissus

L'imagerie ultrasonore exploite les propriétés de propagation (réflexion spéculaire et diffusion) d'une onde ultrasonore dans un milieu pour former une image.

2.1.2.1 Réflexion

La réflexion d'une onde ultrasonore incidente par un milieu biologique provient des inhomogénéités d'impédance acoustique du milieu de propagation. L'impédance acoustique est définie par :

$$Z = \rho c \quad (2.3)$$

Lorsqu'une onde incidente se propageant dans un milieu d'impédance acoustique Z_1 rencontre une interface spéculaire (c.-à-d. une interface dont la dimension est supérieure à la longueur d'onde $\lambda = c/f$) qui la sépare d'un milieu d'impédance Z_2 , la quantité d'énergie réfléchie et transmise est régie par les coefficients de réflexion R et de transmission T :

$$R = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2 \text{ et } T = 1 - R \quad (2.4)$$

Les tissus biologiques sont essentiellement constitués d'eau. Le contraste d'impédance acoustique est généralement très faible et la plus grande partie de l'énergie est transmise.

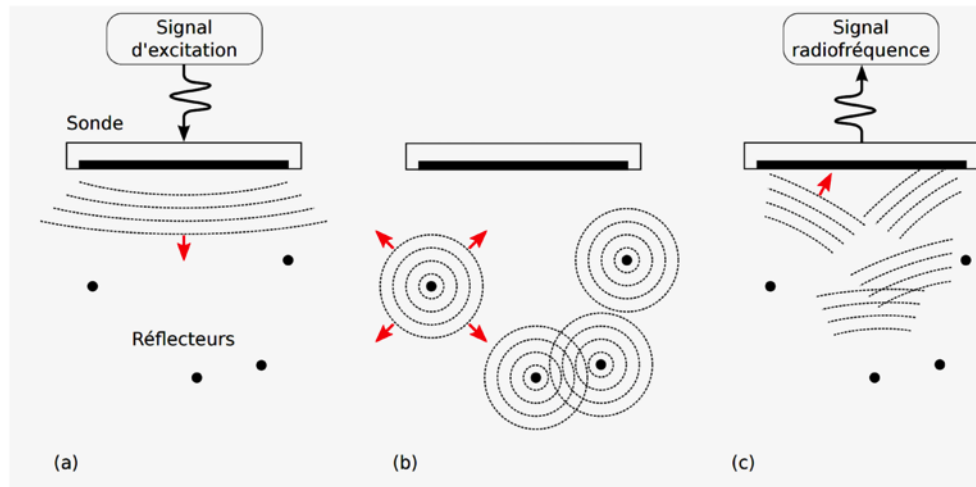


Figure 2-1 – Principe d'imagerie ultrasonore : Un signal d'excitation électrique est transmis à la sonde (a). Celui-ci est converti en pression acoustique par les éléments piézoélectriques. La pression acoustique se propage de proche en proche dans le milieu selon l'équation d'onde (2.1) et interagit avec les inhomogénéités d'impédance acoustique (b). Au contact de l'onde incidente, ces réflecteurs (ponctuels et/ou spéculaires) rétrodiffusent l'onde acoustique. Les réflecteurs ponctuels génèrent des ondes sphériques qui se propagent dans toutes les directions de l'espace sous la forme d'une fonction de Green (2.5). Les échos rétrodiffusés sont captés par la sonde puis convertis en signal radiofréquence (c). Extrait de (Zahnd, 2012).

2.1.2.2 Diffusion

Lorsqu'une onde ultrasonore transmise interagit avec une structure dont la dimension est inférieure à la longueur d'onde, on parle de diffusion. La structure en question se comporte comme une nouvelle source ponctuelle et réémet une onde acoustique sphérique qui se propage dans tout le milieu sous la forme d'une fonction de Green :

$$g(\vec{r}, t) = \frac{e^{j\vec{k} \cdot \vec{r}}}{r} \quad (2.5)$$

où r est la distance relative à la source. Ce phénomène décrit à la Figure 2-1 est à l'origine de la texture granulaire des images ultrasonores que l'on appelle communément le « speckle » (cf. Figure 2-2).

2.2 Principe d'imagerie ultrasonore

Un appareil échographique utilise une sonde constituée d'un réseau d'éléments piézoélectriques pour générer des ondes ultrasonores (cf. Figure 2-1). Les éléments piézoélectriques convertissent le signal électrique en pression mécanique. L'onde de pression se propage dans le milieu, créant ainsi des sources secondaires qui vont réémettre vers la sonde. Ces échos sont alors captés par ces mêmes éléments, convertis en signaux électriques radiofréquences (RF) et post-traités (cf. section 2.2.1) pour former une image (cf. Figure 2-2). Ce processus de formation d'image est appelé formation de voies ou « beamforming ». Il est décrit à la section 2.2.2.

2.2.1 Représentation du signal ultrasonore

Les échos ultrasonores captés par les éléments piézoélectriques et convertis en signaux RF peuvent prendre différentes formes dépendamment des applications (cf. Tableau 2-1) :

- Le signal radiofréquence RF est considéré comme la donnée brute sortie du « beamformer ». Elle est généralement invisible par l'opérateur, mais peut être utilisée pour du post traitement de haut niveau tel que le « speckle tracking » (cf. Chapitre 3).
- Le signal analytique est obtenu, à partir du signal RF en retirant ses composantes de fréquences négatives. Cette opération est réalisée en utilisant la transformée de Hilbert (2.6).

$$RF_{an}(t) = \mathcal{H}\{RF(t)\} \quad (2.6)$$

Le signal RF étant réel, son spectre est dit à symétrie Hermitienne. Les composantes de fréquence négative peuvent donc être retirées sans perte d'information (cf.

Tableau 2-1). Le signal temporel résultant est un signal complexe dont les parties réelle et imaginaire oscillent à la même fréquence que le signal RF original.

- L'enveloppe complexe (communément appelé IQ pour «In phase Quadrature signal») est obtenue par démodulation du signal analytique par rapport à sa fréquence centrale f_c (2.7).

$$IQ(t) = RF_{an}(t)e^{-j2\pi f_c t} \quad (2.7)$$

Les signaux ultrasonores sont des signaux à bande limitée. Ils occupent une largeur spectrale inférieure à 2 fois la fréquence centrale (cf. Tableau 2-1). La représentation IQ permet de diminuer l'échantillonnage, par un facteur 2 ou plus, dépendamment de l'occupation spectrale du signal RF, sans perte d'information. La représentation IQ du signal ultrasonore permet notamment l'évaluation de la vitesse Doppler (cf. Chapitre 3).

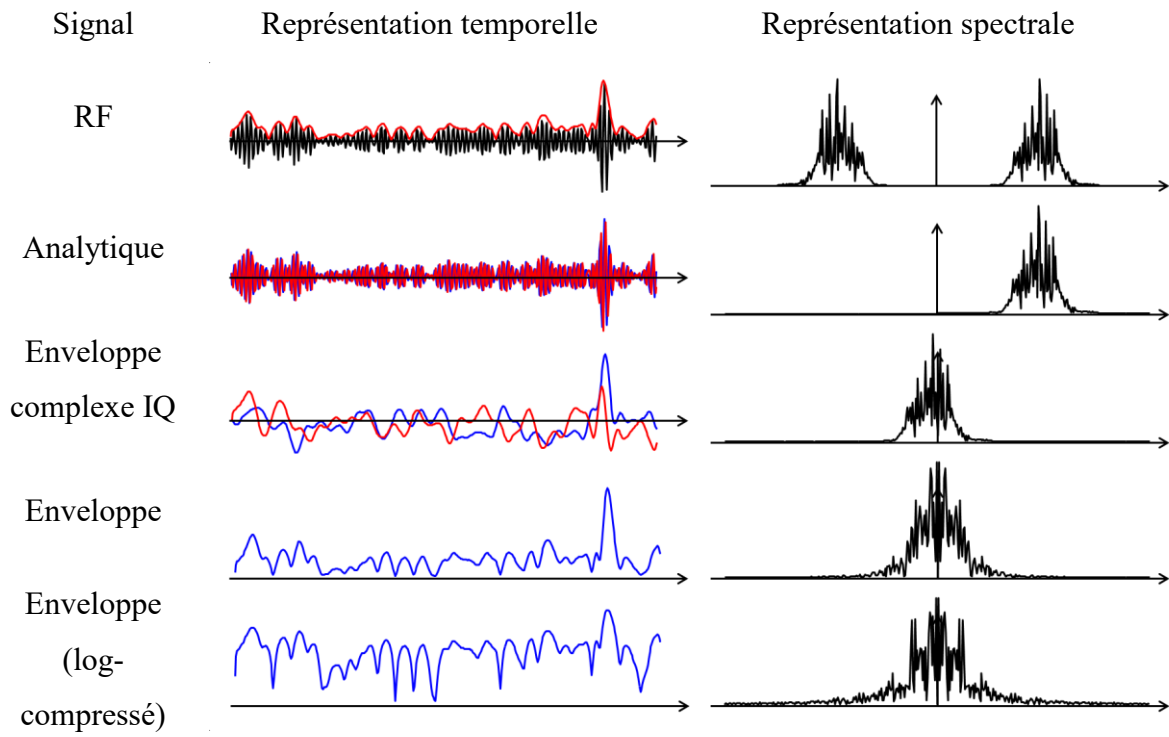
- Le signal enveloppe, utilisé en échographie pour l'affichage, peut être déduit du signal analytique ou de l'enveloppe complexe.

$$Env(t) = |RF_{an}(t)| \approx |IQ(t)| \quad (2.8)$$

Il est généralement log-compressé pour contrer les effets de la grande dynamique des signaux RF.

- L'image mode B (ou mode brillance), couramment utilisée en clinique, est le résultat de la concaténation de multiples lignes enveloppes log-compressées adjacentes (cf. Figure 2-2).

Table 2-1 – Représentation temporelle et spectrale d'un signal ultrasonore.



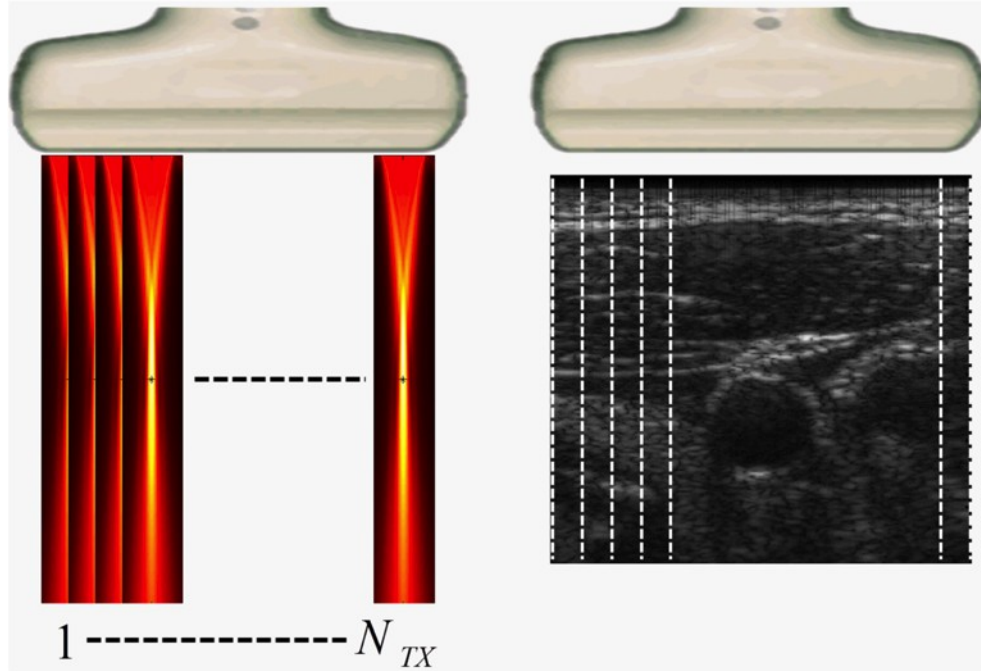


Figure 2-2 – Principe d’imagerie ultrasonore conventionnelle. Une loi de retard spécifique est appliquée sur un nombre limité d’éléments (sous-ouverture) pour focaliser l’énergie le long d’une ligne. L’onde générée interagit avec le milieu de propagation le long de cette ligne. Les échos secondaires sont retransmis vers la sonde. Les échos reçus par les éléments de la sous-ouverture sont retardés et combinés pour former une ligne RF. L’enveloppe de ce signal RF est ensuite log compressé pour former une ligne de l’image mode B. Ce processus est répété de manière séquentielle en décalant la sous-ouverture pour former une image complète.

2.2.2 Formation d’images ou « beamforming »

Le processus d’émission/réception d’un seul écho ultrasonore par un élément piézoélectrique permet de déterminer la position en profondeur d du réflecteur. Celle-ci est décrite par le temps d’aller-retour T de l’onde entre la source et le réflecteur :

$$d = \frac{cT}{2} \quad (2.9)$$

La localisation dans la direction transverse («cross-range») nécessite la combinaison de plusieurs éléments. C’est le principe de focalisation (cf. Figure 2-3).

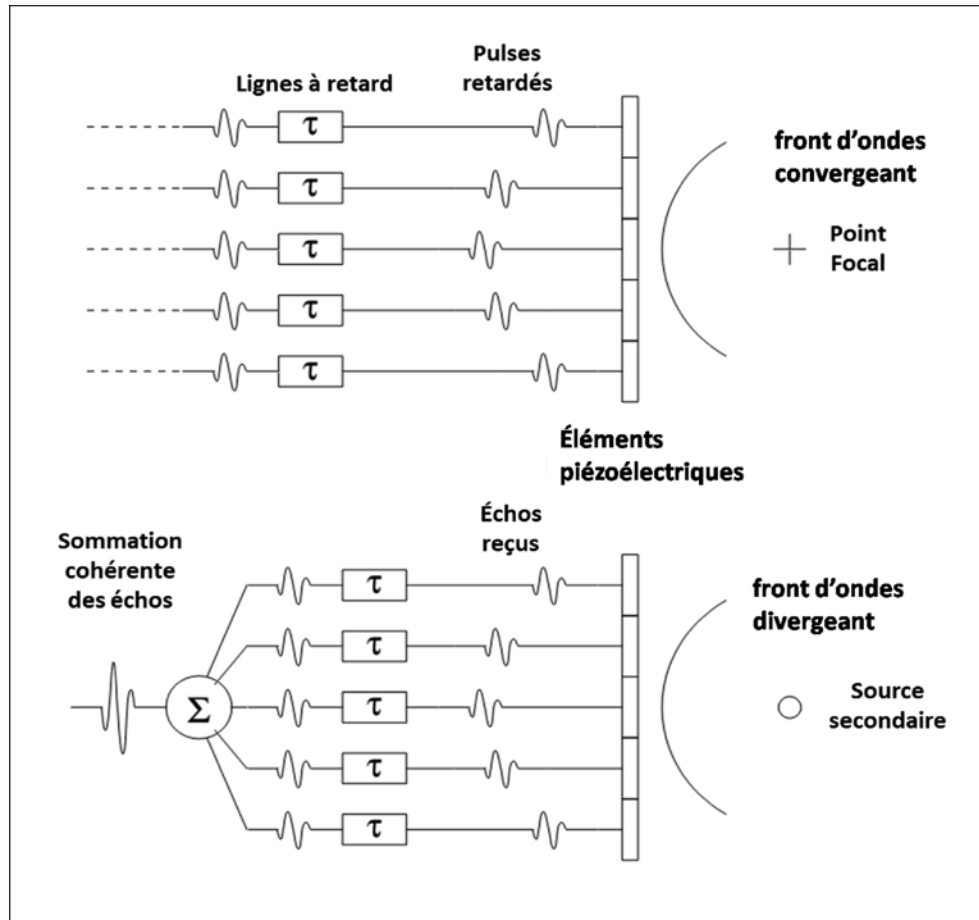


Figure 2-3 – Principe de focalisation électronique par un réseau d'éléments piézoélectriques.

2.2.2.1 Principe de focalisation par un réseau linéaire

Les systèmes d'échographie conventionnelle utilisent des lignes à retard, en transmission pour créer un front d'onde convergeant vers le point focal, et en réception pour localiser la source secondaire (cf. Figure 2-3). L'énergie transmise est alors maximum au point focal. En réception, une loi de retard similaire est appliquée pour remettre en phase les échos issus de la source secondaire avant de faire la sommation cohérente des signaux. Cette loi de retard s'exprime :

$$\tau_{TX} = \tau_{RX} = \sqrt{z_f^2 + (x_f - x_i)^2} / c \quad (2.10)$$

Ici τ_{TX} et τ_{RX} sont les lois de retard à appliquer, respectivement en émission et en réception pour focaliser l'énergie au point focal (x_f, z_f) et x_i est la position relative de l'élément piézoélectrique. Le beamforming permet ainsi de localiser l'information dans la direction perpendiculaire à la propagation.

2.2.2.2 Imagerie conventionnelle et résolution

La résolution spatiale en imagerie ultrasonore est déterminée en axiale par la durée du pulse transmit T_{pulse} :

$$dz = \frac{cT_{pulse}}{2} \quad (2.11)$$

Si la distance, en profondeur, entre deux réflecteurs est inférieure à dz les échos rétrodiffusés seront confondus et indiscernables.

La résolution latérale est déterminée par la largeur du faisceau ultrasonore en transmission et en réception. La largeur du faisceau ultrasonore dépend de la taille de l'ouverture (c.-à-d. le nombre d'éléments actifs de la sonde) et de la fréquence d'excitation de la sonde. Le profil du faisceau ultrasonore (la réponse impulsionnelle latérale) peut être décrit en utilisant les principes d'optique de Fourier (Goodman, 2005). C'est l'objet de la section 2.2.3.

En imagerie ultrasonore conventionnelle, la résolution temporelle dépend du nombre de transmissions N_{TX} nécessaires pour couvrir l'ensemble du champ de vue (cf. Figure 2-2) et de la profondeur d'acquisition d . La cadence d'images (ou « frame-rate ») est déterminée par la relation suivante :

$$FR = \frac{c}{2dN_{TX}} \quad (2.12)$$

2.2.3 Imagerie ultrasonore et optique de Fourier

2.2.3.1 Principe de Huygens-Fresnel

Comme discuté précédemment, la propagation d'une onde ultrasonore est régie par l'équation d'onde (2.1). La linéarité d'un tel processus nous permet d'appliquer le principe de superposition. Le principe de Huygens-Fresnel permet de décrire n'importe quel front d'onde comme la superposition d'ondes sphériques, issues de sources ponctuelles en expansion. Chacune de ces ondes peut être décrite par une fonction de Green (2.5). Cette décomposition permet la dérivation de l'approximation de Fraunhofer. Bien connue en optique, cette approximation permet de décrire le champ de pressions comme la transformée de Fourier 2-D de la fonction d'ouverture.

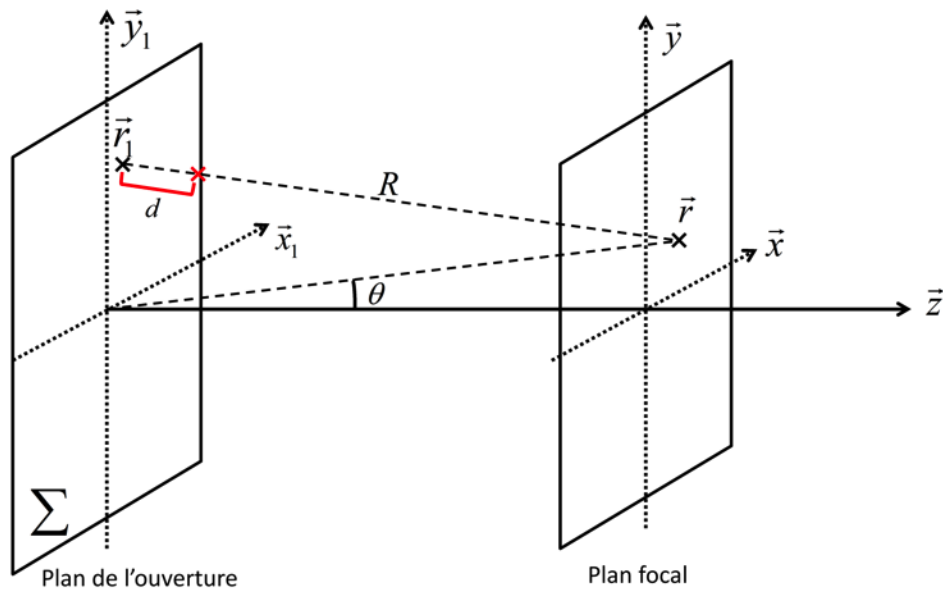


Figure 2-4 – Système de coordonnées utilisé pour dériver l'approximation de Fraunhofer.

2.2.3.2 Approximation de Fraunhofer

En acoustique linéaire, le champ de pressions généré par une ouverture donnée peut être décrit par la formule de diffraction de Rayleigh-Sommerfeld (Goodman, 2005).

$$p(\vec{r}, \omega) = \frac{1}{j\lambda} \iint_{\Sigma} p_0(\vec{r}_1, \omega) \frac{e^{j\frac{2\pi}{\lambda}R}}{R} dx_1 dy_1 \quad (2.14)$$

Cette équation décrit le champ de pressions $p(\vec{r}, \omega)$, en un point donné du milieu \vec{r} , résultant de la contribution d'une infinité de sources ponctuelles $p_0(\vec{r}_1, \omega)$ placées sur une surface Σ décrivant l'ouverture. Ici R est la distance de la source $\vec{r}_1 = (x_1, y_1, 0)$ au point d'observation \vec{r} (cf. Figure 2-4). Pour des points situés en champ lointain ($|\vec{r}| \gg \sqrt{\Sigma}$), on peut supposer $R \approx |\vec{r}|$ pour l'effet sur l'amplitude. Concernant le terme de phase, l'approximation suivante peut être utilisée :

$$R = r \sqrt{1 - 2 \frac{x_1 x + y_1 y}{r^2} + \frac{(x_1^2 + y_1^2)}{r^2}} \approx r \left[1 - \frac{x_1 x + y_1 y}{r^2} + \frac{1}{2} \frac{(x_1^2 + y_1^2)}{r^2} \right],$$

afin de réécrire la formule de diffraction :

$$p(\vec{r}, \omega) = \frac{e^{j\frac{2\pi}{\lambda}r}}{j\lambda r} \iint_{\Sigma} p_0(\vec{r}_1, \omega) e^{j\frac{\pi}{\lambda r}(x_1^2 + y_1^2)} \exp \left[-j \frac{2\pi}{\lambda r} (x_1 x + y_1 y) \right] dx_1 dy_1$$

En champ lointain on a :

$$e^{j\frac{\pi}{\lambda r}(x_1^2 + y_1^2)} \approx 1$$

Dans ce cas le champ de pressions acoustique $p(\vec{r}, \omega)$ s'approxime par :

$$p(\vec{r}, \omega) \approx \frac{e^{j\frac{2\pi}{\lambda}r}}{j\lambda r} \iint_{\Sigma} p_0(\vec{r}_1, \omega) \exp \left[-j \frac{2\pi}{\lambda r} (x_1 x + y_1 y) \right] dx_1 dy_1 \quad (2.15)$$

Si l'on met de côté le terme de phase en dehors de l'intégrale, le champ de pressions $p(\vec{r}, \omega)$ s'exprime comme la transformée de Fourier 2D du champ de pressions $p_0(\vec{r}_1, \omega)$ évalué aux fréquences spatiales $f_x = \frac{x}{\lambda r}$ et $f_y = \frac{y}{\lambda r}$. C'est l'approximation de Fraunhofer.

Pour un élément piézoélectrique carré de largeur $2b \approx \lambda$, l'approximation de Fraunhofer devient valide pour $r \gg \pi\lambda$ ($\approx 1 \text{ mm}$ pour un piézoélectrique de fréquence centrale 5 MHz). Son champ de pressions peut être déduit en évaluant (2.15). Il s'écrit :

$$p(\vec{r}, \omega) = \frac{e^{j\frac{2\pi}{\lambda}r}}{j\lambda r} \frac{\sin\left(\pi \frac{2b}{\lambda} \frac{x}{r}\right)}{\pi \frac{2b}{\lambda} \frac{x}{r}} \frac{\sin\left(\pi \frac{2b}{\lambda} \frac{y}{r}\right)}{\pi \frac{2b}{\lambda} \frac{y}{r}} \quad (2.16)$$

Dans le contexte de l'imagerie 2D (c.à.d pour une sonde linéaire), l'équation (2.16) est réduite à :

$$p(\vec{r}, \omega) = \frac{e^{j\frac{2\pi}{\lambda}r}}{j\lambda r} \frac{\sin\left(\pi \frac{2b}{\lambda} \sin\theta\right)}{\pi \frac{2b}{\lambda} \sin\theta} \quad (2.17)$$

où θ décrit l'angle entre l'axe de propagation ultrasonore \vec{z} et le vecteur position \vec{r} (cf. Figure 2-4).

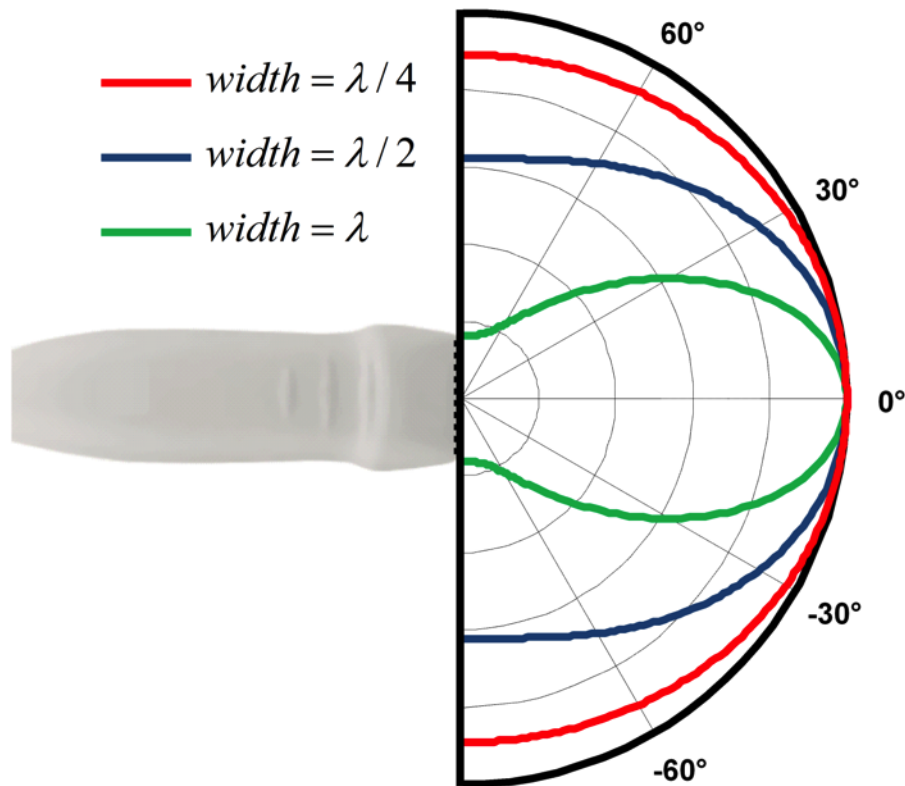


Figure 2-5 – Champ de pressions, en champ lointain, généré par un mono élément de largeur (« width ») $\lambda/4$, $\lambda/2$ et λ .

Le champ de pressions d'un élément constitutif d'une barrette ultrasonore contrôle la directivité de la sonde (c.-à-d. sa capacité à capter des échos en dehors de l'axe ultrasonore). Plus l'élément est petit et moins il est directif. Il pourra capter des échos loin de l'axe ultrasonore (θ grand). À l'inverse, plus l'élément est grand et plus il est directif (cf. Figure 2-5).

2.2.3.3 Approximation de Fraunhofer pour un transducteur focalisé

Dans le cas d'une ouverture focalisée, le terme de phase doit être corrigé par la distance $d = \sqrt{z^2 + x_1^2 + y_1^2} - z \approx r \left[1 + \frac{x_1^2 + y_1^2}{2r^2} - \frac{x^2 + y^2}{2r^2} \right] - z$, pour générer un front d'onde convergeant à la profondeur z (cf. Figure 2-4). La formule de diffraction (2.14) s'exprime alors :

$$p(\vec{r}, \omega) = \frac{1}{j\lambda} \iint_{\Sigma} p_0(\vec{r}_1, \omega) \frac{e^{j\frac{2\pi}{\lambda}(R-d)}}{R} dx_1 dy_1 \quad (2.18)$$

Le terme de phase corrigé peut être approximé par :

$$R - d \approx r \left[-\frac{x_1 x}{r^2} - \frac{y_1 y}{r^2} + \frac{x^2 + y^2}{2r^2} \right] + z$$

L'approximation de Fraunhofer pour une ouverture focalisée s'écrit alors :

$$p(\vec{r}, \omega) = \frac{e^{j\frac{2\pi}{\lambda}z} e^{j\frac{\pi}{\lambda r}(x^2 + y^2)}}{j\lambda r} \iint_{\Sigma} p_0(\vec{r}_1, \omega) \exp \left[-\frac{j2\pi}{\lambda r} (x_1 x + y_1 y) \right] dx_1 dy_1 \quad (2.19)$$

L'approximation de Fraunhofer reliant la fonction d'ouverture $p_0(\vec{r}_1, \omega)$ au champ de pressions $p(\vec{r}, \omega)$ est alors valide au plan focal.

2.2.3.4 Approximation de Fraunhofer et faisceau orienté

Dans le cas d'un faisceau orienté (« steering »), avec un angle θ_{steer} par rapport à l'axe de propagation z , et dans le plan (\vec{x}, \vec{z}) , le terme de phase doit être corrigé par la loi linéaire $x_1 \sin \theta_{steer}$.

L'approximation de Fraunhofer, dans le plan axial-latéral (\vec{x}, \vec{z}) pour un faisceau orienté s'écrit alors :

$$p(\vec{r}, \omega) = \frac{e^{j\frac{2\pi}{\lambda}z} e^{j\frac{\pi}{\lambda r}(x^2)}}{j\lambda r} \int p_0(\vec{r}_1, \omega) \exp \left[-\frac{j2\pi}{\lambda} \left(\frac{x}{r} - \sin\theta_{steer} \right) x_1 \right] dx_1 \quad (2.20)$$

ce qui s'exprime comme la transformée de Fourier 1D (dans la direction latérale) de la fonction d'ouverture $p_0(\vec{r}_1, \omega)$ aux fréquences spatiales : $f_x = \frac{1}{\lambda} \left(\frac{x}{r} - \sin\theta_{steer} \right) = \frac{1}{\lambda} (\sin\theta - \sin\theta_{steer})$.

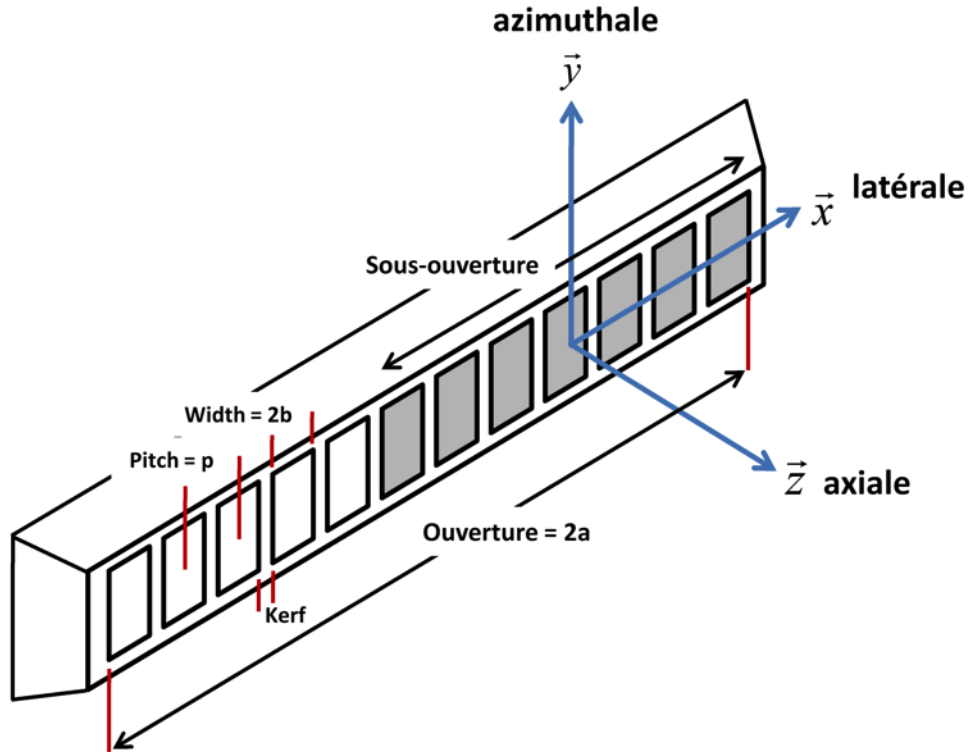


Figure 2-6 – Géométrie d'une sonde échographique linéaire conventionnelle.

2.2.3.5 Réponse impulsionnelle en imagerie ultrasonore focalisée

L'ouverture d'une barrette linéaire 1-D est une fonction rectangulaire. La focalisation électronique (c.-à-d. l'application d'une loi de retard de type (2.9)) permet de ramener l'approximation de Fraunhofer au plan focal (cf. section 2.2.3.3). Pour permettre

la focalisation électronique, l'ouverture est divisée en N éléments rectangulaires (cf. Figure 2-6) sur lesquels sont appliquées différents retards.

En l'absence d'apodisation (c.-à-d. de pondération en amplitude de l'excitation électrique appliquée aux éléments du réseau), cette fonction peut être représentée par :

$$p_0(\vec{r}_1, \omega) = \Pi_{2a}(x_1) [\Pi_{2b}(x_1) * \text{III}_p(x_1)] \quad (2.21)$$

où la fonction porte $\Pi_{2a}(x)$ représente l'ouverture de la barrette, $\Pi_{2b}(x)$ représente un élément rectangulaire de largeur $2b$ (communément appelé le « width »), et $\text{III}_p(x) = \sum_{-\infty}^{+\infty} \delta(x - np)$ le peigne de Dirac qui représente la position des éléments. La distance interéléments p est appelée le « pitch ». L'amplitude du champ de pressions au plan focal est alors définie par la transformée de Fourier de (2.21) aux fréquences spatiales $f_x = \frac{1}{\lambda}(\sin\theta - \sin\theta_{steer})$:

$$p(\vec{r}, \omega) \approx \text{sinc}\left(\frac{2b}{\lambda} \sin\theta\right) \left[\text{sinc}\left(\frac{2a}{\lambda} (\sin\theta - \sin\theta_{steer})\right) * \text{III}_{1/p}\left(\frac{1}{\lambda} (\sin\theta - \sin\theta_{steer})\right) \right] \quad (2.22)$$

Celui-ci est illustré à la Figure 2-7.

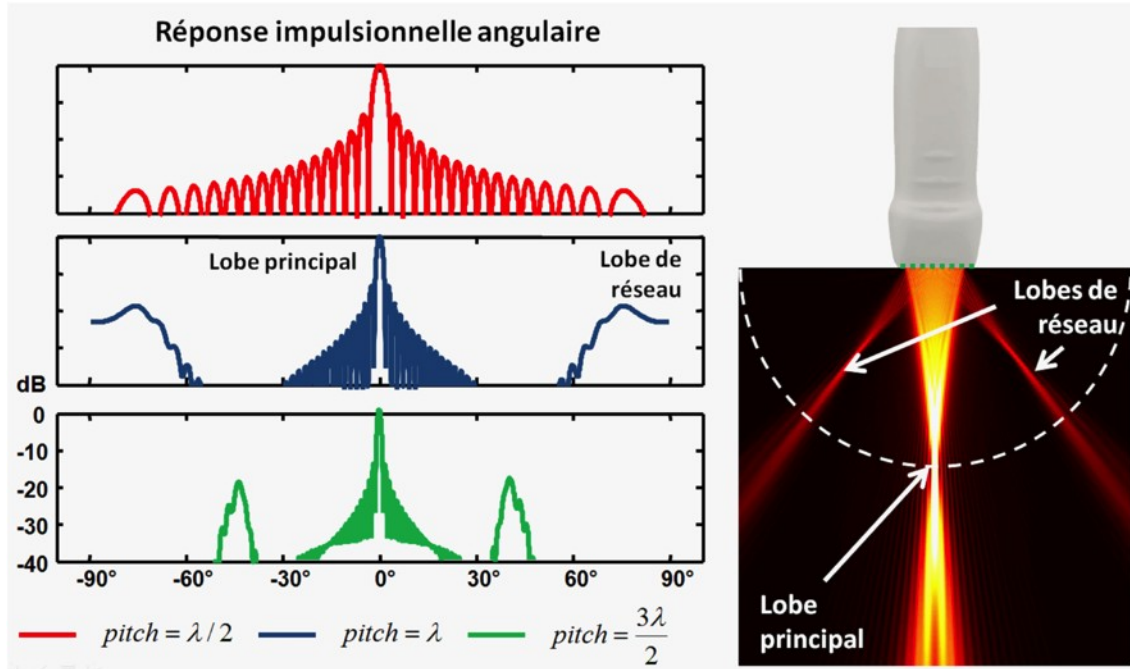


Figure 2-7 – Champ de pressions généré par un transducteur linéaire focalisé de fréquence centrale 5 MHz (à droite) et sa réponse impulsionnelle angulaire monochromatique (c.-à-d. à une seule fréquence) au plan focal en fonction du « pitch » utilisé. Plus le « pitch » est élevé et plus les lobes de réseaux sont proches du lobe principal (cf. section 2.2.3.6). Le nombre d'éléments actifs est ici fixé à 32. Les champs de pressions représentés dans ce chapitre sont calculés à partir du programme Pfield, dérivé de l'équation (2.14) et développé par Damien Garcia.

2.2.3.6 Lobes de réseaux

La discrétisation (par la fonction $\text{III}_p(x_1)$) de la barrette, détermine la position des lobes de réseaux (cf. Figure 2-7). Les lobes de réseaux sont des répliques du faisceau principal, dont l'orientation θ_{GL} par rapport à l'axe de propagation z , dépend de la géométrie de la sonde et de la longueur d'onde. Leurs positions peuvent être déduites du 3^e terme de l'équation (2.22) :

$$\frac{1}{\lambda}(\sin\theta_{GL} - \sin\theta_{steer}) = \frac{n}{p} \quad (2.23)$$

$$\theta_{GL} = \sin^{-1} \left(\frac{n\lambda}{p} - \sin(\theta_{steer}) \right)$$

où n est un entier. Les barrettes linéaires (« Linear Array »), utilisées dans le domaine vasculaire, sont conçues avec un pitch $p \approx \lambda$. Dans ce cas, le premier lobe de réseaux est à 90° du lobe principal (en l'absence de « steering »). Les lobes de réseaux deviennent problématiques lorsque l'on souhaite orienter le faisceau principal, pour évaluer une composante Doppler orientée par exemple. Pour un angle $\theta_{steer} = 20^\circ$, un lobe de réseau apparaît à $\theta_{GL} \approx 41^\circ$. Un faisceau secondaire aura pour effet de créer des échos artéfactuels dans l'image (c.-à-d. des répliques de la structure imagée à d'autres endroits de l'image). Les barrettes à contrôle de phase (« Phased Array »), essentiellement utilisées en échocardiographie, sont conçues avec un pitch $p \approx \lambda/2$. Un tel pitch garantit l'absence de lobes de réseaux.

2.2.3.7 Directivité

La largeur des éléments (2b) définit la directivité de la sonde (cf. éq. 2.17). La directivité (1^{er} terme de l'équation 2.22) permet aussi de pondérer l'amplitude des lobes de réseaux. Plus les éléments sont larges, plus le faisceau est directif et plus l'amplitude des lobes de réseaux est atténuée. Les barrettes linéaires sont généralement conçues avec des éléments plus larges que les barrettes à contrôle de phase afin de compenser pour la présence de lobes de réseaux. À l'inverse, les barrettes à contrôle de phase sont conçues avec des éléments moins larges afin de garder une bonne directivité même dans le cas d'un large « steering ».

2.2.3.8 Résolution latérale

Enfin, l'ouverture (2a) décrite par le nombre d'éléments actifs de la sonde définit la largeur angulaire du lobe principale θ_{width} . Celle-ci est déduite du second terme de l'équation (2.22):

$$\text{sinc} \left(\frac{2a}{\lambda} (\sin \theta_{width}) \right) = 0 \quad (2.24)$$

$$\theta_{width} = \sin^{-1}\left(\frac{\lambda}{2a}\right)$$

Plus l'ouverture est grande, meilleure est la résolution latérale. Les barrettes linéaires (128 éléments espacés de λ , $2a = 128\lambda$) ont donc en théorie une bien meilleure résolution latérale ($\theta_{width} \approx 0.45^\circ$) que les « Phased array » (64 éléments espacés de $\lambda/2$, $2a = 32\lambda$, $\theta_{width} \approx 1.80^\circ$) au détriment des lobes de réseaux.

Ces dernières années, grâce au développement des systèmes d'acquisition numérique, certaines compagnies comme « SuperSonic Imagine » (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France) développent des sondes linéaires de 256 éléments avec un $pitch = \lambda/2$, alliant ainsi la haute résolution latérale des barrettes linéaires à la directivité des « Phased array ».

Les précédents développements considèrent une onde monochromatique de fréquence angulaire ω . En imagerie « pulse echo » conventionnelle, le pulse transmis est de courte durée et, de ce fait, contient une large gamme de fréquences. Il peut être modélisé ainsi:

$$p(\vec{r}, t) = \int A(\omega)p(\vec{r}, \omega)e^{-j\omega t} d\omega \quad (2.25)$$

où $A(\omega)$ définit le spectre du signal émis par la sonde. Comme on peut le voir à la Figure 2-8 la superposition de différentes composantes fréquentielles introduit un lissage spatial de la réponse impulsionnelle et particulièrement des lobes de réseaux dont la position est fonction de la longueur d'onde transmise λ (cf. eq. 2.23).

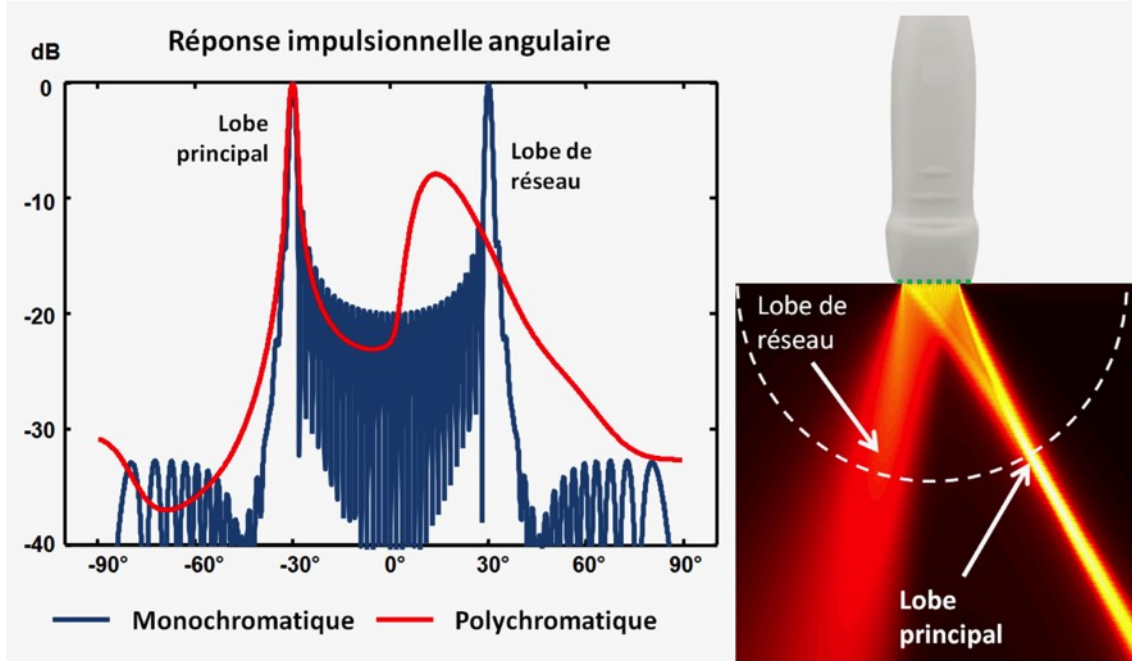


Figure 2-8 - Champ de pressions orienté à 30 ° généré par un transducteur linéaire de fréquence centrale 5 MHz et de $pitch = \lambda$ (à droite). Réponse impulsionnelle angulaire monochromatique (bleu) et polychromatique (rouge) au plan focal (à gauche).

2.2.3.9 Réponse impulsionnelle en transmission/réception

L'imagerie ultrasonore est un processus dual constitué d'une émission (TX) et d'une réception (RX). La réponse impulsionnelle est le résultat de la convolution, dans le temps, des champs de pressions en transmission et en réception :

$$p_{TXRX}(\vec{r}, t) = p_{TX}(\vec{r}, t) *_t p_{RX}(\vec{r}, t) \quad (2.26)$$

En imagerie conventionnelle, le champ de pressions est généralement le même en émission et en réception. Le champ de pressions total, au plan focal, prend donc la forme suivante.

$$|p_{TXRX}(\vec{r})| = \text{sinc}^2\left(\frac{2b}{\lambda} \sin\theta\right) \left[\text{sinc}^2\left(\frac{2a}{\lambda} \sin\theta\right) * \text{III}_{1/p}\left(\frac{1}{\lambda} \sin\theta\right) \right] \quad (2.27)$$

En dehors du plan focal, le champ de pressions est convergent puis divergent respectivement avant et après la focale. La résolution latérale décrite par le profil du

champ de pressions y est donc moindre (cf. Figure 2-7). Le principe de focalisation dynamique, couramment utilisé dans les systèmes d'échographie médicale, permet de modifier dynamiquement la profondeur de focalisation et ainsi de maximiser la résolution en tous points de l'image. Ce principe est décrit à la section suivante.

2.2.3.10 Principe de focalisation dynamique

En imagerie conventionnelle, le processus de focalisation est décrit en émission comme en réception. En émission cependant, une seule profondeur de focalisation peut être déterminée. En effet, la loi de retard (2.7) ne peut être changée une fois les échos transmis. Une focalisation dynamique en émission nécessite plusieurs émissions successives à différentes profondeurs, au détriment de la résolution temporelle (cf. éq. 2.12). En réception cependant, la loi de retard peut être changée dynamiquement en fonction de la profondeur de focalisation désirée. Cette loi de retard peut être appliquée sur les signaux bruts (Raw) enregistrés par les éléments piézoélectriques (avant « beamforming ») :

$$RF_{Dyn}(x, z) = \sum_{i=1}^{N_{elements}} Raw(x_i, \tau_{RX}) \quad (2.28)$$

$$\text{avec } \tau_{RX} = \sqrt{z^2 + (x - x_i)^2} / c$$

Ici, x_i définit la position de l'élément piézoélectrique sur la barrette.

Afin de maximiser la résolution spatiale des images échographique en tous points de l'image, il est nécessaire de pouvoir « simuler » le processus de focalisation dynamique en transmission. Une séquence de focalisation dynamique en émission et en réception donne la résolution maximum du système (cf. éq. 2.22). Les méthodes d'ouverture synthétique, décrites à la section suivante et utilisées dans cette thèse, ont été développées pour synthétiser ce processus (c.à.d la focalisation dynamique) en combinant l'information de multiples transmissions successives.

2.3 Principe d'imagerie synthétique

L'imagerie par synthèse d'ouverture («synthetic aperture» SA) a été conçue à l'origine pour les systèmes radars dans les années 1950 (Brown, 1967). En radar, l'ouverture est synthétisée en déplaçant l'émetteur et le récepteur autour de la région d'intérêt à imager. L'information de chaque émission/réception est ensuite combinée de manière cohérente pour former une image. En imagerie ultrasonore, le concept d'imagerie synthétique est étudié depuis les années 1970 (Dick *et al.*, 1977), d'abord en contrôle non destructif puis en imagerie médicale dans les années 1990 (Karaman *et al.*, 1995).

L'imagerie synthétique décrite dans cette section englobe toutes les méthodes alternatives à l'imagerie ultrasonore conventionnelle (focalisée), qui utilise une succession d'émissions d'ondes non focalisées (c.-à-d. des ondes planes ou divergentes) pour simuler une focalisation dynamique en émission. Une revue détaillée des méthodes d'imagerie SA est faite dans (Jensen *et al.*, 2006). Le but de cette section est de décrire les concepts de bases des différentes méthodes et d'analyser leurs performances par rapport à l'imagerie conventionnelle.

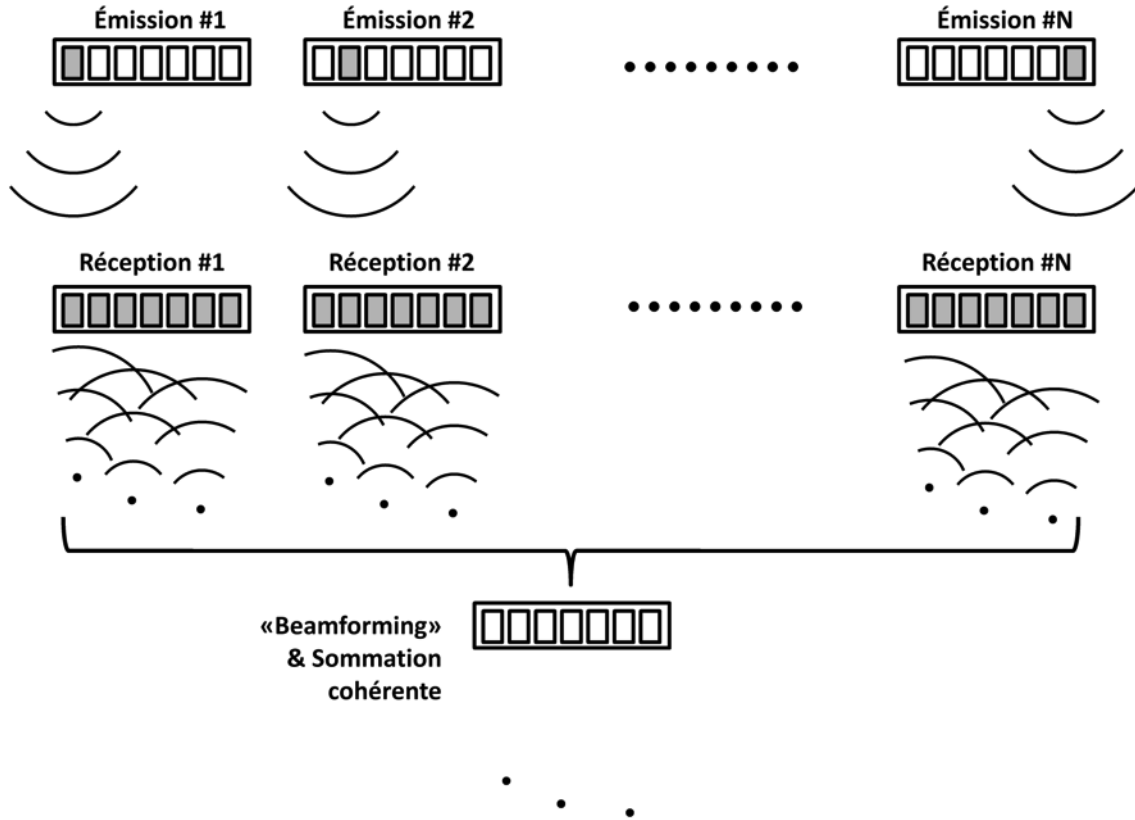


Figure 2-9 – Principe d’imagerie par synthèse d’ouverture. Chacun des éléments de la barrette ultrasonore est activé de manière séquentielle. À la réception, l’ensemble des éléments sont activés et enregistrent les échos. Une image de faible résolution (car non focalisé en émission) est construite après chaque émission. L’ensemble de ces images est enfin combiné de manière cohérente pour construire une image de haute résolution.

2.3.1 Imagerie par synthèse d’ouverture (SA)

2.3.1.1 Principe

L’imagerie par synthèse d’ouverture (SA), décrite à la Figure 2-9, utilise une succession d’émissions, par chaque élément du réseau, suivie d’une réception par l’ensemble des éléments. La focalisation dynamique, en émission/réception, est réalisée une fois que tous les éléments du transducteur ont été activés. L’image résultante s’écrit :

$$s_{SA}(x, z) = \sum_{i=1}^{N_{TX}} \sum_{j=1}^{N_{elements}} w_{SA}(x_j, i, \tau_{TX,RX}) RF_i(x_j, \tau_{TX,RX}) \quad (2.29)$$

$$\tau_{TX,RX} = \frac{1}{c} \left(\sqrt{z^2 + (x - x_i)^2} + \sqrt{z^2 + (x - x_j)^2} \right)$$

$RF_i(x_j, t)$ représente le signal reçu par l'élément j à l'émission i , $w_{SA}(x_j, i, \tau_{TX,RX})$ la fonction d'apodisation et $\tau_{TX,RX}$ la loi de retard qui tient ici compte des délais de propagation en transmission et en réception. La focalisation en transmission est ici réalisée en combinant de manière cohérente les images de faible résolution construites après chaque transmission i (cf. Figure 2-9). L'avantage d'une telle approche, contrairement à l'imagerie conventionnelle où les délais en transmission sont fixés, est qu'elle tient aussi compte du chemin de propagation en transmission. La focalisation dynamique est donc réalisée en transmission comme en réception maximisant la résolution des images.

2.3.1.2 Réponse impulsionnelle

La focalisation dynamique en émission et en réception permet d'utiliser l'approximation de Fraunhofer, décrite à la section 2.2.3.3, en tous points de l'image. La réponse impulsionnelle peut ainsi être décrite par l'équation (2.27) partout dans l'image.

L'utilisation de l'ensemble de l'ouverture en émission/réception permet d'obtenir une résolution latérale maximum et de prévenir l'apparition de lobes de réseau en transmission (cf. Figure 2-10).

Le frame rate est cependant limité par le nombre total d'émissions $FR = \frac{c}{2 \times z \times N_{TX}} = \frac{1540}{2 \times 15e^{-2} \times 64} \approx 80 \text{ FPS}$ dans le cas d'une barrette à contrôle de phase (« Phased array ») telle qu'utilisée en échocardiographie.

2.3.1.3 Imagerie « Sparse »

Une alternative intéressante à l'imagerie synthétique est l'imagerie « Sparse » (Chiao *et al.*; Behar & Adam, 2005; Korukonda *et al.*, 2013). Celle-ci utilise un sous-

échantillon des éléments du transducteur (ex. un élément sur deux) pour générer une image de haute résolution spatiale avec un frame-rate plus élevé que l'imagerie SA.

La réponse impulsionnelle en transmission dépend de la discrétisation et de l'étendue de l'ouverture utilisée. Une ouverture large permet de maximiser la résolution. L'utilisation d'une ouverture sous-échantillonnée augmente cependant le pitch ($p_{SA} = 2p$) en transmission et engendre l'apparition de lobe de réseaux synthétique en transmission (cf. Figure 2-10).

2.3.1.4 Imagerie par sources virtuelles

Une autre alternative consiste à utiliser un groupe d'éléments de l'ouverture afin de simuler successivement plusieurs sources virtuelles (Frazier & Brien, 1998; Nikolov & Jensen, 2002; Papadacci *et al.*, 2014). Pour chaque groupe d'éléments, une loi de retard divergente simulant une source virtuelle à la position $\vec{r}_v = (x_v, z_v)$ est appliquée :

$$\tau_v = \frac{1}{c} \left(\sqrt{z_v^2 + (x_v - x_i)^2} \right) \quad (2.30)$$

Comme pour l'imagerie SA, la réponse impulsionnelle dépend de la taille de l'ouverture virtuelle (c.-à-d. de la position des sources virtuelles) et de la discrétisation de cette dernière. Une séquence décrivant une grande ouverture virtuelle aura une grande résolution. Cependant, si le pitch virtuel est trop important ($p_{virtuel} > \lambda$), la séquence de transmission génère des lobes de réseaux synthétiques (cf. Figure 2-10).

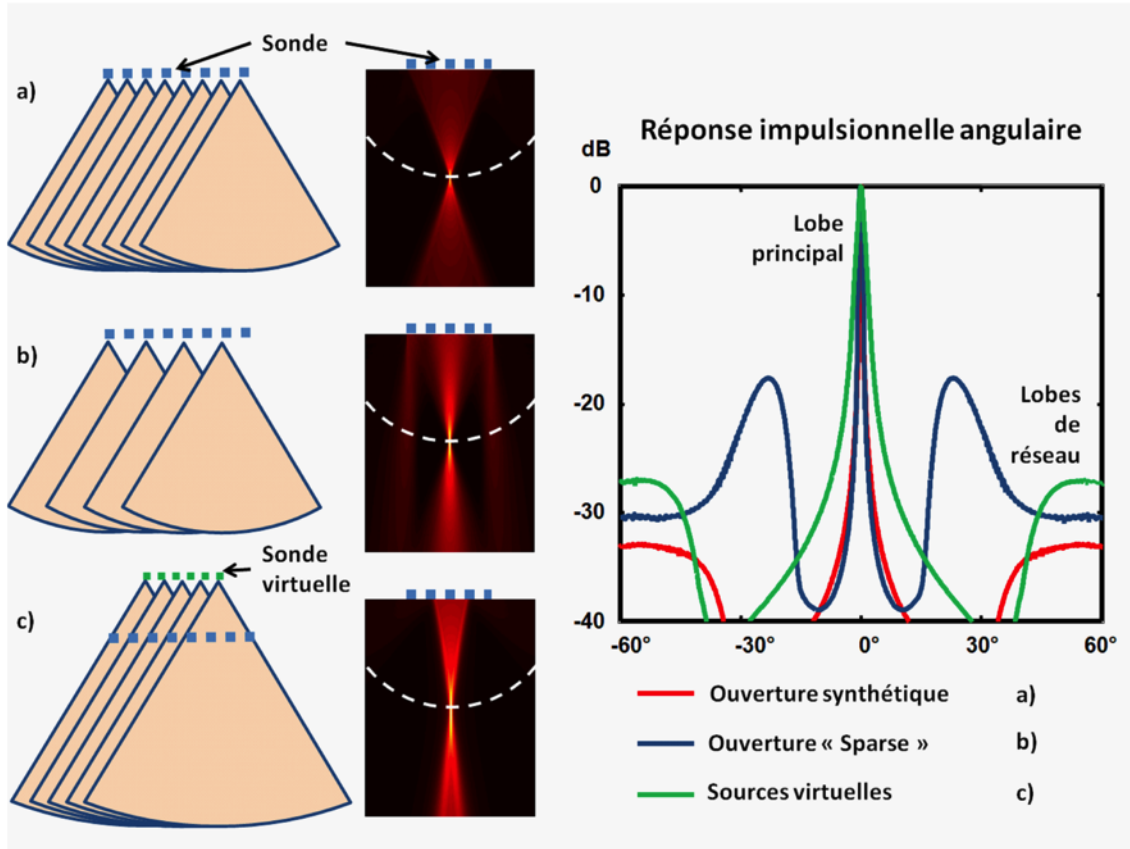


Figure 2-10 – Principe d’imagerie synthétique (1^{re} colonne) : chaque élément de la sonde physique ou virtuelle est activé de manière séquentielle produisant un faisceaux ultrasonore divergeant. La combinaison cohérente de ces champs divergeant permet de synthétiser un champ de pression focalisé (2^e colonne) dont la réponse impulsionnelle angulaire (3^e colonne) est fonction de la position des éléments. a) imagerie SA, b) imagerie Sparse et c) imagerie par sources virtuelles. En imagerie SA l’ensemble des éléments sont activés successivement fournissant un « pitch » $p_{SA} = \lambda$. En imagerie Sparse on active 1 élément sur 2 ce qui donne un « pitch » $p_{Sparse} = 2\lambda$. Un tel « pitch » introduit des lobes de réseaux en transmission. En imagerie par sources virtuelles, les sources sont placées derrière la sonde, ici avec un « pitch » virtuel $p_{virtuel} = \lambda$. L’ouverture virtuelle est réduite, ce qui diminue la résolution latérale, mais le « pitch » est préservé, ce qui prévient l’apparition de lobes de réseaux.

2.3.1.5 Oscillations transverses

L'estimation des composantes transverses (perpendiculaires au faisceau ultrasonore) de déplacements et de déformations est un problème récurrent en imagerie ultrasonore. Ce problème est généralement associé à l'anisotropie de la réponse impulsionnelle du système d'imagerie. En effet, la réponse impulsionnelle dans la direction transverse est fortement dépendante de la fonction d'apodisation (c. à. d, de la pondération en amplitude de l'excitation appliquée aux éléments de la sonde ultrasonore). Une ouverture large donne une résolution plus élevée qu'une ouverture étroite. Cependant, même pour les systèmes de grande ouverture, le profil transverse de la réponse impulsionnelle est toujours dénué d'information de phase contrairement au profil axial. Des méthodes originales de formation de faisceaux proposent l'introduction d'une information de phase dans la direction transverse. Ces méthodes exploitent l'approximation de Fraunhofer (cf. section 2.2.3.2) qui lie la réponse impulsionnelle transverse à la transformée de Fourier de la fonction d'apodisation. L'utilisation d'une fonction symétrique en émission et/ou réception (Liebgott *et al.*, 2010) donne un profil transverse oscillant (cf. Figure 2-11). L'introduction d'une information de phase dans cette direction permet l'utilisation d'estimateurs Doppler conventionnels et transverses (cf. section 3.2.2.3 Chapitre 3) donnant accès aux deux composantes de vitesses.

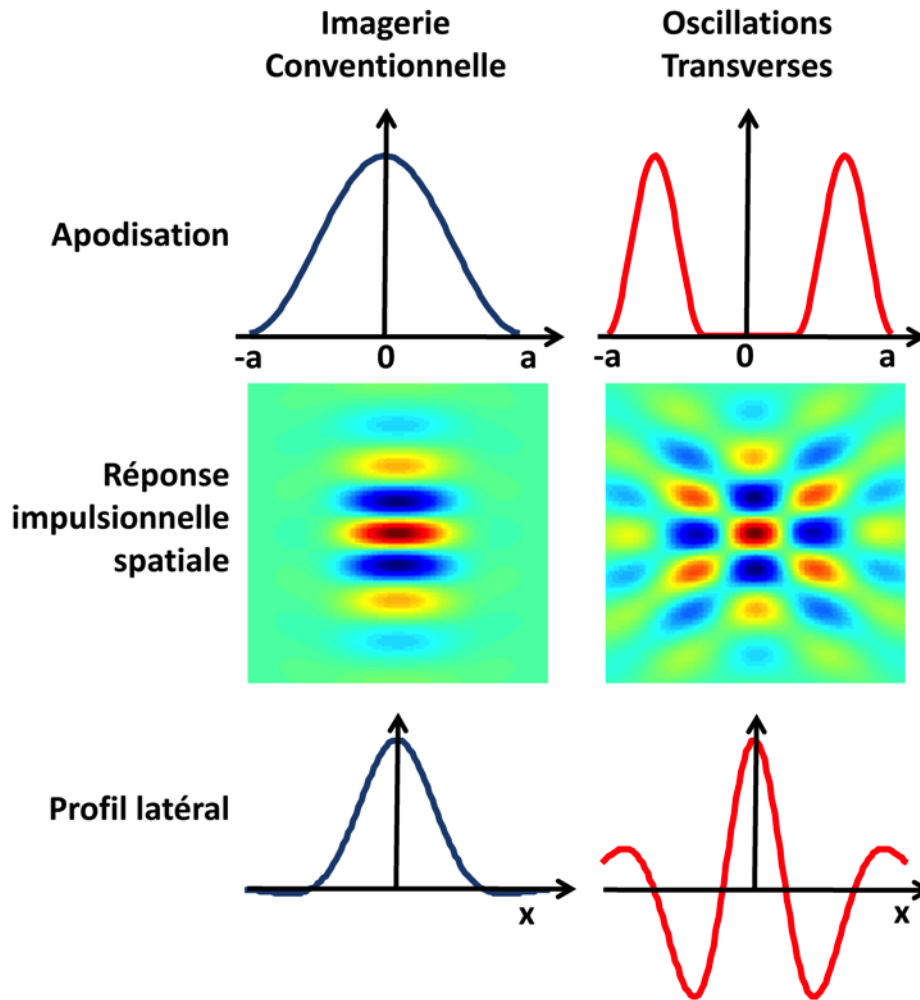


Figure 2-11 — Fonction d'apodisation et réponse impulsionnelle transverse en imagerie conventionnelle et par oscillations transverses. Le paramètre « a » décrit la demi-largeur de la barrette ultrasonore.

2.3.1.6 Imagerie SA : Performances et limitations.

La Figure 2-10, décrit les principes d'imagerie SA, Sparse et par sources virtuelles ainsi que leurs champs de pressions et réponses impulsionnelles angulaires. Les champs de pressions sont ici calculés à l'aide de la formule de diffraction (2.14) en considérant l'ouverture (physique ou virtuelle) décrite par chaque méthode.

L'imagerie SA maximise la résolution latérale au détriment du nombre de transmissions ($N_{TX} = N_{\text{éléments}}$) et donc de la cadence d'images. L'imagerie Sparse permet de conserver la résolution latérale avec un nombre réduit de transmissions ($N_{TX} = N_{\text{éléments}}/s$ avec s le facteur de sous-échantillonnage). Cependant, la discrétisation de l'ouverture introduit des lobes de réseaux synthétiques. L'imagerie par sources virtuelles, offre un bon compromis entre l'imagerie SA et Sparse. Le choix approprié de l'ouverture virtuelle permet de conserver une bonne résolution latérale (grande ouverture cf. éq. 2.24) et de prévenir les lobes de réseaux (un pitch $p_{\text{virtuel}} < \lambda$ cf. éq. 2.23).

L'ensemble de ces techniques offre une alternative intéressante à l'imagerie conventionnelle du fait de leurs performances en termes de résolution spatiale et de frame-rate. Cependant, l'utilisation de sources divergentes (car émises par des sources ponctuelles) limite la quantité d'énergie déposée à chaque transmission. En effet, l'amplitude du champ de pressions généré par un élément décroît avec la distance de propagation (en $1/\sqrt{r}$ dans le cas d'un élément focalisé uniquement en élévation) contrairement au champ focalisé de l'imagerie conventionnelle. Cette décroissance limite la profondeur d'acquisition de telles méthodes ainsi que leurs performances en matière de Rapport Signal sur Bruit. L'imagerie par sources virtuelles offre un compromis intéressant. La combinaison de plusieurs éléments pour simuler une source permet d'augmenter l'amplitude du champ transmis et ainsi ses performances en matière de bruit.

Finalement, les techniques d'imagerie synthétique sont sensibles au mouvement des tissus (Trahey & Nock, 1992). En effet, la combinaison cohérente des images de faible résolution suppose une absence de mouvement entre chaque transmission. En échographie, les structures tissulaires observées présentent un mouvement non négligeable (jusqu'à 20 cm/s dans le cas du myocarde) qui doit être pris en compte afin d'assurer la sommation cohérente lors du processus de focalisation dynamique en transmission (cf. Figure 2-12). Différentes techniques de compensation de mouvement ont été proposées (Trahey & Nock, 1992; Kim *et al.*, 2002; Gammelmark & Jensen, 2014) pour optimiser les performances de l'imagerie SA. Nous abordons ce problème au

Chapitre 7 de cette thèse dans le contexte de l'échocardiographie ultrarapide par ondes divergentes.

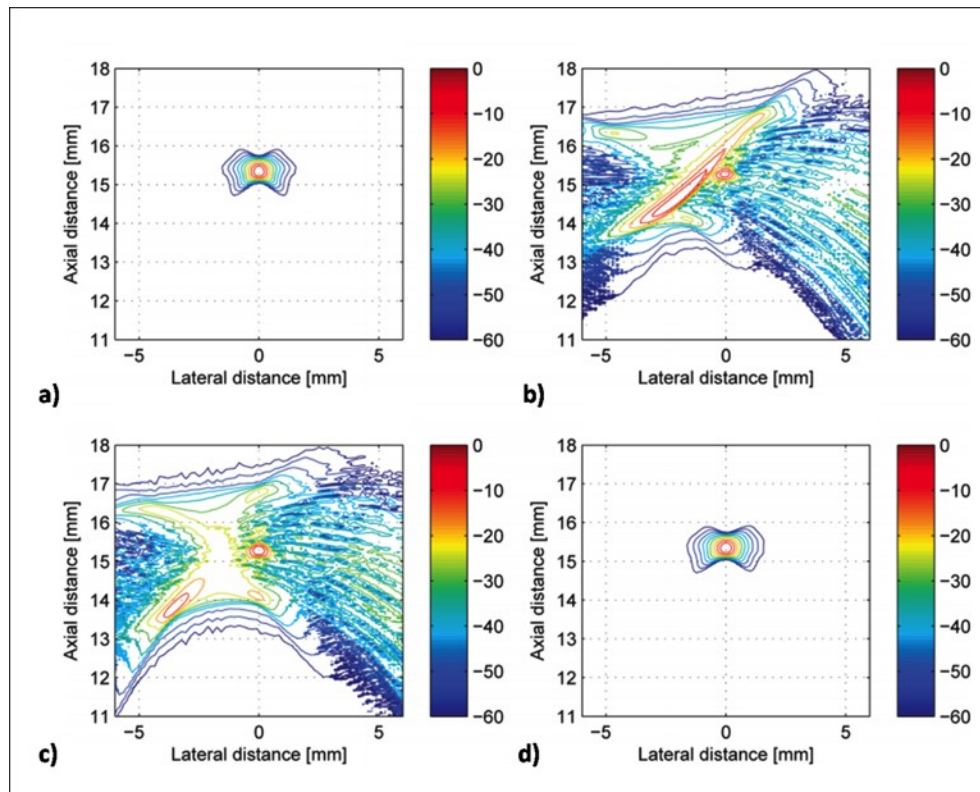


Figure 2-12- Exemple de réponse impulsionnelle générée par un système d'imagerie SA : a) En l'absence de mouvements, b) avec un mouvement de 15 cm/s à 45 °, c) avec une compensation du mouvement axiale, et d) avec compensation du mouvement axial et latéral. Adaptée de Gammelmark *et coll.* (Gammelmark & Jensen, 2014).

2.3.2 Imagerie par ondes planes

Une autre alternative à l'imagerie conventionnelle et SA, est l'imagerie ultrarapide par ondes planes. L'imagerie par ondes planes a été introduite dès les années 1980 (Delannoy *et al.*, 1979; Shattuck *et al.*, 1984; Sandrin *et al.*, 1999).

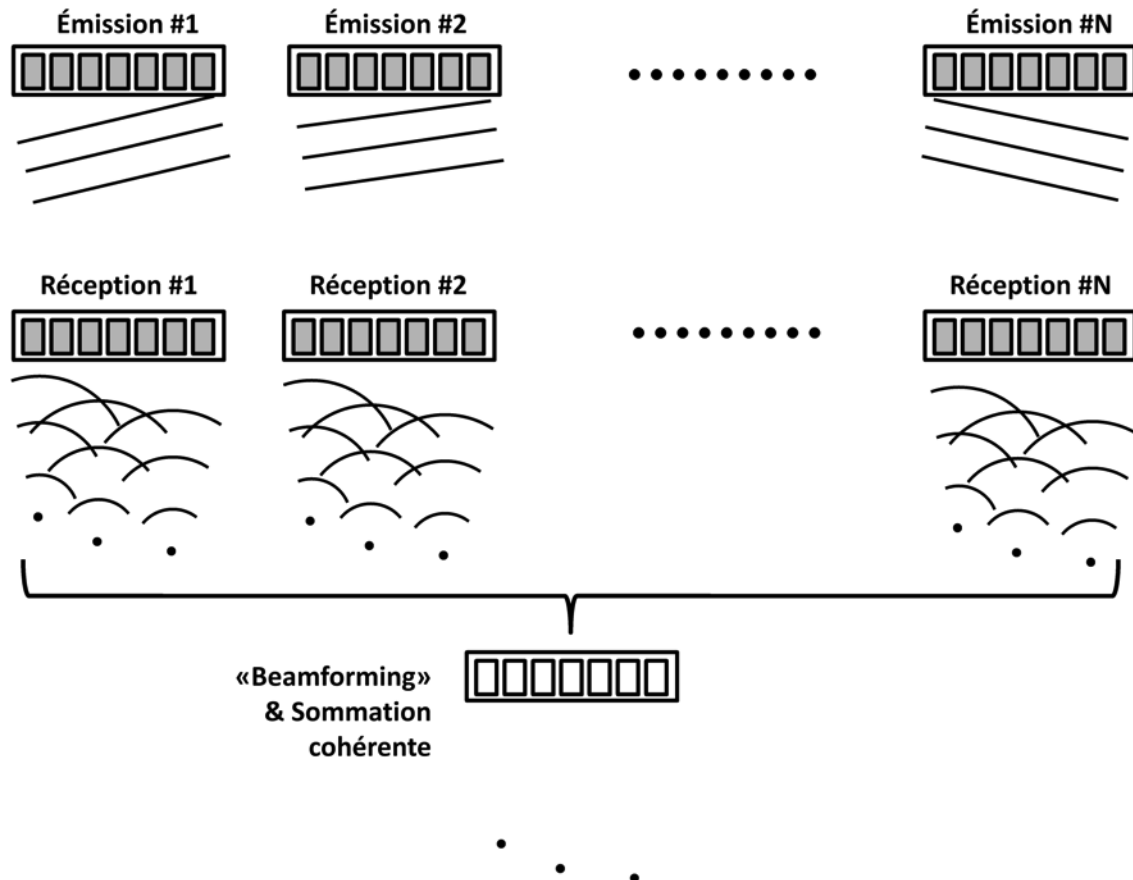


Figure 2-13 - Principe d'imagerie par ondes planes. L'ensemble des éléments est activé en transmission avec une loi de retard linéaire afin de créer un front d'onde plan d'inclinaison α . Chaque transmission permet de reconstruire une image de faible résolution. La combinaison de multiples transmissions orientées permet de reconstruire une image de haute résolution.

Elle permet notamment de résoudre temporellement des phénomènes physiologiques rapides (Vappou *et al.*, 2010; Provost *et al.*, 2011). Elle est aussi utilisée en élastographie dynamique pour suivre la propagation d'ondes de cisaillement dans un milieu élastique afin d'en déduire ses propriétés mécaniques (Sandrin *et al.*, 1999; Sandrin *et al.*, 2002; Tanter *et al.*, 2002; Sandrin *et al.*, 2003).

2.3.2.1 Principe d'imagerie par ondes planes

L'imagerie par sommation cohérente d'ondes planes (CPW), décrit à la Figure 2-13, utilise une succession de transmissions d'ondes planes d'incidence α_i , générées en appliquant une loi de retard linéaire sur l'ensemble des éléments suivis d'une réception par l'ensemble des éléments de la barrette. Comme en imagerie SA, la focalisation dynamique, en émission/réception, est réalisée en combinant les différentes transmissions de manière cohérente. L'image résultante s'écrit :

$$S_{CPW}(x, z) = \sum_{i=1}^{N_{TX}} \sum_{j=1}^{N_{elements}} RF_i(x_j, \tau_{TX,RX}) \quad (2.31)$$

$$\text{avec } \tau_{TX,RX} = (x \cos \alpha_i + z \sin \alpha_i + \sqrt{z^2 + (x - x_i)^2}) / c$$

Ici $RF_i(x_j, t)$ représente le signal reçu par l'élément j à l'émission i et $\tau_{TX,RX}$ la loi de retard qui tient ici compte de l'inclinaison du front d'onde plan. La cadence d'une telle méthode est déterminé par le nombre d'émissions d'ondes planes par image N_{TX} :

$$FR = \frac{c}{2 \times z \times N_{TX}}$$

Dans les sections précédentes (cf. section 2.2.3), nous avons développé l'approximation de Fraunhofer pour exprimer la réponse impulsionnelle des systèmes d'imagerie focalisée et synthétique. Un développement similaire peut être effectué pour définir la réponse impulsionnelle d'un système d'imagerie par ondes planes (Montaldo *et al.*, 2009; Denarie *et al.*, 2013).

2.3.2.2 Réponse impulsionnelle

La réponse impulsionnelle, en transmission, d'un système d'imagerie par ondes planes peut être décrite comme la sommation de N_{TX} ondes planes, d'inclinaison α_i tel que décrit dans (Montaldo *et al.*, 2009; Denarie *et al.*, 2013) :

$$p_c(\vec{r}, \omega) = \sum_{i=1}^{N_{TX}} p_{\alpha_i} e^{j(\vec{k}_{\alpha_i} \cdot \vec{r} - \omega t)} \quad (2.32)$$

où $\vec{k}_{\alpha_i} = \frac{2\pi}{\lambda} [\sin\alpha_i \quad \cos\alpha_i]^T$ est le vecteur d'onde orientée et p_{α_i} l'amplitude transmise. Si l'amplitude des angles reste faible, le vecteur d'onde peut être approximé par $\vec{k}_{\alpha_i} \approx \frac{2\pi}{\lambda} [\alpha_i \quad 1]^T$. Pour un ensemble de N_{TX} transmissions avec α_i variant de $-\alpha_{max}$ à α_{max} avec un pas angulaire $\Delta\alpha = \frac{2\alpha_{max}}{N_{TX}}$, le champ de pression synthétique s'exprime :

$$p_c(\vec{r}, \omega) \approx e^{j(k_0 z - \omega t)} \sum_{i=1}^{N_{TX}} p_{\alpha_i} e^{j2\pi \frac{x}{\lambda} \alpha_i} = e^{j(k_0 z - \omega t)} \int p(\alpha) e^{j2\pi \frac{x}{\lambda} \alpha} d\alpha \quad (2.33)$$

Avec $p(\alpha) = \Pi_{2\alpha_{max}}(\alpha) \text{III}_{\Delta\alpha}(\alpha)$. Le champ de pressions synthétique s'exprime comme une transformée de Fourier de la fonction d'aperture angulaire $p(\alpha)$ évaluée aux fréquences spatiales $\frac{x}{\lambda}$. Ici, $\Pi_{2\alpha_{max}}(\alpha)$ est la fonction porte définissant l'amplitude angulaire (α_{max} est l'angle maximum absolue) et $\text{III}_{\Delta\alpha}(\alpha)$ est la fonction peigne assurant la discrétisation de la séquence. L'amplitude du champ de pressions synthétisé par la contribution des ondes planes s'exprime alors :

$$p_c(\vec{r}, \omega) \approx e^{j(k_0 z - \omega t)} \left[\text{sinc}\left(2\alpha_{max} \frac{x}{\lambda}\right) * \text{III}_{1/\Delta\alpha}\left(\frac{x}{\lambda}\right) \right] \quad (2.34)$$

2.3.2.3 Lobes de réseaux synthétiques

Comme pour l'imagerie focalisée, la discrétisation (ici de la séquence angulaire) définit la position des lobes de réseaux synthétiques :

$$\frac{x_{GL}}{\lambda} = \frac{n}{\Delta\alpha} \quad (2.35)$$

$$x_{GL} = \frac{n\lambda}{\Delta\alpha}$$

Cependant, contrairement au cas précédent, les lobes de réseaux se placent à des positions latérales x_{GL} constantes et non à des orientations θ_{GL} (cf. éq. 2.23). Ainsi, si on souhaite s'affranchir totalement des lobes de réseaux synthétiques, le pas de discrétisation de la séquence angulaire doit respecter la relation $\Delta\alpha \leq \lambda/2a$ ($x_{GL} \geq 2a$) (cf. Figure 2-14).

2.3.2.4 Résolution latérale

De la même manière, il est possible de prédire la largeur du lobe principal du faisceau transmis :

$$\begin{aligned} \text{sinc}\left(2\alpha_{max} \frac{X_{width}}{\lambda}\right) &= 0 \\ X_{width} &= \frac{\lambda}{2\alpha_{max}} \end{aligned} \tag{2.36}$$

La résolution latérale d'un système d'imagerie par ondes planes est proportionnelle à l'amplitude maximum des angles de la séquence α_{max} . Cette relation est valide à condition que chacune des ondes planes transmises ait une amplitude égale $p_{\alpha_i} = p_0$ ce qui n'est pas le cas en pratique. En effet, l'amplitude de l'onde plane est pondérée par la directivité de la sonde (cf. éq. 2.17) définie par la taille des éléments. De plus, le choix de α_{max} est limité par la discrétisation de l'ouverture physique (c.-à-d. le « pitch »). Si α_{max} est trop grand, l'énergie sera transmise en partie dans les lobes de réseaux physiques décrits par la discrétisation du réseau (cf. éq (2.22)).

2.3.2.5 Imagerie par ondes planes: Performances et limitations.

Comme en imagerie conventionnelle et SA, la réponse impulsionnelle des systèmes d'imagerie par ondes planes dépend des paramètres de la séquence d'acquisition. La position des lobes de réseaux dépend ici de la discrétisation de la séquence angulaire $\Delta\alpha = \frac{2\alpha_{max}}{N_{TX}}$. La largeur du faisceau principal dépend de l'amplitude maximum des angles utilisés α_{max} (cf. Figure 2-14). Le compromis résolution

spatiale/temporelle reste donc le même. Une séquence de grande résolution spatiale sans lobes de réseaux nécessite un grand nombre d'émissions au détriment de la résolution temporelle.

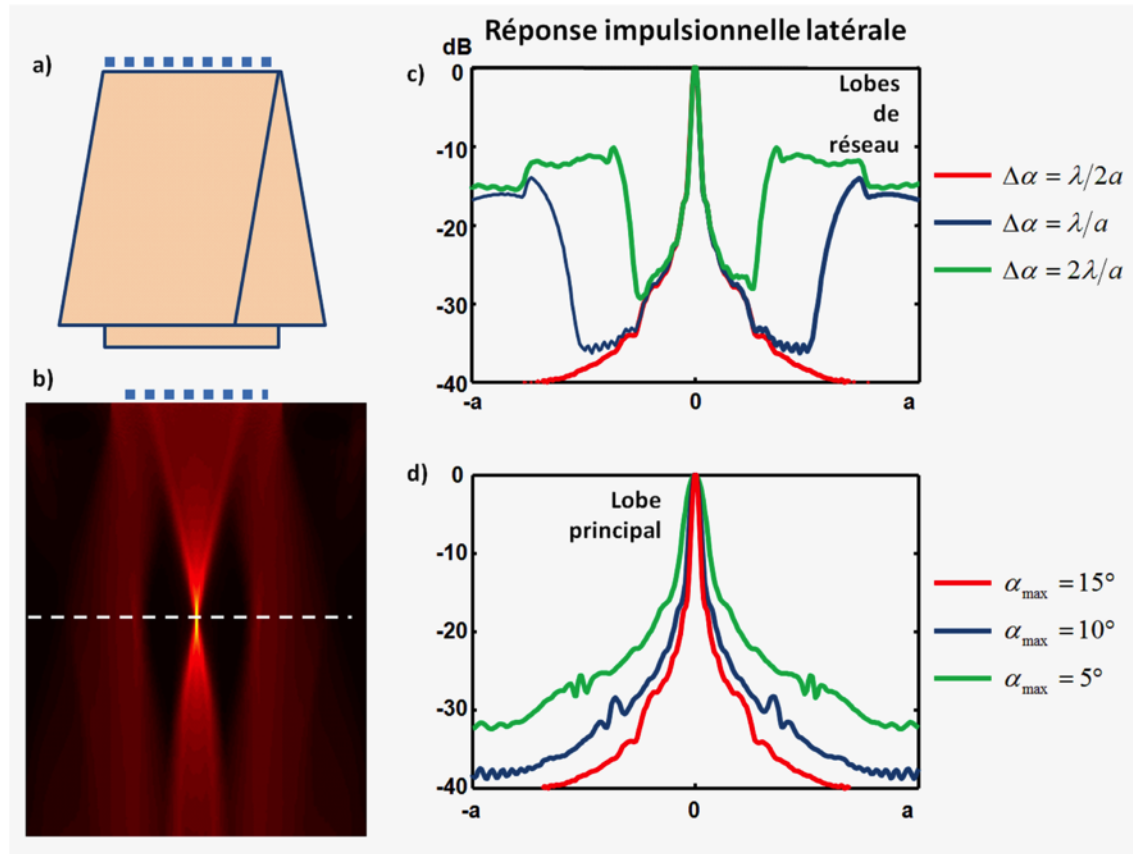


Figure 2-14 – Champ de pressions synthétique d'un système d'imagerie par ondes planes et réponse impulsionnelle latérale. La séquence d'imagerie est constituée d'une succession d'ondes planes orientées (a). La combinaison cohérente des ondes planes génère un champ de pressions focalisé (b). L'échantillonnage $\Delta\alpha$ de la séquence angulaire détermine la position des lobes de réseaux dans la réponse impulsionnelle latérale (c). L'angle maximum de la séquence détermine la largeur du faisceau synthétique (d).

Cependant, l'imagerie par ondes planes permet de couvrir l'ensemble du champ de vue en une seule émission, ce qui lui confère un avantage indéniable par rapport à

l'imagerie conventionnelle. D'autre part, contrairement à l'imagerie SA, l'énergie transmise par ondes planes ne décroît pas avec la distance ce qui lui permet d'atteindre de plus grandes profondeurs. Finalement, comme l'imagerie SA, l'imagerie par ondes planes peut nécessiter une compensation de mouvement pour prévenir la décorrélation des signaux lors du processus de «compounding» (sommation cohérente des images de faible résolution) (Denarie *et al.*, 2013).

2.4 Synthèse et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons présenté les principes fondamentaux de l'imagerie ultrasonore conventionnelle et synthétique. En imagerie conventionnelle, la cadence d'images (« frame-rate ») est limitée par la densité de lignes ultrasonores et la profondeur d'acquisition (cf. éq. 2.12). Bien que la cadence soit dans la plupart des cas suffisante, cette limitation peut s'avérer problématique pour l'évaluation de la dynamique rapide d'organes tels que le cœur ou bien dans le cas d'acquisition 3D où la densité de lignes diminue drastiquement la cadence. L'imagerie synthétique (SA, Sparse, Sources virtuelles et ondes planes) permet de dépasser cette limitation. Elle permet de générer des images de grande qualité avec un nombre limité de transmissions.

Nous avons présenté les principes fondamentaux de formation de voies en imagerie conventionnelle et synthétique. La formation de voies, décrite ici grâce à l'approximation de Fraunhofer (cf. section 2.2.3) permet de déterminer la réponse impulsionnelle du système. En imagerie conventionnelle, elle dépend de l'ouverture de la sonde ultrasonore. La taille de l'ouverture permet de déterminer la résolution latérale. La taille des éléments (« width ») et la distance inter éléments (« pitch ») déterminent respectivement la directivité de la sonde et la position des lobes de réseaux. En imagerie par synthèse d'ouverture (cf. section 2.3.1), c'est l'ouverture synthétique (c.-à-d. la position des sources en imagerie SA, Sparse et par sources virtuelles, et la séquence angulaire en imagerie par ondes planes) qui détermine la réponse impulsionnelle. L'avantage principal, au-delà de la cadence d'images, réside dans la capacité de ces méthodes à réaliser une focalisation dynamique en transmission et en réception et ainsi de maximiser la résolution spatiale partout dans l'image. Le choix des séquences doit

cependant être effectué de manière appropriée afin de prévenir les artéfacts de lobes de réseaux. En imagerie synthétique, c'est la discrétisation des sources (ou de la séquence angulaire dans le cas de l'imagerie par ondes planes) qui détermine la position des lobes de réseaux.

Ces méthodes aux performances attractives présentent encore certaines limitations. En effet, l'imagerie synthétique, contrairement à l'imagerie conventionnelle, utilise des faisceaux divergeants dont l'amplitude décroît avec la distance, ce qui limite la profondeur de pénétration et potentiellement le rapport signal sur bruit (Korukonda *et al.*, 2013). D'autre part, la focalisation dynamique, réalisée en post traitement par la combinaison cohérente des différentes transmissions reste sensible aux mouvements (Trahey & Nock, 1992). Pour assurer leur efficacité, ces approches nécessitent une compensation des mouvements tissulaires par des approches Doppler (Denarie *et al.*, 2013) ou par corrélation croisée (Trahey & Nock, 1992; Kim *et al.*, 2002; Gammelmark & Jensen, 2014).

Dans le contexte de l'élastographie vasculaire présenté dans cette thèse, nous proposons d'utiliser l'imagerie par ondes planes (cf. Chapitre 5) pour maximiser la résolution spatiale des images et optimiser l'estimation des déformations de la paroi vasculaire. La compensation de mouvement n'est pas considérée dans ce contexte, car la vitesse des parois ($\sim 1,5$ cm/s (Schmidt-Trucksäss *et al.*, 1998)) est considérée négligeable devant la vitesse d'acquisition (500 images/s).

Dans le contexte de l'échocardiographie ultrarapide (cf. Chapitre 7), nous proposons d'utiliser une séquence d'imagerie par sources virtuelles. Cette séquence d'imagerie permet, contrairement à l'imagerie par ondes planes, de couvrir de larges secteurs (90°) tels que requis en clinique. Dans cette étude, la vitesse du myocarde (jusqu'à ~ 20 cm/s par endroit) n'est plus négligeable devant la vitesse d'acquisition (250 image/s) et doit être compensée. Pour cela, on propose une méthode originale de compensation de mouvement par imagerie Doppler tissulaire (cf. Chapitre 7).

Chapitre 3 Élastographie ultrasonore : Principe physique et méthodes

Avant propos

Encore largement utilisée en médecine générale pour le diagnostic des pathologies du sein, du foie et d'autres organes superficiels, la palpation permet de mettre en évidence la présence de tissus pathologiques généralement plus rigides que les tissus sains. L'efficacité de la palpation reste cependant très limitée puisqu'elle dépend fortement de l'expérience du praticien. L'élastographie est une technique inspirée de la palpation qui consiste, à l'aide d'algorithmes dédiés, à cartographier la rigidité des tissus.

En élastographie on distingue deux types d'approches : l'élastographie quasi statique et l'élastographie dynamique. De nombreuses techniques d'élastographie ont été développées au cours de ces deux dernières décennies (Parker *et al.*, 2010; Doyley, 2012; Doyley & Parker, 2014). Le principe général reste cependant le même. Il consiste à :

- Induire une perturbation dans le milieu à étudier à l'aide d'une source mécanique externe ou interne (ex. quasi statique, harmonique ou transitoire).
- Mesurer la réponse du milieu (ex. le déplacement, la déformation ou l'amplitude et la phase de l'onde de mécanique induite).
- Estimer les propriétés mécaniques du milieu en utilisant des modèles simplifiés (problème direct) de la mécanique des milieux continus et en les inversant (problème inverse) (Doyley, 2012; Doyley & Parker, 2014).

En élastographie dynamique, une excitation harmonique ou transitoire est induite dans le milieu à l'aide d'un vibreur externe, ou à distance par force de radiation (Nightingale, 2011). Cette excitation mécanique engendre la formation d'une onde de cisaillement qui se propage et interagit avec le milieu de propagation. La propagation de cette onde est régie par l'équation de Navier (cf. section 3.3.1). La mesure de paramètres

tels que : l'amplitude, la phase et la vitesse de propagation de cette onde permet de remonter aux paramètres mécaniques du milieu.

Dans cette thèse, nous nous sommes essentiellement intéressés aux méthodes de mesure de déplacements et de déformations dans le contexte de l'élastographie quasi statique pour des applications cardiovasculaires. L'élastographie dynamique constitue un champ de recherche à part entière et n'est pas abordée ici. Pour une revue exhaustive des méthodes d'élastographie dynamique, nous invitons le lecteur à se référer aux thèses récemment publiées par notre équipe (Schmitt, 2011; Montagnon, 2014; Ouared, 2016). Des articles de synthèse sur le sujet peuvent également être consultés (Mariappan *et al.*, 2010; Doyley, 2012; Doyley & Parker, 2014).

Dans ce chapitre nous présentons les principes de base de l'élastographie quasi statique. Nous faisons ensuite un état de l'art des méthodes d'estimation de déplacements et de déformations utilisées en élastographie. Finalement, nous abordons la problématique de l'estimation des paramètres mécaniques (le module de Young) par l'établissement et la résolution d'un problème inverse.

3.1 Principe physique de l'élastographie quasi-statique

Initialement proposée dans les années 1990 par Ophir *et coll.* (Ophir *et al.*, 2000), l'élastographie quasi statique ultrasonore consiste à imager le milieu d'étude avant et après l'application d'une pression (cf Figure 3-1) exercée à l'aide de la sonde, ou induite par des phénomènes physiologiques internes comme la pression sanguine (De Korte & Van Der Steen, 2002; Schmitt *et al.*, 2007).

Les déplacements et les déformations induites sont ensuite estimés grâce à des algorithmes dédiés (cf. section 3.2) afin d'établir des cartes de déformations appelées élastogrammes (cf. Figure 3-2). En supposant les contraintes et déformations unidimensionnelles en première approche, il est possible d'estimer l'élasticité du milieu grâce à la loi de Hooke simplifiée :

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (3.1)$$

où E est le module de Young (kPa), σ la contrainte appliquée (kPa) et ε les déformations mesurées (%).

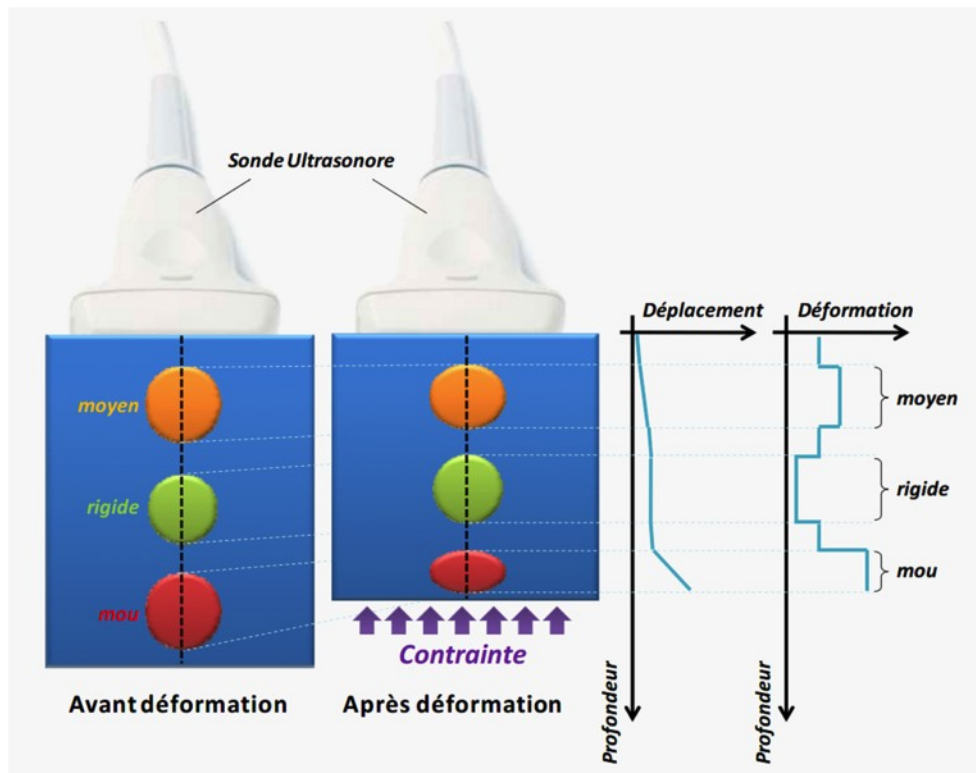


Figure 3-1 — Principe d'élastographie quasi statique : Le milieu à analyser est imagé à l'aide d'une sonde échographique avant et après déformation. La déformation est induite par une contrainte externe (ou par la sonde). Les déplacements induits sont mesurés à l'aide d'algorithmes dédiés utilisant les images pré- et post-compression. Les déformations sont obtenues en dérivant spatialement le champ de déplacements. Les tissus mous apparaissent comme des zones de grandes déformations et les tissus rigides comme des zones de faible déformation. Extrait de (Schmitt, 2011).

Ce problème simpliste qui semble facile à mettre en œuvre en pratique est cependant mal posé. En effet :

- il n'existe actuellement aucune méthode permettant de faire la mesure *in vivo* du champ de contraintes σ à l'intérieur du milieu étudié. En pratique, seule la contrainte appliquée à la surface est généralement utilisée pour résoudre le problème en supposant l'homogénéité du champ de contraintes. Cette hypothèse restrictive ne

tient pas compte des variations locales du champ de contraintes dues aux inhomogénéités mécaniques. La détermination du champ de contraintes nécessite cependant une connaissance précise des propriétés mécaniques du milieu observé et des conditions aux limites, ce qui ne peut être obtenu qu'en résolvant le problème inverse (cf. section 3.3).

- D'autre part, l'estimation des déformations est difficile puisqu'elle nécessite la mesure précise du champ de déplacements et sa dérivation spatiale. Celui-ci est souvent incomplet, puisque seule une mesure 1D ou 2D est généralement effectuée, et souvent bruité à cause de la mauvaise résolution transverse (c.-à-d. perpendiculaire au faisceau ultrasonore) et du bruit ultrasonore.
- Finalement, le problème inverse n'a pas toujours une solution unique. La solution dépend : 1) des conditions aux limites (c.-à-d. des contraintes à la surface du milieu à analyser), 2) des connaissances a priori sur le comportement mécanique des matériaux et 3) du type de régularisation utilisée (Barbone & Gokhale, 2004; Barbone & Oberai, 2007).

La cartographie du module d'élasticité E en élastographie quasi statique est donc un problème complexe que l'on propose d'adresser dans cette thèse. Il nécessite dans un premier temps une estimation robuste et fiable des champs de déplacements et de déformations. Dans la section suivante, nous faisons un état de l'art des méthodes d'estimation. Nous nous intéressons, à la fin de ce chapitre, à la résolution du problème inverse en élastographie quasi statique et plus particulièrement dans le cas de l'élastographie vasculaire.

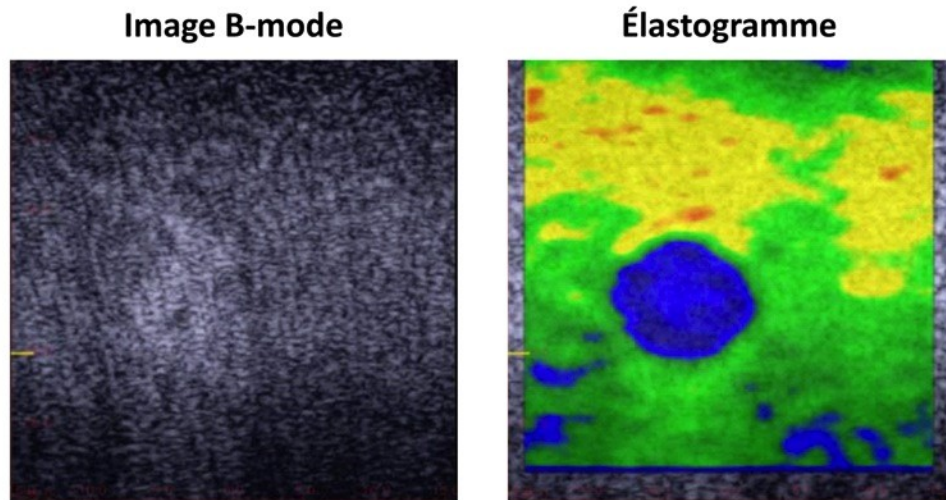


Figure 3-2 — Exemple d'élastogramme (à droite) obtenu en élastographie quasi statique par imagerie ultrasonore (à gauche). Sur l'image mode-B (à gauche), l'inclusion rigide n'apparaît pas. Sur l'élastogramme (à droite), obtenu après une légère compression externe, l'inclusion rigide apparaît clairement comme une zone de faible déformation. Extrait de (Ramalli *et al.*, 2014).

3.2 Méthodes de mesures de déplacements, de vitesses et de déformations.

L'élastographie, quasi-statique ou dynamique, repose sur une mesure précise du champ de déplacements et/ou de déformations du milieu à étudier. Les performances de l'élastographie et la robustesse du problème inverse, lorsqu'il est évalué, sont fortement dépendantes de la qualité de la mesure. Dans le contexte d'élastographie ultrasonore, plusieurs techniques d'estimation de mouvements et de déformations sont couramment utilisées. Nous présentons dans cette section les trois techniques les plus répandues : la mise en correspondance de blocs (« Block Matching » BM), les estimateurs Doppler (c.-à-d. les estimateurs utilisant la phase des signaux ultrasonores) et les méthodes différentielles plus couramment appelées flux optique.

3.2.1 Mises en correspondance de blocs

La mise en correspondance de blocs (BM) (Ophir *et al.*, 1991) est une technique qui consiste à découper une image de référence (I_1) en petites régions d'intérêts (ROI) et à trouver dans l'image suivante (I_2) la ROI qui lui ressemble le plus (cf. Figure 3-3). Pour cela, différentes métriques peuvent être évaluées. On utilise généralement la corrélation croisée (3.2) qui permet d'évaluer le degré de similarité entre les deux sous-images.

$$C(\vec{u}) = \int_{ROI} I_1(\vec{x} + \vec{u}) \cdot I_2(\vec{x}) \quad (3.2)$$

Le déplacement $\vec{u} = [u_x, u_y]^T$ est déterminé en évaluant le maximum de la fonction de corrélation (3.2) :

$$\vec{u} = \underset{\vec{v}}{\operatorname{argmax}} C(\vec{v}) \quad (3.3)$$

Par défaut, la méthode BM donne une estimation du mouvement en pixel. Elle est donc limitée par l'échantillonnage spatial des images. Une estimation subpixelique peut être évaluée par des approches multiéchelles (Fan *et al.*, 1997) en interpolant les ROI correspondantes, ou par des méthodes d'ajustement du pic. L'ajustement de pic permet de faire correspondre un modèle analytique (ex. une parabole) à la fonction de corrélation et de trouver son maximum théorique (Azar *et al.*, 2010).

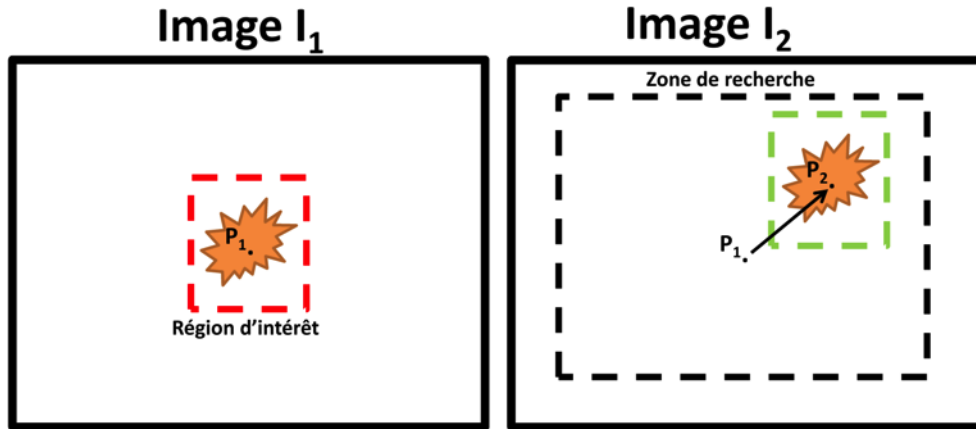


Figure 3-3 — Principe général de la mise en correspondance de blocs (BM). Après avoir sélectionné une région d'intérêt dans l'image de référence I_1 centrée au point P_1 , on effectue une recherche exhaustive dans l'image I_2 du candidat présentant le plus haut degré de similarité. Le déplacement \vec{u} est alors estimé comme étant la distance entre le centre de la région initiale P_1 et le centre de la région correspondante P_2 dans l'image suivante.

L'utilisation du critère de corrélation croisée nécessite la préservation locale de la texture de l'image avec le mouvement ce qui est adéquat pour des valeurs de déformations inférieures à environ 2,5 % (Le Floc'h, 2009). Pour des amplitudes de déformations supérieures, la texture de l'image ultrasonore est trop déformée pour permettre une estimation précise du déplacement (Maurice & Bertrand, 1999b). D'autre part, le BM suppose un mouvement local rigide (c.-à-d. une translation) à l'intérieur de la ROI. Elle ne tient pas compte des variations locales du déplacement associées aux déformations du milieu. Finalement, la densité du champ de déplacement mesuré dépend de la taille des régions d'intérêt et du découpage de l'image originale.

L'évaluation des déformations dans le contexte de l'élastographie nécessite la dérivation spatiale des composantes de déplacements :

$$\varepsilon = \frac{1}{2} (\nabla \vec{u} + \nabla \vec{u}^T) \quad (3.4)$$

Cette opération est très sensible au bruit et requiert un estimateur de déformations robuste. Pour cela, Kallel et Ophir ont développé l'estimateur de déformations par moindres carrés (Least Square Strain Estimator LSQSE) (Kallel & Ophir, 1997). Le LSQSE consiste à résoudre localement (dans une région d'intérêt centré au point (x_0, y_0)) les systèmes d'équations (3.5) pour chacune des composantes de déplacements mesurées par corrélation croisée (c.-à-d. $\vec{u}_{CC}(\vec{x}) = \{u_{x,CC}(\vec{x}), u_{y,CC}(\vec{x})\}$).

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} 1 & x_1 - x_0 & y_1 - y_0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_N - x_0 & y_N - y_0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_x \\ \Delta_{xx} \\ \Delta_{xy} \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} u_{x,CC}(\vec{x}_1) \\ \vdots \\ u_{x,CC}(\vec{x}_N) \end{bmatrix} \\ \begin{bmatrix} 1 & x_1 - x_0 & y_1 - y_0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_N - x_0 & y_N - y_0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_y \\ \Delta_{yx} \\ \Delta_{yy} \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} u_{y,CC}(\vec{x}_1) \\ \vdots \\ u_{y,CC}(\vec{x}_N) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (3.5)$$

En 2D, le LSQSE donne six paramètres de déplacements et de déformations $\{u_x, u_y, \Delta_{xx}, \Delta_{xy}, \Delta_{yy}, \Delta_{yx}\}$ ($\Delta_{ij} = \partial_{x_j} u_i$) décrivant le comportement des matériaux sous-jacents.

En pratique, la corrélation croisée peut être implémentée de manière efficace en utilisant les propriétés de la transformée de Fourier discrète (Westerweel, 1997). Sa robustesse peut être augmentée en considérant la méthode de corrélation d'ensemble (Meinhart *et al.*, 2000). Celle-ci combine plusieurs paires d'images successives et moyenne l'ensemble des fonctions de corrélation avant l'étape d'ajustement du pic.

Le BM est l'une des méthodes les plus utilisées en élastographie vasculaire (Ribbers *et al.*, 2007; Lopata *et al.*, 2009; Korukonda & Doyley, 2011) avec l'estimateur de déformations associé (c.à.d le LSQSE). Elle est aussi utilisée par notre équipe dans l'estimateur Lagrangien de déformation (LSME) comme première étape. Celle-ci permet d'ajuster les ROIs avant l'évaluation plus précise du champ de déplacements et de déformations par flux optique (Maurice *et al.*, 2004; Mercure *et al.*, 2008) (cf. section 3.2.3.2.3).

Le BM est aussi la méthode de prédilection en échocardiographie transthoracique pour l'évaluation de la fonction cardiaque (Teske *et al.*, 2007; Blessberger & Binder,

2010a; b) puisqu'il permet, contrairement aux méthodes Doppler historiquement utilisées (Nagueh *et al.*, 1997; Rambaldi *et al.*, 1998) d'évaluer le mouvement en 2D/3D.

3.2.2 Les estimateurs de phase

3.2.2.1 Doppler

Très utilisé en échographie vasculaire et cardiaque, notamment pour l'évaluation du flux sanguin et de la vitesse tissulaire (Nagueh *et al.*, 2016), le mode Doppler couleur (tissulaire et sanguin) est avec le mode B l'une des modalités d'échographie les plus anciennes.

Rappelons que l'effet Doppler décrit la variation de fréquence Δf d'une onde lorsque celle-ci interagit avec un milieu en mouvement (Evans & McDicken, 2000). En imagerie ultrasonore, la variation de fréquence du signal reçu (3.6) dépend de la vitesse de propagation des ultrasons dans le milieu c , de la fréquence centrale du signal transmis f_c , de la vitesse V de la particule et de son orientation par rapport à la direction du faisceau ultrasonore θ .

$$\Delta f = \frac{2V \cos \theta}{c} f_c \quad (3.6)$$

Introduite par Kasai et coll. (Kasai *et al.*, 1985), l'autocorrélation permet d'évaluer cette variation de fréquence à partir des signaux IQ (c.-à-d. signaux démodulés en phase I et en quadrature Q) et ainsi de recouvrir la vitesse Doppler V_d :

$$V_d = \frac{c}{4\pi f_c T_{prf}} \arctan \left(\frac{\sum_{n=1}^{N_{TX}} Q(n)I(n+1) - I(n)Q(n+1)}{\sum_{n=1}^{N_{TX}} I(n)I(n+1) + Q(n)Q(n+1)} \right) \quad (3.7)$$

Ici T_{prf} est la période de répétition (c.-à-d. le temps entre deux transmissions ultrasonores), n l'indice temporel de la transmission et N_{TX} le nombre de transmissions nécessaire par vitesse estimée.

Cette formulation compacte fait de l'autocorrélation une méthode attractive, car très peu coûteuse en temps de calcul. L'inconvénient majeur en revanche réside dans son

unidimensionnalité. En effet, elle ne permet d'estimer que la projection de la vitesse sur l'axe ultrasonore (c.-à-d. dans la direction principale de propagation des ondes). D'autre part, la variance de l'estimateur (3.8) est proportionnelle à la vitesse V_d et inversement proportionnelle à la durée du pulse T_p (c.-à-d. proportionnelle à la largeur spectrale du signal transmis) (Jensen, 1996a).

$$\sigma^2 = \frac{c}{4\pi^2 f_c^2 T_{prf} T_p} |V_d| \quad (3.8)$$

En pratique, on transmet donc généralement des pulses plus longs au détriment de la résolution axiale (puisque celle-ci est proportionnelle à la longueur du pulse).

En échocardiographie transthoracique, le taux de déformations (strain rate) peut aussi être estimé en dérivant spatialement le champ des vitesses Doppler. La déformation (strain) peut ensuite être déduite en intégrant temporellement le strain rate (Gilman *et al.*, 2004). Ces méthodes sont cependant très sensibles au bruit et limitées par leur résolution spatiale qui, est fortement dépendent de la cadence d'images (D'hooge *et al.*, 2000).

Les estimateurs Doppler sont aussi très sensibles aux échos parasites (« clutter »). Ces échos parasites proviennent de structures tissulaires adjacentes se déplaçant à des vitesses différentes. Les estimateurs Doppler nécessitent l'utilisation de filtres (« clutter filter ») permettant de rejeter les fréquences Doppler parasites.

Finalement, les estimateurs de phase sont sujets aux artéfacts d'« aliasing ». Ces artéfacts sont le résultat de l'ambiguïté introduite par la fonction tangente à $\pm\pi$ (cf. éq. 3.7). Au delà de la vitesse de Nyquist (3.9), la vitesse estimée sera biaisée.

$$V_{Nyquist} = \frac{c}{4f_c T_{prf}} \quad (3.9)$$

3.2.2.2 Doppler vectoriel

Une manière élégante de résoudre le problème d'unidimensionnalité des méthodes Doppler est de combiner l'information de plusieurs faisceaux orientés dans différentes directions (Dunmire *et al.*, 2000). Cette méthode est appelée « compounding » angulaire.

Plusieurs équipes ont récemment proposé cette approche en imagerie conventionnelle (Pastorelli *et al.*, 2008) et ultrarapide par ondes planes (Yiu *et al.*, 2014). Plusieurs estimés Doppler sont dans un premier temps réalisés avec des faisceaux orientés α_i en émission et φ_i en réception et intégrés dans le système d'équations (3.10) :

$$A\vec{u} = b \quad (3.10)$$

avec $A = \begin{bmatrix} \cos\alpha_1 + \cos\varphi_1 & \sin\alpha_1 + \sin\varphi_1 \\ \vdots & \vdots \\ \cos\alpha_N + \cos\varphi_N & \sin\alpha_N + \sin\varphi_N \end{bmatrix}$ et $b = \begin{bmatrix} V_{d_1} \\ \vdots \\ V_{d_N} \end{bmatrix}$ qui peut être résolue au

sens des moindres carrés :

$$\vec{u} = (A^T A)^{-1} A^T b \quad (2.11)$$

Des approches similaires sont proposées, par corrélation croisée 1D, en élastographie vasculaire (Udomchai *et al.*, 2004; Rao & Varghese, 2005; Hansen *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2010; Hansen *et al.*, 2014) pour évaluer les champs de déplacements et de déformations en 2D à partir de mesures 1D orientées.

La sensibilité de ces méthodes dépend essentiellement : du conditionnement de la matrice $A^T A$ et donc de l'amplitude des angles considérés, et de la robustesse des estimés orientés dans b . En effet, pour de petits angles, les éléments de la deuxième colonne de la matrice A tendent vers 0. Dans ce cas, la matrice $A^T A$ est très mal conditionnée et elle ne peut pas être inversée. D'autre part, les estimés orientés sont en générale plus sujets au bruit du fait de la directivité des sondes ultrasonores et de leur sensibilité aux lobes de réseaux (cf. Chapitre 2).

Dans ce contexte, il peut être intéressant de combiner l'information de plusieurs faisceaux orientés à un outil de régularisation vectorielle 2D, tel que proposé par Arigovindan *et coll.* (Arigovindan *et al.*, 2007) et plus récemment en 3D+t par Gomez *et coll.* (Gomez *et al.*, 2015). Un tel régularisateur prend la forme suivante :

$$F(\vec{v}) = \int \sum_i \left(D_i(\vec{x}) \cdot \vec{v}(\vec{x}) - V_{d_i}(\vec{x}) \right)^2 + \alpha^2 R(\vec{v}(\vec{x})) d\vec{x} \quad (3.12)$$

où $F(\vec{v})$ est la fonctionnelle à minimiser, $\vec{v}(\vec{x})$ le champ de vitesses, $D_i(\vec{x})$ est l'axe Doppler du faisceau i , et $R(\vec{v}(\vec{x}))$ est généralement une combinaison de dérivés spatiales de $\vec{v}(\vec{x})$, d'ordre 1 ou supérieur, contraignant le lissage du champ recherché. Une telle méthode permet de fournir un champ de vecteurs vitesse (2D ou 3D) lisse (cf. Figure 3-4).

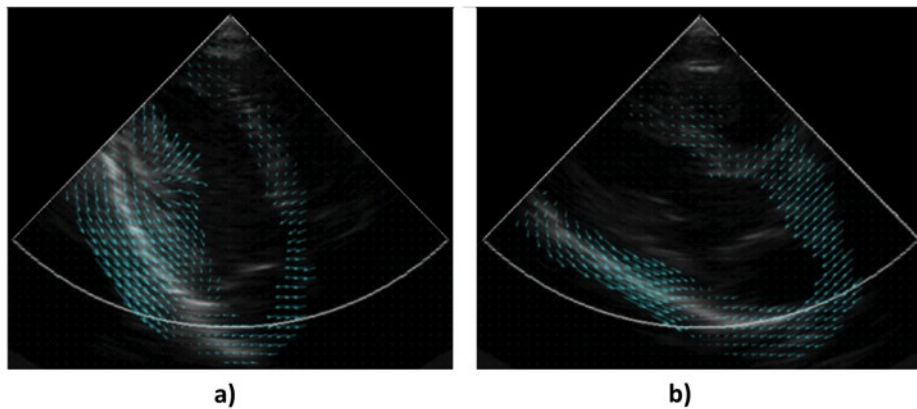


Figure 3-4 — Exemples de champs de vitesses tissulaires myocardique obtenu par régularisation vectorielle de deux champs Doppler orientés : a) Coupe apical 3-cavités et b) Coupe parasternale grand axe. Adaptée de (Arigovindan *et al.*, 2007).

3.2.2.3 Doppler transverse

La composante transverse du champ de vitesse peut aussi être évaluée par en utilisant les données issuent du marquage par oscillations transverses (cf. section 2.3.1.5 Chapitre 2). La démodulation transverse décrite par Jensen et Munk (Jensen e Munk, 1998) permet d'extraire le signal IQ latérale. Comme pour le Doppler conventionnel, la composante de vitesse latérale peut alors être évalué par autocorrélation Doppler (cf. eq. 3.7). Ces méthodes de marquage ultrasonore ont récemment été étendues à l'imagerie 3D par sonde matricielle (Salles, *et al.*, 2015) et à l'imagerie ultrarapide par ondes planes

(Salles *et al.*, 2015). Elle sont aussi étudié en échocardiographie transthoracique pour l'évaluation des mouvements du myocarde (Alessandrini *et al.*, 2014).

Cette approche originale a l'avantage d'être très efficace, car peu coûteuse en temps calcul. Cependant, comme on a pu le voir plus haut, la variance de l'autocorrélation est inversement proportionnelle à la longueur du pulse. Dans le cas transverse, cela correspond à l'étendue du profil d'oscillations transverses (cf. Figure 2-11). De la même manière, on préfère généralement utiliser des profils plus larges au détriment de la résolution latérale du champ de vitesses estimé. D'autre part, la sensibilité des méthodes Doppler transverses dépend de la longueur d'onde du profil d'oscillation généré et est donc limité par la taille de l'ouverture de la sonde ultrasonore (cf. section 2.3.1.5 Chapitre 2).

3.2.3 Méthodes différentielles

3.2.3.1 Principe général

Plus couramment appelées flux optique, les méthodes différentielles introduites par Horn et Schunk (Horn & Schunck, 1981) sont basées sur la conservation de l'intensité de l'image I en tous point \vec{x} sujet à un déplacement \vec{u} :

$$I(\vec{x}, t) = I(\vec{x} + \vec{u}, t + 1) \quad (3.13)$$

Un développement de Taylor au premier ordre de l'équation (3.13) permet d'obtenir l'équation de contrainte du mouvement :

$$\nabla I(\vec{x}, t) \cdot \vec{u} + I_t(\vec{x}, t) = 0 \quad (3.14)$$

où $\nabla I = [I_x, I_y]$ est le gradient spatial de l'intensité, et I_t sa dérivée temporelle. Le problème consiste alors à trouver les composantes de déplacements $\vec{u} = [u_x, u_y]^T$, solutions de l'équation (3.14).

Lorsqu'il est unidimensionnel (1D), le problème est très facile à résoudre du fait de l'équilibre entre le nombre d'équations et le nombre d'inconnues. Cependant, pour des

dimensions supérieures (2D ou 3D), le problème est mal posé (plus d'inconnues que d'équations) et il est nécessaire d'ajouter des contraintes supplémentaires pour pouvoir le résoudre.

3.2.3.2 Approches locales

3.2.3.2.1 Lucas et Kanade au 1er ordre

L'approche développée par Lucas et Kanade (Lucas & Kanade, 1981) consiste à utiliser l'information des pixels voisins en supposant qu'ils partagent les mêmes déplacements. Le problème revient alors à trouver les composantes \vec{u} qui minimisent la fonction coût (3.15) au sens des moindres carrés.

$$E(\vec{u}) = \sum_{\vec{x}} g(\vec{x}) [\nabla I(\vec{x}, t) \cdot \vec{u} + I_t(\vec{x}, t)]^2 \quad (3.15)$$

$g(\vec{x})$ ici est une fonction poids, généralement une gaussienne centrée sur le pixel à évaluer, qui définit le support de l'estimateur. Plus le support est grand, plus il y a d'équations et plus l'estimateur est robuste. Un grand support introduit cependant un lissage important du champ de déplacements.

La solution de l'équation (3.15) au sens des moindres carrés peut être trouvée en résolvant le système $A \cdot \vec{u} = b$ avec $A = \begin{bmatrix} \sum g I_x^2 & \sum g I_x I_y \\ \sum g I_x I_y & \sum g I_y^2 \end{bmatrix}$ et $b = \begin{pmatrix} -\sum g I_x I_t \\ -\sum g I_y I_t \end{pmatrix}$. Bien que le problème soit ici bien posé (plus d'équations que d'inconnues), il est possible que le problème soit mal conditionné. Ce problème apparaît lorsque le support de l'estimateur est trop petit par rapport à la texture présente dans l'image. En effet, si tous les vecteurs gradients de l'image ∇I ont tous la même direction, selon l'axe \vec{y} par exemple (c.-à-d. pas de texture dans la direction \vec{x}), alors A devient singulière et le système ne peut être résolu. C'est ce que l'on appelle le problème d'ouverture (Fleet & Weiss, 2006).

Ce problème est intimement lié à l'ouverture du système d'imagerie considéré. En échographie, c'est l'ouverture de la barrette ultrasonore qui contrôle la réponse impulsionnelle latérale et donc la texture de l'image dans la direction latérale (cf.

Chapitre 2). Le problème d'ouverture est donc fréquent en ultrasons du fait de la faible résolution latérale (associé à la taille de l'ouverture de la sonde ultrasonore) et de l'absence de phase dans la direction transverse. Étendre le support $g(\vec{x})$ de l'estimateur permet de diminuer la probabilité d'occurrence de ce problème. Cependant, comme pour la méthode BM, plus le support de l'estimateur est grand et plus l'hypothèse d'homogénéité du champ est importante (le déplacement est supposé constant sur le support). Étendre le support peut entraîner un lissage excessif et donc une perte de sensibilité de l'estimateur aux variations locales du champ de déplacements.

3.2.3.2.2 Lucas/Kanade au 2ème ordre

Une manière élégante d'étendre le support, et donc la robustesse de l'estimateur, sans introduire de lissage excessif est d'introduire un modèle de déplacements (Bergen *et al.*, 1992; Beauchemin & Barron, 1995). Le modèle le plus couramment utilisé en imagerie ultrasonore est le modèle de transformation affine (cf. Figure 3-5):

$$M(\vec{x}, \vec{x}_c) = \begin{bmatrix} 1 & x - x_c & y - y_c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & x - x_c & y - y_c \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

Le champ de déplacements 2D est décrit, sur le support l'estimateur, par $\vec{u}(\vec{x}) = M(\vec{x}, \vec{x}_c) \cdot \vec{m}$ où $\vec{m} = \{u_x, \Delta_{xx}, \Delta_{xy}, u_y, \Delta_{yx}, \Delta_{yy}\}$ contient le déplacement du pixel central $\vec{u}(\vec{x}_c) = [u_x, u_y]$ ainsi que ses dérivées spatiales ($\Delta_{ij} = \partial_j u_i$). Ces paramètres décrivant le mouvement local peuvent être déduits en minimisant la fonction coût suivante au sens des moindres carrés :

$$E(\vec{m}) = \sum_{\vec{x}} g(\vec{x}) [\nabla I(\vec{x}, t) M(\vec{x}, t) \cdot \vec{m} + I_t(\vec{x}, t)]^2 \quad (3.17)$$

Comme précédemment, la solution de (3.17) peut être trouvée en résolvant le système $A \cdot \vec{u} = \vec{b}$ avec $A = \sum_{\vec{x}} g M^T \nabla I^T \nabla I M$, $\vec{b} = \sum_{\vec{x}} g M^T \nabla I^T I_t$.

D'autres modèles de déplacements (ex. rotation) peuvent être introduits pour contraindre le champ de déplacements (Bergen *et al.*, 1992; Fleet & Weiss, 2006). En pratique l'introduction d'un modèle de déplacements augmente la dimensionnalité du problème puisque le nombre d'inconnues augmente (de 2 à 6 dans le cas du modèle de

transformation affine). Les méthodes utilisant un modèle de déplacements nécessitent donc de plus grands supports et peuvent aussi être sujettes aux problèmes d'ouverture et de conditionnement décrits plus haut.

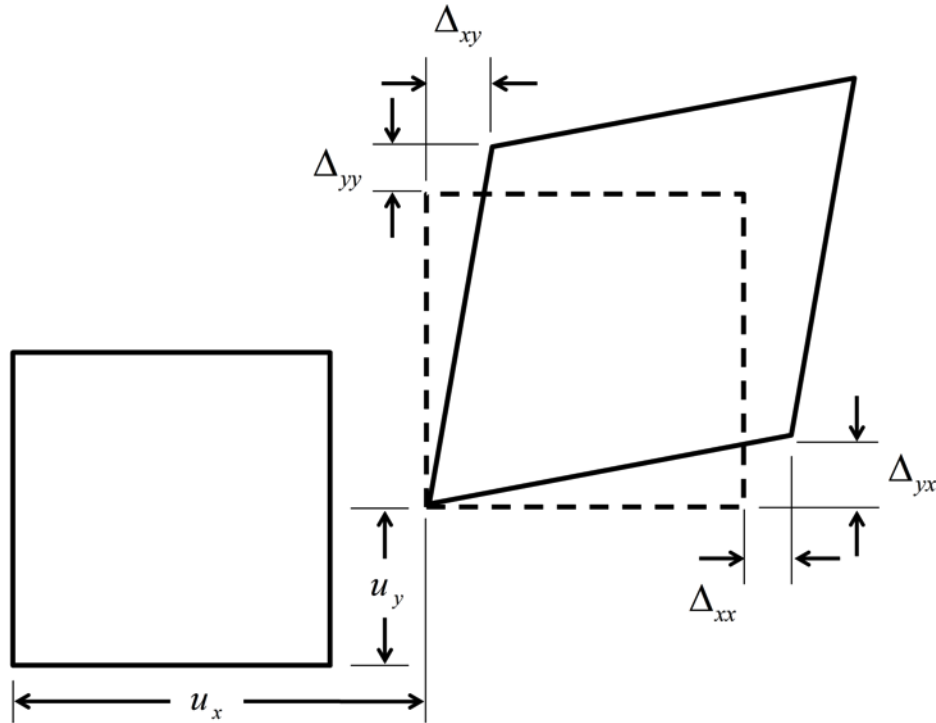


Figure 3-5 – Illustration des composantes de déplacements et déformations calculées par le flux optique de 2^e ordre et utilisées dans l'estimateur Lagrangien de déformation LSME.

3.2.3.2.3 Estimateur Lagrangien de déformations (LSME)

Déjà reconnu en analyse d'images depuis les années 1990 (Barron *et al.*, 1994; Beauchemin & Barron, 1995), les méthodes de flux optique paramétriques (cf. section précédente) ont été introduites, dans le domaine des ultrasons, par Maurice et Bertrand (Maurice & Bertrand, 1999a). L'estimateur Lagrangien de déformation (LSME) décrit le mouvement local du « speckle » ultrasonore par une transformation affine incluant les composantes de déplacements $[u_x, u_y]$ et leurs dérivées spatiales ($\Delta_{xx}, \Delta_{xy}, \Delta_{yy}, \Delta_{yx}$) en

supposant que la texture ultrasonore (le « speckle ») est préservé avec le mouvement. Le LSME prend alors la forme d'un problème de flux optique de 2^{ème} ordre.

Les approches de flux optique sont reconnues comme étant, avec les approches de phases, les plus performantes pour l'évaluation de petits déplacements (Fleet & Jepson, 1990; Fleet & Weiss, 2006). Cependant, lorsque les déplacements deviennent trop importants, typiquement supérieures à 1 pixel, ces méthodes sont biaisées et sujettes à l'« aliasing ». Afin d'assurer la robustesse de l'estimation locale, le LSME propose de combiner le BM (cf. section 3.2.1) et le flux optique. Le BM assure le recalage des régions d'intérêt avant l'estimation par flux optique. La fonction coût à minimiser est de la forme :

$$E(\vec{m}_{LAG}) = \sum_{\vec{x}} g(\vec{x}) [\nabla I(\vec{x}, t) M(\vec{x}, t) \cdot \vec{m} + I_t^{LAG}(\vec{x}, t)]^2 \quad (3.18)$$

avec $I_t^{LAG}(\vec{x}, t) = I(\vec{x} + \vec{U}, t + 1) - I(\vec{x}, t)$ ou \vec{U} est le vecteur de déplacements estimé par BM. Le déplacement total s'écrit $\vec{u}_{tot} = \vec{U} + \vec{u}_{LAG}$. Le tenseur de déformations est déduit par la relation :

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} (\Delta_{ij} + \Delta_{ji}) \quad (3.19)$$

L'estimateur Lagrangien, défini ici en coordonnées cartésiennes, a largement été étudié dans le contexte d'élastographie vasculaire non invasive (Maurice *et al.*, 2004; Maurice *et al.*, 2005; Schmitt *et al.*, 2007; Mercure *et al.*, 2008; Mercure *et al.*, 2014). Il a aussi été récemment adapté en coordonnées polaires pour l'évaluation de l'athérome coronarien en imagerie endovasculaire (Maurice *et al.*, 2004; Maurice *et al.*, 2005; Maurice *et al.*, 2007; Keshavarz-Motamed *et al.*, 2014; Majdouline *et al.*, 2014).

3.2.3.3 Approches globales

3.2.3.3.1 Méthode de Horn/Schunck

Alors que les approches locales (type Lucas et Kanade) sont les plus couramment utilisées, l'une des premières formulations du flux optique décrit par Horn et Schunck (Horn & Schunck, 1981) propose une formulation globale. Celle-ci suppose un champ de déplacements non paramétrique et lisse sur l'ensemble de l'image. La fonction coût à minimiser est de la forme :

$$E(\vec{u}) = \int (\nabla I(\vec{x}) \cdot \vec{u}(\vec{x}) + I_t(\vec{x}))^2 + \alpha^2 (\|\nabla u_x(\vec{x})\|^2 + \|\nabla u_y(\vec{x})\|^2) d\vec{x} \quad (3.20)$$

où α est le paramètre de régularisation qui contrôle le lissage du champ de déplacements. L'avantage des méthodes globales est qu'elles permettent la propagation de l'information dans l'image. Dans des régions où les approches locales sont confrontées aux problèmes d'ouverture (c.-à-d. l'absence partielle ou totale de texture locale), les approches globales peuvent «remplir» le flux en utilisant les informations des voisins (Fleet & Weiss, 2006).

L'inconvénient majeur de ces approches reste leur faible efficacité en termes de temps de calcul. En effet, l'équation (3.20) peut être linéarisée en utilisant des approximations discrètes des dérivés et intégrales. Cependant, cela conduit à de grands systèmes d'équations qui ne peuvent être résolues que par des méthodes itératives. Un autre inconvénient réside dans le choix du paramètre de régularisation α qui contrôle le lissage. Contrairement aux approches locales où le lissage dépend de la taille du support ($g(\vec{x})$ dans (3.15)), celui-ci dépend *a priori* des propriétés du champ mesuré et nécessite des méthodes d'optimisation pour être déterminé (Fleet & Weiss, 2006).

3.2.3.3.2 Méthodes mixtes : Lucas/Kanade + Horn/Schunck

Les méthodes locales, comme celle décrite par Lucas et Kanade, offrent une grande robustesse au bruit. Cependant, elles ne permettent pas de fournir un champ de déplacements dense comme la méthode de Horn et Schunck. Cette dernière est cependant reconnue comme étant plus sensible au bruit (Barron *et al.*, 1994). Dans l'objectif de tirer

le meilleur des deux approches, Bruhn *et coll.* ont proposé une approche intégrant l'approche locale de Lucas et Kanade dans la fonction coût globale de Horn et Schunck (Bruhn *et al.*, 2005). Bien que cette méthode semble offrir de meilleures performances vis-à-vis du bruit, ainsi qu'une faible sensibilité aux paramètres de régularisation, cette approche globale reste très coûteuse en temps de calcul.

3.2.4 Synthèse et perspectives

Dans cette section, nous avons réalisé une revue exhaustive des méthodes d'estimation de mouvements et de déformations. Les approches Doppler, bien qu'elles soient très efficaces du fait de leur faible complexité algorithmique, sont limitées par leur unidimensionnalité et leur résolution spatiale. De plus, elles sont reconnues comme étant plus sensibles au bruit que les approches de mises en correspondance de blocs par corrélation croisée (Hoeks *et al.*, 1993).

La mise en correspondance de blocs (BM) fournit une solution simple et efficace au problème d'estimation de déplacements. En effet, l'hypothèse de préservation de la texture avec le mouvement est une hypothèse faible et robuste aux artéfacts d'imagerie ultrasonore (Maurice & Bertrand, 1999b). Cependant, le BM est une méthode discrète qui en première approche, évalue les déplacements en pixels. Bien que les approches d'ajustement de pic permettent d'estimer les déplacements sous-pixelliques, le BM est sujet au biais vers les valeurs entières (« peak locking ») (Christensen, 2004; Chen & Katz, 2005). Elle est cependant couramment utilisée comme première étape de recalage, car elle est robuste aux grands déplacements.

Les méthodes différentielles offrent un bon compromis. Cette formulation continue donne une information sous-pixellique et multidimensionnelle (2D ou 3D) plus ou moins robuste dépendamment de l'approche (locale ou globale). L'avantage des approches locales présentées à la section 3.2.3.2 est qu'elles permettent une estimation directe du champ de déplacements et de déformations lorsqu'un modèle de mouvement affine est utilisé, contrairement aux méthodes BM et Doppler qui nécessitent une

dérivation *a posteriori* du champ de déplacements estimé. C'est l'approche utilisée par notre équipe en élastographie vasculaire.

Afin d'augmenter la robustesse des méthodes de flux optique locales, il est possible d'étendre le support $g(\vec{x})$ dans la dimension temporelle, en supposant la continuité des champs (de déplacements et de déformations). C'est ce que nous proposons de faire au Chapitre 5 (Article 1) dans un contexte d'imagerie ultrarapide par ondes planes. Dans cette étude, un nouveau modèle de déplacements est aussi proposé. Celui-ci prend en compte de l'hypothèse d'incompressibilité des tissus biologiques afin de réduire la complexité de l'estimateur et d'augmenter sa robustesse.

Les approches globales telles que décrites à la section 3.2.3.3 donnent une formulation élégante du problème. Elles permettent de propager l'information en cas d'absence de texture locale en introduisant un *a priori* de lissage. C'est le type d'approche choisie en échocardiographie pour l'estimation du champ des vitesses tissulaires (cf. Chapitre 8). Dans cette étude, nous proposons une version étendue de la méthode de Horn et Schunck associant le flux optique et le Doppler tissulaire, préalablement calculé en échocardiographie ultrarapide (cf. Chapitre 7), à un régularisateur vectoriel. Nous proposons aussi de paramétrer le champ des vecteurs vitesse par une transformée en cosinus discret « tronqué », permettant ainsi de réduire la dimensionnalité du problème.

Quelle que soit la méthode choisie, l'estimation des champs de déplacements et de déformations est très dépendante de la résolution spatiale qui définit la dimension de la texture (« speckle »). L'imagerie ultrasonore est généralement limitée par sa résolution latérale. Il est alors nécessaire d'établir de nouvelles stratégies d'imagerie, telles que décrites au chapitre précédent pour maximiser les performances de l'élastographie.

Une fois les déplacements et déformations mesurés, il est nécessaire d'établir une méthode d'inversion pour retrouver les paramètres mécaniques des tissus. C'est l'objet de la section suivante.

3.3 Méthodes d'inversion en élastographie quasi-statique : Application à la modulographie vasculaire

Pour résoudre le problème inverse en élastographie, il est nécessaire d'établir des modèles mécaniques permettant de prédire les déplacements et/ou les déformations du milieu à partir de ses propriétés mécaniques et des conditions aux limites qui lui sont appliquées (ex. la pression de la sonde ou la pression artérielle). Établir le problème direct permet de définir le cadre mathématique pour résoudre le problème inverse (c.-à-d. évaluer les propriétés mécaniques des matériaux) (Doyley, 2012; Doyley & Parker, 2014).

3.3.1 Problème direct

En élastographie (quasi statique ou dynamique), le problème direct est décrit par le principe de conservation de la quantité de mouvement. Celui-ci stipule que la variation temporelle de la quantité de mouvement d'un système est égale à la somme des forces externes qui lui sont appliquées (Doyley & Parker, 2014) :

$$\nabla \cdot [\sigma_{ij}] = \rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} \quad (3.21)$$

où $[\sigma_{ij}]$ est le tenseur des contraintes, ρ est la masse volumique et \vec{u} le vecteur de déplacement. En supposant que les tissus biologiques se comportent comme des matériaux purement élastiques (viscosité nulle) homogène et isotrope (invariance des propriétés mécaniques du milieu selon la direction), ce qui est généralement valide pour des petites déformations, le tenseur de déformations $[\varepsilon_{kl}]$ peut être relié au tenseur de contraintes par la loi de Hooke linéaire :

$$\sigma_{ij} = 2\mu\varepsilon_{ij} + \lambda\delta_{ij}\nabla \cdot \vec{u} \quad (3.22)$$

où λ et μ sont les coefficients de Lamé, δ_{ij} est le symbole de Kronecker ($\delta_{ij} = 1$ si $i = j$; $\delta_{ij} = 0$ si $i \neq j$) et où les composantes du tenseur de déformations sont calculées à partir du champ de déplacements :

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} (\partial_{x_i} u_j + \partial_{x_j} u_i) \quad (3.23)$$

Les constantes de Lamé peuvent s'exprimer à partir du module de Young E qui quantifie la rigidité et du coefficient de poisson ν qui quantifie la compressibilité du matériau :

$$\mu = \frac{E}{2(1 + \nu)}, \quad \lambda = \frac{\nu E}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)} \quad (3.24)$$

Dans ce cas la loi de Hooke prend la forme :

$$\sigma_{ij} = \frac{E}{1 + \nu} \left(\varepsilon_{ij} + \frac{\nu}{1 - 2\nu} \varepsilon_{kk} \delta_{ij} \right) \quad (3.25)$$

Puisqu'il n'existe pas de méthode pour mesurer le stress *in vivo*, celui-ci est généralement retiré de l'équation (3.21) en le substituant par l'expression (3.22). On obtient alors l'équation de Navier:

$$\nabla \cdot \mu \nabla \vec{u} + \nabla (\lambda + \mu) \nabla \cdot \vec{u} = \rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} \quad (3.26)$$

En régime quasi-statique celle-ci se réduit à :

$$\nabla \cdot \mu \nabla \vec{u} + \nabla (\lambda + \mu) \nabla \cdot \vec{u} = 0 \quad (3.27)$$

Cette équation nous permet de décrire les déplacements mesurés en élastographie \vec{u} à partir des paramètres mécaniques du milieu (λ & μ).

Dans cette thèse, nous nous sommes essentiellement intéressés au problème inverse en élastographie vasculaire quasi statique et non invasive. La section suivante fait un état de l'art des méthodes récentes de modulographie (c.-à-d. cartographie du module de Young) et plus particulièrement des approches utilisées en vasculaire. Pour une revue exhaustive des méthodes de résolution du problème inverse pour l'estimation de paramètres mécaniques locaux, le lecteur peut se référer à la thèse de Simon LeFloc'h en introduction (Le Floc'h, 2009).

3.3.2 Problème inverse en élastographie quasi-statique

Des méthodes directes et itératives ont été proposées dans la littérature pour recouvrir le module de Young E (ou le module de cisaillement μ) à partir des champs de déplacements et de déformations. Les méthodes directes utilisent un système d'équations dérivées en réarrangeant les équations (3.27) (Skovoroda *et al.*, 1995; Doyley, 2012). Ces méthodes nécessitent cependant l'évaluation de dérivées d'ordre élevé du champ de déformations, et sont de ce fait très sensibles au bruit de mesure (Doyley, 2012).

3.3.2.1 Problème inverse itératif

Les méthodes itératives (Kallel & Bertrand, 1996) proposent de considérer le problème inverse comme un problème d'optimisation de paramètres (E ou μ). L'objectif est de minimiser la différence entre le champ de déplacements et/ou de déformations mesuré et ceux calculés en résolvant le problème direct (3.27). Ce problème est formulé comme la minimisation de la fonction coût suivante (3.28).

$$F(\mathbf{E}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{u}_m - \mathbf{u}(\mathbf{E})\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|\mathbf{E}\|^2 \quad (3.28)$$

où \mathbf{u}_m représente les déplacements mesurés, $\mathbf{u}(\mathbf{E})$ les déplacements obtenus en résolvant le problème direct (3.27) et \mathbf{E} le vecteur de paramètres à estimer (le module de Young local). La minimisation de l'équation non linéaire (3.28) peut être effectuée par la méthode de Gauss Newton. La solution à l'itération $(k + 1)$ prend la forme générale suivante (Doyley, 2012):

$$\mathbf{E}^{k+1} = \Delta \mathbf{E}^k + [J(\mathbf{E}^k)^T J(\mathbf{E}^k) + \alpha \mathbf{I}]^{-1} J(\mathbf{E}^k)^T (\mathbf{u}_m - \mathbf{u}\{\mathbf{E}^k\}) \quad (3.29)$$

où $\Delta \mathbf{E}^k$ est un vecteur de mise à jour, $J = \frac{\partial \mathbf{u}(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{E}}$ est la matrice Jacobienne et \mathbf{I} la matrice identité. La matrice Hessienne ($J(\mathbf{E}^k)^T J(\mathbf{E}^k)$) est généralement mal conditionnée. Pour stabiliser les performances vis-à-vis du bruit, elle nécessite l'ajout d'un terme de régularisation : Tikhonov, via la matrice identité dans (3.29) ou Marquardt en remplaçant la matrice identité par $diag(J(\mathbf{E}^k)^T J(\mathbf{E}^k))$ (Doyley, 2012).

Ces approches d'optimisation sont complexes et coûteuses à mettre en œuvre. Dans le cas général, on a autant d'inconnues que de pixels dans la cartographie. En pratique, cela conduit à des systèmes matriciels de grande dimension coûteux à calculer et complexe à inverser.

3.3.2.2 Besoin d'information a priori

Afin d'augmenter la robustesse des méthodes d'optimisation vis-à-vis du bruit, il est nécessaire d'introduire de l'information *a priori* sur le comportement mécanique des matériaux considérés. Deux stratégies peuvent alors être adoptées : 1) utiliser des termes de régularisation au sein de la fonction coût à minimiser (3.28) pour contraindre par exemple le lissage spatial de la distribution du module de Young, ou bien 2) utiliser des informations plus explicites telles que des *a priori* géométriques définis à l'aide de modèles éléments finis (FE) (Baldewsing *et al.*, 2008; Le Floc'h *et al.*, 2009).

L'utilisation de termes de régularisation est inappropriée dans un contexte où le milieu à étudier est très hétérogène (c.-à-d. dans le cas où il présente de grandes variations locales du module de Young). En effet, l'introduction d'une contrainte de lissage a pour effet de briser les discontinuités mécaniques ce qui rend difficile l'identification et la localisation des hétérogénéités.

À l'inverse, l'utilisation d'*a priori* géométriques tel que proposé par Baldewsing et coll. (Baldewsing *et al.*, 2003; Baldewsing *et al.*, 2005; Baldewsing *et al.*, 2006; Baldewsing *et al.*, 2008) et plus récemment par Le Floc'h et coll. (Le Floc'h *et al.*, 2009; Le Floc'h *et al.*, 2010; Le Floc'h *et al.*, 2010; Le Floc'h *et al.*, 2012; Tacheau *et al.*, 2015) dans le contexte de modulographie vasculaire, est intéressante puisque les hétérogénéités mécaniques, préalablement segmentées, sont utilisées pour contraindre le problème. La dimensionnalité du problème inverse est alors réduite au nombre d'hétérogénéités, soit une dizaine de paramètres dépendamment de la complexité de la paroi vasculaire. Ces approches sont décrites à la section suivante.

3.3.3 Problème inverse en élastographie vasculaire

3.3.3.1 Approches proposées par Baldewsing *et coll.*

Différentes approches ont été proposées par Baldewsing et coll., au cours des années 2000, pour recouvrir la distribution du module de Young de la paroi vasculaire. Ces approches, basées sur des élastogrammes mesurés en imagerie IVUS reposent sur des *a priori* géométriques spécifiques aux plaques d'athéromes (cf. Figure 3-6).

Dans leurs premières études (Baldewsing *et al.*, 2005; Baldewsing *et al.*, 2006), le problème inverse est réduit à l'identification d'un cœur nécrotique et d'une chape fibreuse au sein d'un milieu environnant. Le modèle géométrique, décrit dans un premier temps par des cercles (Baldewsing *et al.*, 2005) puis par des courbes de Béziérs (Baldewsing *et al.*, 2006) (cf. Figure 3-6), est paramétré afin de pouvoir être actualisé, de la même manière que les paramètres mécaniques, au cours de la minimisation de la fonction coût (3.28). Cette dernière est définie comme l'erreur entre la déformation radiale mesurée et la déformation radiale modélisée par éléments finis (FE). Cette formulation permet de réduire le problème inverse à l'estimation d'une vingtaine de paramètres géométriques et mécaniques décrivant le comportement de la paroi vasculaire. Elles ne permettent cependant pas de prendre en compte les géométries plus complexes comportant par exemple de multiples cœurs nécrotiques et des inclusions de calcium.

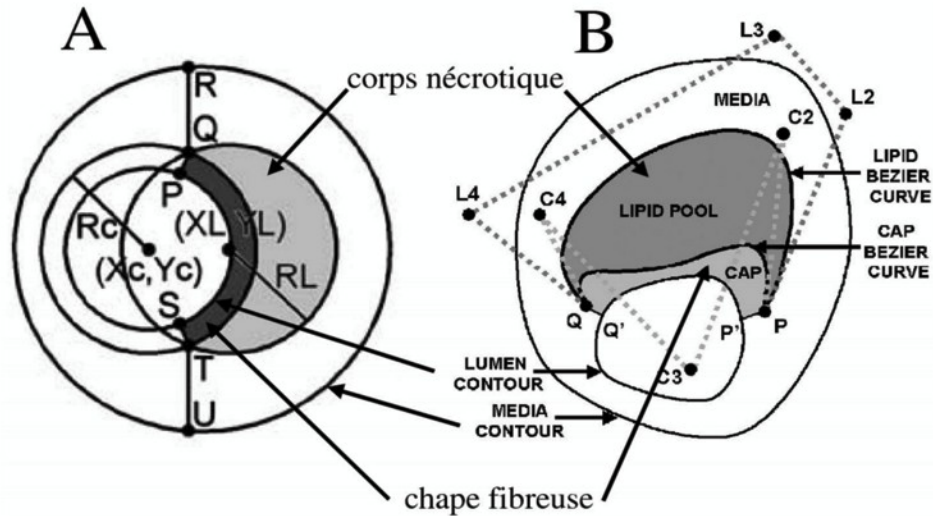


Figure 3-6 - Modèle géométrique proposé par Baldewsing et coll. pour décrire la plaque coronarienne. A) Géométrie paramétrique à base d'arcs de cercle (Baldewsing *et al.*, 2003). B) Géométrie paramétrique à base de courbes de Béziérs (Baldewsing *et al.*, 2008). Figure adaptée de (Baldewsing *et al.*, 2003; Baldewsing *et al.*, 2008) extrait de (Le Floc'h, 2009).

Dans une étude récente, les auteurs proposent une version plus flexible de l'algorithme (Baldewsing *et al.*, 2008). Cette nouvelle approche tient compte de la multiplicité des cœurs par une approche de superpositions des modulogrammes. Chaque cœur est détecté par seuillage du champ de déformations, les régions de « grandes déformations » étant considérées moins rigides. Après détection, le modèle géométrique, défini par des courbes de Béziérs, est ajusté pour correspondre à la région détectée (cf. Figure 3-7).

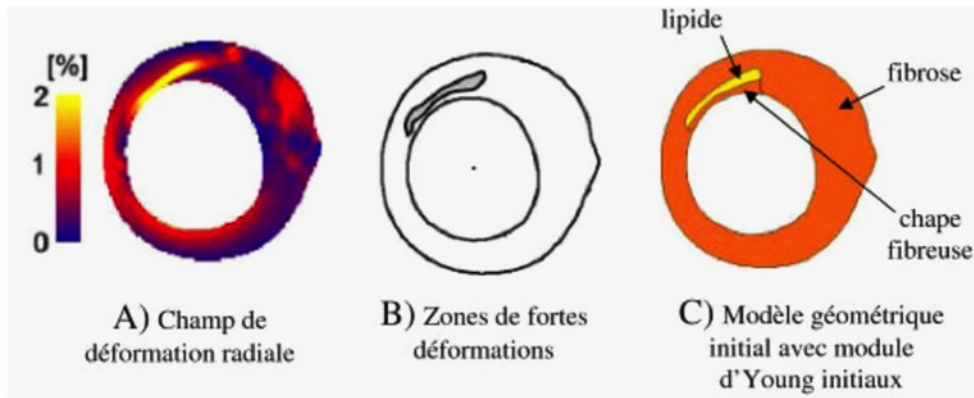


Figure 3-7 – Procédure d’initialisation du modèle éléments finis paramétriques décrits par Baldewsing et coll. A) champ de déformations radiales mesuré par élastographie endovasculaire. B) Détection d’une zone de grandes déformations par seuillage. C) Modèle éléments finis paramétriques (PFEM) par courbe de Béziérs ajusté à l’hétérogénéité détectée. Extrait de (Le Floc'h, 2009) et adapté de (Baldewsing *et al.*, 2008).

Le module de Young est initialisé en utilisant la loi de Hooke simplifiée (3.1) considérant un modèle de stress, lui aussi simplifié, défini pour une paroi homogène à géométrie circulaire (cf. éq. 3 dans (Baldewsing *et al.*, 2008)). Après optimisation, pour chacune des inclusions détectées, l’erreur entre le champ de déformations calculé par FE et celui mesuré est évaluée afin de calculer un facteur de pondération. Chacun des problèmes inverses (issu de chaque détection) est résolu de manière indépendante. Le modulogramme (cartographie du module de Young) final est le résultat de la pondération des modulogrammes indépendants par le facteur d’erreur. Cette stratégie de reconstruction est décrite à la Figure 3-8.

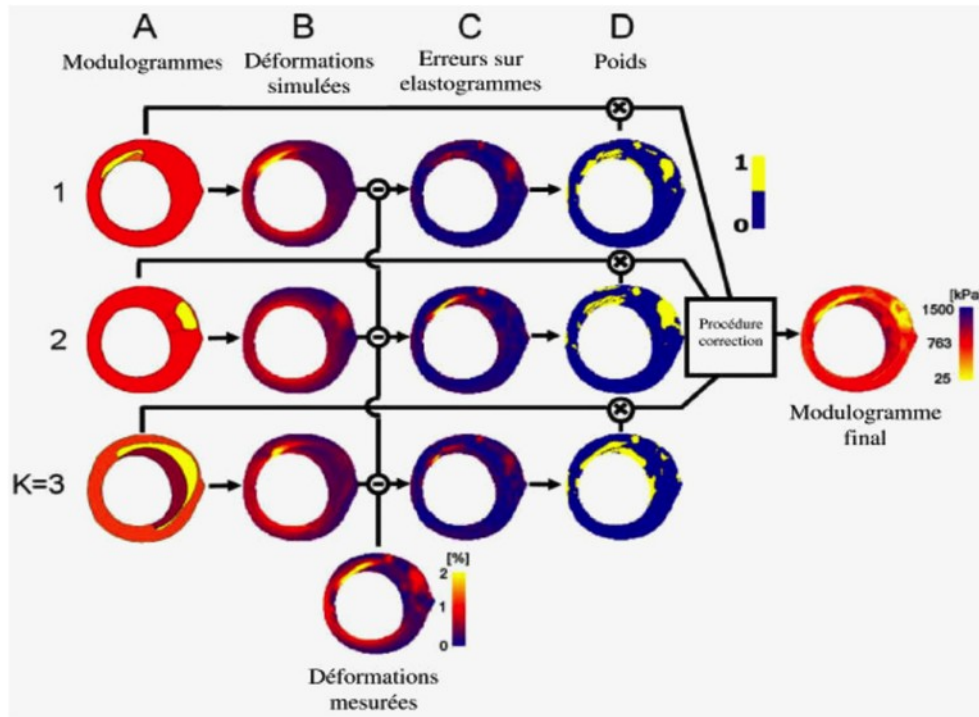


Figure 3-8 – Représentation schématique de la stratégie de reconstruction proposée par Baldewsing *et coll.* (Baldewsing *et al.*, 2008).

L'algorithme proposé par Baldewsing *et coll.* a été validé sur des données simulées par éléments finis, sur des modèles d'artères en polymère (Baldewsing *et al.*, 2004; Baldewsing *et al.*, 2005) et sur des artères *ex vivo* (Baldewsing *et al.*, 2005; Baldewsing *et al.*, 2008). Il a aussi été évalué *in vivo* (Baldewsing *et al.*, 2008).

Malgré des résultats intéressants, ces approches souffrent de limitations majeures :

- la phase de détection des inclusions reste très subjective. En effet, celle-ci nécessite la définition d'un seuil de déformations qui en pratique dépend de : la pression appliquée (une pression artérielle élevée engendre de plus grandes déformations de la paroi) et de la distance par rapport à la lumière vasculaire (pour les géométries artérielles circulaires, la déformation décroît avec la distance au centre de l'artère (Maurice *et al.*, 2004)).
- La phase d'initialisation du module de Young des inclusions suppose une répartition homogène des contraintes. Cette répartition, valide pour des géométries

mécaniquement homogènes, néglige les changements de contraintes associés à la présence d'inhomogénéités mécaniques.

- Finalement, la stratégie de combinaison de modulogrammes issue d'optimisations indépendantes ne permet pas de prendre en compte les interactions entre les différentes hétérogénéités.

3.3.3.2 Approches proposées par Le Floc'h *et coll.*

Dans la continuité des travaux de Baldewsing *et coll.*, et dans l'objectif de fournir une solution mécanique appropriée au problème d'identification des hétérogénéités constitutives d'une plaque d'athérome (cœur nécrotique et inclusions de calcium), Le Floc'h *et coll.* proposent de dériver un critère de segmentation à partir des équations de la mécanique des milieux continus (Le Floc'h, 2009).

Considérant la loi de Hooke linéaire (3.25) dans le cas des matériaux incompressibles ($\nu \rightarrow 0,5$), ainsi que la conservation de mouvement dans le cas d'une excitation quasi statique, on a :

$$[\sigma] = -p[I] + \frac{2}{3}E(\vec{x})[\varepsilon] \quad (3.30)$$

$$\nabla \cdot [\sigma] = 0 \quad (3.31)$$

Ici p est la pression statique interne et $E(\vec{x})$ est la distribution spatiale de rigidité (Le Floc'h *et al.*, 2009). En injectant (3.30) dans (3.31) et en réarrangeant les équations, il est possible de relier le gradient de rigidité ∇E au gradient de déformations $\nabla \cdot [\varepsilon]$:

$$\frac{\nabla E}{E} = \frac{3}{2}[\varepsilon]^{-1} \frac{\nabla p}{E} - [\varepsilon]^{-1} \nabla \cdot [\varepsilon] \quad (3.32)$$

La pression statique p ne peut pas être mesurée *in vivo*. Le Floc'h *et coll.* utilisent donc uniquement le second terme de cette équation comme critère d'identification (le critère MST à la Figure 3-9). Ce critère permet de mettre en évidence les contours des hétérogénéités mécaniques.

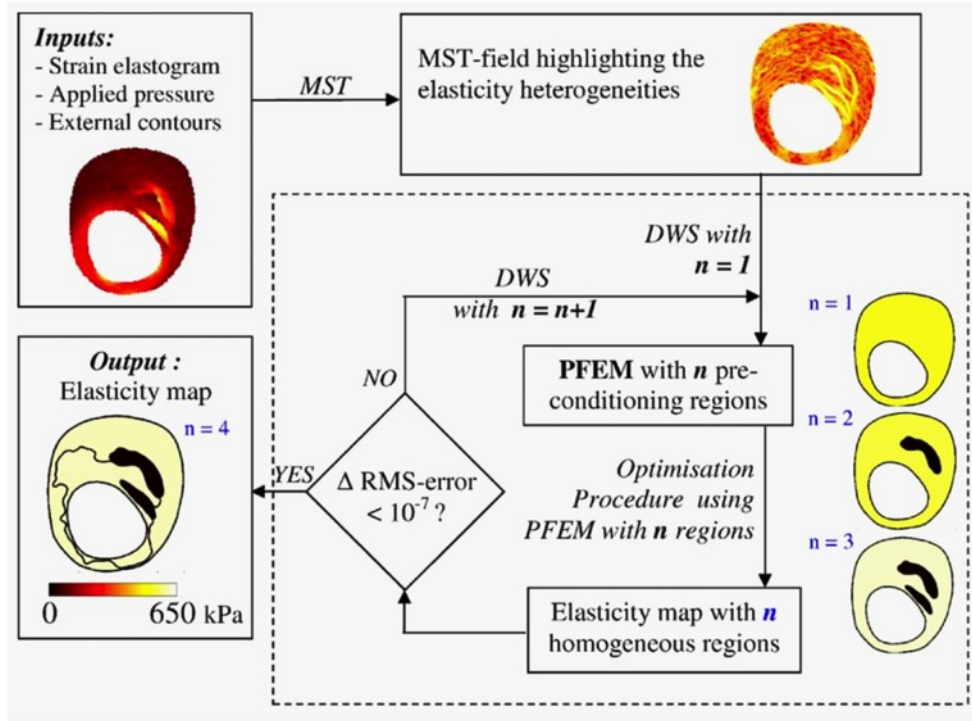


Figure 3-9 – Description schématique de l’algorithme d’inversion décrit par LeFloc’h et coll. Extrait de (Le Floc’h *et al.*, 2009).

L’algorithme initialement proposé (Le Floc’h *et al.*, 2009) est décrit à la Figure 3-9. Il est décomposé en 4 phases :

- 1) Mise en évidence des hétérogénéités mécaniques par le critère MST.
- 2) Segmentation des hétérogénéités par un algorithme de « watershed » (c.-à-d. lignes de partage des eaux) itératif. Le « watershed » permet, à partir d’une cartographie de gradient (le critère MST ici), de définir des régions fermées.
- 3) Définition d’un modèle éléments finis paramétriques (PFEM) à partir des contours externes (c.-à-d. l’interface lumière vasculaire/paroi et paroi/milieu environnant) et des hétérogénéités détecté par la segmentation « watershed ».
- 4) Optimisation des paramètres mécaniques de chacune des régions par un algorithme du type descente de gradient (éq. 3.29).

Cet algorithme résout, de manière itérative, le problème inverse en ajoutant une nouvelle hétérogénéité mécanique, issue de la segmentation « watershed », à chaque itération.

Contrairement à l'approche de Baldewsing (Baldewsing *et al.*, 2008), la définition des contours n'est pas dépendante d'un seuil de déformations qui, comme décrit à la section précédente, dépend de la pression appliquée et de la distance par rapport au centre de l'artère. D'autre part, l'ensemble des contours détectés est considéré dans le processus d'optimisation ce qui permet de prendre en compte les interactions entre les hétérogénéités mécaniques. Le résultat final tient compte de l'ensemble des hétérogénéités contrairement au modèle de Baldewsing *et coll.* (Baldewsing *et al.*, 2008) qui combine plusieurs résultats indépendants.

Cette approche, initialement proposée et validée sur des modèles éléments finis de plaques coronariennes vulnérables (Le Floc'h *et al.*, 2009), permet d'identifier de manière efficace les inclusions souples et rigides, modélisant respectivement les cœurs nécrotiques et les inclusions de calcium. Elle a été récemment validée *in vitro* sur des modèles d'artères en polymère (Le Floc'h *et al.*, 2010) et *in vivo* sur des artères coronaires imagées par ultrasonographie endovasculaire (Le Floc'h *et al.*, 2012).

Bien que cette méthode ait été validée de manière exhaustive au cours des différentes évolutions de l'algorithme (Le Floc'h *et al.*, 2009; Le Floc'h *et al.*, 2010; Le Floc'h *et al.*, 2012), elle souffre encore de certaines limitations :

- En élastographie endovasculaire, la faible résolution transverse (c.-à-d. perpendiculaire au faisceau ultrasonore) ne permet pas de faire une estimation robuste de l'ensemble des composantes du tenseur de déformations $[\varepsilon]$. Le critère d'identification des hétérogénéités mécaniques ainsi que l'optimisation ne sont calculés qu'à partir des composantes de déformations radiales (c.-à-d. dans la direction du faisceau ultrasonore).
- L'évaluation du critère MST à partir de l'équation (3.32) nécessite l'évaluation du gradient de $[\varepsilon]$ et de son inverse. Les estimateurs de déformations sont généralement sensibles au bruit et d'autant plus lorsque les déformations sont très petites (Varghese

et al., 2001). Le critère $MST = [\varepsilon]^{-1} \nabla \cdot [\varepsilon]$ a tendance à amplifier ce type d'erreurs ce qui peut engendrer de fausses détections.

- Finalement, comme décrit par les auteurs (Le Floc'h, 2009), le résultat de l'optimisation dépend des conditions aux limites définies dans le modèle éléments finis paramétriques. Dans la version initiale, les conditions aux limites sont définies par: $[\sigma] \cdot \vec{n}_{int} = -P_{int} \vec{n}_{int}$ sur le contour intérieur (interface lumière/paroi) et $[\sigma] \cdot \vec{n}_{ext} = 0$ sur le contour extérieur (interface paroi/milieu environnant). Ces conditions ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité du milieu environnant et de ses propriétés mécaniques. En effet, les coronaires sont attachées au myocarde d'un côté et au péricarde de l'autre. Ces hypothèses semblent induire un biais d'estimation des hétérogénéités et doivent à l'avenir être considérées.

Dans la continuité des travaux de Le Floc'h *et coll.*, Tacheau *et coll.* (Tacheau *et al.*, 2015) ont proposé une extension de l'algorithme de modulographie vasculaire pour l'imagerie endovasculaire haute résolution (par IVUS haute fréquence ou par OCT). Cette dernière approche n'a cependant été validée qu'avec des simulations éléments finis.

3.3.4 Synthèse et contributions

Dans cette section, nous avons réalisé une revue nonexhaustive des méthodes d'inversion mécanique en élastographie quasi statique ultrasonore (modulographie). Bien que celle-ci semble démontrer de bonnes performances en élastographie endovasculaire, elles n'ont, à ce jour, pas encore été étendues à l'élastographie non invasive. Une étude récente propose une approche similaire à celle de Le Floc'h *et coll.* en élastographie non invasive (Nieuwstadt *et al.*, 2015). Cependant, contrairement aux approches décrites par Baldewsing *et coll.* et par Le Floc'h *et coll.* celle-ci n'inclut pas de méthode de détection automatique des hétérogénéités mécaniques. Les auteurs proposent d'utiliser des contours présegmentés manuellement par un praticien dans des images IRM multicontraste et acquises en parallèle des mesures ultrasonores. Bien que les résultats présentés semblent prometteurs, l'intérêt d'une telle méthode reste limité puisqu'elle nécessite l'utilisation du « gold standard » IRM comme initialisation.

Dans un contexte diagnostique des maladies vasculaires, il est donc pertinent de poursuivre le développement d'outils de caractérisation biomécaniques. Dans cette thèse, on se propose de développer la modulographie vasculaire dans le cadre non invasif. Comme nous l'avons énoncé dans ce chapitre, la modulographie nécessite d'une part une mesure robuste des champs de déplacements et/ou de déformations et, d'autre part, l'établissement et la résolution d'un problème inverse bien contraint. Ainsi, nous proposons d'adresser, dans la première partie de cette thèse ces deux problématiques (cf. Partie II).

Dans le contexte du diagnostic de l'insuffisance cardiaque, l'élastographie non invasive présente elle aussi un intérêt particulier puisque les ischémies et infarctus modifient localement la physiologie du myocarde (nécrose) et, de ce fait, ses propriétés biomécaniques. Le problème d'élastographie cardiaque est cependant mal posé puisque, contrairement à l'élastographie vasculaire où la pression sanguine agit comme contrainte et induit la déformation de la paroi vasculaire, il n'existe pas de contrainte physiologique agissant sur le myocarde. C'est le myocarde qui, lorsqu'il se contracte induit sa propre déformation. Dans ce contexte, on se contente généralement de mesurer la dynamique et les déformations du myocarde comme un indicateur de sa contractilité (Mor-Avi *et al.*, 2011). Forts de l'expertise acquise en élastographie vasculaire, nous proposons d'adresser, dans la deuxième partie de cette thèse, le problème de l'évaluation de la contractilité du myocarde (cf. Partie III).

Chapitre 4 Objectifs et plan de la thèse

Dans les chapitres précédents, nous avons mis en évidence l'intérêt de l'élastographie ultrasonore non invasive dans le diagnostic précoce des maladies vasculaires périphériques et cardiaques (Chapitre 1). Nous avons ensuite présenté les principes fondamentaux de l'imagerie ultrasonore conventionnelle ainsi que les nouvelles méthodes d'imagerie synthétique ultrarapide. Ces méthodes ont récemment été introduites dans le domaine médical dans le but de surmonter les limitations de l'imagerie conventionnelle en matière de résolution spatiale et temporelle (Chapitre 2). Finalement, nous avons présenté les principes et méthodes d'élastographie ultrasonore dans le contexte cardiovasculaire (Chapitre 3).

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à deux thématiques de recherche. Les résultats sont donc scindés en deux parties (Partie II et III de ce manuscrit):

- La première partie (Partie II : Chapitre 5 & Chapitre 6) intitulée « Élastographie vasculaire » adresse le problème de caractérisation biomécanique de la paroi vasculaire des artères périphériques en imagerie ultrasonore non invasive.
- La seconde partie (Partie III : Chapitre 7 & Chapitre 8) intitulée « Élastographie cardiaque » s'intéresse à l'évaluation de la contractilité du myocarde par échocardiographie ultrarapide haute résolution.

Nous présentons ici le rationnel, les objectifs ainsi que le plan de travail associé à chacun de ces projets.

4.1 Élastographie vasculaire

Le LBUM travaille depuis 2001, en collaboration avec le docteur Gilles Soulez, professeur de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire CHUM, au développement de nouveaux outils d'élastographie vasculaire par imagerie ultrasonore invasive et non invasive. Depuis 2002, le LBUM collabore avec l'équipe du professeur Jacques Ohayon du laboratoire TIMC-IMAG de la faculté de médecine de Grenoble (France), au développement de méthodes de reconstruction de la biomécanique vasculaire. À notre connaissance, le problème de caractérisation biomécanique des artères par élastographie n'a pas encore été étendu à l'imagerie non invasive pour la caractérisation des parois vasculaires d'artères superficielles.

L'estimation des déformations de la paroi vasculaire par élastographie a été introduite dans les années 1990 en imagerie IVUS dans le but de caractériser la biomécanique des plaques d'athéromes (De Korte *et al.*, 1997). Depuis, de nombreuses études ont été entreprises en IVUS (Doyley *et al.*, 2001; De Korte & Van Der Steen, 2002; Maurice *et al.*, 2007; Majdouline *et al.*, 2014) ainsi qu'en imagerie ultrasonore non invasive pour caractériser les artères périphériques (Ribbers *et al.*, 2007; Maurice *et al.*, 2008; Hansen *et al.*, 2009). Malgré les nombreux développements réalisés dans ce domaine, l'élastographie ultrasonore reste encore dépendante des performances de l'imagerie ultrasonore conventionnelle en matière de résolution spatiale et temporelle. L'émergence récente de nouvelles techniques d'imagerie synthétique ultrarapide et haute résolution (Chapitre 2) permet de dépasser les limites de l'imagerie conventionnelle et offre de nouvelles perspectives à l'élastographie vasculaire. Ces nouvelles méthodes d'imagerie ont récemment été introduites dans le domaine de l'élastographie vasculaire non-intrusive (Korukonda *et al.*, 2013; Hansen *et al.*, 2014) et sont aujourd'hui encore à l'étude.

L'objectif général de cette première partie est de développer un outil automatique de segmentation et de caractérisation biomécaniques des composantes tissulaires de la paroi vasculaire d'artères superficielles (carotide ou fémorale) en imagerie ultrasonore

non invasive ultrarapide. Pour cela, nous proposons, dans un premier temps, une nouvelle méthode d'élastographie non invasive en imagerie synthétique par ondes planes (Chapitre 5). Dans la continuité de cette étude, nous présentons une nouvelle méthode d'inversion, basée sur la mesure des déformations en imagerie non invasive, permettant d'identifier les composantes de la plaque et de quantifier leurs propriétés mécaniques (Chapitre 6).

4.1.1 Élastographie vasculaire non invasive en imagerie par ondes planes (Chapitre 5 – Article 1)

Dans notre première étude (Porée *et al.*, 2015), on se propose d'évaluer les performances de l'imagerie par ondes planes dans un contexte d'élastographie vasculaire. Nous avons revisité l'estimateur lagrangien de déformation (LSME) (cf. Chapitre 2), initialement développé par Maurice et Bertrand (Maurice & Bertrand, 1999a; Maurice, R. *et al.*, 2004) afin d'y inclure une nouvelle contrainte d'incompressibilité des tissus, ainsi qu'une hypothèse de continuité temporelle adaptée à l'imagerie ultrarapide.

4.1.2 Modulographie vasculaire non invasive (Chapitre 6 – Article 2)

L'élastographie vasculaire haute résolution développée dans notre première étude nous a permis d'aborder le problème de reconstruction de l'élasticité de la paroi vasculaire. Comme décrit dans le Chapitre 3, la cartographie des déformations locales de la paroi, sous contraintes physiologiques, ne permet pas de déduire directement les propriétés mécaniques de cette dernière. Pour cela, il est nécessaire d'établir un problème inverse.

Dans cette deuxième étude, on se propose d'adapter l'algorithme de modulographie vasculaire (c.-à-d. de cartographie du module de Young E), initialement développé avec notre laboratoire partenaire TIMC-IMAG pour l'imagerie intravasculaire des artères coronaires (Le Floc'h *et al.*, 2009; Le Floc'h *et al.*, 2010; Le Floc'h *et al.*, 2012), pour l'imagerie non invasive des artères superficielles. Dans cette étude, nous avons proposé un nouveau problème inverse, associant segmentation dynamique des hétérogénéités mécaniques et estimation de leurs propriétés à partir de l'élastographie haute résolution développée au Chapitre 5.

4.2 Élastographie cardiaque

En échocardiographie, l'insuffisance cardiaque peut être évaluée en analysant la dynamique des parois du myocarde. Pour ce faire, deux techniques prédominent : l'imagerie Doppler tissulaire (TDI) et le « speckle tracking ». Le Doppler tissulaire permet d'évaluer, avec une grande résolution temporelle (~200 images/s) la vitesse du myocarde. Bien qu'il soit possible de dériver le taux de déformations (strain rate) et la déformation locale (strain) du myocarde à partir de ces vitesses (D'hooge *et al.*, 2000), les performances de l'imagerie TDI restent limitées. En effet, cette modalité ne fournit qu'une information unidirectionnelle (dans l'axe du faisceau ultrasonore) de la vitesse et des déformations ce qui limite son interprétation. D'autre part, l'imagerie séquentielle conventionnelle impose un compromis entre la résolution spatiale et temporelle (cf. Chapitre 2) ce qui peut devenir une source de variabilité lors de l'évaluation des déformations (D'hooge *et al.*, 2000).

Le « speckle tracking » en échocardiographie permet de fournir une information multidirectionnelle de la vitesse et des déformations du myocarde. Cette méthode nécessite cependant des images de grande qualité pour être performante, et ce au détriment de la cadence d'acquisition (~80 images/s). Bien qu'il ait été démontré qu'une telle cadence est suffisante pour évaluer la fonction myocardique chez des sujets au repos (Addetia *et al.*, 2016), celle-ci peut devenir un problème pour l'échocardiographie de stress ou en épreuve d'effort.

Les récents développements réalisés en imagerie ultrarapide par synthèse d'ouverture (cf. Chapitre 2) permettent d'envisager de nouvelles perspectives pour l'échocardiographie. Une étude récente a notamment démontré la possibilité de suivre l'onde électromécanique qui se propage dans le cœur (Provost *et al.*, 2011). Plus récemment encore, Papadacci et al. (Papadacci *et al.*, 2014) ont montré la possibilité d'acquérir des images de haut contraste en imagerie par sources virtuelles (cf. Chapitre 2). Les performances de cette méthode restent cependant limitées du fait du nombre réduit de transmissions nécessaire pour prévenir les artéfacts de mouvement.

L'objectif général de ce deuxième projet est de développer des outils d'échocardiographie ultrarapide permettant une meilleure évaluation de la fonction myocardique à rythme cardiaque élevé. Pour cela, on propose dans un premier temps de développer une séquence d'imagerie Duplex (mode B & TDI) haute résolution (Chapitre 7). Dans un deuxième temps, fort des résultats de cette première étude, nous proposons une nouvelle méthode d'estimation des vecteurs vitesses tissulaires en échocardiographie ultrarapide (Chapitre 8).

4.2.1 Échocardiographie haute résolution (Chapitre 7 - Article 3)

Dans une première étude (Chapitre 7), nous avons développé l'échocardiographie haute résolution par ondes divergentes (Porée *et al.*, 2016). Suite aux récents travaux de Papadacci *et coll.* en échocardiographie ultrarapide (Papadacci *et al.*, 2014) ainsi que ceux de Denarie *et coll.* (Denarie *et al.*, 2013) sur la compensation de mouvement, nous avons adressé le problème de l'échocardiographie par sommations cohérentes d'ondes divergentes. Dans leur étude, Papadacci *et coll.* limite le nombre de transmissions pour prévenir les artefacts de mouvement. Cependant, pour maximiser le contraste et la résolution des images, un grand nombre de transmissions peut être nécessaire. Dans cette étude, on propose donc une nouvelle séquence d'imagerie par sommations cohérentes d'ondes divergentes. La séquence proposée est spécialement conçue pour permettre à la fois l'évaluation de la vitesse Doppler tissulaire et du mode B. L'estimateur Doppler tissulaire permet de compenser en temps réel le mouvement du myocarde et ainsi de construire des images mode B cohérentes, de haute résolution et de haut contraste.

4.2.2 Imagerie de la vitesse tissulaire (2D) en échocardiographie haute résolution (Chapitre 8 - Article 4)

Dans un second temps, on se propose d'adresser le problème d'estimation de la vitesse tissulaire bidimensionnel (2D) en échocardiographie haute résolution (Chapitre 8). Nous avons démontré, dans l'étude précédente, la capacité de l'échocardiographie par ondes divergentes à fournir des séquences d'images mode B et Doppler tissulaire à haute résolution (spatiale et temporelle). Le Doppler tissulaire ne fournit cependant qu'une

information partielle de la vitesse, c.-à-d. la projection du champ de vitesse totale sur l'axe Doppler (composante radiale). Afin de fournir une information 2D, on se propose de combiner : le Doppler tissulaire et le flux optique sur l'imagerie mode B haute résolution, au sein d'un régularisateur vectoriel global. Ce régularisateur, formulé comme dans une base de cosinus discret, permet une estimation robuste du champ des vitesses tissulaires.

Partie II : Élastographie Vasculaire

Chapitre 5 Noninvasive vascular elastography with plane strain incompressibility assumption using ultrafast coherent compound plane wave imaging.

Avant propos

Ce chapitre reproduit le contenu de l'article « Noninvasive vascular elastography with plane strain incompressibility assumption using ultrafast coherent compound plane wave imaging. » publié en 2015 dans le journal « IEEE Transactions on Medical Imaging » par Jonathan Porée, Damien Garcia, Boris Chayer, Jacques Ohayon et Guy Cloutier après évaluation par comité de pairs (Vol 34 (12), PP 2618-2631 2015).

Cet article propose de comparer l'imagerie ultrarapide par ondes planes, décrite au Chapitre 2 à l'imagerie focalisée conventionnelle, dans un contexte d'élastographie vasculaire non invasive. Un nouveau modèle de déformations, incluant les hypothèses de déformations planes et d'incompressibilité en imagerie transversale (c.-à.d. perpendiculaire à l'axe de l'artère), est introduit et comparé au modèle de déformations affine habituellement utilisé dans l'estimateur Lagrangien (Maurice *et al.*, 2004). Une version « robuste » de l'estimateur, incluant une méthode de rejet des valeurs aberrantes, ainsi qu'une hypothèse de continuité du champ de déformations, est aussi proposée. La supériorité des méthodes proposées est démontrée *in silico*, *in vitro* et *in vivo* sur un sujet sain.

Contributions :

En tant qu'auteur principal de cet article, Jonathan Porée a écrit le modèle mathématique théorique, mis au point et implémenté les programmes informatiques correspondants, réalisé les expérimentations, le post-traitement des données et rédigé l'article. Boris Chayer a participé à l'élaboration du protocole expérimental *in vitro*. Les Dr Damien Garcia, Jacques Ohayon et Guy Cloutier ont contribué au développement du modèle théorique, à l'interprétation des résultats et à la révision du manuscrit. Ce travail a été effectué sous la supervision du Dr Guy Cloutier, directeur du projet de recherche.

Résumé

L'estimation du tenseur de déformations plane par élastographie ultrasonore non invasive (Non-Invasive Vascular Elastography) peut être difficile à réaliser par imagerie focalisée conventionnelle en raison de sa faible résolution latérale et sa cadence d'images limitée. Les récentes avancées en imagerie par sommation cohérente d'ondes planes (Compound Plane Wave imaging, CPW) ont permis le développement de l'imagerie ultra-rapide et haute résolution. Dans cette étude, on se propose de comparer les performances de l'imagerie CPW et de l'imagerie conventionnelle en terme d'estimation de déformations. Afin de surmonter les problèmes d'estimation des composantes latérales du tenseur de déformation, associées à la mauvaise résolution latérale des transducteurs linéaires, nous proposons d'utiliser les hypothèses de déformations planes et d'incompressibilité des matériaux afin de contraindre l'estimateur. Bénéficiant d'une cadence d'images dix fois supérieure à l'imagerie conventionnelle et dans le but d'augmenter la robustesse de l'estimateur, on propose une approche d'estimation spatiotemporelle (« time-ensemble estimation ») afin d'améliorer la qualité des élastogrammes. En combinant l'imagerie CPW avec notre estimateur lagrangien de déformations, nous avons observé une amélioration de la qualité des élastogrammes (~10 dB en rapport signal sur bruit ainsi qu'en terme de contraste) pour une large gamme de déformation (0.02 to 3.2 %).

Abstract

Plane strain tensor estimation using non-invasive vascular ultrasound elastography (NIVE) can be difficult to achieve using conventional focus beamforming due to limited lateral resolution and frame rate. Recent developments in compound plane wave (CPW) imaging have led to high speed and high resolution imaging. In this study, we present the performance of NIVE using CPW. We show the impact of CPW beamforming on strain estimates compared to conventional focus sequences. To overcome the inherent variability of lateral strains, associated with the low lateral resolution of linear array transducers, we use the plane strain incompressibility to constrain the estimator. Taking advantage of the approximate tenfold increase in frame rate of CPW compared with conventional focus imaging, we introduce a time-ensemble estimation approach to further improve the elastogram quality. By combining CPW imaging with the constrained Lagrangian speckle model estimator, we observe an increase in elastography quality (~ 10 dB both in signal-to-noise and contrast-to-noise ratios) over a wide range of applied strains (0.02 to 3.2 %).

5.1 Introduction

Acute myocardial infarctions and strokes are mostly triggered by the rupture of an atherosclerotic plaque (Casscells *et al.*, 2003). Unpredictability of the progression of individual plaques, however, makes difficult to anticipate clinical patient outcomes. Non-invasive tools such as computed tomography, magnetic resonance imaging and 3D ultrasound have been developed to evaluate the morphology, tissue content and biological processes involved in the evolution of atherosclerotic plaques (Kaufmann & Kallmes, 2005; Fenster *et al.*, 2006). Such methods can quantify plaque volume, stenosis severity, lipid and calcium contents, and the presence of plaque hemorrhage and inflammation (Naim *et al.*, 2014). However, although those markers are major risk factors of myocardial infarction and stroke, it is not what causes plaque disruption. Indeed, atherosclerotic plaque rupture is mainly a mechanical process governed by its internal morphology, biological composition and mechanical properties (Finet *et al.*, 2004). Pathological and clinical investigations revealed that a plaque with a large thrombogenic lipid core embedded under a thin fibrous cap is more at risk than a dense fibrotic plaque, although the former may present a lower degree of stenosis (Naghavi, 2010).

Non-invasive vascular elastography (NIVE) has the ability to provide clinicians with mechanical information that could help identify carotid plaques at risk of rupture and thus prevent stroke. Unlike endovascular elastography, NIVE estimates strain maps using an external linear array transducer. Strains in carotid arteries are mostly produced by the intraluminal blood pressure acting perpendicularly to the wall. Tangential motions due to fluid-structure coupling may also intervene (Mercure *et al.*, 2014). NIVE, however, yields strain maps (i.e., elastograms) into Cartesian coordinates associated with the direction of ultrasound beams. Cross-sectional carotid elastography, which is of interest for 3D reconstruction of a diseased artery, thus ideally requires reliable estimates of strain and shear components, in both axial and lateral directions, that conventional focus imaging cannot provide due to the low lateral resolution of external ultrasound systems. To solve this dilemma, different methods have been proposed to improve strain estimations in the lateral direction (Konofagou & Ophir, 1998; Rao *et al.*, 2007; Hansen *et al.*, 2009; Hansen *et al.*, 2014). Konofagou *et al.* used an iterative scheme involving

lateral interpolation of radio-frequency (RF) data (Konofagou & Ophir, 1998). Hansen et al. (Hansen *et al.*, 2009) and another group before them (Rao *et al.*, 2007) suggested to estimate missing components (i.e., lateral strain and shear) from beam-steered elastography data using different angular compounding schemes.

The relatively low frame rate is another limitation of elastography using standard beamforming. Although conventional systems can provide frame rates around 100 per second, some physiological events, such as the propagation of the pressure wave along the arterial wall at tens m/s is likely to impede arterial elastography (Vappou *et al.*, 2010). More importantly, low frame rates result in large displacements between two consecutive frames and may thus increase signal decorrelation (Varghese *et al.*, 2001). Developments of new beamforming strategies, such as plane wave imaging (PWI) (Bercoff *et al.*, 2011), synthetic aperture and sparse array imaging (Jensen *et al.*, 2006), have led ultrasound to provide very high frame rates (ultrafast ultrasound). Synthetic aperture and sparse array imaging were recently proposed to improve NIVE (Korukonda *et al.*, 2013). However, the low transmit power due to single element emission in latter methods might be insufficient for NIVE applications in vivo.

Compound plane wave (CPW) imaging (Montaldo *et al.*, 2009) consists in averaging several PWI-based RF images issued from different tilted emissions to provide high resolution images. CPW can generate a large field of view with similar image quality as conventional beamforming methods (Montaldo *et al.*, 2009; Denarie *et al.*, 2013), but at effective frame rates on the order of hundreds to thousands per second. Such high frame rates can reduce decorrelation artifacts and enable the use of multiple successive frames to perform time-ensemble estimation (Lubinski *et al.*, 1999), thus further increasing robustness. In the context of NIVE, Hansen et al. proposed the use of elastograms obtained with beam-steered plane waves and reported results comparable to those of conventional beam-steering techniques (Hansen *et al.*, 2014). One issue associated with this method is the need of relatively large beam steered angles to perform accurate lateral motion estimations. Large steering angles during plane wave emissions with a linear array transducer, however, may induce significant motion artifacts due to the presence of grating lobes (Hansen *et al.*, 2009).

In the current study, we investigated the effectiveness of CPW imaging to perform non-invasive vascular elastography using locally affine strain estimators. Since the lateral resolution might still be suboptimal to get reliable strain components, we used the incompressible plane strain assumption as mechanical constraints to increase the precision of the Lagrangian speckle model estimator (LSME) (Maurice *et al.*, 2004). To further improve its performance and get the full benefit of the ultrafast scheme, we also derived a time-ensemble estimation approach. This new implementation of the LSME was evaluated in simulated and in vitro vessels. In vivo feasibility was also demonstrated in one healthy volunteer. Both conventional (Focus) and CPW data with no mechanical constraints (i.e., without assuming plane strain incompressibility) and no temporal averaging were also gathered for comparison. The goal was to demonstrate that NIVE derived from the mechanically-constrained CPW-based LSME can offer high-quality strain images in the context of carotid plaque analysis.

5.2 Theory

5.2.1 Robust optical flow for strain estimation using plane strain and incompressibility assumptions

In the field of quasi-static elastography, strain images (elastograms) are usually computed with correlation-based methods (Konofagou & Ophir, 1998; Hansen *et al.*, 2009; Korukonda *et al.*, 2013), phase tracking strategies (Liebgott *et al.*, 2010), or least-squares-based models (Maurice *et al.*, 2004; Schmitt *et al.*, 2007). The first two sets of methods assume locally uniform displacements and thus do not account for local variations (in axial strain, lateral strain and shear). The main advantage of the LSME least-squares-based model lies in its formulation, which accounts for strain field heterogeneities using local affine transformations. Since it is based on the optical flow constraint requiring intensity constancy through motion (Fleet & Weiss, 2006), this method can be sensitive to speckle decorrelation associated with out-of-plane and high-gradient motions, non-rigid motion of sub-resolution scatterers, and non-uniformity of the ultrasound field (Maurice & Bertrand, 1999b). To further complicate matters, in most

non-invasive ultrasound systems, the axial resolution is tenfold larger than the lateral one, thus leading to low lateral sensitivity to motion for all abovementioned algorithms.

In the following, we describe a robust implementation of the optical flow method to reduce negative effects of local speckle decorrelation, noise and outlier artifacts. We then introduce a constrained motion model that involves plane strain conditions and tissue incompressibility to overcome the low lateral sensitivity. We finally describe a time-ensemble estimation approach to take advantage of the high frame rate of CPW imaging to further increase LSME performance.

5.2.2 Robust optical flow implementation

We use, in the following, the notation (x, z) to describe an image relative to a linear array transducer, where the x - z plane refers to the scan plane: the lateral direction (i.e., x -direction) is parallel to the array plane and the axial direction (i.e., z -direction) is perpendicular to it (the elevational y -direction out of the imaging plane is not considered in this study). The fundamental assumption behind optical flow techniques is the brightness constancy of a moving image spot. This leads to the optical flow constraint (Mercure *et al.*, 2008):

$$\frac{\partial I}{\partial x} u_x + \frac{\partial I}{\partial z} u_z + \frac{\partial I}{\partial t} = 0 \quad (5.1)$$

This constraint relates the spatial ($\partial I/\partial x$ and $\partial I/\partial z$) and temporal ($\partial I/\partial t$) derivatives of the image intensity to the velocity $\vec{u} = (u_x, u_z)^T$ at each point of the image. Since there is only one equation for two unknowns, this equation cannot be solved as such. To overcome this problem, small measurement windows (MW) around each pixel were considered, assuming local motion coherence leading to an overdetermined system of n linear equations:

$$A\vec{u} = b \quad (5.2)$$

where $A = \begin{bmatrix} I_{x_1} & \dots & I_{x_n} \\ I_{z_1} & \dots & I_{z_n} \end{bmatrix}^T$ is an $n \times 2$ matrix containing spatial derivatives ($I_x = \partial I/\partial x$ and $I_z = \partial I/\partial z$) and $b = [-I_{t_1} \quad \dots \quad -I_{t_n}]^T$ is a n components column vector containing temporal derivatives ($I_t = \partial I/\partial t$).

The vector flow \vec{u} can be estimated in the least-squares sense using the following:

$$\vec{u}_{LS} = (A^T A)^{-1} A^T b. \quad (5.3)$$

In optical flow methods, it is generally better to assign more weight to pixels that are closer to the center of the measurement window. Convenient weights are for instance given by a Gaussian function. The weighted least-squares solution then becomes:

$$\vec{u}_{WLS} = (A^T W A)^{-1} A^T W b \quad (5.4)$$

where W is a $n \times n$ diagonal matrix which contains the Gaussian weights. Despite their robustness to white Gaussian noise, least-squares estimators are usually very sensitive to outliers. In the context of ultrasound elastography, outliers may appear when the intensity conservation through motion is violated or when motion occurs out of the imaging plane. In this case, it is more appropriate to use a least-squares method that is robust against outliers (Holland & Welsch, 1977).

To minimize their adverse effects, outliers can be assigned a low weight using an iteratively reweighted process. This robust method consists in deriving weights with a specified function by using current residuals and updating them, from iteration to iteration, until residuals remain unchanged. In practice, a few iterative steps (3 to 5) are sufficient. In the current implementation, at each iteration k , residuals r_k were computed using the previously estimated vector flow \vec{u}_{WLS}^{k-1} :

$$r_k = A \vec{u}_{WLS}^{k-1} - b \quad (5.5)$$

Those residuals were used to recalculate individual weights using, for instance, the bi-square weight function. Components of the linear system (Eq. 5.4), which led to large residuals, were down-weighted to reduce their influence in the next iteration step (see (Holland & Welsch, 1977; Fleet & Weiss, 2006) for more details). After the last iteration, coefficients of determination were computed as:

$$R_{WLS}^2 = 1 - \frac{SS_{res}}{SS_{tot}} \quad (5.6)$$

with $SS_{res} = \sum_{i=1}^n w(x_i) (A_i \vec{u}_{WLS} - b_i)^2$ is the residual sum of squares, $SS_{tot} = \sum_{i=1}^n w(x_i) (b_i - \bar{b})^2$ is the total sum of squares, and \bar{b} denotes the mean of b . For each

pixel of the estimated motion field, R_{WLS}^2 gives a goodness-of-fit measure of the motion model \vec{u}_{WLS} on the data.

Besides outliers, optical flow problems are often ill-posed when the support of the estimator (*i.e.*, the size of the MW) is too small and/or when the image intensity is locally too uniform. This may lead to ill-conditioned linear systems where constraint equations do not provide enough information to solve the system accurately. In non-invasive ultrasound elastography, this problem arises mainly due to the low lateral resolution of external probes and the absence of phase information in the lateral direction of images. To overcome this problem, a solution is to use estimators with larger support, at the expense of resolution, or add some constraints to decrease sensitivity to round-off errors. In the following section, we describe the affine motion model used in previous implementations of the LSME (Maurice *et al.*, 2004; Mercure *et al.*, 2014) and an upgraded motion model assuming incompressible plane-strain elasticity to further constrain the estimation.

5.2.3 Constrained motion model

5.2.3.1 Affine model:

Inside a measurement window, the velocity vector \vec{u} can be approximated by an affine model using its first order Taylor expansion at each pixel point \vec{x}_i ($i = 1, \dots, n$), which are in the vicinity of the centroid \vec{x}_0 of the MW, as:

$$\vec{u}(\vec{x}_i) = M(\vec{x}_i) \cdot \vec{m}(\vec{x}_0). \quad (5.7)$$

Here, $M(\vec{x}_i) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & x & z & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & x & z \end{bmatrix}$ and $\vec{m}(\vec{x}_0) = (u_x, u_z, \Delta_{xx}, \Delta_{xz}, \Delta_{zx}, \Delta_{zz})^T$ is the motion model vector, where $\Delta_{ij} = \partial u_i / \partial j$. Vector components Δ_{xx} and Δ_{zz} represent the lateral and axial strains (spatial domain), and Δ_{xz} and Δ_{zx} stand for the lateral and axial shear, respectively. The robust least-squares estimator in Eq. 5.4 thus becomes:

$$\vec{m}_{WLS} = (A^T W A)^{-1} A^T W b \quad (5.8)$$

$$\text{with } A = \begin{bmatrix} I_{x_1} & I_{z_1} & x_1 I_{x_1} & z_1 I_{x_1} & x_1 I_{z_1} & z_1 I_{z_1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ I_{x_n} & I_{z_n} & x_n I_{x_n} & z_n I_{x_n} & x_n I_{z_n} & z_n I_{z_n} \end{bmatrix}. \text{ This estimator returns both}$$

displacements $\vec{u} = (u_x, u_z)^T$ and the 2D velocity gradient matrix $\Delta = [\Delta_{ij}]$ at each point of the image plane. Assuming small deformations between two consecutive ultrasound images, one can derive the strain tensor ε from the matrix Δ using the following relation:

$$\varepsilon = \frac{1}{2} (\Delta + \Delta^T) \Delta t \quad (5.9)$$

where Δt is the time delay between two consecutive frames.

5.2.3.2 Plane strain incompressibility model:

Ex vivo analyses have confirmed that arteries may be considered incompressible under physiologic conditions (Carew *et al.*, 1968). Healthy arteries are also known to behave as thick-walled circular cylinders in a state of plane strain (Holzapfel, 2003), where cross-sectional strains preponderate. This condition is often taken for granted in vascular biomechanics (Lee *et al.*, 1993; Baldewsing *et al.*, 2005; Ribbers *et al.*, 2007; Le Floc'h *et al.*, 2010). It is unknown, however, at which stage of the continuum of atherosclerotic disease the plane-strain state might be violated. In vascular elastography, the transverse plane-strain condition can be conveniently assumed in most situations, as long as 1) longitudinal dimensions of wall tissues are greater than their transverse dimensions (Ohayon *et al.*, 2005), 2) the internal blood pressure acts mostly in the transverse (imaging) plane, and 3) longitudinal motions due to fluid-structure interactions can be neglected. Under these conditions, we can assume that non-rigid out-of-plane motions are negligible on the transverse imaging plane.

In this regard, small out-of-plane deformations should little affect the speckle patterns since the elevational resolution, defined by the elevational F – number = $\frac{z_f}{b} = \frac{16}{4}$, where z_f is the focal depth and b the element height (see Eq. 3.30 in (Shung, 2005)), is about 4 wavelengths for a linear array transducer.

In a transverse plane-strain state, strains occurring in the direction of the vessel axis \vec{y} (i. e., $\varepsilon_{yy}, \varepsilon_{xy}, \varepsilon_{zy}$) can be neglected. The full 3D strain tensor thus reduces to:

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{xx} & \varepsilon_{xy} & \varepsilon_{xz} \\ \varepsilon_{xy} & \varepsilon_{yy} & \varepsilon_{zy} \\ \varepsilon_{xz} & \varepsilon_{zy} & \varepsilon_{zz} \end{pmatrix} \approx \begin{pmatrix} \varepsilon_{xx} & 0 & \varepsilon_{xz} \\ 0 & 0 & 0 \\ \varepsilon_{xz} & 0 & \varepsilon_{zz} \end{pmatrix} \quad (5.10)$$

Incompressibility also states that tissues subject to stresses do not vary in volume. In our context, it results in:

$$\text{div}(\vec{u}\Delta t) = \left(\frac{\partial u_x}{\partial x} + \frac{\partial u_y}{\partial y} + \frac{\partial u_z}{\partial z} \right) \Delta t = \varepsilon_{xx} + \varepsilon_{yy} + \varepsilon_{zz} \approx 0 \quad (5.11)$$

From Eq. 10, it thus follows that:

$$\varepsilon_{xx} \approx -\varepsilon_{zz} \quad (5.12)$$

The affine transformation (Eq. 5.8) modelling the non-rigid motion finally reduces to:

$$\vec{u}_{inc}(\vec{x}_l) = M_{inc}(\vec{x}_l) \cdot \vec{m}_{inc}(\vec{x}_0) \quad (5.13)$$

where $M_{inc}(\vec{x}_l) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & z & 0 & -x \\ 0 & 1 & 0 & x & z \end{bmatrix}$ and $\vec{m}_{inc}(\vec{x}_0) = (u_x, u_z, \Delta_{xz}, \Delta_{zx}, \Delta_{zz})^T$. In the current implementation, the lateral strain ε_{xx} was computed from the axial strain ε_{zz} using Eq. 12.

5.2.4 Time-ensemble estimation

One of the main benefits of CPW imaging when compared with conventional focused imaging is the increase in frame rate by tenfold or higher. High frame rates reduce the time step Δt between two consecutive frames. Even if this may be seen as an additional challenge for most motion estimators, reducing Δt decreases the occurrence of speckle decorrelation and intensity variation through motion. In addition, an increased frame rate allows analysis of frame ensembles to reduce the variance of motion estimates, as it has been proposed in particle image velocimetry (Meinhart *et al.*, 2000), or the use of the temporal information in the motion model framework to improve robustness, as proposed here.

Using the optical flow method described in the previous section, time-ensemble estimation can be done by combining successive pairs of frames to increase the number of optical flow equations (Eq. 5.1). By doing so, we assume that the motion field $\vec{u}(\vec{x}_i, t_i; \vec{x}_0, t_0)$, centered on (\vec{x}_0, t_0) , is fully described by Eq. 5.14 over a given MW_t (*i.e.*, an MW within the ROI of successive frames):

$$\vec{u}(\vec{x}_i, t_i; \vec{x}_0, t_0) = M(\vec{x}_i) \cdot \vec{m}(\vec{x}_0) \quad (5.14)$$

In this model, the motion \vec{m} is assumed to be constant over a given period $T = n_t \cdot \Delta t$, where n_t is the number of successive frame pairs. This leads to an overdetermined system of $n_t \times n$ linear equations, where n is the number of pixels over the spatial support of the estimator (MW). Extending the support of the estimator over time thus increases the number of constrained optical flow equations (Eq. 5.1) by a factor n_t , which improves its robustness to noise. Formulated as a least square estimator, the covariance of the estimator reads as follows (see Eq. 5 in (Geer, 2005)):

$$COV = (A^T W A)^{-1} \frac{\sigma^2}{n_t \times n - p} \quad (5.15)$$

where σ^2 is the variance of the noise and p the number of variables describing the model (*i.e.*, $p = 6$ for the affine model and $p = 5$ for the plane strain incompressibility model). Note that if one would consider averaging n_t successive and independent estimates, the covariance reads as $COV = (A^T W A)^{-1} \frac{\sigma^2}{n_t \times n - n_t \times p}$, which would be less efficient.

5.2.5 Lagrangian speckle model estimator implementation

The LSME algorithm was implemented in Matlab 7.10 (MathWorks Inc., Natick, MA, USA). As summarized in Figure 5-1, it contains 7 steps:

Step 1: Manual segmentation of the vascular wall on the first frame to generate a region of interest (ROI) and propagation of the ROI on remaining frames using speckle tracking. This step can be automatized for cross-sectional ultrasound images using the robust algorithm described in (Destrempe *et al.*, 2014).

Step 2: Subdivision of RF images within the ROI into small measurement windows (MW), defined by their size and overlap.

Step 3: Estimation of subpixel rigid motion \vec{U} for each MW, using Fourier-based ensemble-correlations (Meinhart *et al.*, 2000) to account for large displacements. The corresponding correlation coefficients (R_{corr}^2) are stored.

Step 4: Robust low-pass filtering (*i.e.*, smoothing + additional outlier removal) of the rigid motion field using correlation coefficients (R_{corr}^2) as regularization weights (see (Garcia, 2011) for more details).

Step 5: Pixelwise rigid registration between pre- and post-motion MWs using the displacement field \vec{U} determined in step 4.

Step 6: For each MW (or MW_t), computation of the affine motion vector \vec{m} from registered pre- and post-motion MWs given in step 5, using the robust least-squares method (see Eq. 5.4).

Step 7: Robust smoothing of strain tensor components yielded in step 6, using the product of the correlation coefficients (R_{corr}^2 , see step 3) and the coefficients of determination (R_{WLS}^2 , R_{WLS}^2 , see Eq. 5.6) as regularization weights.

The spatial support of the optical flow estimator was a 2D Gaussian function with full widths at half maximum (FWHM) set at 1 mm and size set at 1.7 mm, for both axial and lateral directions. A window overlap of 80% was used. To evaluate the performance of the time-ensemble estimation (see section IV.C.2), we used $n_t = 8$ successive frame pairs, otherwise we used $n_t = 1$.

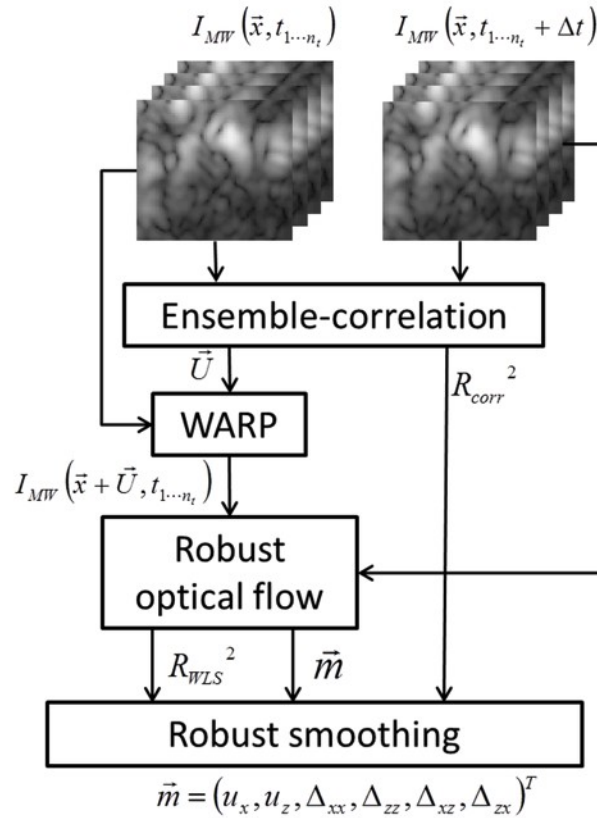


Figure 5-1 – Block diagram of the algorithmic implementation assessing the plane strain tensor. A coarse pixelwise rigid registration using 2D Fourier-based ensemble-correlation (see (Meinhart et al., 2000)) is first performed between pre- and post-deformed RF images, $I_{MW}(\vec{x}, t_{1...n_t})$ and $I_{MW}(\vec{x}, t_{1...n_t} + \Delta t)$, to get the registered pre-deformed images $I_{MW}(\vec{x} + \vec{U}, t_{1...n_t})$. The unknown motion model vector \vec{m} is then computed from registered pre-deformed and post-deformed images, using a robust optical flow method. R_{corr}^2 and R_{WLS}^2 are, respectively, the ensemble-correlation values computed from the rigid registration step, and the coefficient of determination evaluated using the robust optical flow. The product of those quality measures are finally used as weighting coefficients for the robust smoothing procedure, which is performed using the algorithm described in (Garcia, 2011).

5.3 Materials and methods

We now describe the methodology adopted to evaluate the performance of the new estimator on both conventional focus (Focus) and compound plane wave (CPW) data. The constrained estimator (plane strain + incompressibility, see Eq. 5.13) was evaluated *in silico*, *in vitro* and *in vivo*, and compared with the unconstrained estimator (Eq. 5.7). The results associated with the unconstrained estimators are referred to as Focus and CPW, whereas those corresponding to constrained methods are labeled Focus + Inc and CPW + Inc.

5.3.1 Simulations

A finite element method (FEM) coupled with ultrasound simulations were used to mimic geometries of carotid arteries as acquired in a cross-sectional view. The FEM was used to simulate wall motion under physiological pressure conditions and ultrasound simulations aimed at mimicking RF speckle patterns. RF echo frames were used to compute elastograms using the four abovementioned approaches (Focus, CPW, Focus + Inc and CPW + Inc). The following subsections describe the simulation process.

5.3.1.1 Finite element modeling of vessel phantoms:

Models of one healthy and one pathological carotid artery were created with COMSOL Multiphysics (Structural Mechanics Module, version 3.5, COMSOL, France). The healthy model had inner and outer radii of 1.5 mm and 6 mm, respectively. The vessel wall had a uniform Young modulus \mathbf{E} of 300 kPa, which is close to the elasticity of non-fibrotic tissue under physiological constraints (Beattie *et al.*, 1998). The plaque model described in (Hansen *et al.*, 2014) had a large soft necrotic core ($\mathbf{E} = 20$ kPa) embedded in a homogeneous medium ($\mathbf{E} = 1000$ kPa) and covered by a thin fibrous cap ($\mathbf{E} = 1500$ kPa). Each medium was considered isotropic and quasi-incompressible (Poisson's ratio $\gamma = 0.499$). To prevent rigid body translations, a soft ($\mathbf{E} = 1$ Pa) and compressible ($\gamma = 0.001$) layer was added on the outer layer of the two carotid models. The outer contour of this artificial layer was anchored and was not considered in the strain analysis. Displacement fields were calculated for an intraluminal pressure increase

of 0.5 kPa (~ 4 mmHg) between two successive RF frames under plane strain conditions. The reference strain fields were computed from axial and lateral displacements yielded by FEM simulations.

5.3.1.2 Acoustic models:

Ultrasound backscatter models were created by randomly distributing point scatterers over the cross-section of the vessel wall. To ensure fully developed speckle, the scatterer density was chosen as 100 per resolution cell (Wagner *et al.*, 1983). Displacement fields generated by COMSOL were applied on scatterers to create post-deformation acoustic models of arteries. The Field II simulation program (Jensen, 1996b) was used to mimic the 128 elements of a L14-5/38 linear array probe (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, BC, Canada) with a 7.2 MHz center frequency, 70 % fractional bandwidth (at -6 dB) and a sampling rate of 40 MHz. The transducer produced either focused beams, using a 64-element aperture in transmission and a focus at 16 mm (corresponding to the center of the vessel) for conventional imaging, or steered plane waves for CPW imaging. For the CPW sequence, steering angles α were varied from $-\alpha_{max}$ to α_{max} with an angular step $\Delta\alpha$ between each steer. All 128 elements of the aperture were active during plane wave transmission. CPW data were beamformed off-line using the delay-and-sum algorithm (Montaldo *et al.*, 2009). For each set of simulated data, white Gaussian noise was added to produce ultrasound images with a realistic signal-to-noise ratio (SNR) of 20 dB, as in (Korukonda *et al.*, 2013). The SNR measured from *in vivo* data described later was ~ 25 dB.

5.3.2 Phantom study

5.3.2.1 Phantom fabrication:

In vitro validation was performed on polyvinyl alcohol cryogel tissue mimicking vessel phantoms. These phantoms were constructed as described in (Fromageau *et al.*, 2007). The first phantom was built to model a homogenous vessel wall as in the simulation study. It was set in a mold that was 150 mm long and had inner and outer radii

of 1.5 mm and 6 mm, respectively. It underwent 6 freeze-thaw cycles (from -20°C to 20°C) of 24 hours each.

The second phantom was built to mimic a plaque similar to the simulation geometry (see Figure 5-2). The inner layer was 0.5 mm thick and underwent 8 freeze-thaw cycles to mimic a hard fibrous cap. The outer layer underwent 6 freeze-thaw cycles to mimic the media-adventitia, and the inclusion underwent 1 freeze-thaw cycle to represent a soft lipid pool. Such fabrication processes were reported to provide stiffnesses of 465 ± 53 kPa (8 freeze-thaw cycles), 322 ± 37 kPa (6 cycles) and 25 ± 3 kPa (1 cycle) (Fromageau *et al.*, 2007).

5.3.2.2 Test bench:

Vessel phantoms were suspended in a bath and pressurized with a water column filling the lumen (see Figure 5-2). To evaluate the impact of the beamforming strategy (*i.e.*, CPW vs. conventional focusing), without considering the difference in frame rate, a static analysis was performed. The intra-luminal pressure was decreased incrementally from 120 mmHg down to 80 mmHg using 4 mmHg steps by lowering the water column height. Conventional focus and compound plane wave data were acquired at each pressure step, as described in the following section 5.3.2.3.

To evaluate the impact of the time-ensemble estimation approach (see section 5.2.4), an unsteady analysis was also conducted on the homogeneous vessel phantom. The intraluminal pressure was dynamically increased, from 60 mmHg to 120 mmHg, using a pulsatile pump (model 1421, Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA) and monitored using a ViVitest software system (Vivitro Labs Inc., Victoria, BC, Canada). To demonstrate the robustness of the estimator over a wide range of applied strains (Figure 5-8), the time step between frames was varied from Δt to $128 \Delta t$ leading to a wide range of applied pressures (the pressure increment ΔP between pairs of frames varied proportionally with $m\Delta t$, $m = 1$ to 128). For both static and dynamic tests, specular reflections at the interface of vessel phantoms were reduced by using degassed saline (5 % salt) within the water column and container to match acoustic impedances, as described in (Hansen *et al.*, 2009).

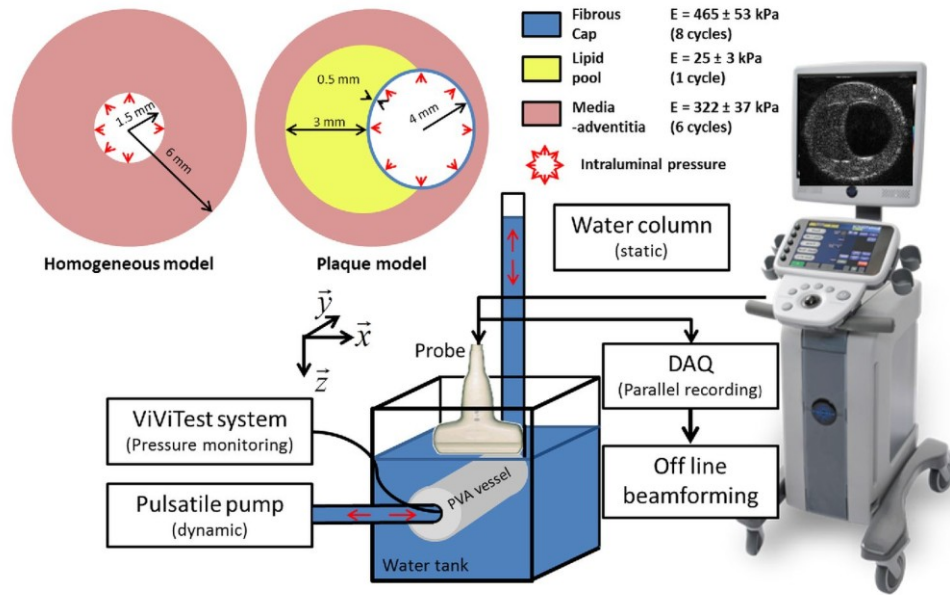


Figure 5-2 – Schematic illustration of the experimental setup used for the in vitro phantom validation. The water column was used to incrementally increase the intraluminal pressure, with successive pressure steps of 4 mmHg (~0.5 kPa). Alternatively, the pulsatile pump was used to increase dynamically the intraluminal pressure from 60 mmHg to 120 mmHg and evaluate the impact of the frame rate match acoustic impedances, as described in (Hansen *et al.*, 2009).

5.3.2.3 Data acquisition:

RF data were acquired using a Sonix Touch ultrasonic system (Ultrasonix Medical Corp., Richmond, BC, Canada) equipped with a 128-element linear array probe (L14-5/38) and the Sonix DAQ multi-channel system. The scanner was programmed using a software development kit (TexoSDK, v6.0.1) to generate and record plane wave data. Focused and plane wave data were recorded successively using the same parameters as in the simulations. RF data were beamformed (see section 5.3.3.1 below) and resulting RF images were processed with the proposed estimator to get elastograms.

5.3.3 In vivo feasibility

To evaluate the four motion estimators *in vivo*, the carotid artery of a 30-year-old male without known cardiovascular disease history was imaged. Both conventional focus (Focus) and compound plane wave (CPW) RF sequences were successively recorded as in the *in vitro* study, using the SonixTouch scanner. The human ethical review committee of the University of Montreal Hospital Research Center approved the protocol, and the volunteer signed an informed consent.

5.3.3.1 Image reconstruction (in vitro and in vivo)

As performed with simulations, coherent plane wave compounding images were recovered by applying the delay-and-sum technique and steering angles α varying from $-\alpha_{max}$ to α_{max} with an angular step $\Delta\alpha$. In reception, the aperture was dynamically adapted using an F-number set to 1.75, as in (Montaldo *et al.*, 2009). All RF echo frames were reconstructed on a regular grid that had a lateral sampling of 20 columns/mm (total = 768 columns) and an axial sampling frequency of 52 rows/mm (total = 1580 rows). No specific image reconstruction was necessary for standard beamforming (Focus) since we used the pre-programmed scheme of the SonixTouch scanner.

5.3.3.2 Data analysis

- *Cartesian to principal strain transformation:*

Cartesian strain tensors were transformed into local principal strain tensors $\boldsymbol{\epsilon}_p = \begin{pmatrix} \epsilon_{max} & 0 \\ 0 & \epsilon_{min} \end{pmatrix}$, using the following equation (see (Mase & Mase, 1992), p. 100):

$$\epsilon_{max,min} = \frac{\epsilon_{xx} + \epsilon_{zz}}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{\epsilon_{xx} - \epsilon_{zz}}{2}\right)^2 + (\epsilon_{xz})^2} \quad (5.16)$$

The principal strain orientation was deduced from the following expression:

$$\theta_p = \frac{1}{2} \tan^{-1} \left(\frac{2\epsilon_{xz}}{\epsilon_{xx} - \epsilon_{zz}} \right) \quad (5.17)$$

Note that for the specific case of a circular homogeneous vessel wall subjected to an internal pressure increase, the maximum and minimum principal strains are equal to the circumferential and radial strains, respectively.

5.3.3.3 RF data quality measurements:

To investigate how beamforming (CPW vs. conventional focus) can affect RF images used to compute elastograms, we evaluated the SNR and signal-to-interference ratio (SIR) of reconstructed B-mode images using:

$$SNR = 10\log\left(\frac{P_{signal}}{P_{noise}}\right) \quad (5.18)$$

$$SIR = 10\log\left(\frac{P_{signal}}{P_{interferences}}\right) \quad (5.19)$$

where P_{signal} is the average intensity over the vessel wall, and P_{noise} and $P_{interferences}$ are the average noise and grating lobe interference intensities over regions described in Figure 5-3. This evaluation was performed on the homogeneous vessel phantom mimicking a normal carotid artery.

5.3.3.4 Elastogram quality measurements:

The quality of estimated strain maps was also evaluated on the homogeneous vessel phantom using two metrics: 1) the elastographic signal-to-noise ratio (SNR_e), and 2) the contrast-to-noise ratio (CNR_e). Due to the circular symmetry of the homogeneous phantom, principal strains ε_{max} and ε_{min} are of opposite signs and follow an inverse-square law relation with distance (*i.e.*, strains are inversely proportional to r^2), as already described (Hansen *et al.*, 2009). Thus, for a given radial distance r , strains are expected to be constant over the circumferential direction. It was thus possible to calculate the SNR_e and CNR_e , in decibels, using points located on circles around the lumen center axis using:

$$SNR_e = 10\log\left(\frac{\mu_{r_1}}{\sigma_{r_1}}\right) + 10\log\left(\frac{\mu_{r_2}}{\sigma_{r_2}}\right), \text{ and} \quad (5.20)$$

$$CNR_e = 10 \log \left(\frac{2(\mu_{r_1} - \mu_{r_2})^2}{\sigma_{r_1}^2 + \sigma_{r_2}^2} \right). \quad (5.21)$$

Here, μ_{r_1}, μ_{r_2} and $\sigma_{r_1}, \sigma_{r_2}$ are means and standard deviations computed along circles of radii $r_1 = 2.5$ mm and $r_2 = 4$ mm with respect to the lumen center axis (see Figure 5-3). Those radii were selected at 1 mm of inner and outer vessel wall contours to avoid truncated MWs. Means and standard deviations on each circle were estimated using 2D linear interpolation of the maximum principal strain ε_{max} .

5.4 Results

5.4.1 Impact of CPW beamforming parameters on in vitro B-mode and strain map image quality

Using plane wave imaging, averaging the contribution of several steered plane waves through compounding was shown to improve the B-mode image contrast and lateral resolution (Montaldo *et al.*, 2009; Denarie *et al.*, 2013; Garcia *et al.*, 2013). Our data set (Figure 5-3), shows that varying the steering angle between $\pm 22^\circ$ with angular steps $\Delta\alpha$ of 1, 2 or 3° had a strong impact on noise levels (SNR) and grating lobe interferences (SIR) of B-mode images. Those parameters also influenced SNR_e and CNR_e of strain maps. According to Figure 5-3, optimum parameters to improve the quality of elastograms were $|\alpha_{max}| = 10^\circ$ and $\Delta\alpha = 1^\circ$ (corresponding to 21 plane wave transmissions). This combination outperformed focus imaging despite its lower performance in term of grating lobe interference (see SIR in Figure 5-3). This combination of parameters was used to evaluate CPW imaging in the rest of this study (*i.e.*, *in silico*, *in vitro* and *in vivo* results).

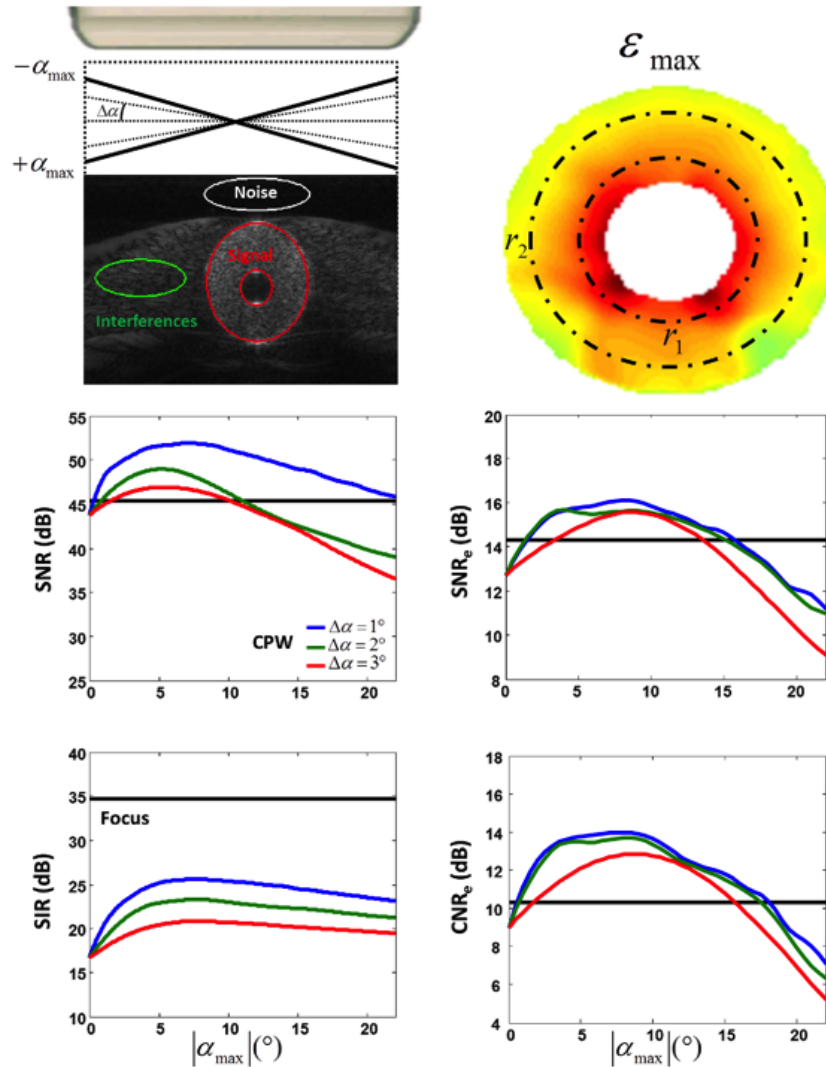


Figure 5-3 – (Top left) Reconstructed B-mode image of the mimicked normal artery, identified with red circles, surrounded by water. We intentionally presented here a worst case scenario (i.e., no compounding corresponding to $|\alpha_{max}| = 0^\circ$) to emphasize speckle outside the vessel attributed to grating lobe interferences. (Top right) Principal maximum strains and radii used in the definition of Eqs 5.20 and 5.21. (Left) Signal-to-noise ratio (SNR) and signal-to-interference ratio (SIR) of beamformed in vitro B-mode images. (Right) Elastographic signal-to-noise ratio (SNR_e) and contrast-to-noise ratio (CNR_e) as a function of the absolute value of the maximum steering angle α_{max} and angular step $\Delta\alpha$. Straight black lines on each panel display results with the standard focus method.

5.4.2 Performance assessment of strain maps with simulations

Elastograms computed on simulated RF data with the proposed constrained estimator provided good match with FEM ground-truth solutions (Figure 5-4), for both beamforming techniques (Focus + Inc and CPW + Inc). The constrained estimator performed particularly well at 3 and 9 o'clock for ε_{min} , and at 6 and 12 o'clock for ε_{max} . In those regions, principal strains are mostly aligned with the lateral strain component ε_{xx} , as can be seen from the strain orientation θ_p in Figure 5-4.

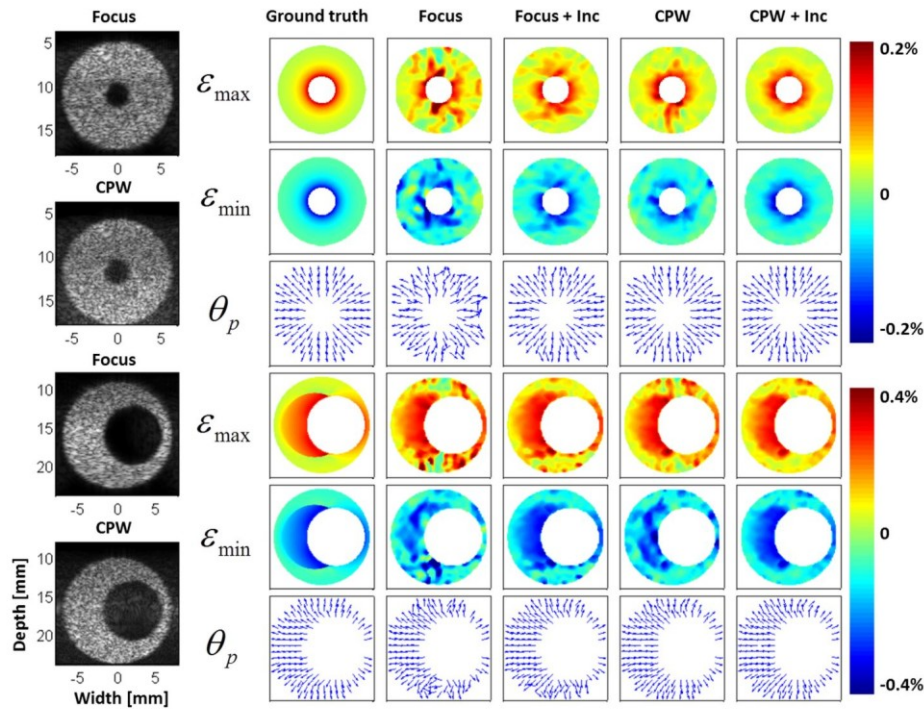


Figure 5-4 – B-mode images (first column), maximum, minimum and orientation of the principal strain tensor (ε_{max} , ε_{min} , θ_p) computed with the finite element model (ground truth), and with four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW, CPW + Inc). The first three rows display results of the simulated concentric homogeneous vessel, whereas the last three rows correspond to results of the plaque geometry.

Without plane strain incompressibility, those strains are more sensitive to the low lateral resolution. Note that for circular geometries subject to a positive stress (*i.e.*, $\Delta P > 0$), maximum and minimum principal strains correspond to circumferential and

radial strains, respectively. For the plaque geometry, all maximum principal strain maps revealed the presence of the soft lipid pool. The contour of the soft inclusion, however, was better delineated on ϵ_{min} with the constrained estimator (Focus + Inc and CPW + Inc). Visually, CPW outperformed conventional focus imaging, with or without mechanical *a priori* assumptions. This is better appreciated in Figure 5-5 where percentiles of principal strains are plotted for each method as a function of radial distances (homogeneous phantom). Conventional focus beamforming gave largest variances, while CPW with mechanical constraints provided best results. As expected from the theory of a thick-walled cylinder subjected to an internal pressure (as described in (Hansen *et al.*, 2009)), principal strains in the homogeneous phantom varied inversely with the squared radial distance, (Figure 5-5). Regarding the plaque geometry, estimated strain profiles (Figure 5-6) along plaque shoulders (A & C) and fibrous cap (B) revealed good accuracy with ground truth. Again, the constrained strain estimator associated with CPW imaging (CPW + Inc) gave the best results.

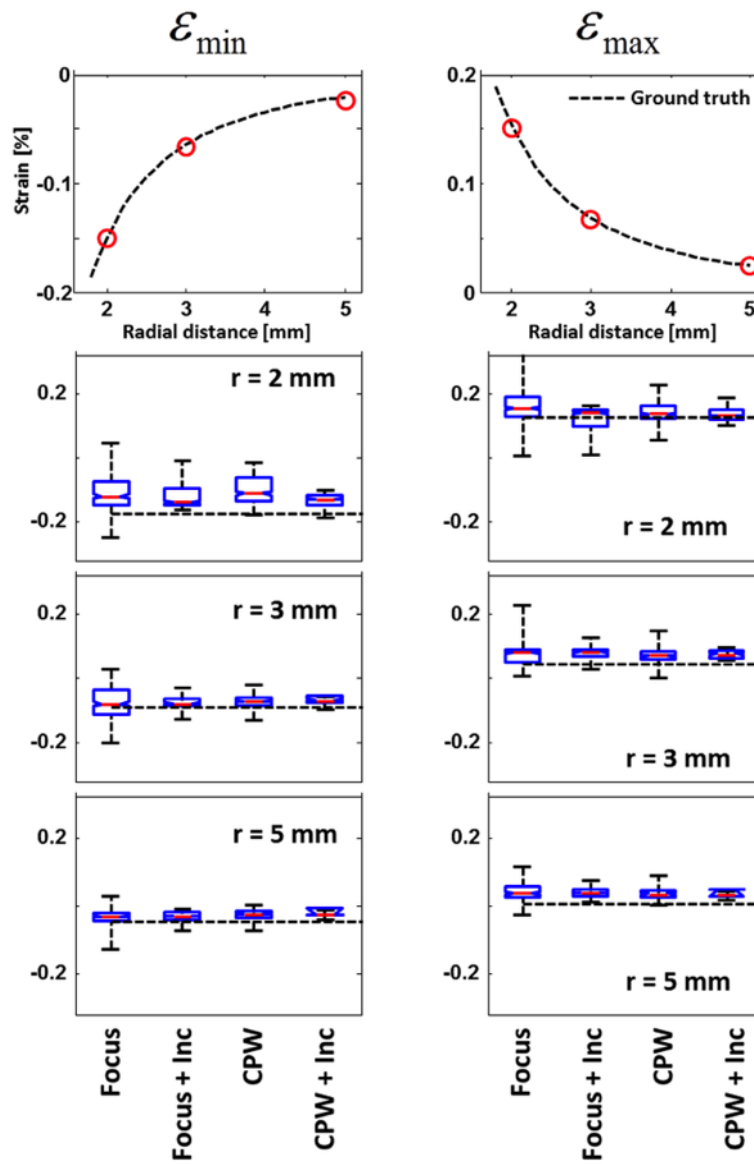


Figure 5-5 – Boxplots (median, 25th and 75th percentiles) of minimum and maximum principal strains ($\epsilon_{min}, \epsilon_{max}$) corresponding to elastograms of the normal vessel in Figure 5-4 (1st and 2nd rows). For each radial distance of 2 mm, 3 mm and 5 mm, those boxplots were obtained with a dataset of 360 strain values ϵ evenly distributed over 360°. Median strains were inversely related to the squared distance, in accordance to theory (Hansen *et al.*, 2009).

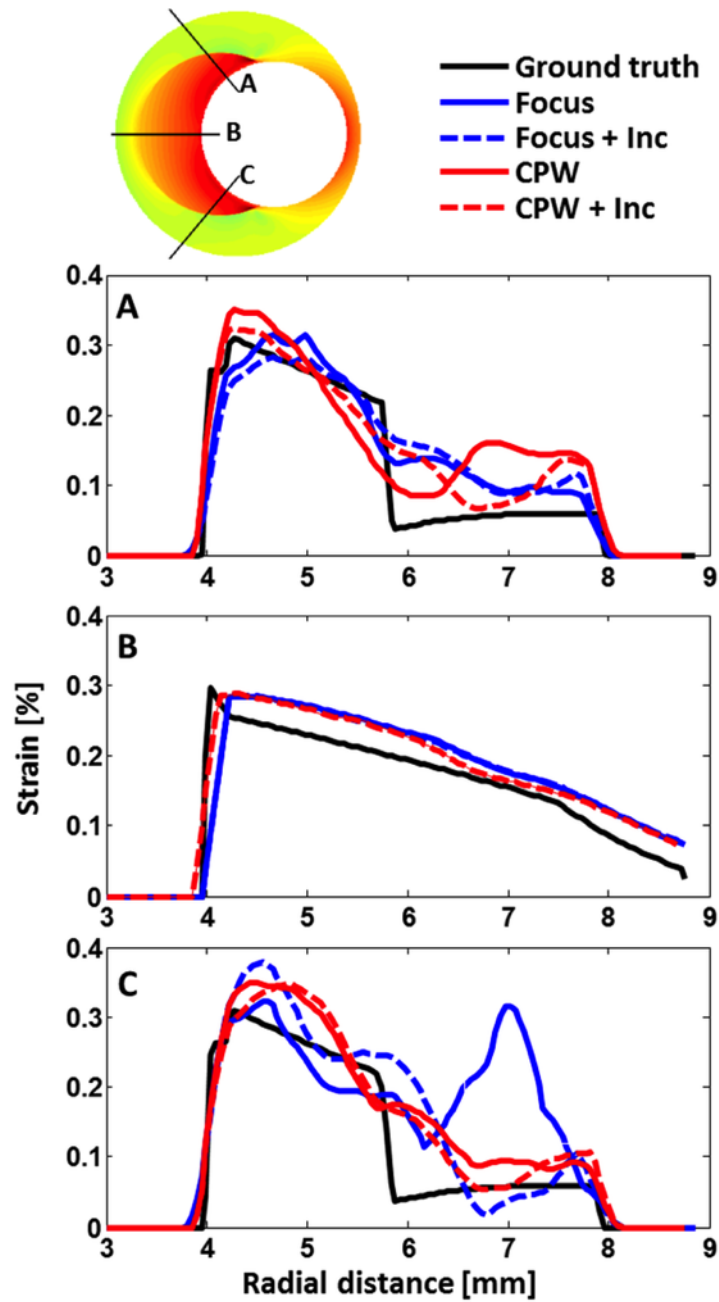


Figure 5-6 – Maximum principal strain (ϵ_{max}) profiles of the plaque model computed with the finite element model (Ground truth), and with four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW, CPW + Inc). Profiles (A, B, C) were selected to show the robustness of the method at the edge of the simulated lipid pool.

5.4.3 Performance assessment of strain maps with *in vitro* data

5.4.3.1 Static analysis:

Elastograms obtained from *in vitro* data confirmed observations with simulations. The Focus method provided inconsistent principal strains at 3 and 9 o'clock for ϵ_{min} , and 6 and 12 o'clock for ϵ_{max} , very likely due to the limited lateral resolution (Figure 5-7).

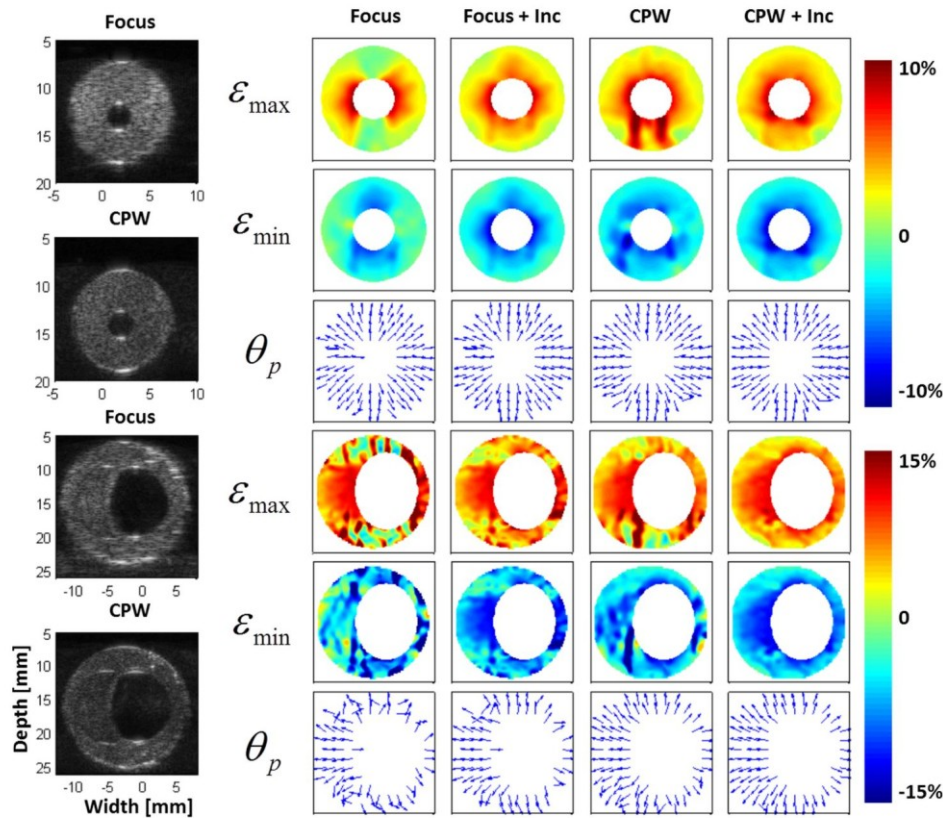


Figure 5-7 - B-mode images (first column), maximum, minimum and orientation of the principal strain tensor ($\epsilon_{max}, \epsilon_{min}, \theta_p$) computed on mimicking vessel phantoms with four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW, CPW + Inc). The first three rows display results of the concentric homogeneous vessel, whereas the last three rows correspond to results of the plaque geometry.

Adding mechanical constraints improved considerably strain estimates, giving results more consistent with theory (as displayed in Figure 5-4). Regarding the plaque geometry, the contour of the soft inclusion was easier to delineate when using the

constrained strain estimator. In concordance with the simulation study, CPW imaging performed better than conventional focus imaging, and the addition of the constrained estimator provided best results.

5.4.3.2 Dynamic analysis:

The SNR_e and CNR_e analysis (Figure 5-8), over a wide range of applied strains (proportional to the internal lumen pressure ΔP), confirmed the qualitative observations of Figure 5-7. Overall, CPW imaging performed better than conventional focusing. However, regardless of the beamforming method (*i.e.*, either Focus or CPW imaging), strain quality (assessed with SNR_e and CNR_e) generally decreased, when strains were estimated using a single pair of images (*i.e.*, no time-ensemble estimation), for applied strains lower than 0.2 %, approximately. With the proposed time-ensemble estimation available in ultrafast mode (*i.e.*, CPW), high-quality elastograms over a wide range of applied strains were obtained using $n_t = 8$ ensemble pairs (Figure 5-8). The time-ensemble CPW + Inc method provided highest SNR_e and CNR_e values over the whole range of applied strains (displayed between 10^{-2} to 10^1 %). Note that because the frame rate of focus imaging differed from that of the CPW sequence, the range of applied strains on the x -axis (Figure 5-8) is slightly different (0.04 % to 2.8 % for Focus and 0.02 % to 3.2 % for CPW).

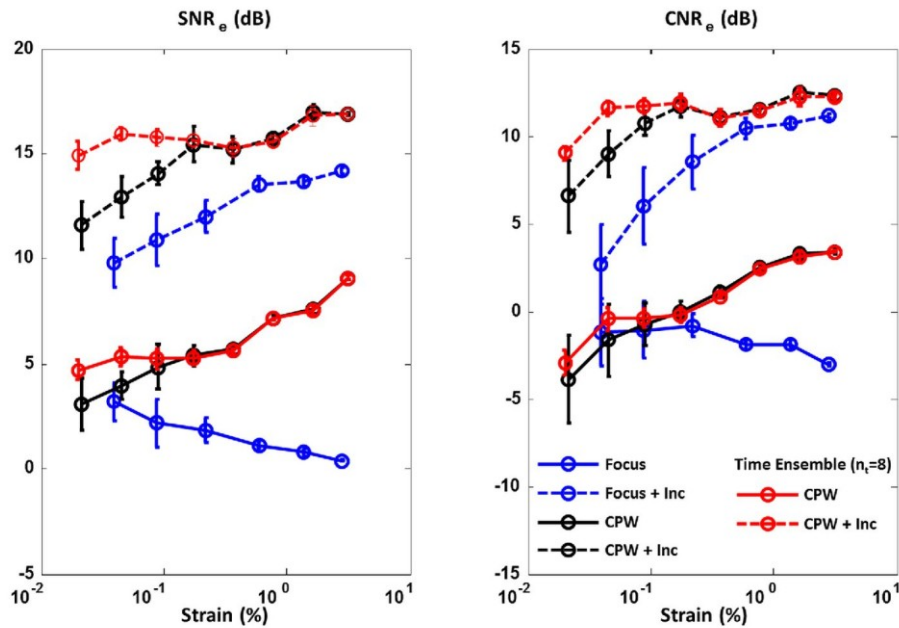


Figure 5-8 – Elastographic signal-to-noise ratio (SNRe) and contrast-to-noise ratio (CNRe) for ϵ_{max} obtained with dynamic experimental data on the homogeneous vessel mimicking phantom. SNRe and CNRe metrics, computed using Eqs 5.20 and 5.21, are displayed as a function of the average strain, measured on the proximal circle of radius $r = 2.5$ mm for all four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW and CPW + Inc). The impact of the time-ensemble averaging approach for CPW is displayed in red.

5.4.4 In vivo feasibility in one healthy volunteer

In vivo elastograms obtained in the healthy volunteer were consistent with simulation and *in vitro* findings (Figure 5-9). Minimum and maximum cumulated principal strains displayed negative and positive deformations at the peak of the cumulated strain curve (frame #10, Figure 5-10) (*i.e.*, compression and dilatation), respectively, as expected for this phase of the cardiac cycle. The local orientation θ_p of the strain tensor, however, was not always consistent (*i.e.* not always oriented radially) for unconstrained estimators.

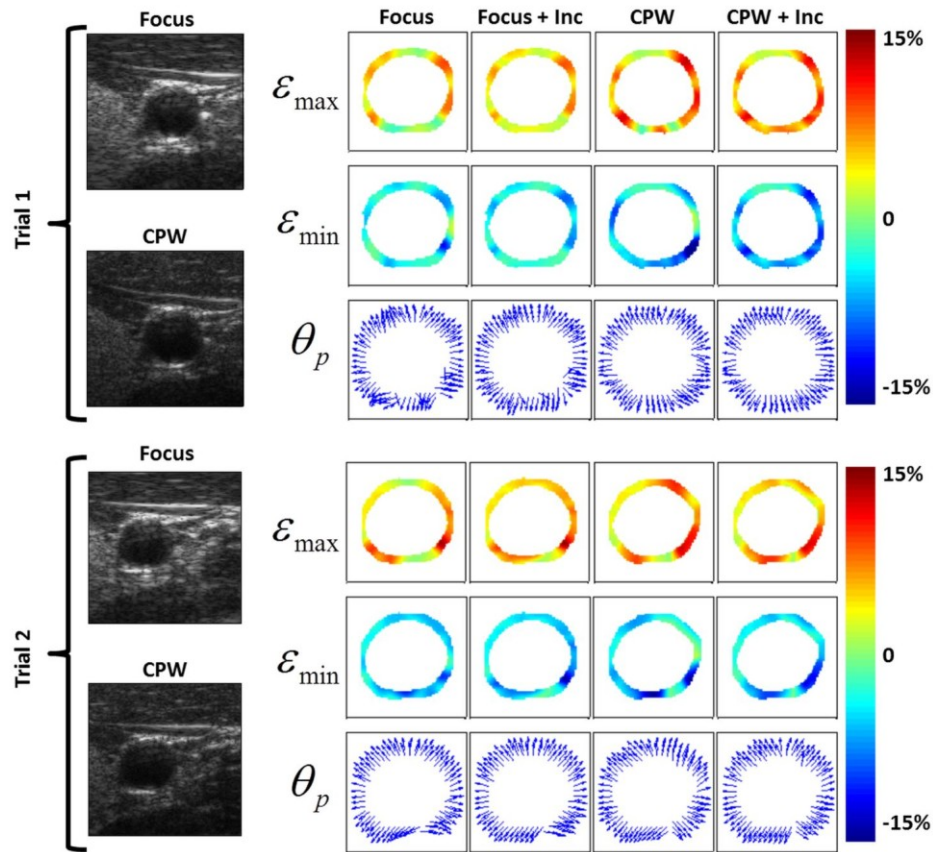


Figure 5-9 – B-mode images (first column) of the common carotid artery of a healthy volunteer in a transverse plane using both Focus and CPW imaging. Principal components ($\varepsilon_{max}, \varepsilon_{min}$) and orientation (θ_p) of the strain tensor for all four beamforming strategies (Focus, Focus + Inc, CPW, CPW + Inc) are displayed at the time of maximum cumulated deformations (see Fig. 10). Results for CPW imaging were computed with the time-ensemble averaging method using $n_t = 8$ successive pairs of frames.

In contrast, constrained estimators (Focus + Inc and CPW + Inc) provided more consistent and reproducible results (over the two trials), with strain tensors mostly oriented in the radial direction. The reproducibility of the CPW method can be better appreciated in Figure 5-10 where the spatially averaged cumulated maximum principal strain followed the same trend over the two trials, except at peak systole where they

differed by only $\sim 1\%$. Those curves look like systemic blood pressure curves, as can be measured using photoplethysmography (Allen, 2007), which was expected for a normal artery. In accordance with *in silico* and *in vitro* results, CPW imaging provided more reproducible results than standard focusing, with or without the plane strain incompressibility assumption.

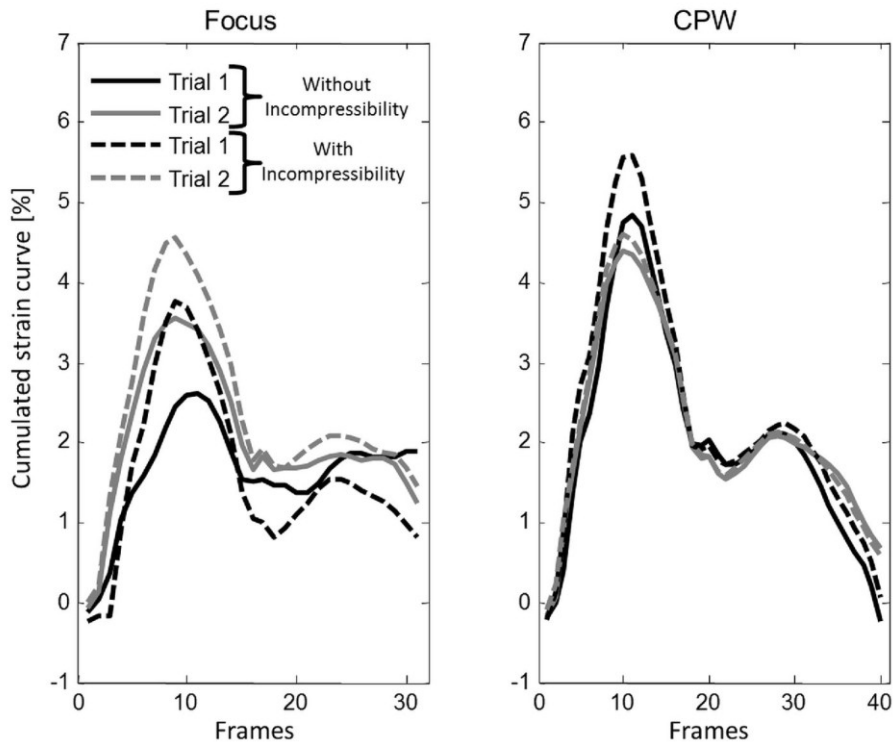


Figure 5-10 - Spatially averaged cumulated maximum principal strain curves for both focus and compound plane wave imaging methods, with and without the plane strain incompressibility constrained estimator over one cardiac cycle for two successive trials. For CPW data, the time-ensemble approach was used ($n_t = 8$) to improve the robustness of the algorithm.

5.5 Discussion

In this study, the Lagrangian Speckle Model Estimator (LSME), previously developed with proven clinical feasibility in the context of longitudinal image acquisitions (Schmitt *et al.*, 2007; Naim *et al.*, 2013; Mercure *et al.*, 2014), was adapted to compute the 2D plane strain tensor of cross-sectional artery views. To overcome the limited lateral resolution of linear array transducers in the context of NIVE, we proposed a constrained version of the optical flow using the plane-strain incompressibility elasticity assumption. We evaluated the two methods (constrained and unconstrained LSME) and compared the accuracy of different beamforming strategies, namely conventional focus imaging (Focus) and compound plane wave imaging (CPW). Overall, the constrained estimator applied on compound plane wave data (*i.e.*, CPW + Inc) outperformed the other methods. Time-ensemble estimations in ultrafast CPW mode further improved performance over a wide range of applied strains. *In vivo* CPW imaging showed better reproducibility than standard focusing over two successive trials.

5.5.1 Impacts of the beamforming strategy

In non-invasive ultrasound imaging, array beamforming controls the image spatial resolution defined axially by the emitted pulse length, and laterally by the F-number:

$$F_{\#} = \frac{z_f}{a} \quad (5.22)$$

where z_f is the focalization depth and a the size of the aperture. The smaller the F-number, the better is the lateral resolution. Dynamic focalization (*i.e.*, changing the aperture size and focalization as a function of depth, for a constant F-number) theoretically provides the best image resolution. This can be achieved in both transmit and receipt. However, with a conventional imaging sequence (*i.e.*, focus imaging), dynamic focalization in transmit, using for example 10 focus depths, requires 10 successive transmissions per image line. Such process decreases the frame rate by a factor equal to the number of focuses, which is not convenient for the imaging of moving structures. Using N tilted plane wave transmissions, from $-\alpha_{max}$ to α_{max} , with an angular step $\Delta\alpha = \lambda/L$ between successive transmissions (λ being the wavelength and L

the full aperture of the probe), coherent plane wave compounding approximates the dynamic focalization process in transmit (see Eqs 3 and 4 in (Denarie *et al.*, 2013)). Using such approximation, the F-number in transmission becomes (see Eq. 6 in (Denarie *et al.*, 2013)):

$$F_{\#} \approx \frac{1}{2\alpha_{max}}. \quad (5.23)$$

Note that for a single non-steered plane wave emission, the F-number in transmission would be infinite, meaning that no focalization would be performed.

In the current study, to achieve a F-number of 1.75 with the L14-5/38 probe, $N \approx 100$ steered plane waves with a maximum steering angle $|\alpha_{max}| = 16^\circ$ (*i.e.*, $\Delta\alpha \approx 0.3^\circ$) would be needed. To limit the number of plane wave transmissions (*i.e.*, to keep a high frame rate) while preserving the lateral resolution (*i.e.*, small F-number), one can increase the angular step $\Delta\alpha$ while keeping the same α_{max} (see Eq. 5.22). Increasing the angular step, however, creates more adverse grating lobes in transmit (see Eq. 5.7 and Figure 1 in (Denarie *et al.*, 2013)) that might affect strain estimations. We indeed found that α_{max} and $\Delta\alpha$ had an impact on the quality of elastograms (Figure 5-3). Increasing $|\alpha_{max}|$ up to 10° to improve the lateral resolution also provided the best quality of RF data and elastograms. Although changing the angular step $\Delta\alpha$ for $|\alpha_{max}| = 10^\circ$ barely influenced SNR_e and CNR_e , it had an impact on noise levels and grating lobe interferences of beamformed RF images (Figure 5-3). This can be explained by the reduced number of transmits for compounding. Interestingly, these deleterious contributions had less influence on elastograms likely because of the robustness of the LSME estimator to noise.

Note that grating lobes had more impact on CPW beamformed RF images than noise ($\text{SIR} \sim 25$ dB, $\text{SNR} \sim 50$ dB). Grating lobes are the main source of artifacts in strain imaging and should be minimized, either by increasing the number of plane wave transmissions (small $\Delta\alpha$), at the expense of the frame rate, or by using larger F-numbers (small α_{max}), but at the expense of the lateral resolution.

To deal with the lack of lateral resolution of ultrasound systems, pioneering strain compounding strategies using either focus (Rao *et al.*, 2007; Hansen *et al.*, 2009) or plane

wave beam steering (Hansen *et al.*, 2014) were proposed. However, as they require large beam-steered angles (at least 15°), those methods were not explored in this study. In fact, beam-steering at large angles with linear array transducers creates strong adverse grating lobe interferences that need to be low pass filtered, as described in (Hansen *et al.*, 2009). The following discussion aims to explain why this would have not been possible in the current study.

The angular position of grating lobes (from the main lobe) is defined by (Huang *et al.*, 2004):

$$\theta_g = \sin^{-1} \left(\sin(\alpha) \pm \frac{\lambda}{D} \right) \quad (5.24)$$

where α is the beam steering angle and D the pitch of the probe. In the case of the L14-5/38 probe (Ultrasonix Medical Corp.), a steering at $|\alpha| = 15^\circ$ with $D = 0.3048 \text{ mm}$ would produce grating lobes at $\theta_g = 26^\circ$. The following equation explains the cut-off frequency of the low-pass filter that would be required; it can be deduced from Eq. 24:

$$f_{\text{cut-off}} = \frac{c}{(1 + \sin(\alpha)) \cdot D} \quad (5.25)$$

where c is the speed of sound. For $|\alpha| = 15^\circ$ this would correspond to $f_{\text{cut-off}} \approx 4 \text{ MHz}$. As the bandwidth of the transducer is between 4-10 MHz (7.2 MHz central frequency), the low pass filter would have removed most of the information and this approach was thus ignored in our study.

The proposed CPW method would benefit from additional strain compounding (Hansen *et al.*, 2014) (*i.e.*, averaging strain images estimated at different steered angle). However, such technique requires a relatively small pitch (ideally $\lambda/2$) to avoid adverse effects of grating lobes inside the field of view.

5.5.2 Advantages of the plane-strain incompressibility constraint

The use of the incompressibility kinematics constraint has already been proposed in the context of quasi-static elastography to overcome the effect of the low lateral

resolution in ultrasound imaging (Rao *et al.*, 2007; Hansen *et al.*, 2009). In those studies, the incompressibility assumption was used to perform angular strain compounding from beam steered data. The novelty of our approach lies in the formulation of the problem to include this hypothesis with the plane strain assumption into the motion model. This new formulation of the Lagrangian speckle model estimator (LSME) reduces the complexity of the algorithm: the number of unknowns drops from nine to six with the plane strain assumption, and further from six to five when assuming incompressibility (see section 5.2.3.2). This makes the LSME more robust to speckle incoherences associated with the low lateral resolution. In this study, the use of the constrained estimator decreased the variability and thus increased the contrast between soft and hard tissue components (Figure 5-4 and Figure 5-7).

Plane strain incompressibility is a widely accepted hypothesis in biomechanics when recovering the apparent Young modulus map from 2D strains (Baldewsing *et al.*, 2005; Le Floc'h *et al.*, 2010), since out-of-plane components cannot be measured with 2D estimators. As discussed in II.C.2, this assumption stands when carotid plaques and inclusions are wider (along the vessel axis) than thicker (radially) (Ohayon *et al.*, 2005). For more complex vascular geometries, such assumptions might be violated. In those situations, precision improvement (*i.e.*, less variance) with the proposed constrained estimator would be at the expense of accuracy (*i.e.*, larger bias). However, in the perspective of clinical applications where we intend to discriminate hard and soft plaque components, the proposed method would still be of interest as it significantly improved contrast- and signal-to-noise ratios. Using 3D acquisition probes as in (Treece *et al.*, 2008), the ambiguity associated with the projection of an actual 3D tensor would be solved using the incompressibility assumption without plane strain condition.

5.5.3 Impact of the frame rate on non-invasive vascular elastography

One of the main issue in strain imaging is the inability of conventional strain estimators to perform accurate estimations of very small (<0.1 %) or very high (>10 %) deformations (Varghese *et al.*, 2001). The strain filter, which describes the elastographic signal-to-noise ratio (SNR_e) as a function of applied strains, defines the range of

deformations that can be accurately estimated for a given estimator. Using optical flow methods, the variance decreases when the number of constraints (Eq. 5.1) increases. When using a single pair of RF images, the number of constraints can be increased by extending the spatial support (MW) of the estimator, but at the expense of the spatial resolution of strain maps. When using high frame rate imaging systems (here we obtained effective frame rates of $\sim 500 \text{ s}^{-1}$ with the CPW beamforming strategy versus $\sim 50 \text{ s}^{-1}$ for the Focus sequence), the number of constraints can be increased by extending the support through time (*i.e.*, MW_t). Using this time-ensemble estimation approach, we showed (Figure 5-8) that CPW imaging could reach better SNR_e and CNR_e , especially when estimating small deformations. This can be of importance when evaluating biological tissues under small stress conditions and/or hard components (*e.g.*, a fibrous carotid plaque) with fewer deformations than surrounding softer tissues. Furthermore, it is important to recall that optical flow methods are subjected to aliasing artifacts (Fleet & Weiss, 2006). The use of ultrafast imaging can prevent such artifacts by keeping the inter-frame time step Δt and thus the inter-frame motion small enough.

5.5.4 In vivo feasibility

We found good reproducibility *in vivo* when using CPW imaging (Figure 5-9 and Figure 5-10). The combination of ultrafast compound plane wave imaging with the constrained LSME estimator provided reliable plane strain tensors in contrast to standard focusing giving strain orientations inconsistent with the radial blood pressure direction. Still, regardless of the beamforming method, strain maps appeared inhomogeneous circumferentially. Such behaviour, in the case of a healthy artery, could be explained by differences in boundary conditions. In fact, the far wall of the artery is surrounded by more rigid structures (paraspinal muscles and cervical spine) than the near wall, mainly surrounded by the sternocleidomastoid muscle and compliant jugular vein in an antero lateral position. For simulations and *in vitro* experiments (Figure 5-4 and Figure 5-7, respectively), boundary conditions were uniform circumferentially. Further study on the impact of boundary conditions would be of interest for a better understanding of the vascular wall strain behaviour *in vivo*.

Vascular strain analysis has recently gained a lot of interest (Cinthio *et al.*, 2006; Idzenga *et al.*, 2009; Lopata *et al.*, 2009; Idzenga *et al.*, 2012; Keshavarz-Motamed *et al.*, 2014; Majdouline *et al.*, 2014) as elevated shear movements might be associated with plaque development leading to its rupture. For examples, recent *in vivo* studies using endovascular elastography (EVE) on a diabetic pig model (Majdouline *et al.*, 2014) and on humans, prior and following coronary atherectomy interventions (Keshavarz-Motamed *et al.*, 2014) revealed the potential of radial shear strains to detect and classify atherosclerotic plaques according to American Heart Association classes (Stary, 2000). Those studies also revealed a significant correlation between the radial shear strain magnitude and the level of inflammation and soft plaque content. With the proposed method (CPW + Inc + time-ensemble averaging), we are now able to estimate all components of the plane strain tensor. With our previous implementation (Mercure *et al.*, 2014), we were only able to reliably estimate the axial strain and shear in the case of NIVE, and radial strain and shear in the case of EVE (Keshavarz-Motamed *et al.*, 2014). The current LSME implementation may be extended to EVE (using standard intravascular ultrasound focusing scheme) and help understanding the complex mechanical behavior of coronary arteries. It may also be possible to implement the proposed LSME method for multi-physics imaging of coronary atherosclerotic plaques (Abran *et al.*, 2014).

5.5.5 Study limitations

A few limitations deserve to be pointed out, even if the present study does highlight original and potentially promising concepts for improving non-invasive atherosclerotic plaque identification from ultrasound strain measurements.

- Because 2D ultrasound images were acquired, our structural analysis was performed in two dimensions assuming negligible out-of-plane motion. Note that compound plane wave imaging, proposed here in the context of 2D NIVE, can be extended to 3D acquisitions using 2D matrix arrays (Provost *et al.*, 2014). Our method would certainly benefit from this innovative technique, as it would allow the estimation of the full 3D strain tensor.

- The plane strain hypothesis, here combined with incompressibility to mitigate the impact of the low lateral resolution, is a strong assumption when dealing with arteries with typically 70% stenosis or greater. Even if such assumption is mechanically reasonable insofar as long as the plaque length is large with regard to the radial dimension of the artery (Loree *et al.*, 1992; Lee *et al.*, 1993; Finet *et al.*, 2004; Le Floc'h *et al.*, 2010), it probably does not hold for complex geometries as discussed earlier (see section 5.5.2). In the near future, using 3D acquisition systems, the incompressibility constraint could be used without the plane strain assumption and thus be applied to complex geometries.
- Although the incompressibility assumption introduced in our model allowed dealing with the inability of non-invasive ultrasound to estimate lateral strains accurately, no mechanical assumption was introduced to further improve lateral shear components. Improvements of the methodology, using beam steering (Rao *et al.*, 2007; Hansen *et al.*, 2009) methods, may further improve strain and shear estimations. However, as stated earlier (see section 5.5.1), linear array transducers with small pitch ($\lambda/2$) should be used instead of conventional linear arrays.
- The spatial resolution of estimated principal strain maps is limited by the spatial resolution of the transducer (which is on the order of half a wavelength axially, *i.e.* $\lambda/2 \approx 100 \mu\text{m}$, and $\approx 400 \mu\text{m}$ laterally), and by the spatial support of the estimator (FWHM = 1 mm in the current study). Structures smaller than 1 mm may not be completely discriminated using the proposed method. However, non-invasive elastography using high frequency probes is feasible and has been demonstrated *in vitro* and *in vivo* (Maurice *et al.*, 2005). Further developments in high frequency ultrasound imaging using array transducers may provide plane wave insonification and higher resolution elastograms.

5.6 Conclusion

Ultrafast compound plane wave imaging combined with a model-based elastography technique provided accurate strain elastograms of mimicked arteries (in silico and in vitro), and a proof-of-concept in an in vivo case was presented. We found that the proposed constrained estimator method (CPW + Inc) outperformed conventional focus and CPW methods. Compound plane wave imaging could provide accurate principal strain components with a frame rate 10 to 20 times higher than conventional NIVE methods. The increased frame rate allowed further improvements using time-ensemble estimation in the proposed LSME framework. We also demonstrated that the CPW + Inc method could estimate 0.02% to 3.2% strains accurately, which may be of value when evaluating diseased arteries with heterogeneous rigidity components.

Chapitre 6 Non-invasive vascular modulography: An inverse problem method for imaging the local elasticity of atherosclerotic plaques

Avant propos

Ce chapitre reproduit le contenu de l'article « Non-invasive vascular modulography: An inverse problem method for imaging the local elasticity of atherosclerotic plaques. » soumis en juin 2016 au journal « IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control » par Jonathan Porée, Boris Chayer, Gilles Soulez, Jacques Ohayon et Guy Cloutier.

Cet article s'inscrit dans la continuité du premier (Porée *et al.*, 2015) ainsi que des travaux de Le Floc'h *et coll.* (Le Floc'h *et al.*, 2009; Le Floc'h *et al.*, 2010) sur la reconstruction de la cartographie du module de Young de la paroi vasculaire en élastographie intravasculaire (c.-à-d. la modulographie). Dans cette étude, on propose de développer la modulographie vasculaire pour l'élastographie vasculaire non invasive. Une nouvelle formulation du problème inverse, incluant une réévaluation itérative du champ de contraintes ainsi que de la segmentation des hétérogénéités mécaniques constituant la paroi vasculaire (c.-à-d. des inclusions de lipide et de calcium), est proposée.

La méthode est validée avec succès en simulation par éléments finis (FE) et sur des modèles de paroi vasculaires athérosclérosés réalistes provenant d'une étude IRM préalable. La robustesse de la méthode est ensuite évaluée à l'aide de données d'élastographie ultrarapide mesurées à partir d'images ultrasonores simulées et acquises à l'aide d'un échographe clinique SonixTouch (Ultrasonix, Analogic Ultrasound, Vancouver, Canada) sur des fantômes vasculaires en cryogel d'alcool polyvinylique (PVA-c) reproduisant des géométries d'artères saines et athérosclérosés.

Contributions :

En tant qu'auteur principal de cet article, Jonathan Porée a écrit le modèle mathématique théorique, mis au point et implémenté les algorithmes de segmentation et d'optimisation correspondants, réalisé les expérimentations, le post-traitement des données et rédigé l'article. Boris chayer a participé à l'élaboration du protocole expérimental et à la conception des modèles *in vitro*. Le Dr Jacques Ohayon, par son expertise en biomécanique a contribué à l'élaboration du modèle théorique. Le Dr. Gilles Soulez a réalisé l'acquisition et l'interprétation des images IRM. Les Dr Guy Cloutier, Gilles Soulez et Jacques Ohayon ont contribué à l'interprétation des résultats et à la révision du manuscrit. Ce travail a été effectué sous la supervision du Dr Guy Cloutier, directeur du projet de recherche.

Résumé

La caractérisation mécanique et morphologique des lésions athérosclérotiques dans les artères carotidiennes reste une étape essentielle pour l'évaluation des plaques vulnérables et la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Des études récentes ont révélé que l'élastographie vasculaire non invasive (NIVE), dans les artères carotidiennes superficielles, pourrait quantifier la déformation de la paroi vasculaire naturellement mise sous pression par le sang. L'élasticité et la morphologie interne de la paroi ne peuvent cependant pas être évaluées directement, car les contraintes internes restent inconnues. Plusieurs études ont été réalisées pour reconstruire la carte du module de Young à partir des cartes de déformation en échographie intravasculaire (IVUS). A notre connaissance, ces techniques n'ont pas encore été étendues à l'échographie vasculaire non invasive. Dans cette étude, nous proposons une méthode de modulographie non invasive (Ni-iMod), qui est capable de reconstruire le modulogramme d'une plaque carotidienne hétérogène à partir de son élastogramme de Von mises. Les élastogrammes sont calculés à partir d'images ultrasonores non invasives et utilisés dans une procédure de segmentation dynamique et d'optimisation afin de mettre en évidence des hétérogénéités mécaniques et de calculer leur module de Young. Cette méthodologie, basée sur la mécanique des milieux continus, a été appliquée avec succès sur : 1) des élastogrammes issues de modèles éléments finis 2) des déformations calculées à partir de simulations ultrasonores et 3) *in vitro* sur des fantômes vasculaires en PVA-c . À partir des champs de déformations simulé par FEM, la méthode Ni-iMod a (i) détecté les noyaux nécrotiques avec une valeur prédictive positive (VPP) de $94,4 \pm 7,3$ % et (ii) identifié les modules de Young de noyaux lipidiques, des tissus fibreux et les inclusions de calcium avec des valeurs moyennes de $14,8 \pm 6,9$ kPa, $587,2 \pm 25,2$ kPa et $3655,4 \pm 1080,8$ kPa pour des valeurs cibles à 10 kPa, 600 kPa et 5000 kPa respectivement. Dans le cas des champs de déformations mesurées, la PPV du noyau nécrotique et les modules de Young identifiés étaient de $81,4 \pm 10,1$ %, $32,2 \pm 23,4$ kPa, $515,5 \pm 30,5$ kPa et $3160,5 \pm 218,0$ kPa. Cette étude démontre la faisabilité de la technique de modulographie Ni-iMod pour caractériser la biomécanique des plaques carotidiennes.

Abstract

Mechanical and morphological characterization of atherosclerotic lesions in carotid arteries remains an essential step for the evaluation of rupture prone plaques and the prevention of strokes. In this study, we propose a non-invasive imaging modulography method (Ni-iMod), which is able of reconstructing a heterogeneous Young's modulus distribution of a carotid plaque from Von Mises strain elastograms. Elastograms were computed with non-invasive radiofrequency ultrasound images using the Lagrangian speckle model estimator (LSME), and used in a dynamic segmentation-optimization procedure to highlight mechanical heterogeneities. This methodology, based on continuum mechanics, was successfully applied on Finite Element Model (FEM) strain fields and strain elastograms computed from simulated and in-vitro ultrasound images constructed by considering magnetic resonance images of vulnerable human carotids. Using the FEM strain field, the Ni-iMod method (i) detected necrotic cores with a positive predictive value (PPV) of $94.4 \pm 7.3\%$ and (ii) identified Young's moduli of necrotic cores, fibrous tissues and calcium inclusions with mean values of 14.8 ± 6.9 kPa, 587.2 ± 25.2 kPa, and 3655.4 ± 1080.8 kPa (ground true values are 10 kPa, 600 kPa and 5000 kPa). Using measured strain fields, the PPV for necrotic core detection and identified Young's moduli showed the following performance: $81.4 \pm 10.1\%$, 32.2 ± 23.4 kPa, 515.5 ± 30.5 kPa, and 3160.5 ± 218.0 kPa. This study demonstrates the feasibility of the modulography technique Ni-iMod to characterize carotid rupture prone plaques.

6.1 Introduction

Ischemic strokes and myocardial infarctions, which are major causes of death worldwide (Dai *et al.*, 2009; Fleg *et al.*, 2012; Lloyd-Jones *et al.*, 2013), are mostly triggered by atherosclerotic plaque rupture (Casscells *et al.*, 2003). Vulnerable plaques possess specific biological (Libby *et al.*, 2011), morphological (Virmani *et al.*, 2000; Finet *et al.*, 2007; Ohayon *et al.*, 2008) and mechanical (Loree *et al.*, 1992; Cheng *et al.*, 1993; Lee *et al.*, 1993; Finet *et al.*, 2004; Ohayon *et al.*, 2005; Ohayon *et al.*, 2007) features that need to be assessed to prevent rupture.

Non-invasive imaging tools such as magnetic resonance imaging (Van Engelen *et al.*, 2015), computed tomography (Kaufmann & Kallmes, 2005b; Gupta *et al.*, 2014) and ultrasound (Ainsworth *et al.*, 2005; Fenster *et al.*, 2006; Naim *et al.*, 2014) have been developed to evaluate the morphology, tissue content and biological processes involved in atherosclerotic plaque progression. However, none of these methods can provide biomechanical features such as the stress distribution inside the vessel wall, which is a marker of vulnerability (Loree *et al.*, 1992; Ohayon *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2006; Howarth *et al.*, 2007; Akyildiz *et al.*, 2011).

Following the earliest work of Ophir *et al.* (Ophir *et al.*, 1991), invasive (De Korte, Chris L. *et al.*, 2002; Maurice *et al.*, 2007; Majdouline *et al.*, 2014), and non-invasive (Korukonda *et al.*, 2013; Hansen *et al.*, 2014; Porée *et al.*, 2015) vascular elastography methods have successfully been developed to provide clinicians with quantitative measurements of the vessel deformation under physiological stress (*i.e.*, blood pressure). A few groups also attempted to use dynamic elastography (*i.e.*, ARFI or SSI) to characterize vascular wall elasticity (Dahl *et al.*, 2009; Couade *et al.*, 2010; Ramnarine *et al.*, 2014). Such methods cannot, however, provide a direct reading of the vessel wall internal morphology (*i.e.*, necrotic core, calcium inclusions and cap thickness) and elasticity of plaque components because of their inability to measure intra-plaque stresses.

To that end, Young's modulus reconstruction methods of atherosclerotic plaques (*i.e.*, modulograms), based on intra-vascular ultrasound (IVUS) strain measurements, have been proposed (Baldewsing *et al.*, 2008; Le Floc'h *et al.*, 2010; Tacheau *et al.*, 2015).

Recently, Nieuwstadt *et al.* (Nieuwstadt *et al.*, 2015) suggested to recover modulograms from axial strain measurements using non-invasive vascular elastography (NIVE). However, unlike the intra-vascular methods proposed by Baldewsing *et al.* (Baldewsing *et al.*, 2005) and later by LeFloc'h *et al.* (Le Floc'h *et al.*, 2009), their approach requires the knowledge of the internal morphology of the plaque (*i.e.*, the segmentation of necrotic cores and calcium inclusions) from a prior magnetic resonance imaging (MRI) measurement.

In this study, we propose a novel approach (named Ni-iMod for non-invasive imaging modulography) to compute modulograms using NIVE. In the same spirit as Baldewsing and LeFloc'h, the inverse problem is formulated as a segmentation/optimization procedure using continuum mechanics theory. The segmentation is, however, iteratively updated to account for internal stress distribution. This method only requires the measured Von Mises strain field, the internal and external contours of the vascular wall, and the loading condition (*i.e.*, the systemic blood pressure). The Ni-iMod was successfully applied on 10 plaque morphologies, extracted from a previous MRI study (Naim *et al.*, 2013), and modeled using the Finite Element Method (FEM). The robustness and performance of the proposed method was also evaluated on measured strain elastograms from simulated ultrasound images and *in-vitro* on complex vessel mimicking phantoms.

6.2 Materials and Methods

To study the performance of the proposed Ni-iMod algorithm, cross-sectional images of ten vulnerable plaques were selected from a series of patients who underwent high-resolution multi-contrast MRI of the internal carotid artery (Naim *et al.*, 2013). Cross-sectional plaque morphologies (*i.e.*, lumen, necrotic core and calcium inclusions) were modeled using a finite element (FE) software, to simulate displacements and strain elastograms. These geometries were also used to simulate high-resolution ultrasound images. One of these geometries was used to build vessel mimicking phantoms for *in-vitro* validation.

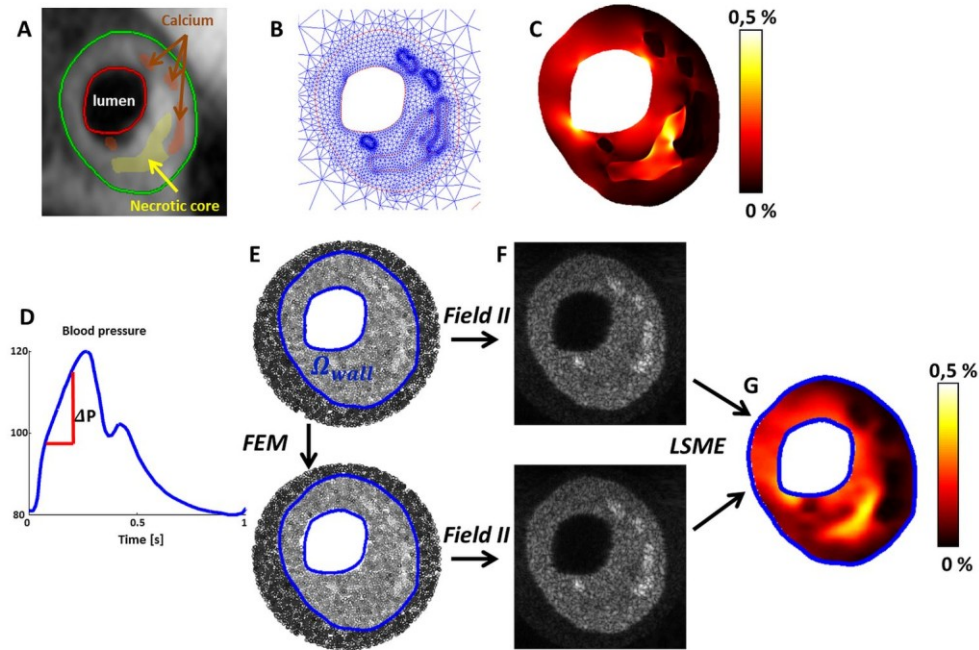


Figure 6-1 – *Flow chart describing the forward problem*: (A) Typical T1-weighted MRI of an internal carotid artery segmented with QPlaque, (B) Finite element model (FEM) of the plaque, (C) Ground truth Von Mises strain field extracted from the FEM, (D) Blood pressure curve used for the loading, (E) Acoustic model of the plaque (before and after loading), (F) Simulated ultrasound B-mode images (before and after loading), and (G) Von Mises strain field measured from US images using the LSME algorithm.

6.2.1 MRI Study & Plaque Geometries

6.2.1.1 MRI acquisitions

Using a 1.5-Tesla MRI unit (Siemens, Avanto, Erlangen, Germany) and a dedicated four-element radio-frequency surface coil, cross-sectional images of carotid arteries were acquired and analyzed following the protocol of Naim et al. (Naim et al., 2013). Each carotid artery was scanned from 1 cm below to 3 cm above the bifurcation. Ten cross-sectional images deemed vulnerable according to MRI criteria were selected (i.e, presence of a thin fibrous cap, or of a large necrotic core area >25%, or presence of neovascularization).

6.2.1.2 MRI image analysis

For each selected image, vessel contours and tissue components (necrotic core, calcifications and fibrous tissue) were manually traced using a segmentation software program (QPlaque MR 1.0.16, Medis, Netherlands).

6.2.1.3 MRI measurement and definitions

Each cross-sectional MRI image was quantitatively analyzed. Measurements were made for the wall area ($Wall_{area}$, mm²); lumen area (Lu_{area} , mm²); necrotic core area (Nc_{area} , mm²); calcium area ($Calc_{area}$, mm²); degree of stenosis ($Stenos_{deg}$, %), defined as $100 \times Wall_{area} / (Wall_{area} + Lu_{area})$; and cap thickness (Cap_{thick} , mm), defined as the shortest distance between the lumen and the necrotic core.

6.2.2 Forward problem: Spatial strain distribution from structural analysis using FE modeling and in-vitro experiments

Static FE computations were performed on all geometries and three in-vitro phantom experiments based on the geometry of Plaque #1 were conducted. For FE simulations, the spatial displacement and strain distributions were calculated using COMSOL Multiphysics software (Structural Mechanics Module, version 3.3, COMSOL, France), whereas they were experimentally measured for phantom validations. Figure 1 summarizes the successive steps involved in the forward problem.

6.2.2.1 Boundary conditions, material properties& loading of FE simulations

The digitized contours extracted from Qplaque were imported into MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA) and then transferred into COMSOL to build FE models. These models were solved under the assumption of plane strain and a blood pressure differential of 0.5 kPa (or 4 mmHg) was applied. To facilitate FE convergence, a very soft (1 Pa) and compressible (Poisson's ratio $\nu = 0.001$) layer of 1 mm thickness was added on the outer layer. The outer contour of this artificial layer was anchored and was not considered in the strain analysis. The fibrosis, calcium and soft necrotic core were modeled as isotropic quasi-incompressible solids ($\nu = 0.49$) with Young's moduli

$E_{\text{fib}} = 600 \text{ kPa}$, $E_{\text{calc}} = 5000 \text{ kPa}$ and $E_{\text{nc}} = 10 \text{ kPa}$, respectively (Finet et al., 2004). The entire plaque geometries were meshed with approximately 15,000 6-node triangular elements. To simulate more realistic dynamic conditions, one geometry (Plaque #1) was also loaded with a systemic blood pressure waveform (one cardiac cycle) with minima and maxima at 80 and 120 mmHg (10 and 16 kPa), respectively (see Figure 6-1). This waveform was discretized on 500 samples to simulate an ultrafast non-invasive ultrasound acquisition at a frame rate of 500 s^{-1} (Porée *et al.*, 2015)

6.2.2.2 Resolution of the vascular wall displacement & strain distribution computed with FE modeling

The displacement and strain field were either interpolated on a regular Cartesian (\vec{x}, \vec{z}) mesh with a resolution of $25 \times 25 \mu\text{m}$ ($\approx \lambda/10$, where λ is the ultrasound wavelength), for the ground truth strain field, or on the positions of acoustic scatterers used for the Field II ultrasound simulations (Jensen, 1996b).

6.2.2.3 Ultrasound simulation based on the displacement field

Acoustic models of the plaque geometries were created by randomly distributing point scatterers over the cross-section of the vessel wall. To ensure a fully developed speckle, the scatterer density was chosen at 100 per resolution cell (Wagner *et al.*, 1983). The displacement field generated by COMSOL was considered to move scatterers to create the post-deformation acoustic model of the artery. The Field II simulation program (Jensen, 1996b) was used to mimic the 128 elements of the L14-5/38 linear array probe (Ultrasonix, Analogic Ultrasound, Vancouver, Canada) characterized by a 7.2MHz center frequency sampled at 40 MHz. High resolution compound plane wave (CPW) images were simulated using 64 tilted plane wave emissions (from -15° to 15°) and a time overlap of 30% to mimic an effective frame rate of 500 s^{-1} . The delay and sum algorithm (Montaldo et al., 2009) was used to reconstruct high-resolution radio-frequency (RF) images on a regular Cartesian grid (with $50 \times 20 \mu\text{m}$ resolution).

6.2.2.4 In-vitro polyvinyl alcohol cryogel (PVA-c) vessel phantom study

The mimicking arteries were fabricated with the PVA-c tissue-mimicking material. The stiffness of PVA-c increases with the number of freeze-thaw cycles used for its polymerization. The preparation protocol followed the methodology described in (Fromageau *et al.*, 2007). The solution had a concentration of 10% by weight of polyvinyl alcohol dissolved in pure water and ethanol homopolymer. The weight percentage of added particles used as acoustic scatterers (Sigmacell cellulose, type 50, Sigma Chemical, St Louis, MO, USA) was 3%. One to three freezing-thawing cycles were considered, using a specifically designed temperature-controlled chamber and the protocol given in (Fromageau *et al.*, 2007). A mold was first designed using a 3D printer (Dimension Elite 3D printer, Stratasys, Eden Prairie, Minnesota, USA) and three vessel phantoms were generated. The first phantom was homogeneous without any inclusions (3 freeze-thaw cycles giving an elasticity $E = 182 \pm 21$ kPa, as measured by tensile test (Fromageau *et al.*, 2007)). The second phantom had a soft inclusion modeling the necrotic core geometry of Plaque #1 (1 freeze-thaw cycle with $E = 25 \pm 3$ kPa (Fromageau *et al.*, 2007)). The remaining of the artery had the same mean elasticity as the first phantom. For the third phantom, we considered the same geometry as Plaque #1 but in addition to the soft plaque inclusion, we added polyurethane hard inclusions. The rigidity of polyurethane was measured at $E = 732$ kPa with a uniaxial rheometer (Bose Enduratec ELF 3200, Eden Prairie, MI, USA).

6.2.2.5 Strain estimation

For both ultrasound simulations and in-vitro experiments, we used the Lagrangian Speckle model estimator (LSME), with the assumption of plane strain deformation and tissue incompressibility (Porée *et al.*, 2015), to compute the 2D deformation matrix ($\Delta_{xx}, \Delta_{xz}, \Delta_{zz}, \Delta_{zx}$). The first step of this method consisted in a local rigid registration on overlapping measurement windows (MWs) to compensate for potential translation movement using 2D ensemble-correlation. This step was followed by a least-squares estimation of the optical flow solution using a 2D deformation model for each MW. A robust smoothing of the displacement and strain fields followed each step (for noise

cancelation and outliers rejection) (Garcia, 2011). The size of each MW was 1×1 mm in space and a time ensemble estimation over 8 successive frames (16 ms) was considered, as in (Porée *et al.*, 2015). The spatial and time overlaps of MWs were set to 90% to get high-sampled elastograms. The Von Mises strain coefficient ε was computed using the following expression (Maurice, R. *et al.*, 2004).

$$\varepsilon = \sqrt{\Delta_{xx}^2 + \Delta_{zz}^2 - \Delta_{xx}\Delta_{zz} + \frac{3}{4}(\Delta_{xz} + \Delta_{zx})} \quad (6.1)$$

6.2.3 Inverse problem: Elasticity reconstruction method

The vessel wall domain Ω_{wall} (see Figure 6-1) was assumed to be isotropic, heterogeneous and quasi-incompressible (Poisson's ratio $\nu = 0.49$), and was described by the linear elastic Hooke's law:

$$[\sigma] = \frac{E(\vec{x})}{1 + \nu} \left(\frac{\nu}{1 - 2\nu} Trace[\varepsilon][I] + [\varepsilon] \right) \quad (6.2)$$

where $[\sigma]$ and $[\varepsilon]$ are the stress and strain tensors, respectively; $[I]$ is the identity matrix; and E the Young's modulus, which is an arbitrary function of the position $\vec{x} = (x, z)$.

Assuming the incompressibility of the constitutive elements of the vascular wall, the strain tensor $[\varepsilon]$ satisfies the following equation:

$$Trace[\varepsilon] = 0. \quad (6.3)$$

Substituting Eq. 6.3 into Eq. 6.2 allowed obtaining the following simplified relation:

$$[\sigma] = \frac{E(\vec{x})}{1 + \nu} [\varepsilon] \quad (6.4)$$

By extension the Von Mises stress σ_{VM} is related to the Von Mises strain ε_{VM} by the same relation.

6.2.3.1 Enhancement of mechanical heterogeneities based on continuum mechanics:

Assuming plane strain condition, the mathematical problem becomes well defined because boundary conditions, at the inner ($\partial\Omega_{wall}^{in}$) and outer ($\partial\Omega_{wall}^{out}$) vessel walls, are given in terms of the imposed stresses. At the outer limit ($\partial\Omega_{wall}^{out}$), a zero pressure can be assumed while at the inner limit ($\partial\Omega_{wall}^{in}$), a blood pressure gradient $\Delta P = 0.5$ kPa was applied, as in (Le Floc'h *et al.*, 2009):

$$[\sigma] \cdot \vec{n} = -\Delta P \vec{n} \text{ on } \partial\Omega_{wall}^{in} \quad (6.5)$$

where \vec{n} is the external unit vector normal to the contour $\partial\Omega_{wall}^{in}$.

Knowing boundary conditions and assuming at the first step ($k = 0$) that the vessel wall behaves as a mechanically homogeneous tissue with a Young's modulus $E_{init} = 600$ kPa, the homogeneous stress tensor field $[\sigma^0]$ can then be computed using a parametric finite element model (*PFEM*) implemented in COMSOL. From this initial stress field, the apparent Young's modulus (AYM^1) can be defined as:

$$AYM^k = (1 + \nu) \frac{\sigma_{VM,PFEM}^{k-1}}{\varepsilon_{VM,meas}} \quad (6.6)$$

where $\sigma_{VM,PFEM} = \sqrt{\sigma_{xx}^2 + \sigma_{zz}^2 - \sigma_{xx}\sigma_{zz} + 3\sigma_{xz}^2}$ is the Von Mises stress coefficient. The parameter AYM (see Fig.2) highlights heterogeneities in elasticity of the vessel wall components and is further used as a segmentation criterion. Note that if the real stress is used in Eq. 6 then we have $AYM = E(\vec{x})$.

6.2.3.2 Segmentation of mechanical heterogeneities

This step was performed using a K-means clustering algorithm (Seber, 2009) applied on AYM_{log}^k (logarithmic scale). Three clusters were initialized using the expected Young's moduli of tissue components (necrotic core, fibrotic tissue and calcium with $E_{nc} = 10$ kPa, $E_{fib} = 600$ kPa and $E_{calc} = 5000$ kPa, respectively). The K-means algorithm provided three (or less) regions with relatively homogeneous elasticity

($\Omega_{nc}, \Omega_{fib}$ and Ω_{calc}), from which the contours of the elasticity heterogeneities ($\partial\Omega_{nc}$ and $\partial\Omega_{calc}$) were derived and used in the PFEM as pre-conditioning regions.

6.2.3.3 Young's modulus estimation:

At each iteration k of the reconstruction algorithm, the apparent Young's modulus issued from the previous iteration (AYM_{log}^{k-1}) was segmented using the K-means clustering algorithm. This procedure provided a partition of the vessel wall domain Ω_{wall} into n unconnected inclusions ($\Omega_{1\dots n}$) whose respective stiffness's were assumed uniform. The n Young's moduli were then identified using a gradient-based optimization procedure (fmincon, Optimization Toolbox, MATLAB, release R14, The MathWorks), which minimized the root mean squared error ($RMS_{wall-error}$) between the computed simulated ε_{PFEM} and the measured ε_{meas} Von Mises strains

$$RMS_{wall-error}^k = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n_i} [\varepsilon_{VM,meas}(n_i) - \varepsilon_{VM,PFEM}^k(n_i)]^2} \quad (6.7)$$

where N is the total number of nodes in the wall mesh, n_i is the node i of the mesh, and $\varepsilon_{VM,PFEM}^k$ is the finite element modeling of the Von Mises strain field.

One constraint was imposed during the optimization procedure: unknown Young's moduli were limited between 1 kPa to 10,000 kPa. A set of Young's moduli solution was found acceptable when the gradient-based optimization reached either a tolerance termination on the maximum strain $\Delta RMS_{wall-error}^{k,l} = (RMS_{wall-error}^{k,l-1} - RMS_{wall-error}^{k,l}) < 5\%$ (l being the iteration of the optimization procedure) or a maximum number of iterations of $l = 20$. To prevent the optimization to fall into local minima, Young's moduli E_n of all inclusions delimited by Ω_n were initialized, close to the expected solutions, using the following expression:

$$E_n^{init} = \frac{1}{N_n} \sum_{n_i \in \Omega_n} AYM^{k-1}(n_i). \quad (6.8)$$

which gave the average of the AYM criterion, over the region Ω_n (N_n being the number of nodes inside the region).

6.2.3.4 Overall segmentation/optimization procedure:

After optimization, the AYM map was updated (Eq. 6.6) using the computed stress from the PFEM, and used in the next iteration ($k + 1$) of the segmentation to update the internal morphologies. The overall segmentation/optimization procedure was stopped when the $RMS_{wall-error}$ variation between two successive iterations k and $k+1$ became negative ($RMS_{wall-error}^{k-1} < RMS_{wall-error}^k$) or when the number of iterations k reached 100. In practice, the algorithm converged in about 20 iterations. Figure 6-2 depicts successive steps involved in the proposed iterative inverse problem approach to identify the elasticity map from the Von Mises strain field.

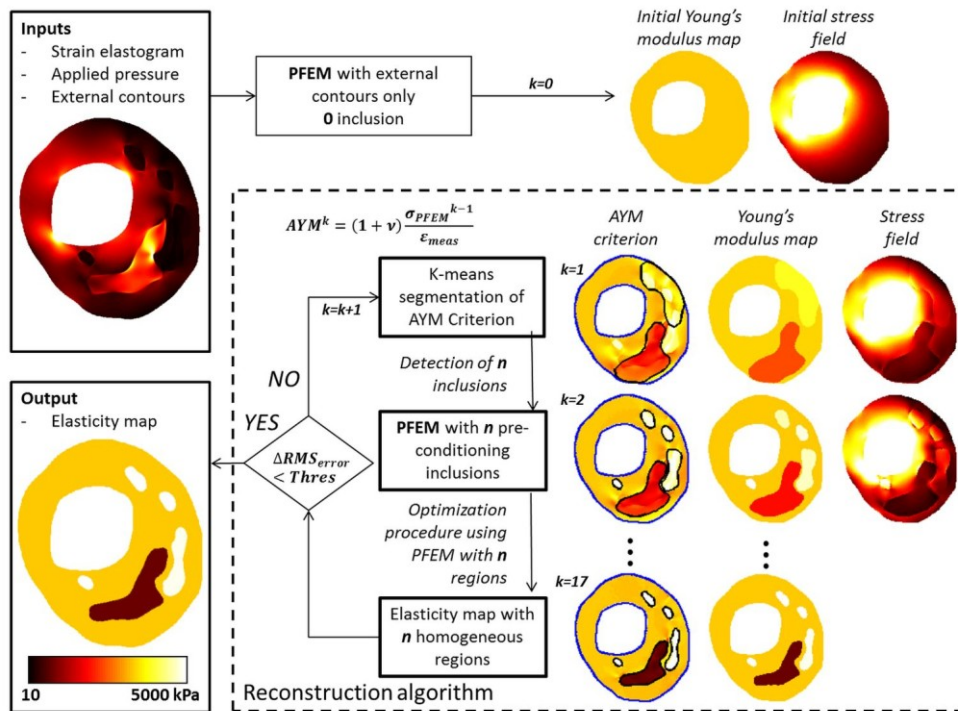


Figure 6-2 – Flow chart describing the inverse problem: The parametric finite element model (PFEM) is initialized with the inner and outer contours of the vessel wall and assumed mechanically homogeneous ($E_0 = 600$ kPa). The PFEM is solved using an

inner pressure $\Delta P = 0.5$ kPa to give the homogeneous Von Mises stress field σ_{PFEM} . Equation (6) gives the apparent Young modulus (AYM), which is used as a segmentation criterion of plaque inclusions. The problem is then iteratively solved updating the Von Mises stress field σ_{PFEM}^k and apparent Young modulus AYM^k until convergence. A detailed description is given in section 6.2.3.

6.3 Results

6.3.1 MRI Study

Ten non-ruptured plaques with necrotic cores and calcium inclusions were identified after MRI image analysis. Table 1 summarizes their geometrical features (Cap_{thick} , $Core_{area}$, $Calc_{area}$, $Wall_{area}$, Lu_{area} , $Sten_{deg}$) used for the validation of the proposed modulography algorithm.

Table 6-1 – Description of plaque characteristics based on MRI.

Plaque #	Cap_{thick} (mm)	$Core_{area}$ (mm ²)	$Calc_{area}$ (mm ²)	$Wall_{area}$ (mm ²)	Lu_{area} (mm ²)	$Sten_{deg}$ (%)
1	1.5	11.3	7.4	111.8	26.9	80.6
2	1.5	20.7	7.7	115.8	27.7	80.7
3	1.6	15.8	-	55.2	3.1	94.6
4	1.2	9.7	-	46.9	5.9	88.8
5	2.3	7.5	-	55.7	4.8	92.1
6	1.8	46.9	-	133.7	3.6	97.6
7	2.5	48.9	2.1	134.4	3.6	97.4
8	0.2	3.0	-	34.3	8.2	80.8
9	1.4	4.8	-	31.9	10.5	75.3
10	0.1	4.5	-	23.7	11.0	68.4

6.3.2 FEM Study

Figure 6-3 illustrates the performance of the proposed Ni-iMod algorithm to recover complex plaque morphologies, with necrotic cores (Plaques 3 & 8) and calcium inclusions (Plaques 1 & 2), and to estimate the Young's modulus of their components from the FEM strain field. Table 6-2 summarizes the performance of the proposed method on all geometries.

6.3.2.1 Validation of the optimization procedure:

To validate the quantification of Young's moduli without the bias that estimated contours might introduce, we ran the optimization part of the algorithm using reference contours, extracted from MRI, as preconditioning regions. The results are presented in Table 2 in columns Ni-iMod. Overall, using real FEM strain fields as input, Young's moduli were consistent with values of 14.0 ± 3.6 kPa for necrotic cores (true value of 10 kPa), 4840.4 ± 70.2 kPa for calcium inclusions (5000 kPa), and 600.0 ± 5.9 kPa for fibrosis (600 kPa).

6.3.2.2 Validation of the segmentation procedure:

To test the performance of the segmentation algorithm, we compared computed contours of inclusions to real ones (extracted from the MRI analysis), using the following indexes: 1) the positive predictive value (PPV), defined as the ratio between the "true positive area" and the union of the "true positive area" with the "false positive area", and 2) the sensitivity value (SV), defined as the ratio between the "true positive area" and the union of the "true positive area" with the "false negative area". Overall, whatever the geometry (Plaques #1 to 10), PPV and SV indexes for the necrotic cores were greater than 73.5% and 77.6% with an average of $94.4 \pm 7.3\%$ and $87.6 \pm 5.1\%$, respectively. For calcium inclusions, PPV and SV were greater than 15.5% and 80.3% with an average of $61.8 \pm 32.8\%$ and $88.5 \pm 7.4\%$.

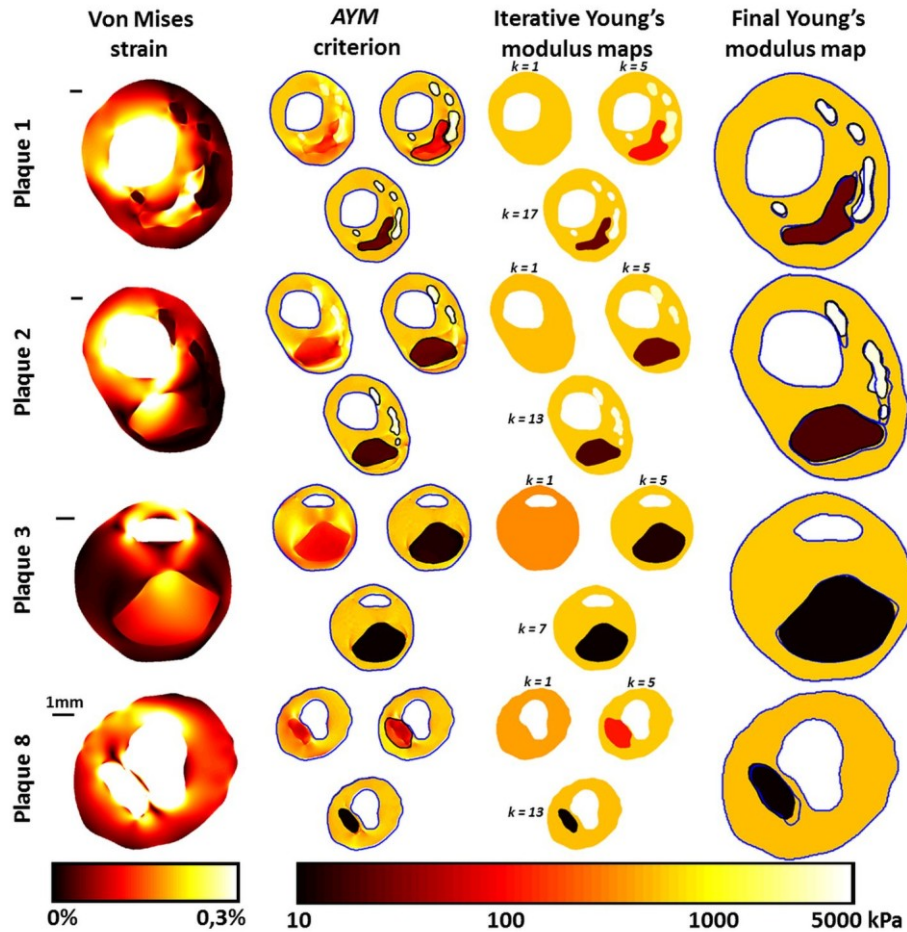


Figure 6-3 – Performance of the method to obtain morphologies and modulograms from FE strain fields. Four strain fields issued from FE models of carotid plaques (Plaques#1,2,3 & 8) were used for this investigation. Column 1: Von Mises strain field obtained with a blood pressure of 0.5 kPa. Column 2: Evolution of the apparent Young's modulus (AYM) map and segmentation during the execution of the iterative segmentation/optimization approach. Column 3: Evolution of the Young's modulus map during the execution of the proposed iterative algorithm. Column 4: Final Young's modulus map and segmentation of internal components of the plaque. Iterative and final segmentation contours are displayed in black, while reference contours are in blue. Quantitative results on the effectiveness of the segmentation and estimation of Young's moduli are given in Table 6-2.

6.3.2.3 Quantification of cap thickness:

The cap thickness error (Cap_{thick} error in μm) was defined as the signed difference between real and computed ones (a negative error means an underestimation of the cap thickness). The maximum absolute error for all plaques was of $228 \mu\text{m}$ (Plaque #6) with an absolute average of $77.0 \pm 59.8 \mu\text{m}$.

6.3.2.4 Accuracy of computed modulograms (with estimated contours):

While Young's moduli of fibrosis and necrotic cores were reasonably identified with the proposed algorithm Ni-iMod+Seg (means of $587.2 \pm 25.2 \text{ kPa}$ and $14.8 \pm 6.9 \text{ kPa}$, respectively, Table 2), the stiffness of calcium inclusions were underestimated (means of $3655.4 \pm 1080.8 \text{ kPa}$, Table 6-2). The Young's modulus of the calcium inclusion of Plaque #7 was particularly difficult to estimate due to its small size ($2149.0 \pm 997.3 \text{ kPa}$ versus 4916.6 kPa with the reference contour). On the other hand, using FEM contours, the algorithm Ni-iMOD performed well with estimated Young's moduli at $4840.4 \pm 70.2 \text{ kPa}$ for calcium inclusions.

6.3.3 Ultrasound simulation study

Figure 6-4 illustrates the performance of the algorithm on measured strain fields computed with the LSME using US simulations.

6.3.3.1 Impact of measured strain field on estimated Young's moduli (with real contours):

Using measured strain fields from US Field II simulations and real inclusion contours, estimated Young's moduli of soft inclusions were slightly overestimated at $27.8 \pm 12.0 \text{ kPa}$ (true value = 10 kPa), while calcium inclusions were significantly underestimated at $3246.7 \pm 555.8 \text{ kPa}$ (5000 kPa). Fibrosis was also slightly underestimated ($481.4 \pm 71.9 \text{ kPa}$ versus 600 kPa).

6.3.3.2 Accuracy of computed modulograms (with estimated contours):

While Young's moduli of fibrosis were reasonably identified (515.5 ± 30.5 kPa versus 600 kPa), the stiffness of calcium inclusions was again significantly underestimated (3160.5 ± 218.0 kPa), whereas that of soft inclusions was also still overestimated (32.2 ± 23.4 kPa).

6.3.3.3 Performance of the segmentation procedure:

Using measured strain fields as input for Ni-iMod+Seg, soft inclusions were well detected (PPV = $81.4 \pm 10.1\%$ and SV = $90.5 \pm 6.2\%$ with minima at 63.2 % and 76.8 %, respectively). Hard inclusions were more difficult to detect (PPV = $45.5 \pm 23.5\%$ and SV = $86.8 \pm 4.3\%$ with minima at 12.9% and 80.7%, respectively). Regarding the cap thickness, the maximum absolute error was 390 μm (Plaque #5) and average values for all plaques were 172.3 ± 97.7 μm , which is close to the wavelength of the simulated US probe (L14-5/38, $\lambda \approx 200$ μm).

6.3.3.4 Influence of ultrasound RF Noise and loading pressure ΔP on computed modulograms:

Figure 6-5 illustrates the influence of added white Gaussian noise on estimated Von Mises strain fields (first row), AYM map (second row) and computed modulograms (last row, average over ten independent realizations of noise addition) for an applied pressure $\Delta P = 0.5$ kPa. As the noise level increases from 40 dB to 10 dB, the measured Von Mises strain field and computed AYM criterion present more and more artifacts, especially in high stiffness (or low deformation) regions. As a result, computed modulograms have artifactual inclusions with random stiffness values (low or high). The estimated stiffness of the soft inclusion increases and hard inclusions become more difficult to detect.

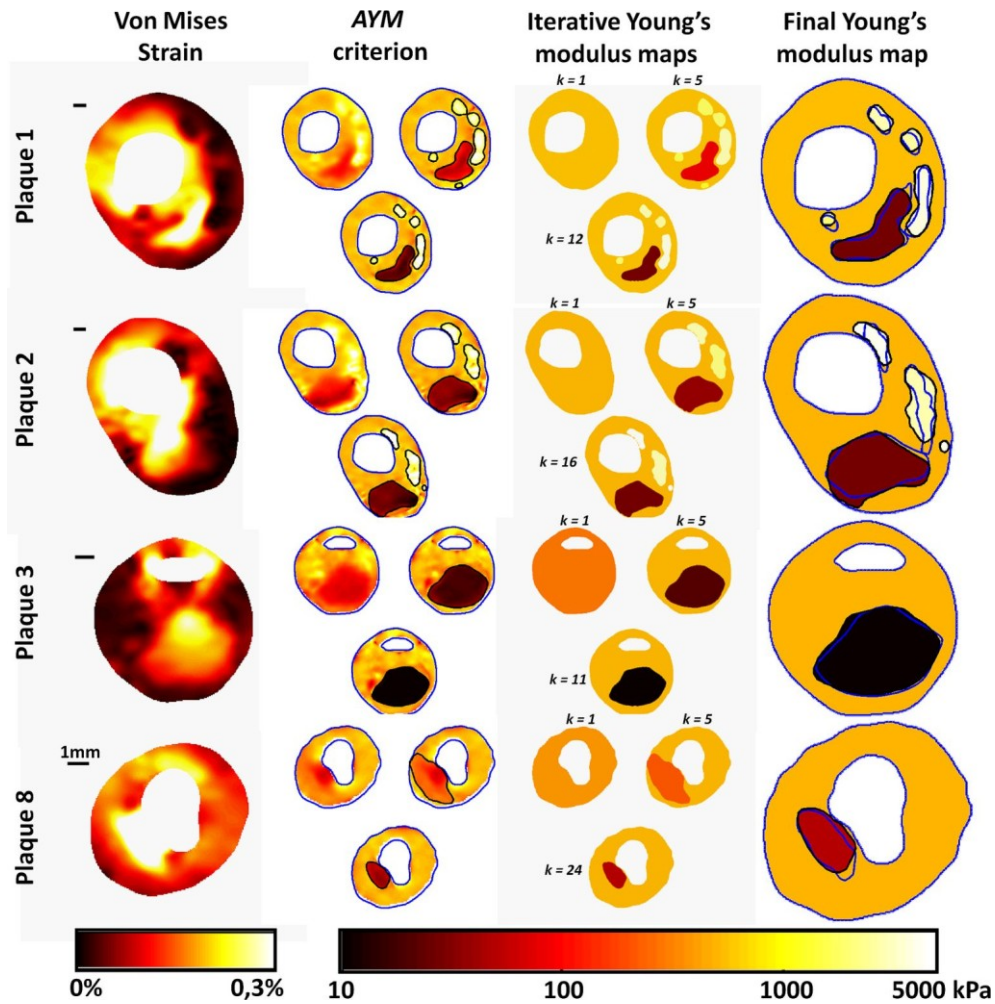


Figure 6-4 – Performance of the method to obtain morphologies and modulograms from USmeasured Von Mises strain fields. Four strain fields issued from FE models of carotid plaques (Plaques#1,2,3 & 8) were used for this investigation. Column 1: Von Mises strain field measured from US simulated images obtained with a blood pressure of 0.5 kPa. Column 2: Evolution of the apparent Young's modulus (*AYM*) map and segmentation during the execution of the iterative segmentation/optimization approach. Column 3: Evolution of the Young's modulus map during the execution of the proposed iterative algorithm. Column 4: Final Young's modulus map and segmentation of the internal morphologies. Iterative and final segmentation contours are displayed in black, while reference contours are displayed in blue. Quantitative results on the effectiveness of the segmentation and Young's modulus estimation are given in Table 6-2.

Table 6-2 – Analysis of the performance of Ni-iMod. Comparison between computed and MRI plaque morphology indices and Young’s moduli are presented. The accuracy of the approach was investigated by using the finite element model (FEM study), ultrasound simulated (Field II study) and real (*in-vitro* study) ultrasound images. *PPV*: predictive positive value. *SV*: sensitivity value. Ni-iMod: optimization approach with real contours. Ni-iMod+Seg: proposed segmentation/optimization iterative approach.

Plaque #	Plaque morphology					Intra-plaque Young’s moduli					
	Necrotic core		Cap_{thick}	Calcium		Necrotic core		Fibrosis		Calcium	
	PPV(%)	SV(%)	Error (μm)	PPV(%)	SV(%)	Ni-iMod	Ni-iMod	Ni-iMod	Ni-iMod	Ni-iMod	iMod
						+Seg		+Seg		+Seg	
<i>FEM study</i>						(10kPa)		(600kPa)		(5000kPa)	
1	96.2	93.4	-118.2	85.2	87.0	24.6	21.6	604.5	597.2	4632.6±180.6	4857.4±180.1
2	98.7	90.6	-42.5	84.8	80.3	19.1	16.5	614.3	601.8	4184.6±174.9	4747.3±12.7
3	99.8	97.4	81.0			9.6	10.8	592.6	601.5		
4	97.2	86.9	-16.7			10.3	13.6	597.9	604.0		
5	97.8	87.8	46.9			13.4	18.4	607.2	613.4		
6	94.8	87.6	228.0			4.9	11.8	590.9	592.9		
7	98.5	85.2	-48.7	15.5	98.3	15.7	10.5	581.9	595.8	2149.0±997.3	4916.6
8	91.3	86.3	37.3			7.8	10.8	578.6	599.8		
9	95.9	77.6	36.2			14.9	14.8	584.8	601.9		
10	73.5	83.4	114.6			27.8	11.5	519.1	591.8		
mean	94.4	87.6	77.0	61.8	88.5	14.8	14.0	587.2	600.0	3655.4	4840.4
std	7.3	5.1	59.8	32.8	7.4	6.9	3.6	25.2	5.9	1080.8	70.2
<i>Field II study</i>						(10kPa)		(600kPa)		(5000kPa)	
1	83.5	94.3	-222.2	67.1	90.2	27.1	19.2	557.0	557.0	3269.0±591.5	3374.5±760.4
2	85.2	95.7	-228.6	56.7	89.5	28.4	17.7	517.6	529.6	3356.1±645	3854.4±971.9
3	93.1	97.2	52.6			8.3	14.4	488.8	477.9		
4	86.5	92.1	-157.5			8.8	12.4	531.8	495.2		
5	75.8	94.1	-390.7			71.7	53.8	529.4	499.6		
6	63.6	89.5	214.5			14.1	38.6	458.3	302.7		
7	91.5	73.8	-168.5	12.9	80.7	72.7	25.9	552.0	508.1	2856.4±209.1	2511.2
8	82.8	90.6	-140.6			48.5	32.3	522.2	521.9		
9	88.2	87.6	125.3			9.1	33.8	523.8	524.6		
10	63.2	90.1	-22.2			33.1	29.8	474.4	397.9		
mean	81.4	90.5	172.3	45.5	86.8	32.2	27.8	515.5	481.4	3160.5	3246.7
std	10.1	6.2	97.7	23.5	4.3	23.4	12.0	30.5	71.9	218.0	555.8
<i>In vitro study</i>						(25 ± 3 kPa)		(182 ± 21 kPa)		(732kPa)	
1	-	-	-	-	-	-	-	205±9	202±9	-	-
2	63±21	84±5	196±37	-	-	36±27	34±27	183±18	175±18	-	-
3	56±24	92±11	168±257	57±3	51±3	33±14	24±5	192±7	186±5	649 ±118	568±206

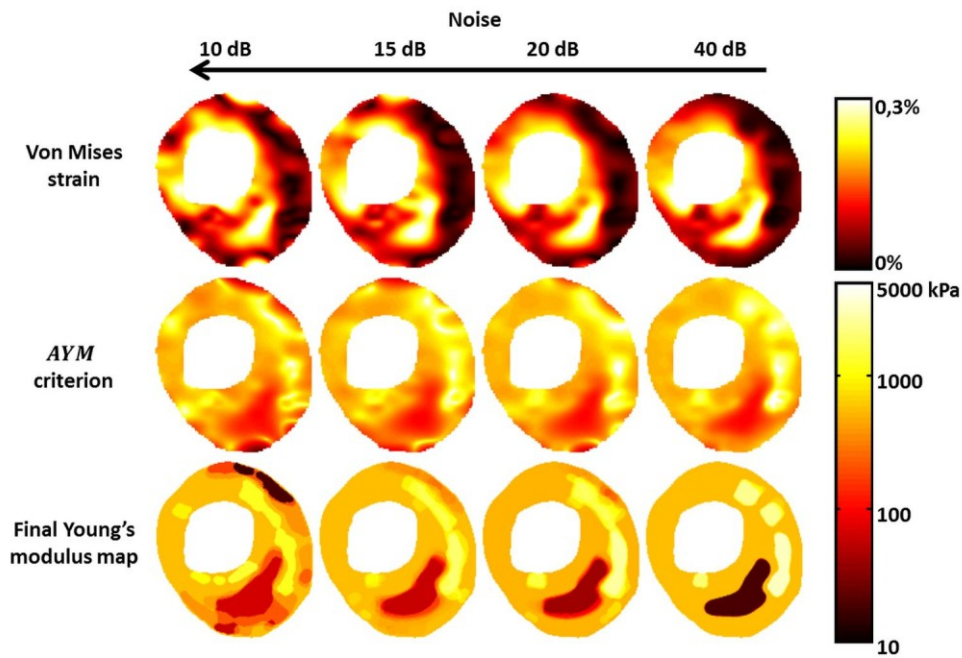


Figure 6-5 – Sensitivity analysis performed to investigate the influence of ultrasound noise: Plaque #1 with one necrotic core and four calcium inclusions was used for this investigation. Randomly distributed white Gaussian noise was added on simulated RF US data to reach a signal-to-noise ratio (SNR) from 40 dB to 10 dB. Row 1: Von Mises strain field measured using the Lagrangian speckle model estimator for a blood pressure gradient of 0.5 kPa. Row 2: Apparent Young modulus (AYM) map at the first iteration of the Ni-iMod algorithm. Row 3: Final Young's modulus map, averaged over ten realizations of random noise addition.

Figure 6-6 illustrates the impact of the loading pressure on strain maps, AYM and computed modulograms for a noise level of 20dB. As the pressure gradient increases from 0.1 kPa to 5.2 kPa (0.75 mmHg to 40 mmHg), the Von Mises strain becomes more contrasted. As a result, the AYM criterion is less noisy, especially for high stiffness (or low deformation) regions, and modulograms become more accurate. Figure 6-7 shows the impact of the loading pressure on estimated modulograms. As the pressure gradient decreases, the inclusion detection becomes inaccurate (see PPV and SV). At very low pressure, the contrast becomes insufficient to detect hard inclusions. Furthermore, the bias on estimated Young's moduli

increases. At 0.2 kPa, detected necrotic core Young's moduli are overestimated (61 ± 25 kPa) and calcium inclusions are underestimated (1911 ± 582 kPa). At 0.1 kPa, calcium inclusions could not be detected. The detection of the fibrous cap thickness was less influenced by the pressure loading but more variances are detected at the lowest pressures.

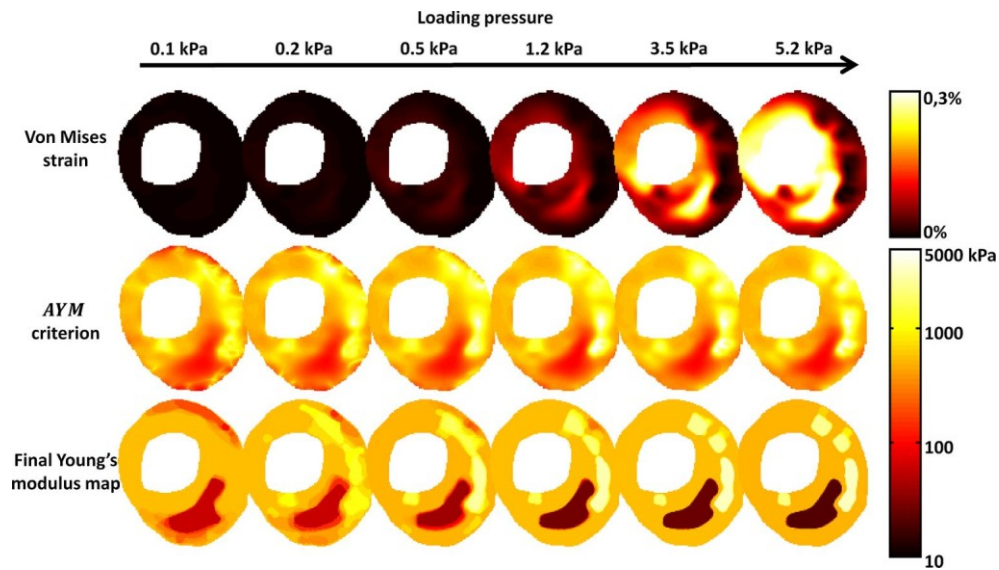


Figure 6-6 – Sensitivity analysis performed to investigate the influence of loading pressure ΔP : Plaque 1 with one necrotic core and four calcium inclusions was used for this investigation. Randomly distributed White Gaussian noise was added on RF US data to reach a Signal to Noise Ratio of 20dB. Row 1: Von Mises Strain field, measured using the Lagrangian speckle estimator with incompressibility constraint (LSME-Inc) from simulated US data and a blood pressure of 0.1 kPa to 5.2 kPa. Row 2: Apparent Young Modulus (AYM) map at the first iteration of the Ni-iMod algorithm. Row 3: Final Young's Modulus Map, average over ten realization of Ultrasound noise.

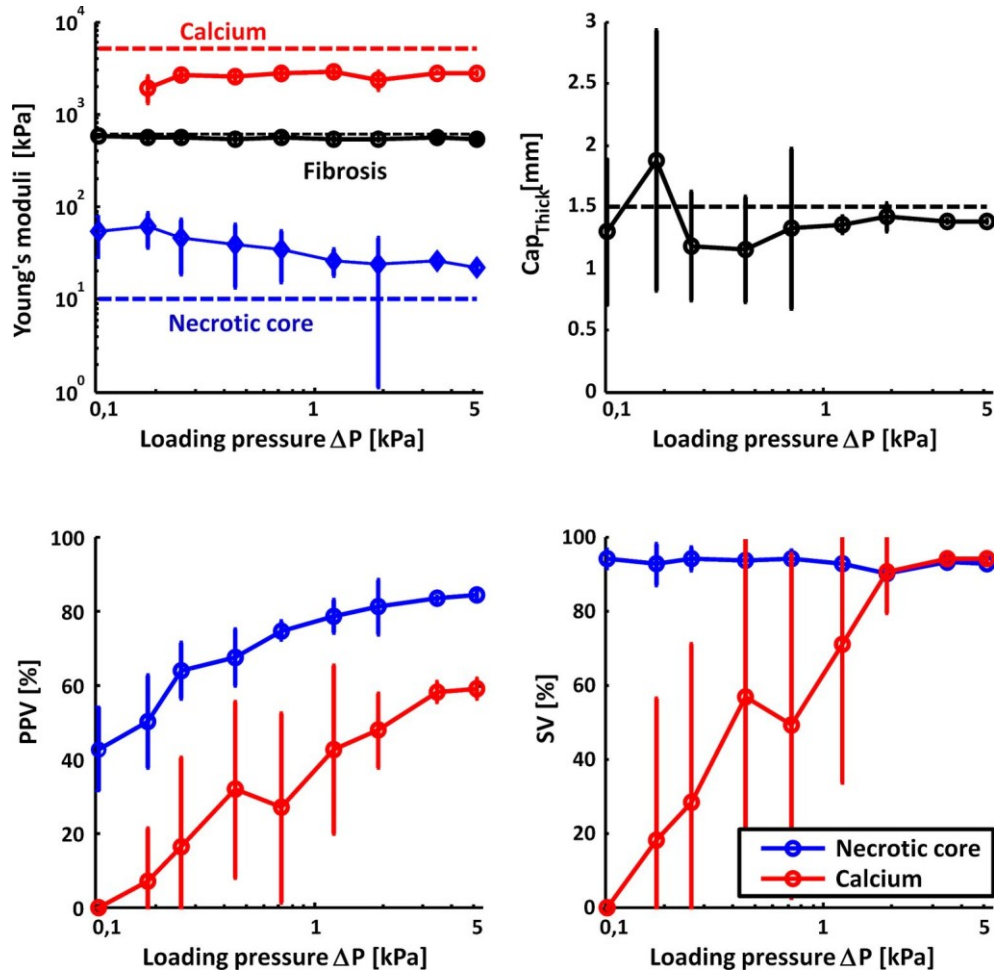


Figure 6-7 – Influence of loading pressure ΔP on the performance of the algorithm: A: Young's moduli of the Necrotic core (blue), Fibrotic tissue (black), calcium inclusions (red). B: Cap thickness. C: Positive Predictive Value (PPV) of the necrotic core (blue) and calcium inclusions (red). D: Sensitivity Value (SV) of the necrotic core (blue) and calcium inclusions (red). Plaque 1 was used for this investigation. Knowing that the noise was randomly distributed, we performed 10 computations for each pressure with 20dB of US RF noise.

6.3.4 Modulogram reconstruction of PVA-c phantoms

Figure 6-8 illustrates the performance of the proposed Ni-iMod algorithm to detect the morphology of the three PVA-c vessel phantoms mimicking: a healthy vessel (Phantom #1) and two vulnerable plaques, one with a single soft inclusion (Phantom #2) and another with a soft inclusion and four hard inclusions (Phantom #3). Von Mises strain elastograms, *AYM* and

Young's modulus maps from manually segmented and computed contours are presented. To evaluate reproducibility, 3 slices along the vessel were acquired independently. Quantitative results are presented in Table 6-2.

6.3.4.1 Validation of the segmentation procedure:

The accuracy of the segmentation was investigated using the cap thickness error, PPV and SV metrics using the manual segmentation (from the photograph in Figure 6-8) as reference for vessel Phantoms #2 and #3. For the second phantom, the soft inclusion was reasonably detected with $PPV = 63 \pm 21\%$, $SV = 84 \pm 5\%$, and a cap thickness error of $196 \pm 37 \mu\text{m}$ ($Cap_{thick} = 1.5 \text{ mm}$). For the third phantom, the soft inclusion was also reasonably detected ($PPV = 56 \pm 24\%$ and $SV = 92 \pm 11\%$). Hard inclusions, however, were more difficult to detect with $PPV = 57 \pm 3\%$ and $SV = 51 \pm 3\%$. On average (over the 3 acquisitions), only 2 out of the four hard inclusions were detected. The error on the cap thickness was on the order of the wavelength ($Cap_{thick} = 168 \pm 257 \mu\text{m}$ for a wavelength $\lambda \approx 200 \mu\text{m}$).

6.3.4.2 Performance of the algorithm to characterize healthy vessel:

The elasticity reconstruction performed on the homogeneous Phantom #1 is presented in the top row of Fig. 8. As expected, the Ni-iMod found neither soft nor hard inclusions, and estimated averaged Young's moduli within the segmented area at $205 \pm 9 \text{ kPa}$ (expected value $E = 182 \text{ kPa}$). Using reference contours to constraint the algorithm, Young's moduli were estimated at $202 \pm 9 \text{ kPa}$.

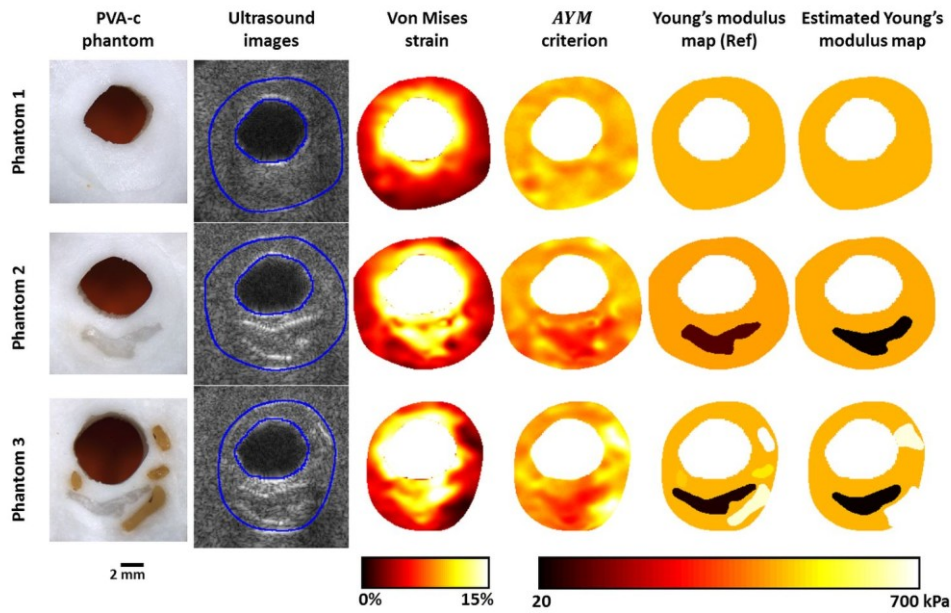


Figure 6-8 – Performance of the Ni-iMod method to detect soft and hard inclusions using experimental ultrasound images acquired on three PVA-c phantoms modeled from Plaque #1. Column 1: Cross-sections of the three PVA cryogel phantoms. Column 2: Ultrasound B-mode images obtained using compound plane wave imaging. Column 3: Cumulated Von Mises strain (over ~ 22 frames, $\Delta P \sim 0.5$ kPa) for a total loading pressure $\Delta P = 11$ kPa (80 mmHg). Column 4: Apparent Young modulus (AYM) map at the first initialization ($k = 1$) of the Ni-iMod algorithm. Column 5: Young modulus map computed using the optimization part of the proposed method and manually segmented contour inclusions. Column 6: Young modulus map computed using the Ni-iMod algorithm.

6.3.4.3 Performance of the algorithm to characterize complex plaque morphology:

For both vulnerable vessel models (Phantoms#2 and#3, Figure 6-8), Young's moduli of the mimicking fibrotic tissue were accurately estimated: 183 ± 18 kPa and 192 ± 7 kPa, respectively (expected value = 182 ± 21 kPa). Soft inclusions were slightly overestimated and presented larger variability: 36 ± 27 kPa and 33 ± 14 kPa (25 ± 3 kPa). Hard inclusions and their Young's moduli were more difficult to detect. When detected, Young's moduli were underestimated at 649 ± 118 kPa (expected value = 732 kPa).

6.4 Discussion

Quantifying biomechanical properties and internal morphologies of an atherosclerotic vascular wall could be of great interest for monitoring its remodeling and for the prevention of stroke (Casscells *et al.*, 2003; Libby *et al.*, 2011). Arterial strain can be measured with relatively good accuracy using either endovascular elastography (EVE) (De Korte *et al.*, 2002; De Korte & Van Der Steen, 2002; Maurice *et al.*, 2005; Keshavarz-Motamed *et al.*, 2014) or NIVE (Schmitt *et al.*, 2007; Korukonda *et al.*, 2013; Hansen *et al.*, 2014; Porée *et al.*, 2015). However, the determination of plaque components (*i.e.*, necrotic core, calcium inclusions and fibrotic tissues), internal morphology (degree of stenosis, fibrous cap thickness, necrotic core area) and their mechanical properties (Young's moduli) remain challenging because of the unknown stress distribution. A few studies (Baldewsing *et al.*, 2008; Le Floc'h *et al.*, 2010; Tacheau *et al.*, 2015), based on EVE have successfully addressed this problem of solving the mechanical inverse problem. None of these methods has yet been proposed for non-invasive vascular imaging of superficial arteries as the carotid.

In this study, we provided a robust solution for the reconstruction of the internal plaque morphology and Young's modulus based on NIVE. The modulography approach (Ni-iMod) combines a parametric finite element model (PFEM) driven by a dynamic K-means segmentation method, for the detection of mechanical heterogeneities and the estimation of their Young's moduli. The Ni-iMod algorithm was successfully evaluated on FEM strain fields and strain elastograms computed from simulated and *in-vitro* ultrasound images.

6.4.1 Performance of our algorithm on FE strain field.

Using realistic models of rupture prone plaques, it was shown that the proposed inverse problem was very efficient in predicting the intra-plaque Young's moduli from Von Mises strain distributions and known contours (see Section III.B.1), which confirms the stability of the proposed FE model. The dynamic segmentation approach based on the *AYM* criterion was found very efficient to detect mechanical heterogeneities (see Table 6-2). Unlike EVE-based modulography methods proposed by Baldewsing *et al.* (Baldewsing *et al.*, 2008) and later by Le Floc'h *et al.* (Le Floc'h *et al.*, 2009) where the detection of inclusions was solely based on radial strains or their spatial derivatives, the proposed segmentation includes the stress

distribution, which is iteratively updated by the PFEM. The internal segmentation thus evolves toward the final morphology in a few iterations (see Figure 6-3 and Figure 6-4). Our method allows describing complex morphologies with soft (high strain) and hard (low strain) inclusions without prior knowledge on their number, shape or localization.

6.4.2 Performance of our algorithm on measured strain fields.

Using measured strain fields from US simulations and reference contours as preconditioning regions, it was found that the inverse problem overestimates Young's moduli of soft inclusions and underestimates those of calcium inclusions (see section 6.3.3.1). This can be attributed to the inherent smoothing of the strain estimator. As it evaluates the local strain using measurement windows (MWs = 1×1 mm), the LSME tends to homogenize strains, decreasing the natural strain variations and thus introduces a bias, especially for hard inclusions. This naturally affects the segmentation/optimization procedure in terms of detectability (see section 6.3.3.2) and quantification of Young's moduli (see section 6.3.3.3). Adding noise on RF data, as expected, did not improve the results. Noise creates artifactual strain behavior, which is interpreted as mechanical heterogeneities by the algorithm. Overall, the algorithm was found to be robust, both in terms of detection and quantification, even in the presence of noise as long as the loading pressure remains sufficient to create enough contrast in the measured strain field. *In-vitro* experiments confirmed the feasibility of such approach. As in the simulations, the detectability of hard inclusions was found more difficult. However, regarding soft inclusions, the detectability and quantification were found promising. Considering the importance of characterizing the lipid pool for vulnerable plaque detection, this reinforces the interest of the proposed method.

6.4.3 Can the proposed method detect vulnerable plaques?

Rupture prone atherosclerotic plaques or vulnerable plaques possess specific morphological and biomechanical markers such as a large necrotic core covered by a thin fibrous cap, macrophage infiltration, calcium inclusions, etc... (Naghavi, 2010). Specific features like fibrous cap thickness and pic cap stress were shown to be markers of vulnerability (Loree *et al.*, 1992). A cap thickness below $50\mu\text{m}$, under physiological loading

conditions (blood pressure), leads to peak cap stress above 300 kPa, which is the collagen rupture threshold (Finet *et al.*, 2007). Using the proposed non-invasive vascular modulography method (Ni-iMod), we were able to measure cap-thickness on the order of 1 mm with an average error of $77 \pm 60 \mu\text{m}$ from real strain fields (see FEM study in Table 6-2), and $172 \pm 98 \mu\text{m}$ for realistic US simulations (see Field II study in Table 6-2), which is larger than the targeted thickness threshold. However, considering the resolution of the imaging system ($\lambda \approx 200 \mu\text{m}$), those results are acceptable. Using higher frequency external probes, one may probably increase the sensitivity of the cap thickness measurement. A precise measurement of the vulnerable cap thickness ($C_{th} \approx 50 \mu\text{m}$) (Finet *et al.*, 2004) would however require high resolution invasive imaging techniques, as high-frequency 60 or 80 MHz IVUS or optical coherence tomography (OCT).

Peak cap stress is also highly dependent on the internal morphology of the necrotic core, calcium inclusions and their mechanical properties. A softer necrotic core offers less mechanical resistance and thus increases cap stress. The proposed Ni-iMod method provided a good estimation of the necrotic core morphology and Young's modulus even when considering noise in the acquisition process. Calcium inclusions, however, seemed to be more difficult to detect, especially under low pressure loading conditions. This is mainly due to the fact that materials with larger Young's moduli produce smaller strain fields, which can be challenging for strain estimator (Varghese *et al.*, 2001). One of the solutions we adopted here, was to use a larger pressure step ΔP to compute strain elastograms and use as much information from successive frames (using time-ensemble ultrafast elastograms, as proposed in (Porée *et al.*, 2015)). One could also adopt the approach of Le Floc'h *et al.* to increase the robustness of the method using elastography-based criteria such as correlation coefficient, displacement and strain quality (Le Floc'h *et al.*, 2012). Further developments in that direction would benefit the proposed method.

6.4.4 Study limitations and potential improvements

Although original and promising concepts for the characterization of carotid atherosclerotic lesions were presented, several limitations deserve to be pointed out at this stage.

- Because cross-sectional 2D US images were acquired, restrictive assumptions had to be considered to solve the problem. First, the plane strain condition was assumed while it is well known that in real conditions, carotid arteries have a complex 3D geometry and can move and deform outside the imaging plane. Even if such assumption is reasonable if the plaque length (along the vessel axis) is large with regards to its radial dimension (Loree *et al.*, 1992; Finet *et al.*, 2004; Le Floc'h *et al.*, 2010), it would probably not hold for complex plaque morphologies. In that case, our method would benefit of a 3D acquisition system (Egger *et al.*, 2007; Provost *et al.*, 2014) coupled with a 3D PFEM.
- In this study, we only considered the internal loading pressure as a boundary condition inside the vessel wall. The outer contour of the plaque was considered stress free and no surrounding tissue was considered in the inverse problem. It is known that the carotid artery may be influenced by external forces, such as the pressure of the probe applied on the patient neck, and by inhomogeneous external boundary conditions as the carotid artery is adjacent to the cervical spine and attached to paraspinal muscles (rigid) on one side, and surrounded by the sternocleidomastoid muscle and compliant jugular vein on the other side. Le Floc'h *et al.* briefly addressed the impact of surrounding tissues on the efficiency of the inverse problem in the context of IVUS modulography (Le Floc'h, 2009). More recently, our team proposed to extend this approach using measured displacements on the outer contour of the artery as a boundary condition (Tacheau *et al.*, 2015). Further developments in that direction need to be explored to make those models robust to boundary conditions.
- Even if the proposed method was found relatively efficient, the underlying model remains simple and might be too restrictive for in-vivo applications. The tissues were assumed to behave linearly as isotropic and incompressible materials. However, it has been shown that vascular tissues have a more complex behavior (Holzapfel *et al.*, 2004). Our method could be extended to more complex rheology models. However, to preserve the stability of the inverse problem, one would probably have to introduce more information and priors to constrain the problem.
- In-vivo testing still needs to be performed to assess the feasibility of the approach for clinical applications. This was beyond the scope of this paper. For in-vivo applications, as

addressed in the context of IVUS modulography (Le Floc'h *et al.*, 2012) one may have to find ways to distinguish artifactual strains, that may occur due to shadowing artifacts, out-of-plane motions or the lack of robustness of the elastography algorithm.

6.5 Conclusion

In this study, for the first time in the literature, a robust mechanical inverse problem, based only on non-invasive vascular elastography, was proposed for the reconstruction of carotid plaque internal morphology and Young's moduli. It was successfully validated on FEM and measured strain fields from US simulations and *in-vitro* measurements. Further developments should include the extension of the model to 3D and the incorporation of more realistic boundary conditions.

Partie III : Élastographie Cardiaque

Chapitre 7 High-frame-rate echocardiography using coherent compounding with Doppler-based motion-compensation.

Avant propos

Ce chapitre reproduit le contenu de l'article « High-frame-rate echocardiography using coherent compounding with Doppler-based motion-compensation. » publié en janvier 2016 dans le journal « IEEE Transactions on Medical Imaging » par Jonathan Porée, Daniel Posada, Amir Hodzic, François Tournoux, Guy Cloutier et Damien Garcia (Vol 35 (7), PP 1647-1657 2016).

Cet article s'inscrit dans la continuité des travaux du Dr. Garcia sur l'évaluation de la fonction cardiaque en échocardiographie (Garcia *et al.*, 2007; Garcia *et al.*, 2010; Mehregan *et al.*, 2014) et du développement récent de l'échographie ultrarapide (Garcia *et al.*, 2013; Papadacci *et al.*, 2014; Provost *et al.*, 2014; Tanter & Fink, 2014). Dans cette étude, on propose de développer l'échocardiographie transthoracique (TTE) ultrarapide par ondes divergentes multiples. Pour s'affranchir de la décorrélation des signaux ultrasonore due aux mouvements rapides du myocarde, on propose une méthode originale de compensation de mouvement (MoCo) par Doppler tissulaire ultrarapide. La méthode ici présentée fournit une séquence duplex : mode B et Doppler tissulaire avec une cadence 5 à 10 fois supérieures à l'échocardiographie conventionnelle (250 à 500 images/secondes).

La méthode est validée avec succès *in vitro*, sur un fantôme de disque tournant reproduisant les vitesses myocardiques, et comparée *in vivo* à un échographe clinique Vivid-q (General Electric) sur 10 volontaires sains.

Contributions :

En tant qu'auteur principal de cet article, Jonathan Porée a conçu et implémenté la séquence d'imagerie, réalisé les expérimentations *in vitro* et *in vivo* nécessaires à la validation

de la méthode. Jonathan Porée a finalement co-rédigé l'article avec Daniel Posada, étudiant à la maîtrise et Damien Garcia, directeur du projet de recherche. Amir Hodzic, Fellow en échocardiographie au département de cardiologie du CHUM a réalisé les acquisitions *in vivo*. Le Dr. Guy Cloutier a fourni le matériel disponible au LBUM pour la réalisation de ce projet. Les Dr François Tournoux, Guy Cloutier et Damien Garcia ont contribué à l'interprétation des résultats et à la révision du manuscrit. Ce travail a été effectué sous la supervision du Dr Damien Garcia.

Résumé

L'échographie ultrarapide basée sur la combinaison cohérente de faisceaux nonfocalisés (Coherent Compound Imaging) peut potentiellement transformer l'évaluation de la fonction myocardique. Comme elle requiert que les ondes successivement transmises soient sommées de manière cohérente, cette méthode est très sensible au mouvement rapide des tissus. Nous avons étudié la combinaison cohérente d'ondes divergentes, émises par une sonde clinique « phased array » centrée à 2,5 MHz. Pour s'affranchir des hautes vitesses du muscle myocardique, un arrangement triangulaire de la séquence d'ondes divergentes transmise est proposé, combiné avec du Doppler tissulaire pour effectuer de la compensation de mouvement (MoCo). La séquence « Compound », avec compensation de mouvement, a été ajustée en simulation et testée *in vitro* et *in vivo*. *In vitro*, des vitesses tissulaires réalistes ont été analysées sur un disque tournant avec des inclusions anéchoïques. Tandis qu'une perte de 8 dB (pas de mouvement vs hautes vitesses) a été observée sans MoCo, le ratio contraste sur bruit des inclusions a été préservé avec l'approche MoCo. Avec cette méthode, nous avons pu fournir des images mode B de haute qualité avec un Doppler tissulaire à 250 images par seconde. Bien que le septum et la valve mitrale antérieure disparaissent sans MoCo, ils sont devenus bien perceptibles et bien contrastés avec MoCo. Les vitesses mitrales septale et latérale déterminées par Doppler tissulaire étaient concordantes avec celles mesurées par le Doppler pulsé évalué avec un appareil clinique ($r^2 = 0.7$, $y = 0.9 x + 0.5$, $N = 60$). En conclusion, des images mode B de haut contraste et ainsi qu'un Doppler tissulaire peuvent être obtenus en échocardiographie ultrarapide par ondes divergentes lorsque la compensation de mouvement est intégrée dans la séquence d'imagerie cohérente.

Abstract

High-frame-rate ultrasonography based on coherent compounding of unfocused beams can potentially transform the assessment of cardiac function. As it requires successive waves to be combined coherently, this approach is sensitive to high-velocity tissue motion. We investigated coherent compounding of tilted diverging waves, emitted from a 2.5 MHz clinical phased array transducer. To cope with high myocardial velocities, a triangle transmit sequence of diverging waves is proposed, combined with tissue Doppler imaging to perform motion compensation (MoCo). The compound sequence with integrated MoCo was adjusted from simulations and was tested *in vitro* and *in vivo*. Realistic myocardial velocities were analyzed in an *in vitro* spinning disk with anechoic cysts. While a 8 dB decrease (no motion vs. high motion) was observed without MoCo, the contrast-to-noise ratio of the cysts was preserved with the MoCo approach. With this method, we could provide high-quality *in vivo* B-mode cardiac images with tissue Doppler at 250 frames per second. Although the septum and the anterior mitral leaflet were poorly apparent without MoCo, they became well perceptible and well contrasted with MoCo. The septal and lateral mitral annulus velocities determined by tissue Doppler were concordant with those measured by pulsed-wave Doppler with a clinical scanner ($r^2 = 0.7$, $y = 0.9x + 0.5$, $N = 60$). To conclude, high-contrast echocardiographic B-mode and tissue Doppler images can be obtained with diverging beams when motion compensation is integrated in the coherent compounding process.

7.1 Introduction

With its wide accessibility, rapid applicability and low cost, transthoracic echocardiography is the premiere modality in cardiovascular imaging. It is also the only imaging modality that allows for dynamic representations of the heart in real time. Nowadays, echocardiography is the gold standard to detect congenital diseases (Mertens & Friedberg, 2009), diagnose valvular diseases (Pibarot *et al.*, 2013), and assess left ventricular function (Nagueh *et al.*, 2009), among others. Conventional two-dimensional echocardiography has been using sequential focused transmits to create a cardiac image line by line (single-line acquisition, see *e.g.* Figure 7-1 in (Cikes *et al.*, 2014)). In the single-line acquisition scheme, the frame rate mainly depends on the image line density, which produces a strong trade-off between temporal resolution and lateral spatial sampling. In practice, 30 to 80 frames per second (fps) are obtained with the single-line acquisition technique in B-mode. This frame rate is usually sufficient for standard diagnosis. It is also generally appropriate for strain imaging at rest, which requires frame rates ideally above 50 fps (Blessberger & Binder, 2010a). Recently developed echocardiographic tools aiming at quantifying mechanical tissue properties or highly transient physiological events, however, require higher frame rates (Cikes *et al.*, 2014; Tanter & Fink, 2014). With the recent advent of high-frame-rate ultrasound imaging (also called “ultrafast ultrasound”), it has become possible to track the electromechanical activity of the myocardium, which can potentially be of interest for the diagnosis of arrhythmia (Kanai, 2009; Provost *et al.*, 2011). Estimation of mechanical properties of the myocardial fibers is another promising application (Kanai, 2005; Couade *et al.*, 2011). These are only a few of the many expected innovations that will become possible with high-frame-rate ultrasound. This may likely initiate breakthrough clinical advancements in diagnostic ultrasound, especially for motion imaging (Brekke *et al.*, 2014; Cikes *et al.*, 2014).

To improve imaging rate without deteriorating spatial resolution significantly, multi-line acquisition (Shattuck *et al.*, 1984) and multi-line transmit approaches have been proposed (see Figure 7-1 in (Cikes *et al.*, 2014)). In the multi-line acquisition method, wider beams are generated and several image lines are produced synchronously (Shattuck *et al.*, 1984). As for the multi-line transmit approach, series of several focused beams (optimally four) are transmitted at the same time (Mallart & Fink). Other advances in beamforming strategies to

boost the frame rate for cardiac ultrasound imaging rely on the synthetic aperture focusing technique (Nock & Trahey, 1992; Jensen *et al.*, 2006), limited-diffraction-beam-based imaging (Lu *et al.*, 2006), and plane (Tong *et al.*, 2012) or diverging wave imaging (Hasegawa & Kanai, 2011; Papadacci *et al.*, 2014). Such approaches all imply emissions of unfocused ultrasound wavefronts. In high-frame-rate ultrasound imaging with unfocused transmits, because the acoustic energy is spread onto a broad sector, reconstructed ultrasound images are of poor quality if no additional processing is performed. Several individual bandpass signals, preferably with different obliquities, must therefore be consistently combined (“phase coherent summation” or “coherent compounding”) to improve image quality. This can produce an image of comparable quality as conventional focusing (Montaldo *et al.*, 2009). For motionless tissues, phase adjustments determined from the two-way travel times of the ultrasound wave are adequate to reconstruct a given frame. However, if the scatterers move significantly between two transmits, phases may be unaligned and image artifacts may ensue during coherent compounding (Wang & Lu, 2007). In fast-moving tissues, phase delays due to motion must then be taken into account during the compounding process to minimize image degradation.

Compound motion-compensated ultrasound imaging has been inspired by SAR (synthetic aperture radar), a form of airborne radar developed decades ago. To form an image, SAR uses a series of diverging waves whose echoes are coherently combined. In SAR, motion compensation is applied to counterbalance the relative motion between the radar and the target (Kirk Jr, 1975). With the advent of high-frame-rate echography, a few approaches were likewise proposed to offset tissue motion in synthetic aperture ultrasound imaging (Trahey & Nock, 1992; Kim *et al.*, 2002; Gammelmark & Jensen, 2014). Trahey *et al.* proposed a motion correction based on the cross-correlation of the RF signals to rephase the signals issued from two different receive apertures (Trahey & Nock, 1992). Kim *et al.* compared the fast-time cross-correlation with the slow-time Doppler autocorrelation (Kim *et al.*, 2002); autocorrelation returned similar results with a much lower computational load. More recently, Gammelmark *et al.* proposed a 2-D motion compensation method by cross-correlating oriented beamformed RF signals to compensate for transducer motion in abdominal applications (Gammelmark & Jensen, 2014). In a recent paper, Dénarié *et al.* (Denarie *et al.*,

2013) demonstrated, in a rat heart, the benefits of motion compensation for coherent compound plane wave imaging. To prevent untrue synthetic foci (see Fig. 2 in (Denarie *et al.*, 2013)) generated by a linear transmission sequence (*i.e.* with linearly increasing tilt angles), Dénarié *et al.* proposed a transmit sequence with tilt angles alternatively negative and positive.

In the present study, we introduce a motion compensation (MoCo) strategy for high-frame-rate transthoracic echocardiography in adults, *i.e.* using a phased array transducer. Coherent compounding with integrated MoCo is of particular importance in high-frame-rate cardiac imaging since myocardial tissue velocities can be as high as 20 cm/s in normal subjects and athletes (Nagueh *et al.*, 1997) (tissue velocities are reduced in cardiopathic subjects). Wide diverging beams were generated using the full aperture of a 2.5 MHz phased-array. To create high-quality B-mode images, a number M of steered circular wavefronts were transmitted using a “triangle sequence”. The M corresponding received echoes were used both for radial motion estimation and B-mode imaging: the complex envelopes (*i.e.* $I + \sqrt{-1} Q$, with IQ the in-phase / quadrature signals) were summed coherently by considering the phase delays due to motion. Motion was estimated using a slow-time autocorrelator modified to reduce the adverse effects of sidelobes. The MoCo scheme for high-frame-rate cardiac ultrasound imaging was validated *in vitro* using a rotating disk with speed as high as 30 cm/s. Standard echocardiographic views were also acquired in a healthy adult volunteer. High-quality *in vivo* B-mode cardiac images with tissue Doppler were obtained at high temporal resolution (250 frames per second, see the video in the supplementary materials).

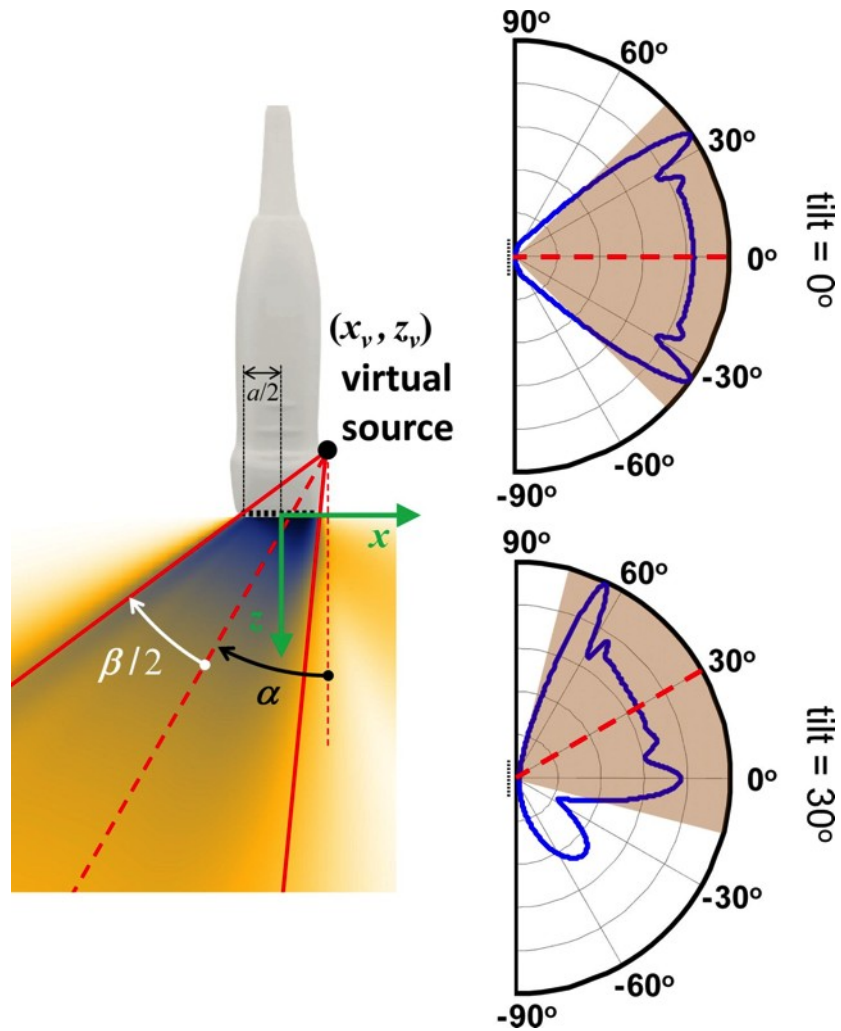


Figure 7-1 – *Description of the diverging circular beams.* The circular beams emanated from a virtual source located at (x_v, z_v) , in the coordinate system (x, z) associated with the phased-array transducer. The virtual source location was determined by the angular tilt α and width β (see Eq. 7.1). An angle directed from x to z is of positive sign. The full aperture of the transducer ($= a$) was used to generate the diverging beams. The polar plots (right column) represent two simulated far-field radiation patterns (normalized root-mean-square acoustic pressure fields) for the 2.5 MHz phased-array used in this study. The sectors of interest were 90°-wide (shaded areas). Note the occurrence of a significant grating lobe at -50° when tilting at 30° .

7.2 Theoretical background

In this section, we describe the transmit sequences (subsection 7.2.1) leading to wide diverging beams and introduce our method for motion compensation (subsection 7.2.2).

7.2.1 Transmit sequences

7.2.1.1 Delay laws for circular diverging beams

A number of recent works have reported the feasibility of using large ultrasound wavefronts for *in vivo* cardiac imaging with a transthoracic phased array (Hasegawa & Kanai, 2011; Papadacci *et al.*, 2014). In our study, we used a series of circular diverging beams generated by the full array aperture. Our approach was inspired by that of Hasegawa and Kanai (Hasegawa & Kanai, 2011). The circular diverging beams were defined by the angular tilt (α) and width (β), both illustrated in Figure 7-1. For coherent compounding, only the tilt angle α was modified while the angular width β was kept unchanged. The angular width β was chosen equal to the angular width of the sector of interest. Let a stand for the full effective aperture of the phased-array; basic trigonometry can yield the coordinates (x_v, z_v) of the virtual source leading to an α -tilted β -wide beam in the conventional coordinate system (x, z) associated to the transducer (Figure 7-1):

$$\tan\left(\alpha \pm \frac{\beta}{2}\right) = \frac{\pm \frac{a}{2} + x_v}{-z_v}. \quad (7.1)$$

The transmit delays that must be imposed to the n^{th} array element $(x_n, 0)$ to create a circular beam whose virtual source is located at (x_v, z_v) are written as

$$\Delta\tau_n = \left(\sqrt{(x_n - x_v)^2 + z_v^2} - \min_n \sqrt{(x_n - x_v)^2 + z_v^2}\right)/c. \quad (7.2)$$

The parameter c is the speed of sound, assumed to be homogeneous (~ 1540 m/s in soft tissues). The “min” operator ensures that the smallest transmit delay is zero.

7.2.1.2 Tilt angles

A number of tilted transmits are required to retrieve compound images of sufficient quality. Large tilt angles, however, can generate significant grating lobes. To establish an acceptable steering range when transmitting circular diverging beams with a linear phased-array, we simulated the 2-D root-mean-square (RMS) acoustic pressure in the far-field. These simulations were performed in the frequency domain using Eq. 4.14, p 77 in (Schmerr, 2014). Details of the numerical method are given in the supplementary document. We modeled a Philips / ATL P4-2 phased array probe (64 elements, central frequency = 2.5 MHz, fractional bandwidth at 6 dB = 60%, pitch = 0.3 mm, kerf = 50 μm). To give two examples, non-tilted and 30°-tilted 90°-wide RMS pressure far-fields, generated by this simulation, are illustrated in Figure 7-1. Such simulations allowed us to determine the maximal tilt angle. The maximal “acceptable” tilt for the P4-2 probe was estimated at 27° (Figure 7-14, supplementary document). The tilt angles α_m were thus linearly spaced between -25° and +25°. These uniformly spaced tilt angles were ordered in a specific manner (“triangle sequence”) to optimize motion estimation and motion compensation, as now clarified.

7.2.2 Coherent compounding & motion compensation

7.2.2.1 Adverse effects of motion

Since no transmit focusing was performed, coherent compounding of several individual complex envelopes (*i.e.* IQ signals) was necessary to produce high-contrast ultrasound images. The 90°-wide sector being commonly used in ultrasound cardiac imaging, we focused on this configuration only. Based on the results of numerical simulations in the far-field (see supplementary document, section B, for details), we selected $M = 32$ number of transmits for the *in vitro* and *in vivo* experiments. With such a compounding number, we should expect grating lobe levels smaller than -10 dB (Figure 7-15, supplementary document).

Synthetic focusing, as noticeably underlined in (Wang e Lu, 2007) and recently in (Denarie *et al.*, 2013), can be significantly affected by the motion of scatterers between transmits, which disturbs coherent compounding and in turn degrades image quality (Figure 7-2, top panel). This can be particularly true in the myocardium where velocities up to 20 cm/s

can be observed. Figure 7-2 illustrates how tissue motion may deteriorate images: we simulated scatterers moving vertically upward at 15 cm/s using Field II (Jensen, 1996b). Imaging was performed using thirty-two 90° -wide circular beams, tilted from -25° to 25° , as described above. Without motion compensation (MoCo), the scatterers are not clearly visible and many artifacts are present (Figure 7-2, top). On the other side, the MoCo approach, which is described in the next paragraphs, allowed proper focusing (Figure 7-2, bottom). This example points up that it is essential to correct motion-based phase delays to get high-quality B-mode images in high-frame-rate ultrasound echocardiography. Our original MoCo scheme is now introduced.

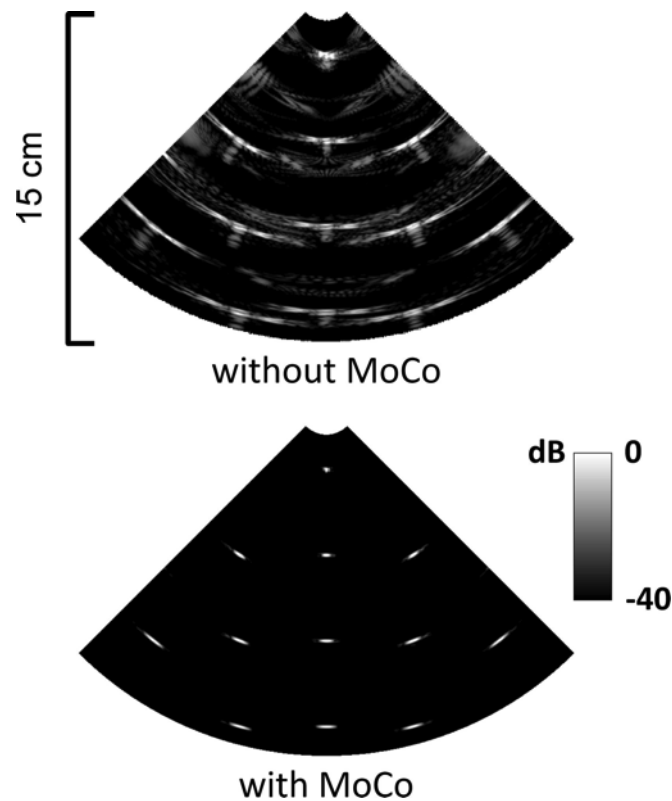


Figure 7-2 – *Compounding with integrated motion compensation* – We simulated twelve scatterers moving vertically upward at 15 cm/s. Imaging was performed using 32 wide circular beams, tilted from -25° to 25° (PRF = 4000 Hz). Motion compensation (MoCo) allowed proper focusing (bottom panel).

7.2.2.2 Motion estimation

For MoCo, we considered a computationally inexpensive approach with the future goal of getting real-time processing and visualization (Moore *et al.*, 2015). To determine the phase delays due to radial motion, we used a one-lag slow-time autocorrelation along the M received IQ signals. In some way we used tissue Doppler imaging to estimate motion between successive transmits. To preserve a high Nyquist limit, we did not perform coherent compounding before Doppler estimation (as in (Bercoff *et al.*, 2011; Ekroll *et al.*, 2015)); M (= 32) successive transmits provided one tissue Doppler image and one motion-compensated B-mode image. Only radial motions were considered since angular resolution in echocardiography is poor relative to radial resolution (due to the small aperture and large depth), especially as depth increases. We slightly modified the autocorrelator to minimize the adverse effects of the sidelobes (called “edge waves” in (Denarie *et al.*, 2013)), as now explained.

To generate a single image by coherent compounding with integrated MoCo, $M = 32$ complex envelopes were synthetically focused independently on a fixed 90° -wide polar grid whose pole was the virtual source at tilt $\alpha = 0$. The grid contained 256×256 radial and angular lines, with constant radial and angular steps (*i.e.* $\Delta\theta = 0.35^\circ$ and $\Delta r \approx$ one wavelength). Assuming that motion was time-invariant during these transmissions, pixelwise motion-induced phase delays were estimated by autocorrelating the slow-time IQ signals. Under this configuration (polar grid + slow-time autocorrelation), only phase delays due to radial motion were considered for MoCo, as mentioned earlier.

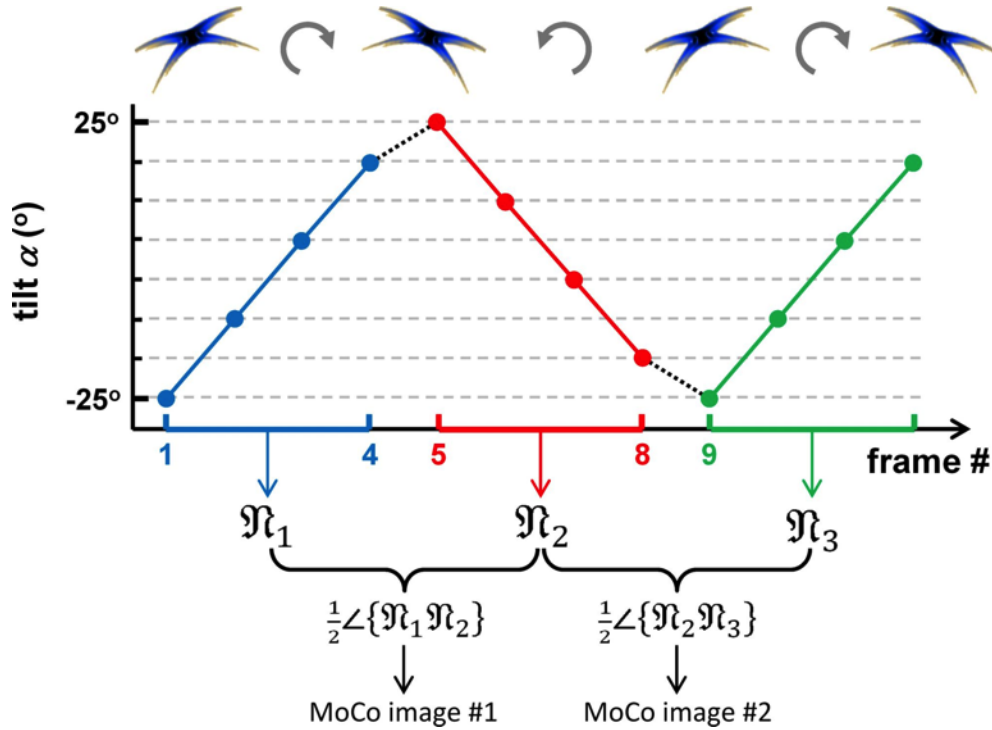


Figure 7-3 – *Triangle transmit sequences & motion estimation.* To reduce the side effects due to sidelobes, we used a triangle sequence composed of 32 successive transmits. This figure shows an 8-transmit sequence for clarity. Slow-time autocorrelations were calculated in the ascending and descending stages, and their product was used to estimate the phase delays due to motion. The insets on the top represent the PSFs (point spread functions) with the apparent sidelobes. They rotate in clockwise then counter-clockwise directions.

For a given ensemble length M , the tilt angles used to produce one compound image were evenly spaced. The way these tilted transmissions must be arranged has some importance. A linear tilt sequence makes the sidelobes move at a nearly constant speed; coherent compounding with integrated MoCo rephases these sidelobes and may thus result in significant image degradation. To reduce these adverse effects, Dénarié *et al.* proposed an alternate transmit sequence with tilt angles alternatively negative and positive (Denarie *et al.*, 2013). Dénarié’s alternate sequence, however, can produce significant artifacts in phase delay estimates due to the repeated reversal of transmission direction. This may cause suboptimal motion-compensated compounding. To eliminate the artifacts due to the sidelobes, we opted

for a triangle sequence (see Figure 7-3). Two lag-one autocorrelations along the slow-time axis were calculated, both corresponding to the *ascending* and *descending* phases of the triangle sequence, respectively. For M (with M even) tilt angles, the discrete autocorrelations were given by

$$\mathfrak{R}_1(\theta, r) = \sum_{m=1}^{\frac{M}{2}-1} \frac{\widetilde{s}_m \overline{\widetilde{s}_{m+1}}}{|\widetilde{s}_m \overline{\widetilde{s}_{m+1}}|} \text{ and } \mathfrak{R}_2(\theta, r) = \sum_{m=\frac{M}{2}}^{M-1} \frac{\widetilde{s}_m \overline{\widetilde{s}_{m+1}}}{|\widetilde{s}_m \overline{\widetilde{s}_{m+1}}|}, \quad (7.3)$$

where, $\widetilde{s}_m(\theta, r)$ stands for the m^{th} slow-time IQ sample (in a total packet of M samples) determined at (θ, r) . The transmit-to-transmit phase delays due to motion were estimated using the phase angle of the $\mathfrak{R}_1 \mathfrak{R}_2$ product:

$$\phi_{\text{MoCo}}(\theta, r) = \frac{1}{2} \angle \{ \mathfrak{R}_1 \mathfrak{R}_2 \}. \quad (7.4)$$

The $\frac{1}{2}$ factor in equation (4) is necessary to recover the phase due to the product of the two autocorrelators; ϕ_{MoCo} is thus in $\left] \frac{-\pi}{2}, \frac{\pi}{2} \right]$. As a consequence, the maximum detectable velocity is reduced to $\frac{c \text{ PRF}}{8 f_0}$ (with PRF = pulse repetition frequency, f_0 = carrier frequency), which is half the classical Nyquist Doppler velocity. For a PRF of 4000-5000 Hz and a 2.5 MHz carrier frequency, this corresponds to a Nyquist velocity of 30-38 cm/s, which is about twice the highest myocardial velocities (Nagueh *et al.*, 1997). As shown in the following paragraph, the triangle sequence in adjunction with the autocorrelation product can help to remove most of the adverse effects due to the sidelobes.

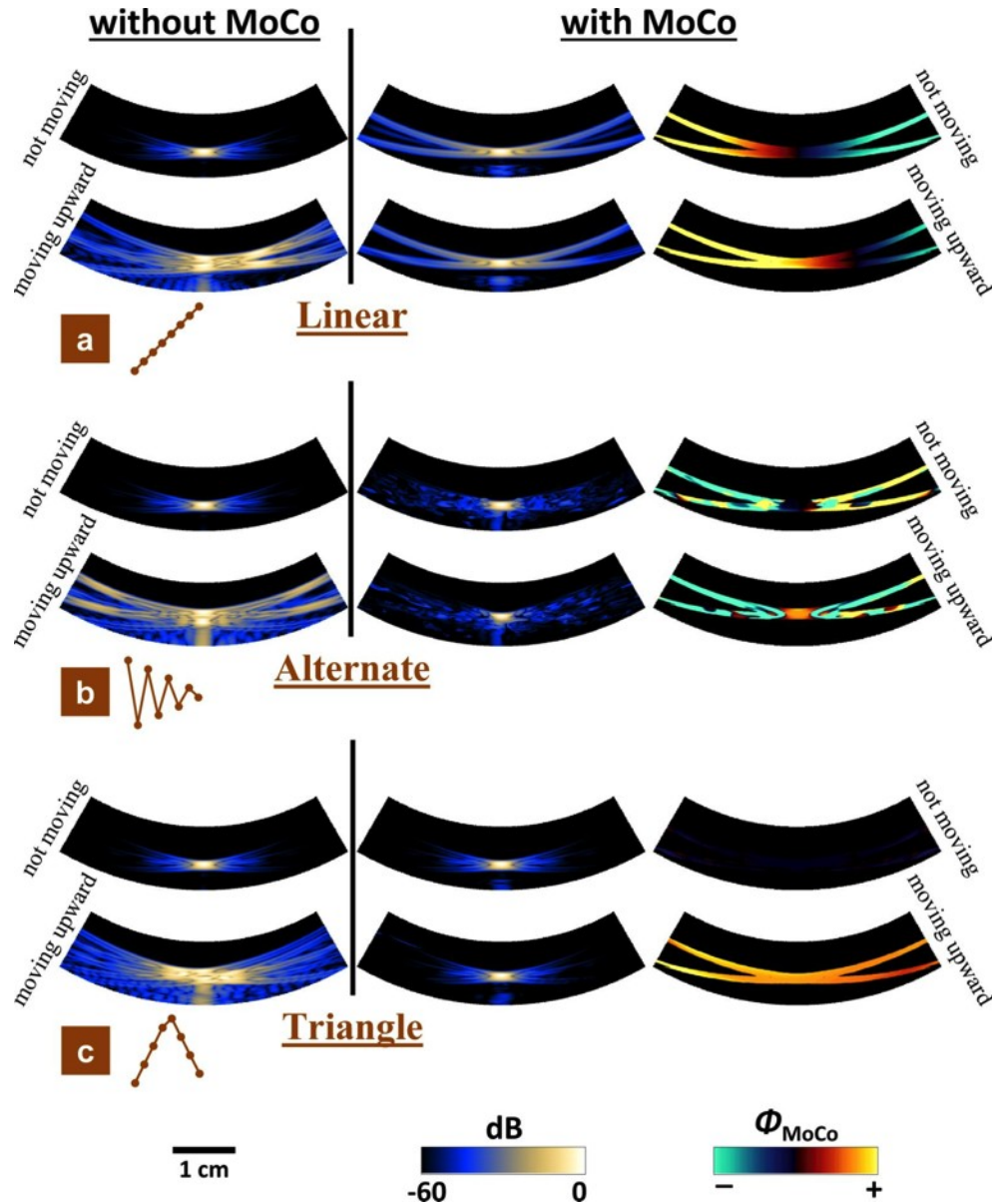


Figure 7-4 – *Linear, alternate and triangle transmit sequences: effect on MoCo.* Vertically moving (at 15 cm/s) or non-moving single scatterers were simulated with linear (a), alternate (b) and triangle (c) tilt sequences. The 1st and 2nd columns show the real envelope images without or with MoCo (motion compensation). The 3rd column represents the motion-induced phase delays. Compared to the linear and alternate sequences, the triangle sequence coupled to the autocorrelation product (Eq. 7.4) preserves the original point spread function (no motion, no MoCo).

7.2.3 The triangle sequence: justification

The Doppler autocorrelator (Eq. 7.3) uses successive image pairs to estimate velocities. In a compounding series, the successive transmit / receive wavevectors must be preferentially almost equal to minimize signal decorrelation and thus Doppler variance (Walker & Trahey, 1995). The linear tilt arrangement (1, 2, ... M) is thus an acceptable approach. However, with tilt angles linearly increasing, the sidelobes produced by a single scatterer rotate in the clockwise direction. A cross- or auto-correlation algorithm tracks these sidelobes, which are then rephased if a MoCo scheme is used. This is illustrated in Figure 7-4.a. This figure was obtained by simulating a stationary or vertically moving scatterer with Field II. Even in the absence of tissue motion, MoCo induces coherent summation of the sidelobes that become well visible in the real envelopes (Figure 7-4.a, 2nd column). Dénarié *et al.* proposed to arrange the tilt angles in an alternate negative-then-positive organization (1, M , 2, $M - 1$, ...) to sum the sidelobes incoherently (Denarie *et al.*, 2013). This alternate arrangement, however, reduces the correlation between ultrasound signals and thus increases the variance of the phase-delay estimator (Figure 7-4.b, 3rd column). This may induce significant artifacts in motion-compensated real-envelope images (Figure 7-4.b, 2nd column). To reduce this undesired effect, Dénarié *et al.* rejected false velocities by thresholding (Denarie *et al.*, 2013).

To remove coherent summation of the sidelobes while getting accurate Doppler velocities, we rather chose two successive linear arrangements which form a triangle sequence (1, 3, 5, ..., M , $M - 2$, ...) and which both cover the whole scan area. With the triangle sequence (Figure 7-3), the ascending / descending slopes induce clockwise / counter-clockwise rotations of the sidelobes. The autocorrelation product (Eq. 7.4) obliterates the phase delays due to these rotations but preserves those issued from tissue motion (see Figure 7-4.c, 3rd column). MoCo thus results to a non-coherent summation of the sidelobes (Figure 7-4.b, 2nd column). This approach better preserves the original point spread function (no motion, no MoCo) than the linear and alternate sequences.

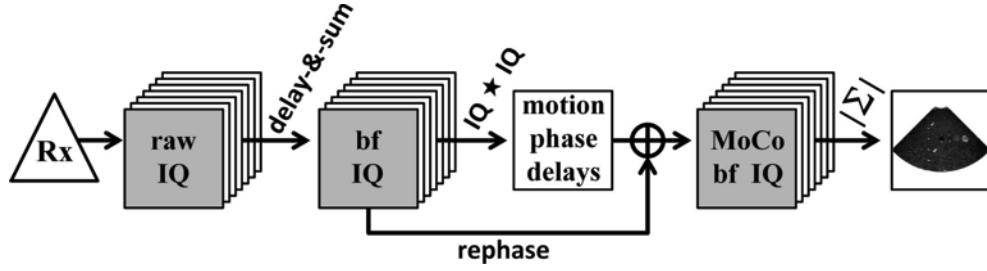


Figure 7-5 – *Coherent compounding with integrated MoCo*. Rx = receive, bf = beamformed, MoCo = motion compensation. The five-point star represents the autocorrelation. 1) A series of M tilted beams arranged in a triangle sequence is transmitted. 2) M raw complex envelope (IQ, in-phase and quadrature) images are obtained. 3) These M complex envelopes are migrated to get beamformed complex images (bf IQ). 4) Slow-time autocorrelations return the phase delays due to tissue motion. 5) These phase delays are used to rephase the beamformed complex images and get motion-compensated beamformed complex images (MoCo bf IQ). 6) The motion-compensated beamformed complex images are summed; the modulus of the resulting image is log-compressed to give a B-mode image.

7.2.4 Motion compensation and coherent compounding

We have just seen how phase delays due to radial motion were estimated from the M migrated complex envelopes $\tilde{s}_m(\theta, r)$. Adjusting then for frame-to-frame displacements and phase rotations yields the coherently compound complex envelop:

$$\tilde{s}_c(\theta, r) = \sum_{m=1}^M \left\{ \tilde{s}_m \left(\theta, r + \left(m - \frac{M}{2} \right) \frac{\phi_{\text{MoCo}} c}{4\pi f_0} \right) e^{i m \phi_{\text{MoCo}}} \right\}. \quad (7.5)$$

Tissue Doppler velocity is given by the classical Doppler equation:

$$V_D = \frac{\text{PRF} c}{4\pi f_0} \phi_{\text{MoCo}}. \quad (7.6)$$

The log-compressed modulus of this compound signal gives a motion-compensated B-mode image. Figure 7-5 outlines the process for coherent compounding with integrated MoCo.

7.3 In vitro & in vivo methods

All ultrasound measurements were performed with a Verasonics research scanner (V-1-128, Verasonics Inc., Redmond, WA) and a 2.5 MHz phased-array transducer (ATL P4-2, 64 elements). The raw complex envelopes (IQ data) were sampled at 5 MHz. No apodization was introduced in transmission or reception. The IQ signals were migrated (synthetically focused) using a delay-and-sum and the full receive aperture. A number of 256 radial scanlines (*i.e.* $\Delta\theta = 0.35^\circ$) were reconstructed during migration, at a radial sampling of 1 wavelength, both *in vitro* and *in vivo*.

7.3.1 In vitro experiments without motion

In vitro experiments were first performed without motion to confirm the number of compounding tilt angles required for getting 90°-wide B-mode images of good quality. We expected the experimental results to be concordant with the numerical predictions described in the supplementary document. We used a tissue mimicking phantom (Gammex, model 403GS LE). A number of M tilted 90°-wide circular wavefronts were emitted using the transmit delays given by equations (1) and (2). Short bursts of 2 wavelengths were transmitted at a pulse repetition frequency (PRF) of 4000 Hz. Tilt angles were linearly spaced from -25° to 25° , with a total number of $M = 2, 4 \dots 48$. Because no motion was considered in these experiments, the tilt arrangement was of no importance. After migration, the M IQ signals were coherently summed and the resulting real envelope signals were log-compressed. We estimated the contrast-to-noise-ratio (CNR) (Van Wijk & Thijssen, 2002) of the 1-cm-diameter 6-cm-deep anechoic cyst:

$$\text{CNR} = 20\log_{10} \frac{|\mu_{\text{cyst}} - \mu_{\text{bg}}|}{\sqrt{(\sigma_{\text{cyst}}^2 + \sigma_{\text{bg}}^2)/2}}, \quad (7.7)$$

where μ_{cyst} and μ_{bg} (σ_{cyst}^2 and σ_{bg}^2) are the means (variances) of the grayscale intensities in the cyst and the background regions, respectively. For comparison, a reference B-mode image was also generated using a series of 128 steered scanlines focused at 6 cm.

7.3.2 In vitro experiments with motion

We tested our MoCo approach on a 10-cm-diameter tissue-mimicking spinning disk. This disk was mounted on a step motor assembly allowing control of its rotational speed. The weight composition of the tissue-mimicking disk was agar 3%, Sigmacell cellulose powder 3%, glycerol 8% and water. Four equidistant 1.5-cm-diameter anechoic cysts were located at 3.5 cm from the disk center. The phantom rotated at angular velocities ranging from 0 to 6 radians per second (with an increment of 0.5), which gave a maximum outer speed of ~ 30 cm/s. For each rotation speed, the disk was insonified with series of $M = 32$ tilted 90° -wide circular wavefronts. The packet length $M = 32$ was chosen after analysis of the results issued from the simulations (see supplementary document) and Gammex-derived *in vitro* experiments (Figure 7-6). Tilt angles were ordered according to the abovementioned triangle sequence (Figure 7-3). After migration, pixelwise slow-time lag-one autocorrelations were determined in both the ascending and descending phases of the triangle sequence (\mathfrak{N}_1 and \mathfrak{N}_2 , ensemble lengths = $M/2 = 16$; see Figure 7-3) and the product $\mathfrak{N}_1\mathfrak{N}_2$ was smoothed using a 5×3 Hamming moving spatial average filter (~ 2 wavelengths in the radial direction, and 0.5° in the angular direction). The phase of the smoothed correlation product was then determined (Eq. 7.4) for subsequent MoCo. The experiments were repeated with linear and alternate tilt arrangements for comparison.

To verify the effect of angular motion on MoCo, we estimated the CNR (Eq. 7.7) of both the south and north-east anechoic cysts in the B-mode images: the south cyst has a null radial velocity and a maximal angular velocity, while the north-east cyst has a null angular velocity and a maximal radial velocity. CNR with or without MoCo were compared. The root-mean-square error of the estimated Doppler velocity, normalized to the maximal speed (NRMSE), was also calculated using the ground-truth Doppler velocities of the rotating phantom. We finally analyzed the effect of noise on Doppler estimates: different levels of white Gaussian noise were added to the raw IQ data issued from the disk rotating at 4 rad/s.

7.3.3 Motion-compensated echocardiography

In vivo cardiac cine-loops were obtained in a 30 y-o healthy volunteer. Two classical views were examined: apical long-axis 4-chamber and parasternal long-axis views. The

transmit sequences were similar to those used *in vitro* (with the triangle transmission sequence). Coherently-compounded B-mode images were generated with or without MoCo and compared, as explained above. Since we used a 32-sample sliding window with 50% overlap (Figure 7-3), an efficient frame rate of 250 images/s was obtained ($PRF / 16 = 4000 / 16 = 250$). A 2nd order polynomial regression filter was used to reduce clutter components. Quality of the B-mode images obtained with or without MoCo was compared visually. Apical long-axis 4-chamber views were also acquired with the linear, alternate and triangle sequences for comparison. When switching from one tilt sequence to the other, the probe was maintained in the same position. The septal and lateral mitral annulus velocities given by the modified autocorrelator with the Verasonics scanner (Eq. 7.3+7.4) were also compared with those of a GE Vivid q scanner (pulsed-wave tissue Doppler imaging) in the apical 4-chamber view of 10 healthy volunteers. Tissue Doppler velocities were determined at peak systole, left ventricular relaxation and atrial contraction (S'-, e'- and a'-waves). A total of 60 measures per technique (GE vs. Verasonics scanner) were available (2 walls \times 3 peak velocities \times 10 subjects). The conventional and MoCo-based tissue velocities were measured by two blinded operators. Correlation and agreement were analyzed by linear regression and Bland-Altman plot. The protocol was approved by the human ethical review committee of the CRCHUM.

7.4 Results

7.4.1 In vitro experiments without motion

The contrast-to-noise ratio (CNR) of the Gammex's anechoic cysts improved significantly (~ 4 -dB increase) when increasing the number of tilt angles (Figure 7-6). In accordance with the numerical simulations (Figure 7-15, supplementary document), this improvement, however, became less significant above a total number of ~ 32 tilt angles (CNR > 9.5 dB). The CNR then was close to that returned by the focused transmits (~ 10 dB).

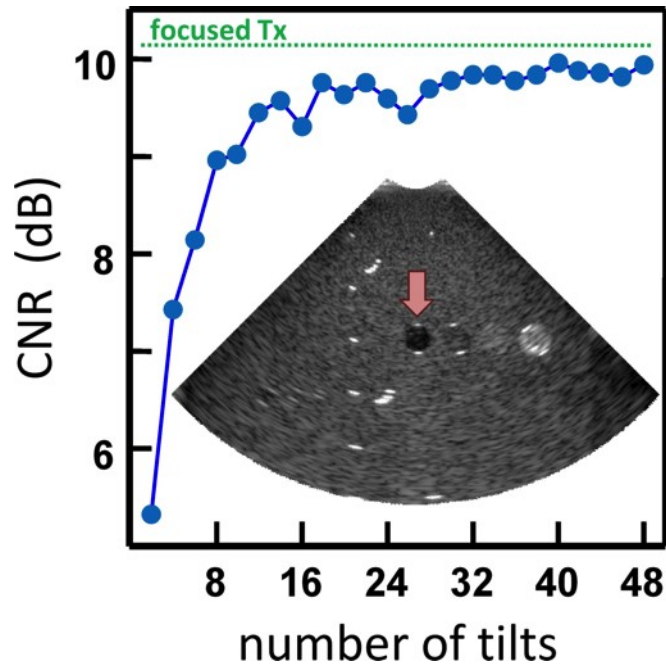


Figure 7-6 – *Cyst contrast as a function of total number of tilts.* Gammex experiments were first performed without motion. The tilt angles were linearly spaced between -25° and 25° . No significant improvement of CNR (contrast-to-noise ratio) was observed above 32 tilt angles. The thick arrow points out the analyzed anechoic cyst. The dashed line gives the reference CNR returned by the focused transmits.

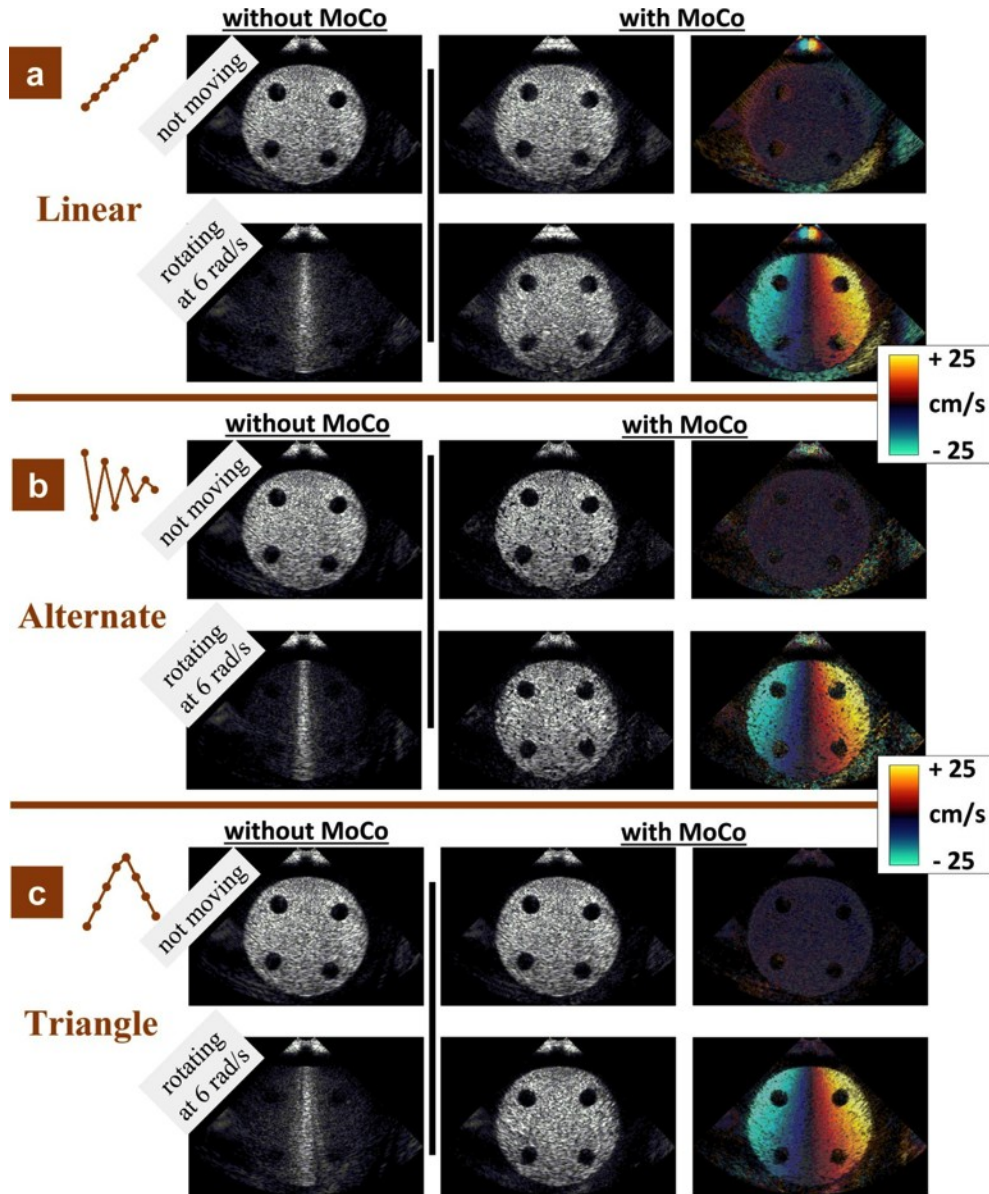


Figure 7-7 – *In vitro* experiments (disk). *In vitro* experiments were performed with motion, in a disk rotating at angular velocities ranging from 0 to 6 rad/s (maximum outer speed of ~30 cm/s). Linear (a), alternate (b) and triangle (c) tilt sequences were tested. The 1st and 2nd columns show the real envelope images without or with MoCo (motion compensation), respectively. The 3rd column represents the estimated tissue Doppler velocities.

7.4.2 In vitro experiments with motion

The images of the spinning disk show that the contrast of the cysts degraded rapidly, as speed increased, if no MoCo was performed (Figure 7-7 and Figure 7-8). This was particularly true for the north-east cyst (from 7 dB down to 0 dB, Fig. 8, left panel) whose radially projected velocities were maximal. When triangle sequences and MoCo were integrated to coherent compounding, high-quality images were obtained (Figure 7-7) and MoCo was able to recover the ~7dB contrast level, regardless of the rotation speed (Figure 7-8). This was true for both the south (right panel) and north-east (left panel) cysts. Since the south cyst had null radial velocity and maximal angular velocity, this confirms that mostly radial correction was necessary during MoCo in our echocardiographic context.

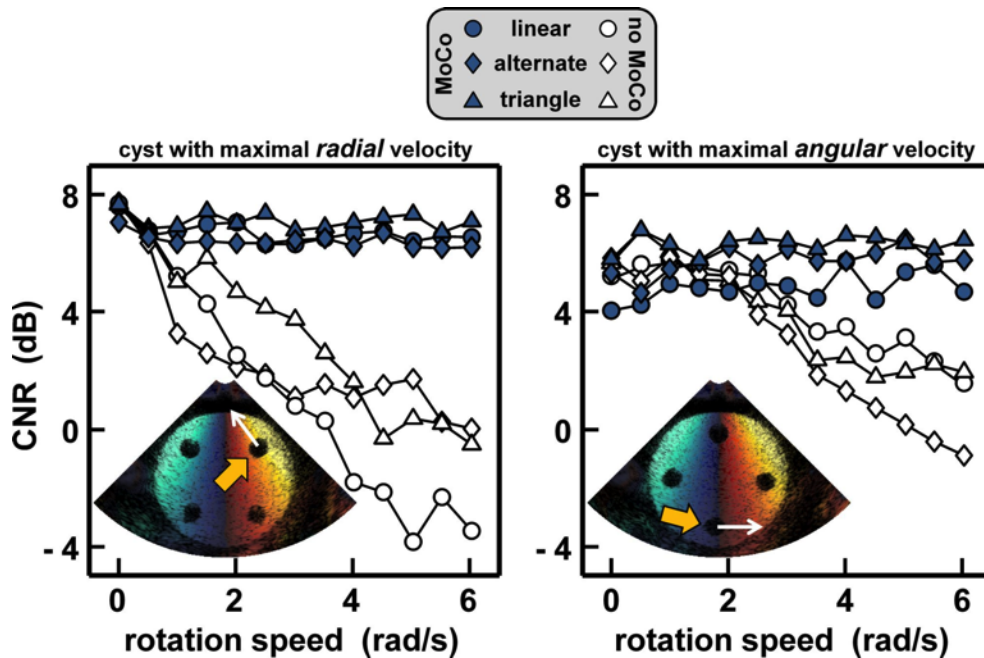


Figure 7-8 – Effect of speed on cyst contrast. (*In vitro* experiments in a spinning disk, see Fig. 7). Linear (circles), alternate (diamonds) and triangle (triangles) transmit sequences were tested. The thick arrows point out the analyzed anechoic cyst at maximum radial velocity (left) and maximum azimuthal velocity (right). The thin white arrows represent the local velocity vectors.

Although cyst CNR was almost equivalent for the three tilt sequences (linear, alternate & triangle), more artifacts were present in the B-mode and Doppler images with the linear and

alternate sequences (see Figure 7-16 in the supplementary content). With the linear sequence, artifacts were visible in the background since MoCo tends to rephase the sidelobes (see Figure 7-4.a); with numerical simulations of the alternate sequence (see Figure 7-4.b), destructive interferences were present in the disk due to imprecise velocity measures. The triangle transmission sequence proposed here returned the most accurate and precise Doppler velocities (Figure 7-9). The effect of noise on Doppler estimation became insignificant beyond a SNR of 15-20 dB (Figure 7-9, top-right panel). Consequently, since MoCo depends directly on the Doppler estimates, the quality of the motion-compensated B-mode images was robust to noise (Figure 7-9, 2nd row). Overall, the results revealed that our MoCo-based approach enables high-contrast imaging of fast-moving objects using circular diverging beams.

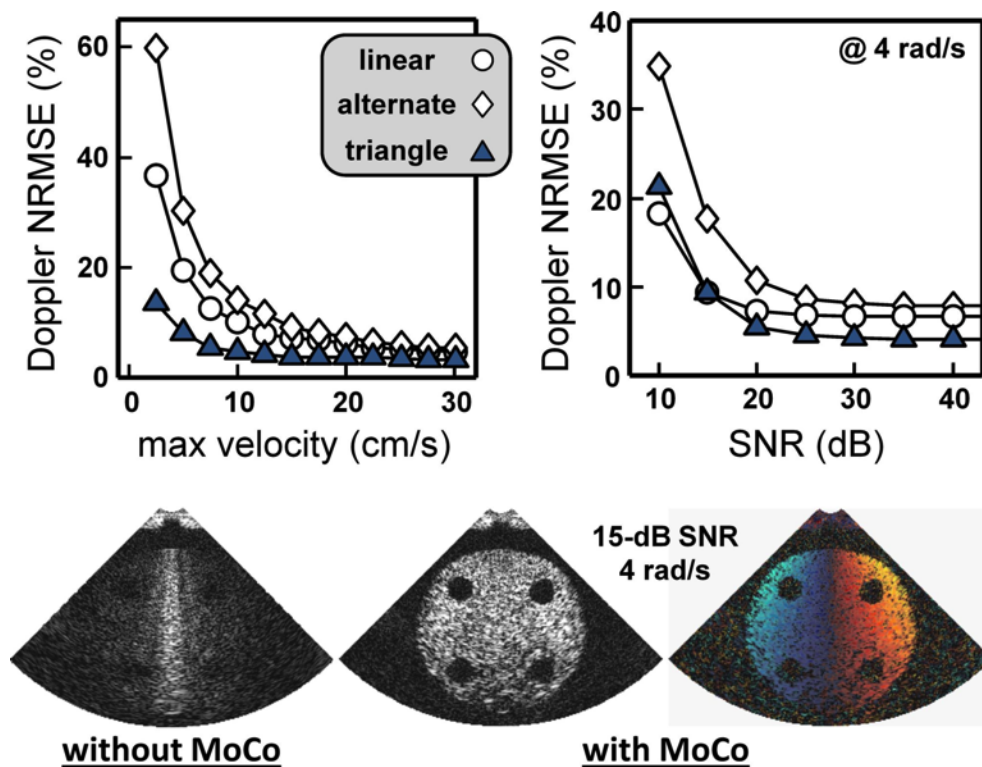


Figure 7-9 – *Effect of speed and noise on Doppler estimates.* Doppler NRMSE vs. speed (top-left panel): same data as in Fig. 8. Doppler NRMSE vs. noise (top-right panel): white Gaussian noise was added to the raw IQ *in vitro* data before beamforming and compounding (data at 4 rad/s). The 2nd row illustrates the effect of MoCo on low-SNR data (15 dB).

7.4.3 Motion-compensated echocardiography

The septal and lateral mitral annulus velocity waveforms returned by the modified autocorrelator were comparable to those returned by the GE-scanner pulse-wave Doppler mode (Figure 7-10 and Figure 7-11). A high correlation ($r^2 = 0.70$, Figure 7-11 left) and a good agreement were observed between the two techniques and no proportional bias was detected (average bias = -0.54 cm/s, Figure 7-11right).

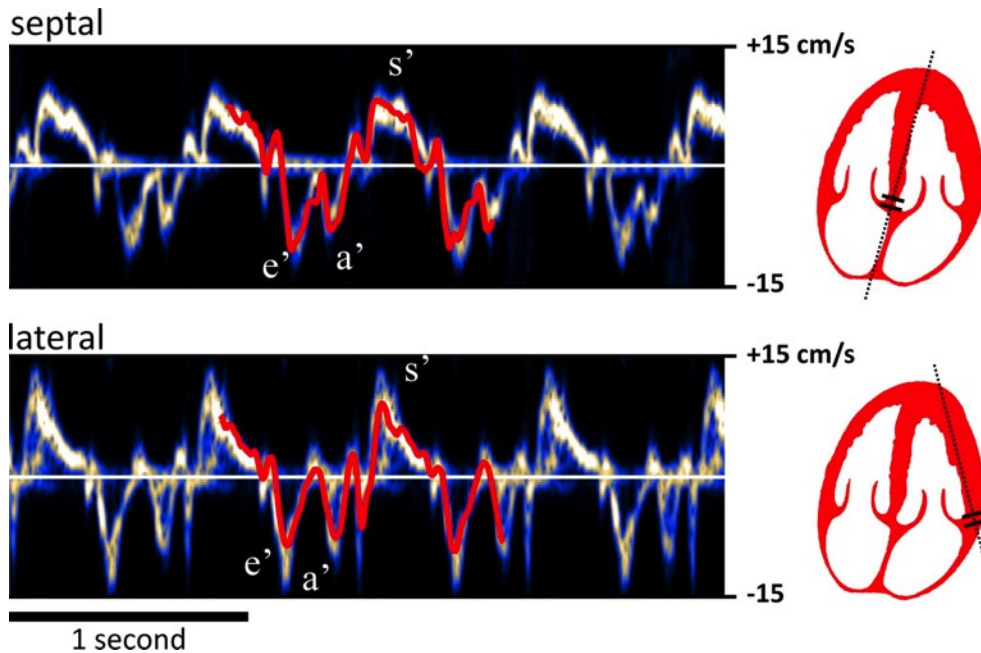


Figure 7-10 – *Mitral annulus velocities*. The septal and lateral mitral annulus velocities of a healthy volunteer were measured by PW-TDI (pulsed-wave tissue Doppler imaging) with a GE clinical scanner. The thick solid red curves represent the mitral annulus velocities determined by our modified autocorrelator in the same volunteer (Eq. 7.6, see also Figure 7-13 top-right). S'-wave: peak systole; e'-wave: left ventricular relaxation; a'-wave: left atrial contraction.

MoCo also improved the quality of the *in vivo* cardiac images returned by transthoracic high-frame-rate echocardiography (Figure 7-12). This was particularly visible in the apical 4-chamber view during peak systole, left ventricular relaxation and atrial contraction (Figure 7-10). For example, at peak S'-wave, although the septum and the anterior mitral leaflet were poorly apparent without MoCo (Figure 7-12, top-left), they became well perceptible and well

contrasted with MoCo (Figure 7-12, top-middle). MoCo outcome was also well perceptible in the parasternal long-axis view (Figure 7-12, second row).

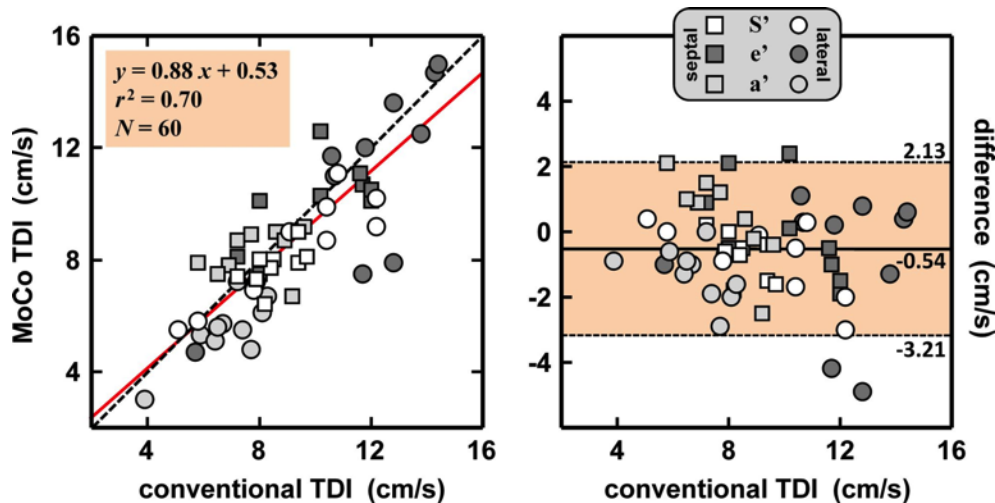


Figure 7-11 – *Mitral annulus velocities: comparison with conventional TDI*. The septal and lateral mitral annulus peak velocities of 10 healthy volunteers were measured by conventional PW-TDI (pulsed-wave tissue Doppler imaging) with a GE clinical scanner. They were also determined by our modified autocorrelator using circular wave transmissions (MoCo TDI). See Figure 7-10 for one example. Left panel: The solid line is the regression line. Right panel: the shaded area represents the ± 2 standard-deviations interval.

When inspecting the tissue Doppler velocities measured during the MoCo process (Figure 7-12, rightmost column), it is noticeable that MoCo had significant effects in fast-moving regions. Online movies are available in the supplementary materials for a comparison without/with MoCo during a whole cardiac cycle. Because Doppler artifacts were present, the linear and alternate sequences resulted in artefactual B-mode images (Figure 7-13) in comparison with the triangle sequence: sidelobes were present in the lateral endocardium with the linear sequence and incoherent interferences were visible with the alternate sequence.

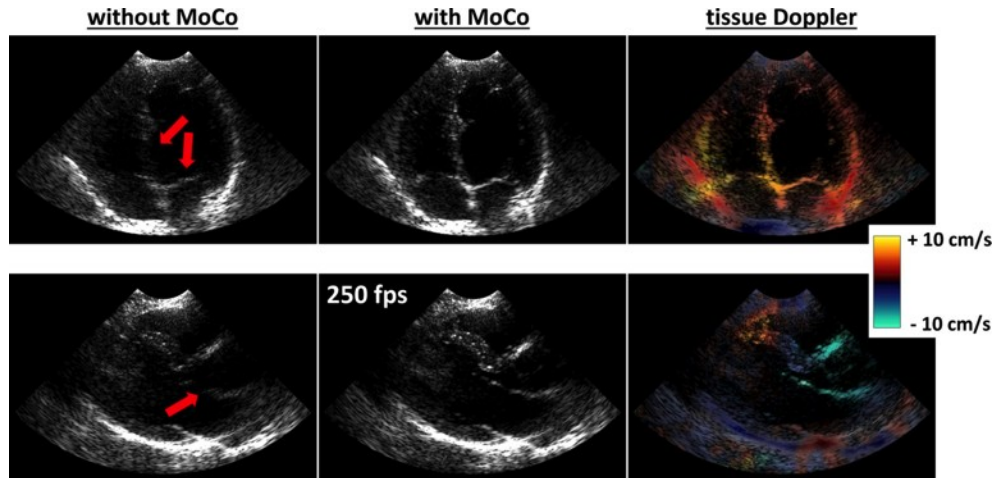


Figure 7-12 – *Motion-compensation for high-contrast high-frame-rate echocardiography of the left ventricle.* The sequence described in this study (32 90°-wide circular diverging beams, tilts from -25° to +25°, triangle sequence, 250 frames/s) was tested in the left ventricle of a healthy volunteer. Coherent compounding was performed without or with MoCo. The thick arrows indicate regions where MoCo had critical advantages. The 3rd column displays tissue Doppler images measured during the MoCo process (Eq. 7.8). In general, the effect of MoCo was more manifest in fast-moving tissues. Top row: apical 4-chamber view at peak systole; bottom row: parasternal long-axis view at peak systole. Online movies are also available in the supplementary materials.

7.5 Discussion

In this study, we used tilted circular diverging beams to produce wide-sector high-contrast echocardiographic images at 250 frames per second. We obtained a five-fold increase in frame rate compared with conventional clinical scanners. As revealed by *in vitro* and *in vivo* data, motion compensation (MoCo) was a *sine qua non* when imaging fast-moving tissues from coherently compounded signals. To compensate for motion, we proposed a triangle transmit sequence with a modified slow-time autocorrelator. This option allowed us to minimize the artifacts due to the sidelobes. With MoCo, the *in vitro* spinning-disk results showed that CNR ratios could be preserved even at the highest velocities (30 cm/s). These findings were confirmed by *in vivo* echocardiograms of the left ventricle. Without MoCo, high-contrast images could not be obtained during rapid contraction: the basal ventricular septum and mitral leaflets were poorly contrasted or barely visible.

7.5.1 Getting accurate and precise motion estimation

In this study, we had to face a dilemma: on the one hand, low correlated signals are preferred to get high-contrast B-mode images, but on the other hand, partially correlated signals must be favored to reduce the variance of the phase delay estimates, as established by the Cramér-Rao bound (Walker & Trahey, 1995). A compromise can be found if the wavevectors of two successive transmissions are sufficiently close. To this purpose, the transmission tilt sequence that might come to mind is the linear arrangement tested in this study and in (Denarie *et al.*, 2013). Linear sequences, however, induce a regular motion of the sidelobes due to the regularly spaced tilts. After MoCo, these sidelobes are coherently summed and could become visible.

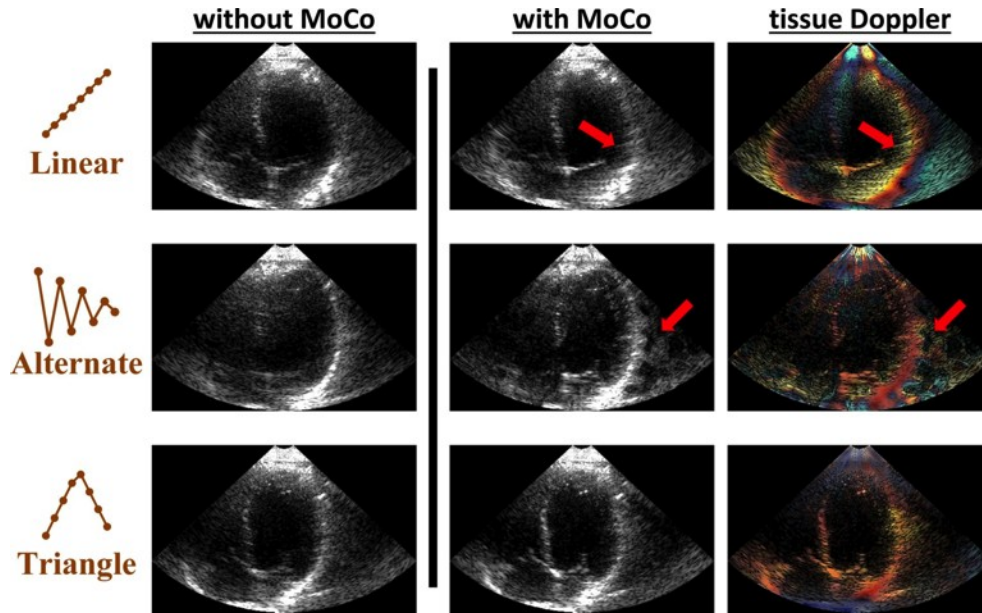


Figure 7-13 – Motion-compensation for echocardiography of the left ventricle: effect of tilt sequence. The acquisition protocol was the same as in the previous figure (apical 4-chamber view, here at peak systole), except that linear and alternate sequences were also tested. The linear and triangle sequences induced artifacts in both B-mode images (2nd column) and tissue Doppler (rightmost column). The thick arrows indicate artifacts generated by the linear and alternate sequences.

The simulations in Figure 7-4 clearly illustrate this unwanted effect, which can have negative impacts *in vivo*. For example, in the case reported in Figure 7-13(1st row), the sidelobe velocities corrupted tissue Doppler; as a result, the sidelobes became apparent due to their coherent summation, especially near the myocardium. The alternate tilt sequence proposed by Dénarié *et al.* prevents coherent summation of the sidelobes, as can be noticed in Figure 7-4.b. Such a positive/negative arrangement, however, strongly decorrelates the successive received signals, thus resulting in high Doppler variances. Due to the presence of spurious motion estimates, this could affect MoCo and deteriorate B-mode imaging (Figure 7-13, 2nd row). To optimize the alternate MoCo approach in the context of plane wave imaging, Dénarié *et al.* rejected unrealistically high velocities as well as velocities with high variances (Denarie *et al.*, 2013). To sum up, linear sequences lead to inaccurate motion estimates (biases due to sidelobe motion), while alternate sequences generate imprecise motion estimates (large variance due to poorly correlated signals). To get high-quality

compound images, sidelobes must be summed incoherently. To obtain an efficient MoCo, sidelobe velocities should therefore be equal to the mainlobe velocities. To this purpose and to increase both accuracy and precision in motion estimation, we proposed a triangle sequence (Figure 7-3) where tilts increase then decrease linearly. Such a sequence is composed of two linear sequences, each with relatively good precision but low accuracy. To gain accuracy, we thus introduced the autocorrelation product (Eq. 7.4) to remove the bias due to sidelobe motion. As shown by the *in vivo* results (Figure 7-11 and Figure 7-12), the triangle sequence with the autocorrelation product seems to be well adapted for echocardiography. Of note, this approach is not limited to diverging waves only and could be adapted for plane wave imaging.

7.5.2 1-D versus 2-D MoCo

Like Dénarié *et al.* who studied MoCo for plane wave imaging (Denarie *et al.*, 2013), we only compensated radial motions. To estimate the phase delays due to motion, we used a numerical approach similar to tissue Doppler's, the major difference being the autocorrelation product coupled to a triangle transmit sequence. MoCo using full 2-D motion components has been proposed by Gammelmark *et al.* in subaperture-based STA (synthetic transmit aperture) imaging (Gammelmark & Jensen, 2014). Gammelmark's MoCo scheme implies time-domain cross-correlation of high-resolution lines acquired at multiple angles. This approach provides a low frame rate and the associated motion estimator is much more computationally expensive than the Doppler-based scheme used in our study, which could limit real-time implementation (Moore *et al.*, 2015). Ekroll *et al.* (Ekroll *et al.*, 2015) used the vector Doppler technique proposed by Yiu *et al.* (Yiu *et al.*, 2014) to compensate for 2-D motion. Although well suited to linear arrays, this approach would result in ill-conditioned matrices (Eq. (2) in (Yiu *et al.*, 2014)) with phased arrays due to the small size of the receive aperture (Tanter *et al.*, 2002). Previous studies with uniform linear arrays pointed out that mostly radial motion might be taken into consideration for MoCo (Trahey & Nock, 1992; Wang & Lu, 2007; Denarie *et al.*, 2013). We also chose 1-D MoCo since cross-range resolution was small relative to axial resolution, especially as depth increases. By neglecting the cross-range motion, however, motion blur can be introduced in the angular direction for large frame-to-frame displacements. For example, at $r = 7.5$ cm, the cross-range resolution at best is $\lambda r/a = 2.4$ mm. For an angular tissue velocity of 15 cm/s and a PRF of 4000 Hz, the total displacement during 32

successive transmits is 1.2 mm, which is half the cross-range resolution. In our *in vitro* experiments, excluding cross-range motion in MoCo had little effect on the quality of compound sector images. This was noticeable in the spinning disk experiments, where contrast was no longer motion-dependent after radial MoCo (Figure 7-8). Figure 7-8 also shows that the south cyst (with maximal angular velocity and null radial velocity) was well-contrasted after radial MoCo. It was also confirmed by the high-quality B-mode echocardiographic images (Figure 7-12 and Figure 7-13).

7.5.3 Simultaneous B-mode and tissue Doppler imaging

High-contrast imaging of the heart based on unfocused transmits was practically unfeasible without MoCo in our *in vivo* acquisitions during rapid cardiac filling/contraction. Our findings and others' (Nock & Trahey, 1992; Denarie *et al.*, 2013; Gammelmark & Jensen, 2014) indeed show that MoCo is required to obtain high-contrast ultrasound images if coherent compounding is brought into play. Fast cardiac imaging was also recently evaluated using an alternative mode based on multi-transmit beamforming (Tong *et al.*, 2014). In this technique, simultaneous focused or narrow beams (2 to 6 in practice) are transmitted into different directions leading to a severalfold increase in frame rate (Mallart & Fink). Combined with multi-line acquisition, frame lag can be further decreased (Tong *et al.*, 2014). Since beams are focused, an advantage of multi-line transmit imaging is that it does not entail coherent compounding and MoCo. However, the main and side lobes of the different beams might interfere and produce crosstalk artifacts and contrast loss. These artifacts can be significantly reduced with a proper transmit apodization (Tong *et al.*, 2014) or using the 2nd harmonic signal (Prieur *et al.*, 2013).

Similarly, our technique has the advantage to provide B-mode echocardiography with both high contrast and high frame rates. Another benefit is the inherent tissue Doppler modality that can be produced. We indeed obtained simultaneous B-mode and tissue Doppler imaging of the whole left and right ventricles at high frame rates (250 fps). In comparison, 100 fps is a typical frame rate of tissue Doppler imaging with a clinical scanner for the left ventricle only (*i.e.* with a narrower sector). The spectral tissue Doppler waveform of the GE Vivid q was sampled at ~400 Hz. As a comparison, this corresponds to a sampling frequency

that could be obtained with our transmit scheme using $PRF = 5000$ Hz and $M = 24$. Note however that spectral tissue Doppler can only measure local velocities asynchronously while we obtained a full 2-D map of the myocardium. Clinical applications of tissue Doppler imaging include assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. Similar to mitral inflow, the mitral annulus velocity has two waves (called e' and a' , Figure 7-10) during diastole, which represent early and late diastolic filling, respectively. Diastolic function can be assessed by comparing the mitral inflow and annulus dynamics (Nagueh *et al.*, 2009). In clinical practice, the velocity of the mitral annulus is measured by pulsed wave tissue Doppler in a four chamber view. In 10 healthy volunteers, the septal and lateral mitral annulus velocities estimated by our method were very concordant with those determined with a clinical GE portable scanner (Figure 7-11). Although further investigation is needed, this shows that our approach can return accurate tissue Doppler velocities. The main limitation of tissue Doppler imaging is, however, its angle dependence. In addition, tissue Doppler imaging cannot discriminate passive motion (translation and tethering) from active motion (fiber contraction or relaxation). Implementing strain imaging in the current framework may provide a means to evaluate local contractility. High frame rates indeed make frame-to-frame displacements smaller and can thus allow the use of more accurate and more robust strain estimators based on advanced optical flow methods (Tavakoli *et al.*, 2014; Porée *et al.*, 2015). We have recently used such an approach in vascular strain imaging (Porée *et al.*, 2015) and a similar method could be adapted to high-frame-rate cardiac imaging.

7.5.4 Limitations and potential improvements

In ultrasound imaging with unfocused beams, a substantial number of tilted transmits is required for image compounding; image quality must be improved at the expense of temporal resolution. In our configuration, we found that 32 transmits was a good compromise to generate one 90° -wide image. Using a PRF of 4000 Hz and a 50% slow-time overlap, we have shown that Doppler-based MoCo with a “triangle” sequence can provide high-quality images of the myocardium at 250 fps (see Figure 7-12 and Figure 7-13). A few limitations, however, must be pointed out.

- Because the proposed MoCo approach is based on the Doppler autocorrelator, it is prone to aliasing. In the present study, the Nyquist limit was ~ 30 cm/s (see section 7.2.2.2) which is high enough for imaging the myocardium dynamics. The mitral leaflets, however, can reach higher velocities during the left ventricular early filling. In this case, MoCo may induce destructive interferences and make parts of the valvular leaflets disappear.
- Doppler estimators are sensitive to clutter noise. Signals arising from adjacent tissue structures, moving at different velocities and/or in different directions, may introduce a bias in the local velocity estimates and thus corrupt MoCo. In this study, we used a second order polynomial regression filter to reject clutter. Although we got accurate velocity estimates in most situations (Figure 7-11), SVD clutter filters could also be used for a better assessment of tissue velocities (Demene *et al.*, 2015).
- The accuracy of tissue Doppler also depends on the system characteristics and noise level (Walker & Trahey, 1995). As the acoustic energy of diverging beams spreads with depth, Doppler estimation becomes more sensitive to noise. Tissue Doppler and MoCo might thus become inaccurate. One way to reduce this side effect is to increase the correlation between successive signals using smaller steering angles and/or longer transmitted pulses, but at the expense of lateral and axial resolutions.
- The lack of energy focusing in transmit, due to the use of successive tilted diverging beams, also limits the generation of higher harmonics as used in high contrast imaging. Second harmonic generation using diverging beams needs to be investigated to evaluate the feasibility of high-frame rate tissue harmonic imaging.

7.6 Conclusion

High-contrast echocardiographic images could be obtained from diverging beams when motion compensation was integrated in the coherent compounding process. High-frame-rate echocardiography could improve cardiac diagnosis from a better analysis of myocardial motion.

7.7 Supplementary content

7.7.1 Far-field acoustic pressure fields

We here derive the far-field acoustic pressure field generated by a uniform linear array in the frequency domain. In this study, we modeled a Philips / ATL P4-2 phased array probe (64 elements, central frequency = 2.5 MHz, fractional bandwidth at 6 dB = 60%, pitch = 0.3 mm, kerf = 50 μm). Each element acted as pistons whose normal velocity was described by a Tukey-shaped magnitude spectrum centered at 2.5 MHz. No apodization was considered and we assumed that the transducer elements were surrounded by a soft baffle. The acoustic pressure received by a scatterer located in the far-field of the array can be described in terms of its polar coordinate (r, θ) relative to the transducer center (origin of the x - z coordinate system, Figure 7-1). In the frequency domain, the 2-D far-field pressure field generated by a 1-D uniform linear array is given by (see Eq. 4.14 p 77 in (Schmerr, 2014))

$$P(r, \theta, \omega, t) = \sum_{n=1}^N W_n e^{i\omega\Delta\tau_n} \left[\rho c v_0(\omega) \sqrt{\frac{2}{i\pi}} k b D_b(\theta, \omega) \frac{e^{ikr}}{\sqrt{kr}} e^{-ikx_n \sin\theta} \right] e^{-i\omega t}, \quad (7.S1)$$

where $i = \sqrt{-1}$, t is time, ω is the angular frequency, ρ is the medium density and $k = \omega/c$ is the wavenumber. In this equation, it is assumed that the N individual elements act as pistons whose normal velocity in the frequency domain is $v_0(\omega)$. The weights W_n applied to these N elements represent the apodization values. Because no apodization was considered in our study, $W_n = 1, \forall n$. The frequency-dependent function $D_b(\theta, \omega)$ is the directivity function of an individual element of width $2b$ and is described later (Eq. S6). The delay laws $\Delta\tau_n$ for circular diverging beams are given by Eq. (7.2) of the main document and x_n ($n = 1 \dots N$) is the centroid location of the n^{th} element. By reorganizing Eq. (7.S1), the far-field pressure becomes

$$P(r, \theta, \omega, t) = \rho c v_0(\omega) \sqrt{\frac{2k}{r i \pi}} b D_b(\theta, \omega) e^{i(kr - \omega t)} \sum_{n=1}^N e^{i\omega\Delta\tau_n} e^{-ikx_n \sin\theta}. \quad (7.S2)$$

In the (x, z) coordinate system represented in Figure 7-1, the centroid locations of the individual elements are given by

$$x_n = \frac{2n-1-N}{2} p, \quad (7.S3)$$

where p is the pitch of the linear array. The far-field acoustic pressure (Eq. 7.S2) can thus be rewritten as

$$P(r, \theta, \omega, t) = \rho c v_0(\omega) \sqrt{\frac{2k}{r i \pi}} b D_b(\theta, \omega) e^{i(kr - \omega t)} e^{i k p \frac{N-1}{2} \sin \theta} \sum_{n=1}^N \left\{ e^{i \omega \Delta \tau_n} (e^{-i k p \sin \theta})^{n-1} \right\}, \quad (7.S4)$$

Note that the last term represents a polynomial of degree $(N-1)$ evaluated at $(e^{-i k p \sin \theta})$ and can be efficiently evaluated using the iterative Horner's method. Neglecting multiplicative constants, the amplitude of the acoustic pressure field in circular wave imaging reduces to

$$|P(r, \theta, k)| = \sqrt{\frac{k}{r}} |v_0(k)| |D_b(\theta, k)| \left| \sum_{n=1}^N \left\{ e^{i k \sqrt{(x_n - x_v)^2 + z_v^2}} (e^{-i k p \sin \theta})^{n-1} \right\} \right|. \quad (7.S5)$$

We recall that $D_b(\theta)$ represents the angular response of a single element in the far-field. It was assumed that the transducer elements were surrounded by a soft baffle, so that

$$D_b(\theta, k) = \cos \theta \frac{\sin(kb \sin \theta)}{kb \sin \theta}. \quad (7.S6)$$

To analyze the radiation patterns, we estimated the root-mean-squared (RMS) acoustic pressure using equations (7.S5) and (7.S6):

$$P_{\text{RMS}}(\theta) = \sqrt{\int_k |P(r, \theta, k)|^2 dk}. \quad (7.S7)$$

If coherent summation of M diverging-beam-based acoustic pressure fields is performed at an angle θ_c , the amplitude of the resulting compound pressure far-field can be derived from Eq. 7.S5:

$$|P_c(r, \theta, k)| = \sqrt{\frac{k}{r}} |v_0(k)| |D_b(\theta, k)| \left| \sum_{m=1, n=1}^{M, N} \left\{ e^{ik\sqrt{(x_n - x_{v_m})^2 + z_{v_m}^2}} (e^{-ikp(\sin\theta - \sin\theta_c)})^{n-1} \right\} \right|. \quad (7.S8)$$

The new term ($e^{ikp \sin\theta_c}$) in the array factor corrects phases when compounding response is steered towards θ_c ; *i.e.* the weights in Eq. 7.S1 are written as $W_n = e^{ikx_n \sin\theta_c}$ to perform beam steering. The (x_{v_m}, z_{v_m}) represent the coordinates of the M virtual sources.

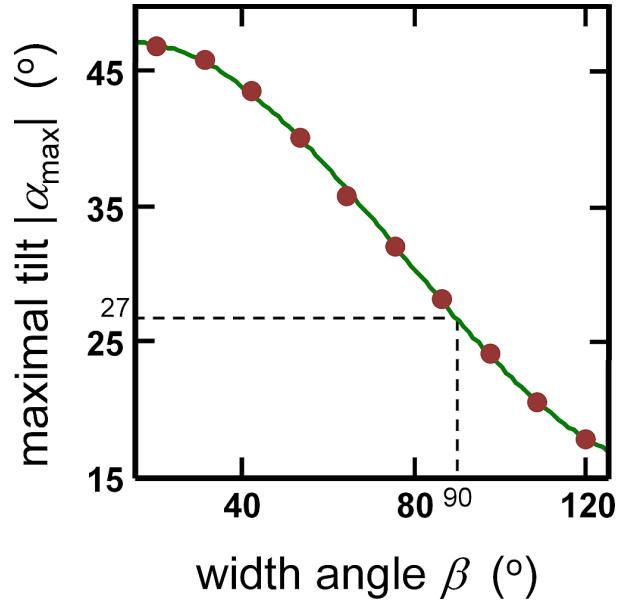


Figure 7-14 – Directivity analysis. For a given width angle (β), too large tilting may induce significant grating lobes (see Figure 7-1, right panel). To obtain adequate directivities when emitting circular beams, we sought the maximal acceptable tilts using numerical simulations in the far-field. This figure represents the maximal tilt as a function of the width angle. For a 90o-wide sector, tilt angles (α) larger than 27° (absolute value) should be avoided. In this study, we used $|\alpha| \leq 25^\circ$. The dots represent the simulation results; the curve is a fitting.

7.7.2 Tilt angles

To obtain high-quality cardiac images, we coherently combined several complex envelope (IQ, in-phase and quadrature) signals steered at different linearly distributed angles. It is critical to use tilt angles as large as possible to get a large virtual aperture and thus better lateral resolution. However, as illustrated by Figure 7-1, large tilted angles can lead to detrimental transmit grating lobes. We thus determined which tilts can be acceptable for the P4-2 phased array probe. This allowed us to pick out the *in vitro* and *in vivo* compounding transmit sequences for a given sector of interest. For this purpose, we defined the following directivity parameter:

$$dir(\alpha, \beta) = \frac{\int_{\alpha-\beta/2}^{\alpha+\beta/2} P_{\text{RMS}}^2(\theta) d\theta}{\int_{-\pi/2}^{\pi/2} P_{\text{RMS}}^2(\theta) d\theta}. \tag{7.S9}$$

where P_{RMS} is the root-mean-square (RMS) acoustic pressure in the far-field. The insonified area is expected to be included in the region delimited by the angles $(\alpha - \beta/2, \alpha + \beta/2)$ (see Figure 7-1 of the main document). The numerator of Eq. (7.S9) represents the energy in this expected insonification area. The directivity parameter given by Eq. (7.S9) thus characterizes the amount of acoustic energy present in the expected zone; a value of 1 reveals an “optimal” directivity. For example, directivity parameters associated to the radiation patterns of Fig. 1 of the main document, $(\alpha = 0^\circ, \beta = 90^\circ)$, $(\alpha = 30^\circ, \beta = 90^\circ)$, are $dir(0^\circ, 90^\circ) = 0.97$ and $dir(30^\circ, 90^\circ) = 0.83$, respectively. For a given width angle β , the maximal acceptable (in terms of directivity) tilt α_{max} was determined from

$$\frac{dir(|\alpha_{max}|, \beta)}{dir(0, \beta)} = 90\%. \quad (7.S10)$$

Equation (7.S10) indicates a similarity of 90% in term of directivity between non-tilted and tilted angles. The maximal tilt angle $|\alpha_{max}|$ based on this criterion decreases with increasing width angle β (Figure 7-14). For a 90° -wide sector, the maximal “acceptable” tilt for the P4-2 probe was estimated at 27° (Figure 7-14). Directivity at 30° for a 90° -wide sector is thus suboptimal (Figure 7-1 of the main document, bottom right) according to our criterion. Based on this rule of thumb, we used 25° as maximal absolute value of the tilt angle (*i.e.* $|\alpha| \leq 25^\circ$).

7.7.3 Transmit sequences for coherent compounding

To carry out coherent compounding, we recall that only the tilt (α) was changed. The tilt angles α_m were linearly spaced between -25° and $+25^\circ$. According to Figure 7-14, and as explained in the previous section, such α values ensured good transmit directivity for width angles smaller than 90° . For each (α_m, β) , the corresponding virtual sources (x_{v_m}, z_{v_m}) and transmit delays were given by equations (7.1) and (7.2). These uniformly spaced tilt angles were ordered in a specific manner (a “triangle” sequence) to optimize motion estimation and

motion compensation, as detailed in paragraph 7.2.3 “The triangle sequence: justification” of the main document. We also determined a suitable number of transmits as now clarified.

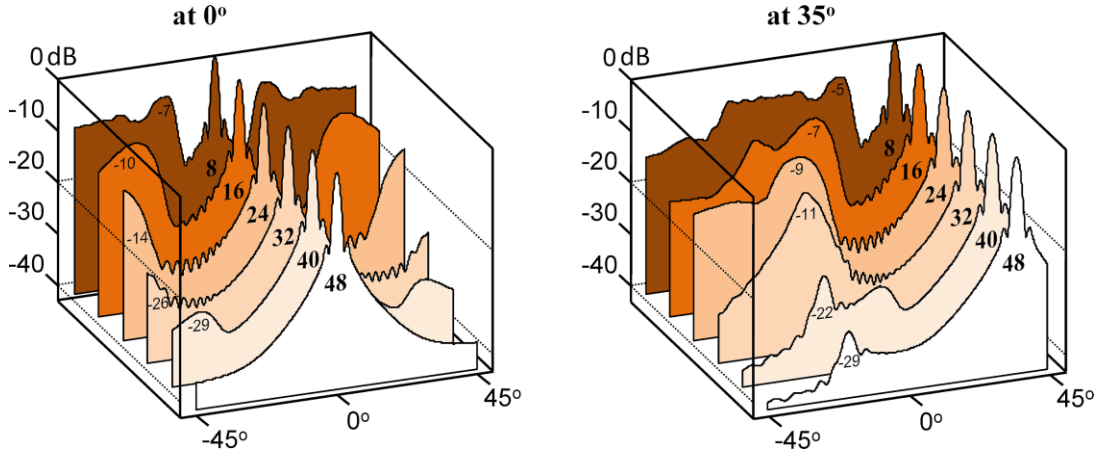


Figure 7-15 – Compound acoustic fields. Compound far-field radiation patterns (RMS acoustic pressure fields) were simulated for a 60% bandwidth 2.5 MHz 64-element phased-array. The sector of interest was 90°-wide. A number of 8 to 48 90°-wide tilted circular beams were generated. Coherent compounding was simulated at 0° (left panel) and 35° (right panel). According to these simulations, transmit of 32 circular beams is a good option to minimize the compound sidelobes in a 90°-wide sector.

Since no transmit focusing was performed, coherent compounding of several individual complex envelopes (*i.e.* IQ images) was necessary to produce high-contrast ultrasound images. Using numerical simulations in the far-field, we sought the number of transmits (M) that offered a good compromise between image quality and frame rate. Since the 90°-wide sector is commonly used in ultrasound cardiac imaging, we focused on this configuration in this numerical study. It also represents the worst-case scenario if we are interested in width angles smaller than 90°. If coherent summation of M diverging-beam-based acoustic pressure fields is performed at a given angle θ_c , the amplitude of the resulting compound pressure far-field is given by Eq. 7.S8. Using the abovementioned transducer properties (see section 7.2.1), we simulated 90°-wide RMS pressure far-fields (Eq. S6-8) compounded at $\theta_c = 0^\circ$ and 35° , and generated from $M = 8, 16, \dots$ or 48 diverging circular

beams. As previously mentioned, the tilt angles α_m were linearly spaced between -25° and $+25^\circ$. Our simulations expectedly showed that grating lobe intensity decreased with increasing compounding number M (Figure 7-15). Grating lobes were more significant when compounding response was steered towards 35° in comparison with 0° . Based on these simulations, we selected $M = 32$ for the *in vitro* and *in vivo* experiments. With such a compounding number, we should expect grating lobe levels smaller than -10 dB.

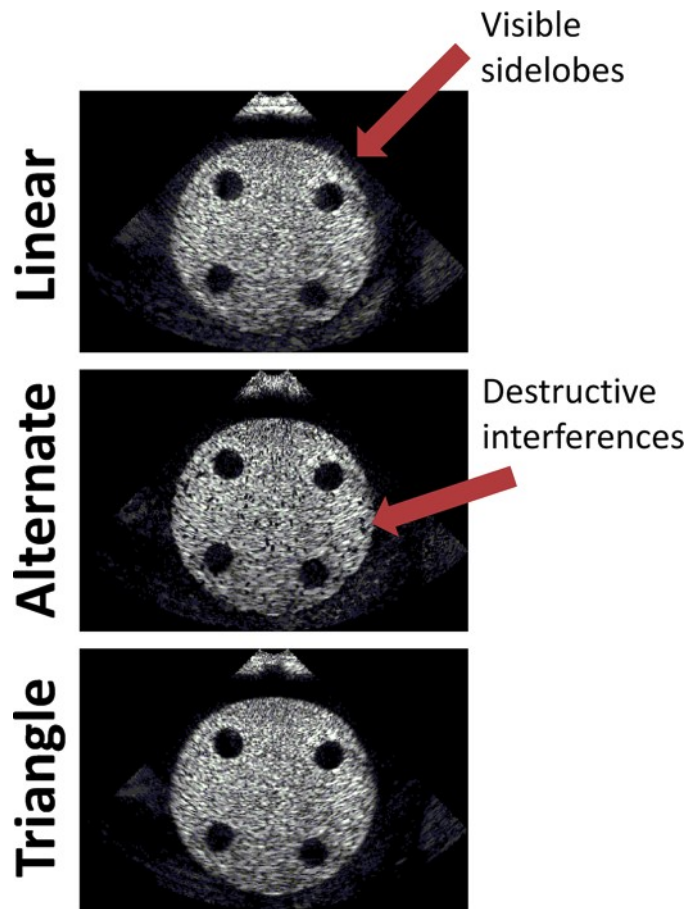


Figure 7-16 – Close-up of Figure 7. This figure highlights the artifacts generated by the linear and alternate sequences. Sidelobes and destructive interferences are not present with the triangle sequence.

Chapitre 8 A Dual Tissue Doppler Optical Flow method for Velocity Vector Imaging in High-frame-rate Echocardiography.

Avant propos

Ce chapitre reproduit le contenu de l'article « A Dual Tissue Doppler Optical Flow method for Velocity Vector Imaging in High-frame-rate Echocardiography. » par Jonathan Porée, Mathilde Baudet, François Tournoux, Guy Cloutier et Damien Garcia. Cet article est en cours de préparation et sera soumis prochainement au journal « *IEEE Transactions on Medical Imaging* » ou « *IEEE Transactions Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* ».

Du fait de son caractère non invasif et de sa grande disponibilité clinique, l'échocardiographie transthoracique est la modalité d'imagerie la plus utilisée pour évaluer la fonction myocardique (Nagueh *et al.*, 2016). Elle est, d'autre part, la seule méthode d'imagerie capable de fournir en temps réel une évaluation quantitative de la contractilité myocardique. En échocardiographie conventionnelle, celle-ci est évaluée soit par « speckle tracking » sur des séquences d'images mode B, soit par Doppler tissulaire. L'échocardiographie conventionnelle par faisceaux focalisés permet d'imager le myocarde au rythme de ~80 images par seconde. Bien qu'il ait été démontré qu'une telle cadence est suffisante pour quantifier la contractilité du myocarde chez des sujets au repos (Addetia *et al.*, 2016), cette limite peut devenir un problème en échocardiographie de stress.

Dans l'étude précédente, (Porée *et al.*, 2016), nous avons démontré la capacité de l'imagerie ultrarapide par ondes divergentes à fournir des images mode B de grande qualité avec une cadence jusqu'à 5 fois supérieure à l'imagerie conventionnelle (~250 à 500 images par seconde). D'autre part, la compensation de mouvement, intrinsèque à cette séquence, fournit un Doppler tissulaire synchrone à l'imagerie mode B.

Ainsi, dans la continuité de l'étude précédente, on propose dans cet article de combiner l'information Doppler tissulaire et le flux optique du mode B afin de fournir une estimation robuste des vitesses myocardiques à haute cadence. Ces deux modalités sont associées à une régularisation vectorielle au sein d'une fonctionnelle d'énergie reformulée dans une base de cosinus discrète. Cette formulation permet de fournir une solution robuste au problème posé.

La méthode proposée est validée *in vitro* sur un fantôme de disque tournant reproduisant les vitesses du myocarde (0-40 cm/s) et *in vivo* chez 5 volontaires sains. La méthode ici présentée fournit une cartographie des vecteurs vitesses tissulaires à une cadence 5 fois supérieure au « speckle tracking » conventionnelle (~500 images par seconde).

Contributions :

En tant qu'auteur principal de cet article, Jonathan Porée a développé le modèle mathématique, implémenté les algorithmes correspondants, mis en place les protocoles expérimentaux et réalisé les expérimentations *in vitro* et *in vivo* nécessaires à la validation de la méthode. Jonathan Porée a finalement rédigé l'article. Mathilde Baudet, Fellow en échocardiographie au département de cardiologie du CHUM a réalisé les acquisitions *in vivo*. Dr Damien Garcia de par son expertise en méthode numérique a contribué au développement du modèle mathématique. Il a aussi supervisé le protocole *in vivo* et participé à la validation, à l'interprétation des résultats a révisé le manuscrit. Le Dr Tournoux a contribué à l'analyse et à l'interprétation des résultats. Le Dr Guy Cloutier a fourni le matériel disponible au LBUM pour la réalisation de ce projet. Ce travail a été effectué sous la supervision du Dr Damien Garcia.

Résumé

Nous présentons une nouvelle méthode de calcul pour la récupération de champs de vecteurs vitesses tissulaires en échocardiographie ultrarapide. L'échocardiographie transthoracique conventionnelle offre des résolutions temporelle et spatiale limitées. Ces limitations empêchent l'estimation précise de la dynamique du champ des vitesses 2-D du myocarde. L'échocardiographie ultrarapide, par combinaison cohérente d'ondes divergentes et avec compensation de mouvement intégré, a récemment démontré sa capacité à fournir des images mode B et Doppler tissulaire de haute résolution. Toutefois, cela ne suffit pas encore car 1) l'imagerie Doppler tissulaire ne fournit que les composantes de vitesses radiales, et 2) la résolution transversale reste encore 5 fois inférieure à la résolution radiale. Dans cette étude, nous nous proposons de résoudre ce problème de reconstruction en utilisant une régularisation vectorielle. L'estimation du mouvement est formulée comme le minimiseur d'une fonction coût qui est une somme pondérée de trois termes: 1) la norme des contraintes de flux optique 2) la norme de l'erreur Doppler tissulaire et 3) une fonction de régularisation vectorielle quadratique qui contraint le lissage du champ des vecteurs vitesses. Afin de réduire la complexité de calcul, nous proposons de résoudre ce problème à l'aide d'une transformée en cosinus discrète tronquée. Cette représentation dense permet de contraindre la résolution spatiale du champ et de diminuer la dimensionnalité du problème. La méthode proposée a été validé *in vitro* sur un disque tournant (avec des vitesses maximales variant de 1-40 cm/s) et *in vivo* sur cinq volontaires sains.

Abstract

We present a new computational method for recovering tissue velocity vector field from high-frame-rate echocardiography. Conventional transthoracic echocardiography provides limited cross-range and temporal resolutions. Such limitations prevent the accurate estimation of the 2-D myocardial velocity field dynamics. High-frame-rate echocardiography using compounded diverging waves with integrated motion compensation has recently demonstrated its ability to provide high-resolution B-mode and Tissue Doppler Imaging (TDI). However, this is not yet sufficient because 1) TDI only provides the radial velocity components, and 2) the radial resolution is five times less than the cross-range resolution. In this study, we propose to solve this reconstruction problem using a vector regularization. The motion estimation is formulated as the minimizer of a cost function that is a weighted sum of three terms: 1) the norm of the optical flow constraints, 2) the norm of the tissue Doppler errors and, 3) a quadratic vector regularization functional that imposes smoothness on the velocity vector field. To reduce the computational complexity, we propose to solve this problem using a truncated discrete cosine transform. This dense representation allows constraining the spatial resolution of the field and reducing the dimension of the linear system. The proposed framework was validated *in vitro* on a spinning disk (with maximum velocities 1-40 cm/s) and *in vivo* on five healthy volunteers.

8.1 Introduction

Given its non-invasive nature and its wide availability in the clinic, transthoracic echocardiography (TTE) is the most widely used imaging modality to evaluate myocardial dysfunction (Nagueh *et al.*, 2016). In TTE, the evaluation of regional myocardial function is usually performed using either Doppler methods or speckle tracking echocardiography.

Pulse-wave Doppler provides accurate measurements of myocardial wall velocities with high temporal resolution (~ 500 scan-lines/s). However, this single line acquisition process is restricted to local measurements. Using sequential line-by-line scanning, Tissue Doppler Imaging (TDI) evaluates velocities in the entire field of view. There is, however, a trade-off between temporal resolution and line density which may prevent the accurate derivation of tissue strains and strain rates (D'hooge *et al.*, 2000). Furthermore, unless multiple acquisitions are combine as in (Arigovindan *et al.*, 2007), Doppler is enable to provide multidimensional measurements (2D or 3D). By following speckle patterns in 2D (or 3D) B-mode sequences, speckle-tracking echocardiography has the ability to overcome the limitations of conventional Doppler. To be efficient however, speckle-tracking methods require high-contrast and high-resolution B-mode images. This may be achieved, in conventional ultrasound systems, by increasing the image line density but at the expense of the frame rate. Although it has demonstrated its ability to quantify local strains within the myocardium in patients at rest (Addetia *et al.*, 2016), the limited frame rate may become an issue for stress echocardiography. Multidimensional (2-D or 3-D) motion estimation also remains a challenge in echocardiography because of the limited cross-range resolution of phased array transducers. The numerical scheme that we propose could also be of relevance for high-frame-rate volumetric echocardiography.

Several methods have been proposed in the literature to address the problem of 2-D velocity estimation within the myocardium (Sühling *et al.*, 2004; Sühling *et al.*, 2005; Arigovindan *et al.*, 2007; Porras *et al.*, 2013; Porras *et al.*, 2014; Tavakoli *et al.*, 2014). Sühling *et al.* used multi-scale optical flow on B-mode echocardiograms to retrieve 2-D velocity vector fields (Sühling *et al.*, 2004; Sühling *et al.*, 2005). However, at conventional frame rates, optical flow methods can be sensitive to intensity variations associated with large

frame-to-frame motion or out-of-plane motion. Although Doppler methods only provide directional velocities, it is recognized that the latter are less sensitive to intensity variation than optical flow methods (Fleet & Weiss, 2006). To overcome the directionality of Doppler, Arigovindan *et al.* used a cross-beam regularized vector Doppler method to retrieve myocardial motion (Arigovindan *et al.*, 2007). Although appealing, this method remains unsuited for real-time echocardiography since it requires at least two successive acquisitions, with different orientations. To improve the performance of the B-mode optical flow methods, Porras *et al.* and Tavakoli *et al.* recently proposed its combination with tissue Doppler imaging (Porras *et al.*, 2013; Porras *et al.*, 2014; Tavakoli *et al.*, 2014). To do so, they used interleaved B-mode and TDI sequences. Nevertheless, using conventional imaging, duplex sequences are limited by their temporal resolution (~50 FPS).

Recent developments in high-frame-rate ultrasound imaging using either multi-line transmit (Tong *et al.*, 2014; Tong *et al.*, 2015), synthetic aperture (Jensen *et al.*, 2006), compounded plane waves (Lu, 1997; Montaldo *et al.*, 2009; Tong *et al.*, 2012; Denarie *et al.*, 2013) or compounded diverging waves (Hasegawa & Kanai, 2011; Papadacci *et al.*, 2014; Provost *et al.*, 2014; Porée *et al.*, 2016) allow one to reach high frame-rate (up to 1000 FPS) and high-resolution imaging. In compound wave sequences, high-resolution imaging is achieved through the coherent summation of successively transmitted waves (Montaldo *et al.*, 2009; Denarie *et al.*, 2013). In echocardiography, however, coherent summation may be altered by the rapid motion of the myocardium. Tissue motion induces phase delays between the waves that might result in destructive interferences. Using compound schemes, high-resolution imaging of rapidly moving tissues can only be achieved through motion compensation (Nock & Trahey, 1992; Kim *et al.*, 2002; Denarie *et al.*, 2013; Gammelmark & Jensen, 2014).

In a recent study (Porée *et al.*, 2016), we proposed an efficient method for motion compensation in high-frame-rate echocardiography using compounded diverging waves. This method uses a modified autocorrelation method to evaluate tissue Doppler velocities during transmission, and compensate for the induced phase delays during compounding. This original sequence was able to provide high-resolution B-mode and Tissue Doppler imaging (TDI), at a much higher frame rate (~250 FPS) than conventional line-by-line sequences, in wide-field

sectors (*i.e.*, 90° sector-scan). It thus overcomes the limitation of conventional duplex TDI optical flow methods (Porrás *et al.*, 2013; Porrás *et al.*, 2014; Tavakoli *et al.*, 2014).

In this study, we present a new approach based on high-frame-rate echocardiography (Porée *et al.*, 2016) for reconstructing 2-D tissue velocity vector fields. Taking advantage of the duplex nature of this method, we combined TDI and B-mode in a linear least-squares approach by minimizing a quadratic cost functional defined as the weighted sum of: 1) the optical flow squared residuals, 2) the tissue Doppler squared residuals, and 3) a regularization constraint. Despite the performance reported in our previous study, high-frame-rate echocardiography might still be subject to artefacts. Indeed, the motion compensation process relies on the performance of tissue Doppler. Doppler estimators are sensitive to clutter noise and aliasing. Such artefacts may impair motion compensation and in turn the quality of B-mode images. To account for these artefacts, we used a least-squares vector regularisation framework, as initially proposed by Corpetti *et al.* (Corpetti *et al.*, 2002) to provide a smooth vector field. To further constraint the problem, we sought the solution parameterized by using a truncated discrete cosine basis. This parameterization ensured the well-posedness of the problem and reduced the computational complexity. Oversmoothing was avoided by choosing an appropriate number of DCT coefficients

Using an *in vitro* phantom, we demonstrated the superiority of the proposed method over conventional B-mode speckle tracking. The method was also validated *in vivo* on five healthy volunteers using a cross-validation strategy (*i.e.*, apical 3-chamber view *vs.* parasternal long-axis view).

8.2 Ultrafast echocardiography

In this section we briefly recall the principles of the ultrafast echocardiography sequence developed in our previous study (Porée *et al.*, 2016) and able to provide high-resolution B-mode and tissue Doppler images at 500 FPS.

8.2.1 Motion compensation & coherent compounding

To produce high-contrast and high-resolution images of the myocardium, successive diverging beams with different tilted angles must be transmitted and compounded coherently (Papadacci *et al.*, 2014; Porée *et al.*, 2016). In echocardiography, however, the rapid motion of the myocardium induces significant phase delays between the beams, which results in destructive interferences (Denarie *et al.*, 2013; Porée *et al.*, 2016). To ensure the coherent summation of tilted diverging beams, we adopted the motion compensation (MoCo) method proposed in our previous study (Porée *et al.*, 2016). In this method, M tilted angles are organized in a triangular sequence. This specific arrangement, along with Doppler motion compensation, ensures the coherent summation of the main lobes, while the side-lobes are summed incoherently. Phase delay estimation is performed using the combination of two independent (*i.e.*, one for each slope of the triangular sequence) Doppler autocorrelations (eq. 4 in (Porée *et al.*, 2016)). This combination provides unbiased tissue phase shifts ϕ_{MoCo} at every location in the field of view (FOV). The shift ϕ_{MoCo} is used afterwards to compensate for relative tissue motion before coherent compounding. Inherently, high-frame-rate TDI can be deduced from the tissue phase shift using the following relation:

$$V_D(\theta, r) = \frac{PRFc}{4\pi f_0} \phi_{\text{MoCo}}(\theta, r), \quad (8.1)$$

where c is the speed of sound, f_0 the central frequency of the probe, and PRF the pulse repetition frequency.

In the present study, TDI standard deviation (σ_D) was also evaluated to provide information on the motion compensation quality (as it depends on ϕ_{MoCo}). It was computed as follows:

$$\sigma_D(\theta, r) = \frac{PRFc}{4\pi f_0(M-1)} \sum_{m=1}^{M-1} \left| \angle \frac{\widetilde{s}_m \overline{\widetilde{s}_{m+1}}}{|\widetilde{s}_m \overline{\widetilde{s}_{m+1}}|} - \phi_{\text{MoCo}} \right|. \quad (8.2)$$

where \widetilde{s}_m is the m -th complex envelope image corresponding to the m -th transmitted diverging beam (see bottom left panel in Figure 8-1). This parameter was used to weigh the contribution of the Doppler and optical flow constraints (see section 8.3.1.4).

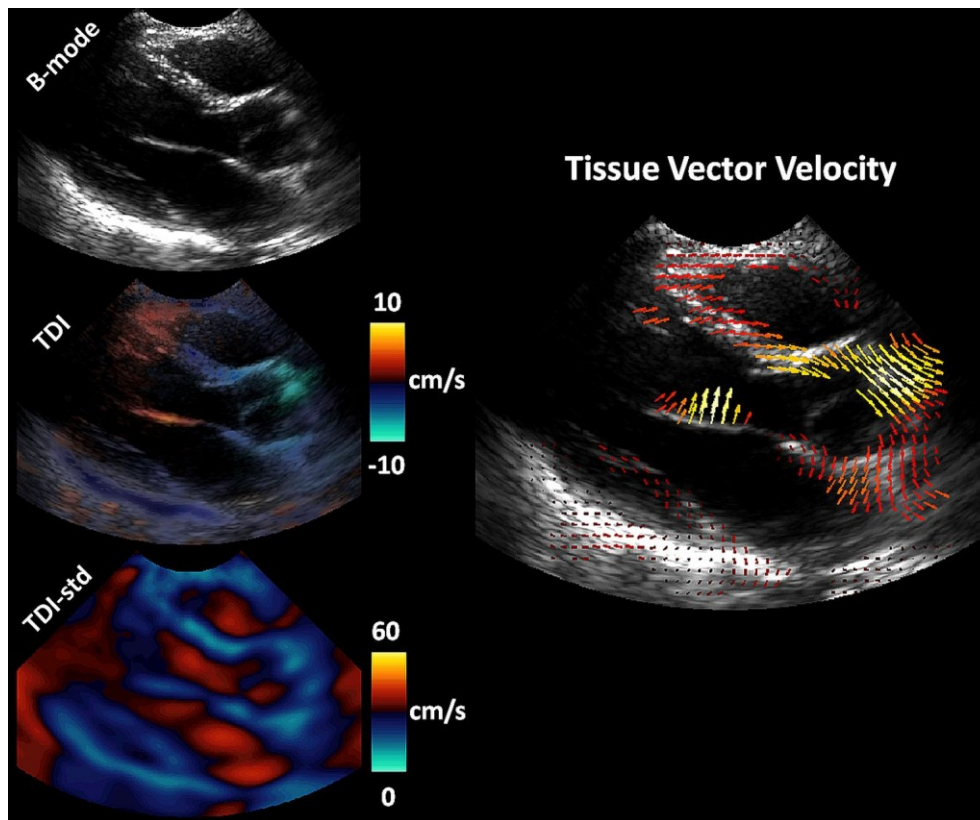


Figure 8-1- High-frame rate echocardiography for tissue Velocity Vector Imaging (VVI). The motion compensation algorithm described in our previous study (Porée *et al.*, 2016) was used, here, in the parasternal long-axis view, to provide the input data (B-mode, tissue Doppler and tissue Doppler standard deviation) at 500 FPS. These data were combined in a cost function including a vector regularization to provide a robust VVI method.

8.2.2 Transmit sequences

To produce high-frame-rate echocardiography images of the myocardium, $M = 36$ successive tilted diverging beams ($\beta = 90^\circ$ width and tilt $\alpha = -16^\circ$ to 16°) were transmitted using a Philips/ATL P4-2 phased array transducer (64 elements, central frequency $f_0 = 2.5$ MHz, fractional bandwidth at 6 dB = 60%, pitch = 0.3 mm, kerf = 50 μm). The pulse repetition frequency was set to 4500 Hz for a maximum acquisition depth of 15 cm. After each

transmission, the raw data were beamformed on a polar grid (θ, r) centered on the virtual source related to $\alpha = 0$, to get the compound complex envelopes $\widetilde{s}_m(\theta, r)$ (*i.e.*, the In-phase / Quadrature signals, IQ). Motion compensation was integrated in the compounding process (Porée *et al.*, 2016) using a 75% time-overlap sliding window to provide high-resolution B-mode, TDI and TDI-standard deviation at 500 FPS.

8.3 Mathematical framework

In this section, we describe the proposed Velocity Vector Imaging VVI framework. Let $\vec{v}(\vec{x}) = \{v_x(\vec{x}) \quad v_z(\vec{x})\}$ be the 2-D velocity field. Our aim was to recover the tissue velocity $\vec{v}(\vec{x})$ from the measurement set $\{I(\vec{x}, t), V_D(\vec{x}, t), \sigma_D(\vec{x}, t)\}$ provided by ultrafast echocardiography (Porée *et al.*, 2016) where I refers to the B-mode (real envelope) images. To parameterize the velocity field, we used a truncated Discrete Cosine Basis. The velocity field is thus written as

$$\begin{aligned} v_x(\vec{x}) &= \sum_{m,n}^{M_t, N_t} C_{m,n}^x \mathcal{B}(n, m, x, z) \\ v_z(\vec{x}) &= \sum_{m,n}^{M_t, N_t} C_{m,n}^z \mathcal{B}(n, m, x, z) \end{aligned} \tag{8.3}$$

where $\mathcal{B}(n, m, x, z) = \cos \frac{\pi n}{N} \left(x + \frac{1}{2}\right) \cos \frac{\pi m}{M} \left(z + \frac{1}{2}\right)$ is the type-II discrete cosine basis function, with (M, N) the grid size in axial (z) and lateral (x) directions. The positions (x, z) are in pixels, with $x = 0 \dots N - 1$, and $z = 0 \dots M - 1$. The couple (M_t, N_t) refers to the size of the truncated (*i.e.* $M_t \leq M, N_t \leq N$) discrete cosine basis. Section 8.3.4 will detail how (M_t, N_t) was chosen. $C_{m,n}^x$ and $C_{m,n}^z$ are the DCT coefficients of the lateral and axial velocity components. As it will become clear, this parametrization makes it possible to formulate the velocity field as the minimizer of a quadratic cost functional expressed by its DCT coefficients. We first describe the regularization scheme in the spatial domain.

8.3.1 Spatial representation of the functional

The proposed vector regularized least squares (VRLS) functional is an extension of the classical Horn-Schunck functional (Horn & Schunck, 1981) adapted for high-frame-rate B-mode and TDI echocardiography. It consisted in a weighted sum of the B-mode optical flow constraint, TDI errors, and a vector regularization term for smoothness, as now detailed.

8.3.1.1 Optical flow:

The optical flow functional involves the constancy of local brightness while tissue moves inside a field of view (FOV). It is defined as:

$$J_{of}(\vec{v}(\vec{x})) = \int_{\text{FOV}} \omega_{of}(\vec{x}) \left(\vec{d}_{of}(\vec{x}) \cdot \vec{v}(\vec{x}) - V_{of}(\vec{x}) \right)^2 d\vec{x} \quad (8.4)$$

where $\omega_{of}(\vec{x})$ is a pixelwise weight function for the optical flow constraint (see section 8.3.1.4 “*Robust regularization using reweighted least squares*”), $\vec{d}_{of}(\vec{x}) = \vec{\nabla}I(\vec{x})/\|\vec{\nabla}I(\vec{x})\|$ is the normalized image gradient vector giving the local orientation of B-mode texture, and $V_{of}(\vec{x}) = -I_t(\vec{x})/\|\vec{\nabla}I(\vec{x})\|$ is the apparent texture velocity along $\vec{d}_{of}(\vec{x})$. The normalization by $\|\vec{\nabla}I(\vec{x})\|$ ensures that (8.4) is homogeneous to a velocity.

8.3.1.2 Tissue Doppler:

The second term of the proposed functional is a tissue Doppler constraint. It is defined as:

$$J_D(\vec{v}(\vec{x})) = \int_{\text{FOV}} \omega_D(\vec{x}) \left(\vec{d}_D(\vec{x}) \cdot \vec{v}(\vec{x}) - V_D(\vec{x}) \right)^2 d\vec{x} \quad (8.5)$$

where $V_D(\vec{x})$ is the tissue Doppler velocity given by the ultrasound sequences, and $\vec{d}_D(\vec{x})$ is a unitary vector describing the Doppler direction. $\omega_D(\vec{x})$ is the corresponding pixelwise weight function (section 8.3.1.4 “*Robust regularization using reweighted least squares*”).

The relative contribution of the optical flow and TDI constraints was adjusted through the parameter p :

$$J_{Data}(\vec{v}(\vec{x})) = (1 - p)J_{of}(\vec{v}(\vec{x})) + pJ_D(\vec{v}(\vec{x})). \quad (8.6)$$

8.3.1.3 Regularization:

A solution that minimizes the functional defined in (8.6) can be found. Indeed, for each sample location \vec{x} , we have two equations (*i.e.* the optical flow and Doppler constraints) for two unknowns (*i.e.* $v_x(\vec{x})$ and $v_z(\vec{x})$). However, the problem is usually ill-conditioned since the vectors $\vec{d}_D(\vec{x})$ and $\vec{d}_{of}(\vec{x})$ may be nearly equal for some \vec{x} : another constraint is required to make the problem well-conditioned. A vector regularization term was thus added to (8.6). We used a second order regularizer similar to that proposed by Corpetti et al. (Corpetti *et al.*, 2002) and based on the divergence and curl of the velocity field:

$$\begin{aligned} \operatorname{div}(\vec{v}(\vec{x})) &= \partial_x v_x + \partial_z v_z, \\ \operatorname{curl}(\vec{v}(\vec{x})) &= -\partial_z v_x + \partial_x v_z \end{aligned} \quad (8.7)$$

The regularization functional $J_{Reg}(\vec{v}(\vec{x}))$ was defined as:

$$J_{Reg}(\vec{v}(\vec{x})) = \alpha \left(\int \|\nabla(\operatorname{div}(\vec{v}(\vec{x})))\|^2 d\vec{x} + \int \|\nabla(\operatorname{curl}(\vec{v}(\vec{x})))\|^2 d\vec{x} \right). \quad (8.8)$$

where α is the regularization parameter. Arigovindan *et al.* (Arigovindan *et al.*, 2007) used the first order regularization (*i.e.*, $\int (\operatorname{div}(\vec{v}(\vec{x})))^2 d\vec{x}$ and $\int (\operatorname{curl}(\vec{v}(\vec{x})))^2 d\vec{x}$) to constraint the problem. This was not considered in this study since it tended to oversmooth the tissue velocities. This second order regularization only enforces smoothness of the local compressions (*i.e.*, $\operatorname{div}(\vec{v}(\vec{x}))$) and rotations (*i.e.*, $\operatorname{curl}(\vec{v}(\vec{x}))$). This second order regularization function is known to be well suited for the evaluation of complex vector flows (Corpetti *et al.*, 2002).

The global functional to be minimized can be finally written as:

$$J(\vec{v}(\vec{x})) = (1-p)J_{of}(\vec{v}(\vec{x})) + pJ_D(\vec{v}(\vec{x})) + J_{Reg}(\vec{v}(\vec{x})). \quad (8.9)$$

8.3.1.4 Robust regularization using reweighted least squares.

We implemented an iterative reweighting least-squares method to reject local outliers that might occur due to out-of-plane motion, clutter or thermal acquisition noise, as described in (Fleet & Weiss, 2006) and (Holland & Welsch, 1977). The optical-flow and Doppler weights ($\omega_{of}(\vec{x})$ and $\omega_D(\vec{x})$) were initialized using the expression

$$\omega_{init}(\vec{x}) = \frac{2V_N - \sigma_D(\vec{x})}{2V_N + \sigma_D(\vec{x})} \quad (8.10)$$

where V_N is the Nyquist Doppler velocity and $\sigma_D(\vec{x})$ the tissue Doppler standard deviation computed using (8.2). Since $\sigma_D(\vec{x}) \in [0 \ 2VN]$, $\omega_{init}(\vec{x}) \in [0 \ 1]$. These initial weights provided lower contribution to samples with large tissue Doppler variance. As the quality of the compound B-mode images is highly dependent on the sensitivity of the phase shift estimation in the motion compensation process (Porée *et al.*, 2016), equation (8.10) was used as an initial weight for both the Doppler and optical flow terms of the cost function (8.6).

They were then iteratively updated using the residuals computed at the i^{th} step: $r_{of}^i(\vec{x}) = \vec{d}_{of}(\vec{x}) \cdot \vec{v}^i(\vec{x}) - V_{of}(\vec{x})$ and $r_D^i(\vec{x}) = \vec{d}_D(\vec{x}) \cdot \vec{v}^i(\vec{x}) - V_D(\vec{x})$, using a bisquare function $\rho(\cdot)$ assigning small weights to data points with large residuals:

$$\begin{aligned} \omega_{of}^{i+1}(\vec{x}) &= \omega_{init}(\vec{x}) \cdot \rho(r_{of}^i(\vec{x})) \\ \omega_D^{i+1}(\vec{x}) &= \omega_{init}(\vec{x}) \cdot \rho(r_D^i(\vec{x})) \end{aligned} \quad (8.11)$$

8.3.2 Discrete Cosine representation of the functional

As mentioned earlier, the functional was expressed in a discrete cosine basis to make the problem parameterized and help constrain the estimation problem. The linear system can thus be expressed in terms of DCT and DCT coefficients, as now explained. Let $\mathbf{c} = [\mathbf{c}_x^T, \mathbf{c}_z^T]^T$ (with $\mathbf{c}_x = [\dots, C_{k,l}^x, \dots]^T$, $\mathbf{c}_z = [\dots, C_{k,l}^z, \dots]^T$, see Eq. 8.3) be the column vector, of length $M_t \times N_t$, that contains the DCT coefficients of the velocity field. The task here is to

express the cost function in terms of \mathbf{c} . Let $\mathbf{v}_x = [\dots, v_x(\vec{x}_i), \dots]^T$ and $\mathbf{v}_z = [\dots, v_z(\vec{x}_i), \dots]^T$ represent the column velocity vectors of length $M \times N$. The vectors \mathbf{v}_x and \mathbf{v}_z can be written as:

$$\begin{aligned}\mathbf{v}_x &= \mathbf{B}_s \mathbf{c}_x \\ \mathbf{v}_z &= \mathbf{B}_s \mathbf{c}_z\end{aligned}\tag{8.12}$$

Where \mathbf{B}_s is a $(MN \times M_t N_t)$ discrete cosine transform matrix defined as

$$\{\mathbf{B}_s\}_{i, M_t n + m} = \cos \frac{\pi n}{N} \left(x_i + \frac{1}{2} \right) \cos \frac{\pi m}{M} \left(z_i + \frac{1}{2} \right)\tag{8.13}$$

Using this representation the vector \mathbf{v} writes:

$$\mathbf{v} = \mathbf{B} \mathbf{c}\tag{8.14}$$

with $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} \mathbf{B}_s & 0 \\ 0 & \mathbf{B}_s \end{bmatrix}$.

Let $\mathbf{D}_{D,x}$, $\mathbf{D}_{D,z}$, $\mathbf{D}_{of,x}$ and $\mathbf{D}_{of,z}$ be the diagonal matrices defined by

$$\{\mathbf{D}_D^x\}_{ii} = \vec{d}_D^x(x_i, z_i)$$

$$\{\mathbf{D}_D^z\}_{ii} = \vec{d}_D^z(x_i, z_i)$$

$$\{\mathbf{D}_{of}^x\}_{ii} = \vec{d}_{of}^x(x_i, z_i)$$

$$\{\mathbf{D}_{of}^z\}_{ii} = \vec{d}_{of}^z(x_i, z_i)$$

where $\vec{d}_D^x(\vec{x})$ and $\vec{d}_D^z(\vec{x})$ are the component of the Doppler axis $\vec{d}_D(\vec{x})$ and $\vec{d}_{of}^x(\vec{x})$, $\vec{d}_{of}^z(\vec{x})$ the component of the image gradient vector $\vec{d}_{of}(\vec{x})$ (see section 8.3.1.1 and 8.3.1.2). We also define $\{\mathbf{W}_{of}\}_{ii} = \omega_{of}(x_i, z_i)$ and $\{\mathbf{W}_D\}_{ii} = \omega_D(x_i, z_i)$ the diagonal weighting matrices.

Further, let $\mathbf{v}_{of} = [\dots, V_{of}(x_i, z_i), \dots]^T$, $\mathbf{v}_D = [\dots, V_D(x_i, z_i), \dots]^T$, $\mathbf{D}_{of} = [\mathbf{D}_{of,x} \quad \mathbf{D}_{of,z}]$ and $\mathbf{D}_D = [\mathbf{D}_{D,x} \quad \mathbf{D}_{D,z}]$.

Putting all these elements together, (8.6) takes the following matrix form:

$$J_{Data}(\mathbf{v}) = (1 - p)\mathbf{W}_{of}\|\mathbf{D}_{of}\mathbf{v} - \mathbf{v}_{of}\|^2 + p\mathbf{W}_D\|\mathbf{D}_D\mathbf{v} - \mathbf{v}_D\|^2 \quad (8.15)$$

Substituting (8.14) in (8.15) and expanding the expression we obtain the following functional in term of \mathbf{c} :

$$J_{Data}(\mathbf{v}) = (1 - p)(\mathbf{c}^T\mathbf{A}_{of}\mathbf{c} + 2\mathbf{c}^T\mathbf{b}_{of} + \mathbf{v}_{of}^T\mathbf{v}_{of}) + p(\mathbf{c}^T\mathbf{A}_D\mathbf{c} + 2\mathbf{c}^T\mathbf{b}_D + \mathbf{v}_D^T\mathbf{v}_D) \quad (8.16)$$

where:

$$\begin{aligned} \mathbf{A}_{of} &= \mathbf{B}^T\mathbf{D}_{of}^T\mathbf{W}_{of}\mathbf{D}_{of}\mathbf{B} \\ \mathbf{b}_{of} &= \mathbf{B}^T\mathbf{D}_{of}^T\mathbf{W}_{of}\mathbf{v}_{of} \\ \mathbf{A}_D &= \mathbf{B}^T\mathbf{D}_D^T\mathbf{W}_D\mathbf{D}_D\mathbf{B} \\ \mathbf{b}_D &= \mathbf{B}^T\mathbf{D}_D^T\mathbf{W}_D\mathbf{v}_D. \end{aligned}$$

The least square reconstruction (*i.e.*, the minimizer of (8.12)) is given by the solution of the following equation:

$$\mathbf{c}_{LS} = \mathbf{A}_{LS}^{-1}\mathbf{b}_{LS}$$

where $\mathbf{A}_{LS} = (1 - p)\mathbf{A}_{of} + p\mathbf{A}_D$ and $\mathbf{b}_{LS} = (1 - p)\mathbf{b}_{of} + p\mathbf{b}_D$. Without the regularization term however, the system is usually ill-conditioned and cannot be solved.

We now express the regularization term (8.8) in term of \mathbf{c} . Substituting (8.3) in (8.8), we show, in supplementary materials, that it takes the following matrix form:

$$J_{Reg}(\mathbf{c}) = \alpha(\mathbf{c}^T\mathbf{R}_{\nabla\text{div}}\mathbf{c} + \mathbf{c}^T\mathbf{R}_{\nabla\text{curl}}\mathbf{c}) \quad (8.17)$$

With $\mathbf{R}_{\nabla\text{div}}$ and $\mathbf{R}_{\nabla\text{curl}}$ the regularization matrices defined by:

$$\mathbf{R}_{\nabla\text{div}} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_{2,0,2,0} + \mathbf{R}_{1,1,1,1} & \mathbf{R}_{2,0,1,1} + \mathbf{R}_{1,1,0,2} \\ \mathbf{R}_{1,1,2,0} + \mathbf{R}_{0,2,1,1} & \mathbf{R}_{1,1,1,1} + \mathbf{R}_{0,2,0,2} \end{bmatrix} \quad (8.18)$$

$$\mathbf{R}_{\nabla\text{curl}} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_{0,2,0,2} + \mathbf{R}_{1,1,1,1} & -\mathbf{R}_{1,1,2,0} - \mathbf{R}_{0,2,1,1} \\ -\mathbf{R}_{2,0,1,1} - \mathbf{R}_{1,1,0,2} & \mathbf{R}_{1,1,1,1} + \mathbf{R}_{2,0,2,0} \end{bmatrix} \quad (8.19)$$

Here $\mathbf{R}_{p_1,q_1,p_2,q_2}$ is a square matrix whose elements can be computed using the following expression (see supplementary materials for details):

$$\begin{aligned} \{\mathbf{R}_{p_1, q_1, p_2, q_2}\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \int \partial_x^{p_1} \partial_z^{q_1} \mathcal{B}(l, k, x, z) \partial_x^{p_2} \partial_z^{q_2} \mathcal{B}(n, m, x, z) d\vec{x} \\ &= \mathbf{B}_s^{p_1, q_1 T} \mathbf{B}_s^{p_2, q_2} \end{aligned} \quad (8.20)$$

where $\mathbf{B}_s^{p, q} = \partial_x^p \partial_z^q \mathbf{B}_s$.

The overall functional $J_{\text{VRLS}}(\mathbf{v})$ writes:

$$\begin{aligned} J_{\text{VRLS}}(\mathbf{v}) &= (\mathbf{c}^T \mathbf{A}_{\text{LS}} \mathbf{c} + 2\mathbf{c}^T \mathbf{b}_{\text{LS}} + \mathbf{v}_{\text{of}}^T \mathbf{v}_{\text{of}} + \mathbf{v}_{\text{D}}^T \mathbf{v}_{\text{D}}) \\ &\quad + \alpha(\mathbf{c}^T \mathbf{R}_{\nabla \text{div}} \mathbf{c} + \mathbf{c}^T \mathbf{R}_{\nabla \text{curl}} \mathbf{c}) \end{aligned} \quad (8.21)$$

Its solution is given by:

$$\mathbf{c}_{\text{VRLS}} = \mathbf{A}_{\text{VRLS}}^{-1} \mathbf{b}_{\text{VRLS}} \quad (8.22)$$

Where $\mathbf{A}_{\text{VRLS}} = \mathbf{A}_{\text{LS}} + \alpha(\mathbf{R}_{\nabla \text{div}} + \mathbf{R}_{\nabla \text{curl}})$ and $\mathbf{b}_{\text{VRLS}} = \mathbf{b}_{\text{LS}}$.

In supplementary materials (see section 8.8.1) we demonstrate that every matrices in (8.21) (*i.e.*, \mathbf{A}_{of} , \mathbf{A}_{D} , $\mathbf{R}_{\nabla \text{div}}$, $\mathbf{R}_{\nabla \text{curl}}$) can be computed using type-II discrete cosine and type-II discrete sine transforms (*i.e.*, DCT and DST). Those matrices are of size $2 \times N_t \times M_t$.

8.3.3 Algorithm Implementation

The proposed algorithm was implemented in Matlab 7.10 (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) on a 5-core CPU at 3.3 GHz. It consisted of 6 steps:

Step 1: Compute the spatial and temporal derivatives of the image, as well as the initial weighting function $\omega_{of}(\vec{x})$ and $\omega_D(\vec{x})$ (see eq. 8.11).

Step 2: Build the vectors and matrices in (8.21) using eq. (8.16 – 8.20) (see also section 8.8.1 in the supplementary materials for details).

Step 3: Solve the least-squares system using (8.22) and use (8.14) to obtain the velocity field.

Step 4: Update the weighting functions $\omega_D(\vec{x})$ and $\omega_{of}(\vec{x})$ according to the residuals (see section 8.3.1.4.)

Step 5: Repeat steps 2 to 4 to get the robust least squares solution. In practice, three iterations are sufficient to reach convergence.

The proposed algorithm is defined on a regular Cartesian grid. Polar input data (*i.e.*, I , V_D and σ_D) were thus post-scanned half-wavelength Cartesian grid ($\Delta x \times \Delta z = 0.3 \times 0.3 \text{ mm}$ for a grid size of $\approx 400 \times 600 \text{ pixels}$) using linear interpolations.

In this study, to evaluate the contribution of the Doppler term in the regularization, we defined two forms of the VRLS functional. The first one, referred as the DCT OF in the result section, did not consider the Doppler term (*i.e.*, $p = 0$) in the regularization. The second form, referred as the DCT TDIOF in the result section considered equal balance between the optical flow and Doppler term (*i.e.*, $p = 0.5$) Note that $p = 1$ leads to an ill-posed problem since Doppler velocities are only available along the radial axis.

8.3.4 Computational Complexity

The proposed algorithm consists of two main tasks: 1) constructing the linear system of equations (8.21) and 2) solving it (8.22). The first part is much less demanding than the second. As described in supplementary materials (section 8.8.1), the matrices can be constructed using DCT and DST which have the complexity of $O(NM \log NM)$. The complexity of the second part (*i.e.*, the solving) is proportional to the number of elements in the matrices and thus to $(2N_t M_t)^2$.

As the velocity field is expected to be spatially smooth, a limited number of DCT coefficients were sufficient to represent the whole field. In practice, the thickness of the myocardium walls is $\sim 1 \text{ cm}$. The minimum cosine wavelength to represent the field was thus set to 0.5 cm as we did not expect the velocity field to have higher spatial frequency variations. In that case, the number of DCT coefficients (*i.e.*, M_t, N_t) to represent the fields was: $M_t = 0.5 \times M / \Delta z = 24$ and $N_t = 0.5 \times N / \Delta x = 36$. The number of unknown was on the order thousands ($2 \times N_t \times M_t = 2 \times 24 \times 36 = 1728$ vs. $2 \times N \times M = 2 \times 400 \times 600 = 480000$ for a full representation). This truncation drastically reduces the computational complexity as compared to a full DCT representation.

8.3.5 Tuning the regularization parameters

One of the major issues when using a regularized approach is the setting of the regularization parameter α . Iterative optimization methods are usually used to estimate the appropriate parameter minimizing a given cost functional (see for example section IV.A in (Arigovindan *et al.*, 2007)).

In this section, using a Fourier description of the velocity field, we give insights on the tuning of the regularization parameters. In section 8.8.2 of the supplementary materials, we demonstrate that the components of the regularization functional (8.8) can be rewritten using the Fourier representation of the velocity field $\vec{V}(\vec{k}) = \{V_x(k_x, k_z), V_z(k_x, k_z)\}$.

$$\int \|\nabla \text{div} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x} = \sum_{\vec{k}} (k_x^2 + k_z^2) (k_x V_x(\vec{k}) + k_z V_z(\vec{k}))^2 \quad (8.23)$$

$$\int \|\nabla \text{curl} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x} = \sum_{\vec{k}} (k_x^2 + k_z^2) (-k_z V_x(\vec{k}) + k_x V_z(\vec{k}))^2$$

with $\vec{k} = [k_x \quad k_z]$ the spatial frequency of the velocity field.

From (8.23) we see that each term of the regularization functional tend to penalizes high spatial frequency components. In this study, for sake of simplicity, equal balance was given to the curl and div terms. In that case, the VRLS cost functional becomes:

$$J_{VRLS}(\mathbf{v}) = J_{Data}(\mathbf{v}) + \alpha \sum_{\vec{k}} \|\vec{k}\|^4 \|\vec{V}(\vec{k})\|^2 \quad (8.24)$$

It thus penalizes the weighted norm of the residual errors (*i.e.*, $J_{of}(\mathbf{v})$ and $J_D(\mathbf{v})$) as well as the high-frequency components of the field $V(\vec{k})$.

We now define $\alpha = (1/k_{cutoff})^4$. The cost functional (8.24) becomes:

$$J_{VRLS}(\mathbf{v}) = J_{Data}(\mathbf{v}) + \sum_{\vec{k}} \left\| \frac{\vec{k}}{k_{cutoff}} \right\|^4 \|\vec{V}(\vec{k})\|^2 \quad (8.25)$$

Thus, for $|\vec{k}| \ll k_{cutoff}$, the second term is negligible before the Data term which is equivalent to the conventional least square reconstruction (see eq. 8.16). For $|\vec{k}| \gg k_{cutoff}$ the second term becomes the leading term of the functional enforcing $V(\vec{k}) = 0$. For $|\vec{k}| = k_{cutoff}$, this leads to $V(\vec{k}) \propto \sigma_v$ where σ_v is the expected residual noise. It thus enforces this frequency to be at the noise level.

This is equivalent to a spatial low pass filter whose cutoff frequency is equal to k_{cutoff} . In this study, we set $k_{cutoff} = 1/1.5 \text{ cm}^{-1}$ to smooth the overall velocity field. We thus intend to enforce the velocity field to be constant over small region of interest of $\sim 1.5 \times 1.5 \text{ cm}$. Using local methods such as block matching, the equivalent would be a $\sim 1.5 \times 1.5 \text{ cm}$ measurement window.

8.4 In vitro & In vivo experiments

The ultrasound measurements were performed with a Verasonics research scanner (V-1-128, Verasonics Inc., Redmond, WA) and a 2.5 MHz phased-array transducer (ATL P4-2, 64 elements). The raw complex envelopes (IQ data) were sampled at 5 MHz. No apodization was introduced in transmission or reception. The IQ signals were beamformed (synthetically focused) using a delay-and-sum and the full receive aperture. A number of 256 radial scan-lines were reconstructed on a 90° -sector at a radial sampling of half the wavelength, both *in vitro* and *in vivo* (*i.e.*, $\Delta\theta = 0.35^\circ$ and $\Delta r \approx 300 \mu\text{m}$). Motion compensation was integrated in the coherent compounding process over $M = 36$ successive transmits, with a time overlap of 75 %, providing high-resolution B-mode, TDI and Doppler standard deviation (see section 8.2) at a frame rate of 500 FPS ($PRF / 36 \times 4 = 4500 / 9 = 500$). The compounded data were post-scanned using linear interpolations onto a regular Cartesian grid with half-wavelength resolution for further processing ($\Delta x = \Delta z = 0,3 \text{ mm}$).

8.4.1 In-vitro experiments.

We tested our VVI method on a 10 cm diameter-spinning disk. This disk was mounted on a step motor assembly allowing control of its rotational speed. The weight composition of

the tissue-mimicking disk was agar 3%, Sigmacell cellulose powder 3%, glycerol 8% and water. The phantom rotated at angular velocities ranging from 1 to 8 radians per second, which gave a maximum outer speed of ~ 40 cm/s. To evaluate the performance of the proposed method we compared the estimated velocities to the ground truth velocity of the disk using the Normalized Root-Mean-Square Error (NRMSE). We also analyzed the effect of additive noise on velocity vector estimates: different levels of thermal white Gaussian noise were added to the raw IQ data (*i.e.*, before beamforming) issued from the disk rotating at 4 rad/s. We compared the performance of the proposed algorithm, with or without considering the contribution of tissue Doppler imaging (*i.e.*, $p = 0.5$ and $p = 0$ respectively), to conventional Block-Matching method (BM) using 2D cross-correlation.

8.4.2 In Vivo Experiments

In vivo cardiac cine-loops were obtained in 6 healthy volunteers. Standard apical 4-, 3- and 2-chamber views were acquired. Parasternal long-axis and medial short-axis views were also acquired. The transmit sequence were similar to those used *in vitro*. VVI sequences were obtain using the proposed method considering equal contribution to the Optical flow and Doppler terms, (*i.e.*, $p = 0.5$). The regularization parameters were set as described in section 8.3.5. The Apical 3-chamber (A3C) and Parasternal long-axis (PSLA) views were used for cross-validation. These two views provide the same cross-sectional plane of the myocardium, related by a rigid transformation (translation + rotation). It was thus possible to compare the velocity after registration. This was done for the mitral annulus velocities (septal and lateral) (see Figure 8). The septal and lateral 2D velocities were extracted from VVI sequences in apical 3-chamber view and parasternal long axis view. TDI velocities, provided by the motion compensation algorithm, were also extracted from the apical 3-chamber view. VVI velocities were projected on the apical 3-chamber view Doppler axis allowing the comparison with TDI measurements.

The magnitudes of the mitral annulus VVI velocities (*i.e.*, septal and lateral), acquired in apical 3-chamber and parasternal long axis view were compared to one another over one cardiac cycle. Dynamic time warping was first applied to account for the possible variations of the cardiac cycle over successive acquisitions (3 per view and per subject). A total of 15

measures per view (i.e., A3C vs PSLA) were available for comparison (3 acquisitions \times 5 subjects). Correlation and agreement were analyzed by linear regression and Bland-Altman plot. The Apical 3-chamber view was considered as the reference for this evaluation because mitral annulus velocities are mostly oriented along the Doppler axis. In the parasternal long axis view, the annular velocities are mostly oriented in the transverse direction and are expected to display larger errors. The protocol was approved by the human ethical review committee of the CRCHUM.

8.5 Results

8.5.1 In vitro experiments

Figure 8-2 shows the performance of the proposed velocity vector imaging approach, with or without considering the tissue Doppler imaging (i.e., DCT OF and DCT TDIOF), on a spinning disk, as a function of the rotation speed (from 0 to 8 rad/s).

The proposed method, with or without considering TDI in the regularization outperformed BM both in terms of axial and lateral velocity errors. However, without the TDI components the proposed method seems to lose precision in the axial velocity estimation, especially when considering the low velocity of the disk. Overall, the proposed method (DCT TDIOF) provided the most precise and accurate velocity vector estimates with an average NRMSE of 3.83 ± 1.58 % on the axial velocity (vs 8.40 ± 1.64 % for the Block Matching) and 13.6 ± 2.25 % on the lateral velocity (vs 20.6 ± 3.19 %).

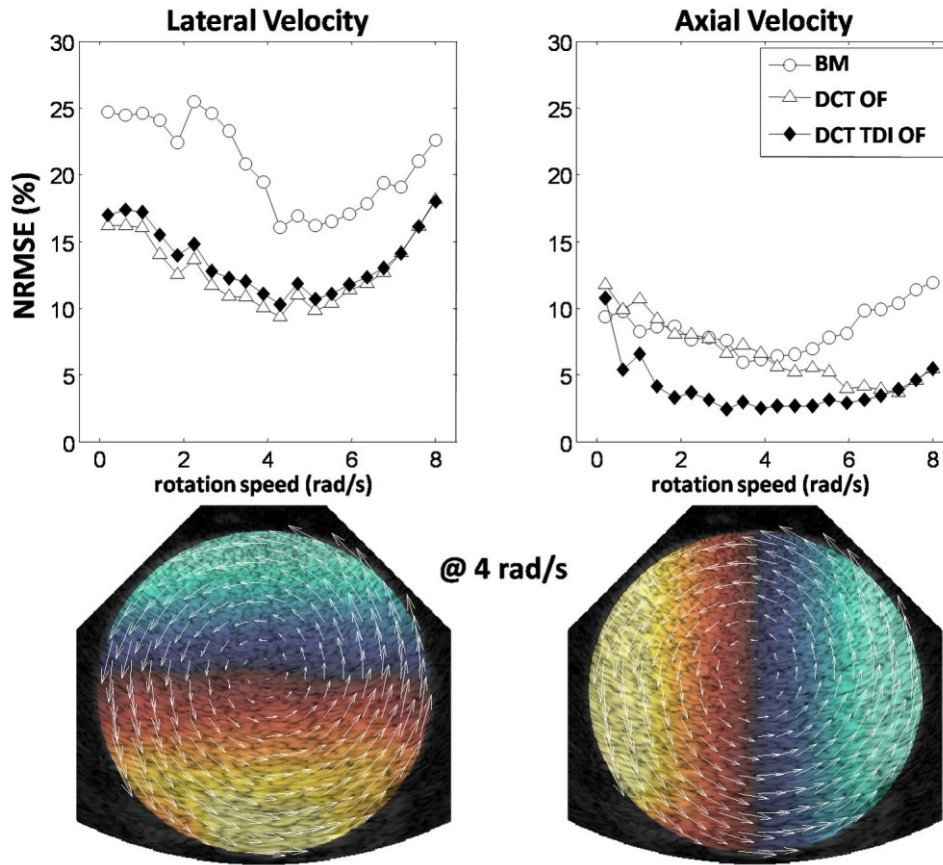


Figure 8-2 – Effect of speed on velocity vector estimates. Axial and lateral velocity NRMSE vs. rotation speed (In-vitro experiments in a spinning disk). Block-Matching (circles) was compared with the proposed VVI method with (black diamonds) and without (triangles) considering Tissue Doppler in the regularization function. The second row present the lateral (bottom left) and axial (bottom right) velocity field estimated with the proposed method for an angular velocity of 4 rad/s.

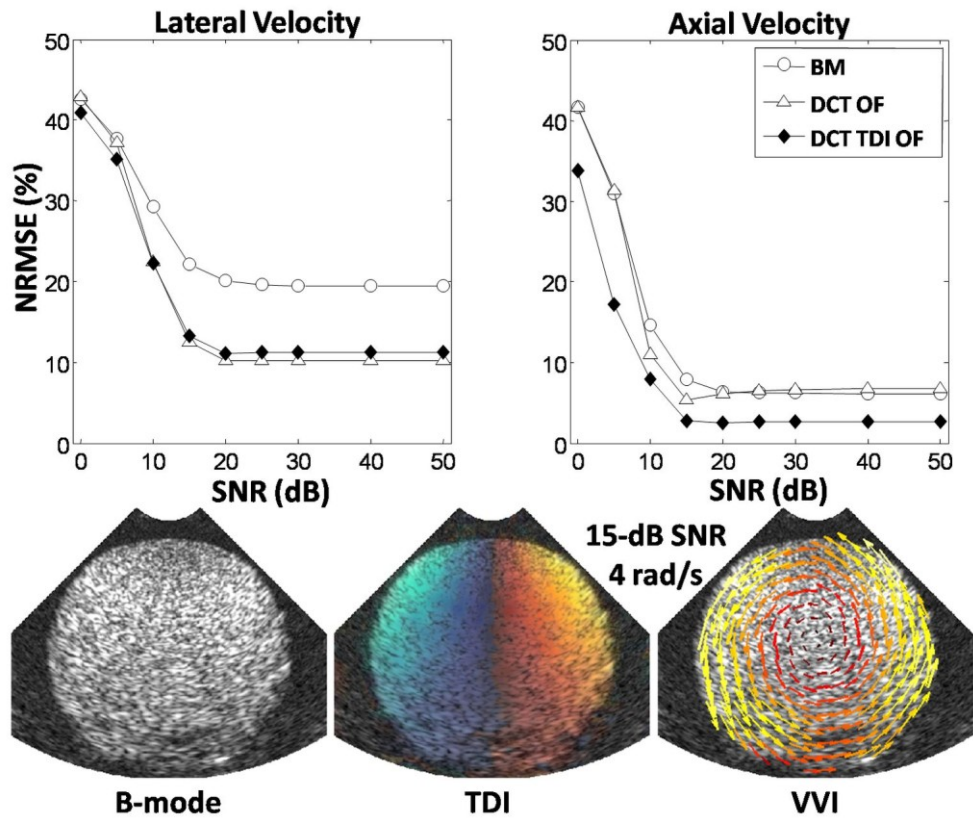


Figure 8-3 - Effect of noise on velocity vector estimates. Lateral (top-left panel) and axial (top-right panel) NRMSE vs. noise: same data as in Figure 8-2. White Gaussian noise was added to the raw IQ in vitro data before beamforming and compounding (data at 4 rad/s). The 2nd row illustrates the effect of noise on MoCo-B-mode image (left-panel), tissue Doppler (middle-panel) and vector velocity (right-panel) on low-SNR data (15 dB).

The effect of additive thermal noise on VVI estimation became insignificant beyond a SNR of 15-20 dB (see Figure 8-3). Above 15 dB, the prior motion compensation approach becomes less efficient (see Figure 9 in (Porée *et al.*, 2016)) altering both B-mode and tissue Doppler quality and thus velocity vector estimates. Again the proposed DCT TDIOF approach provides the most robust and accurate method especially for high levels of noise.

8.5.2 In Vivo Cross Validation

When compared to one another (see Figure 8), the velocity vector fields in apical 3-chamber view and parasternal long axis view were highly consistent. This is particularly true during atrial contraction (a' wave) and during peak systole (s' wave), when the left ventricle contract itself to eject blood through the aortic valve.

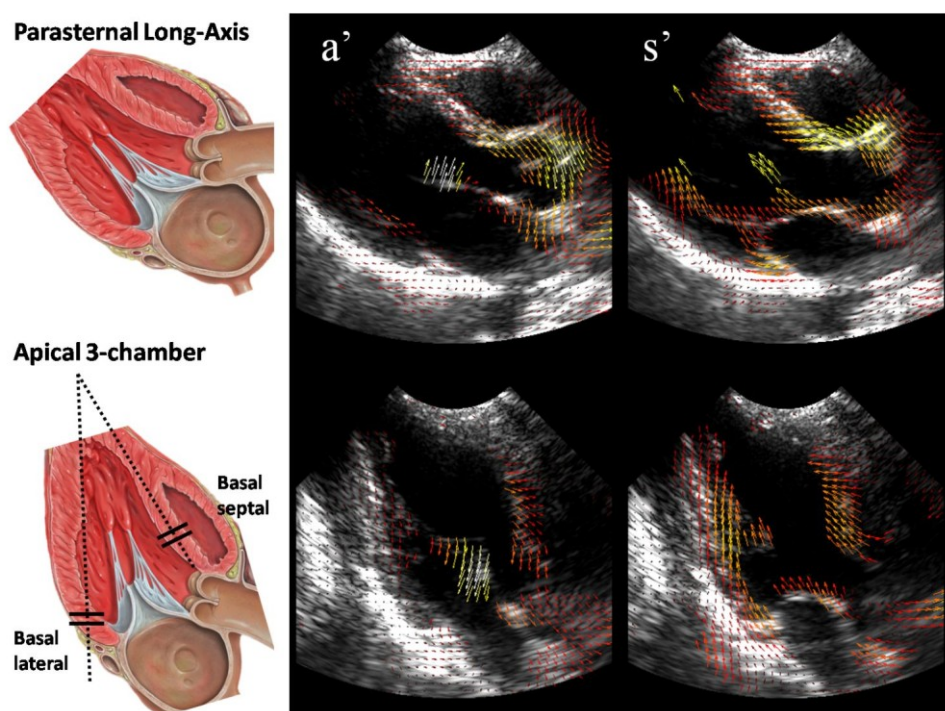


Figure 8-4 - High-frame rate velocity vector imaging cross-validation. The sequence described in this study was tested in the left ventricle parasternal long-axis view (top-row) and apical 3-chamber view (bottom row) of a healthy volunteer. Coherent compounding with motion compensation was applied before velocity vector imaging. Mitral annulus tissue Doppler velocities (basal lateral and septal) were extracted from the apical 3-chamber view and compared with estimated 2D velocities, from both apical 3-chamber and parasternal long axis views (see Figure 8-4). Middle and left panel display VVI overlay on B-mode images at peak a'-wave (atrial contraction) and s'-wave respectively (peak systole).

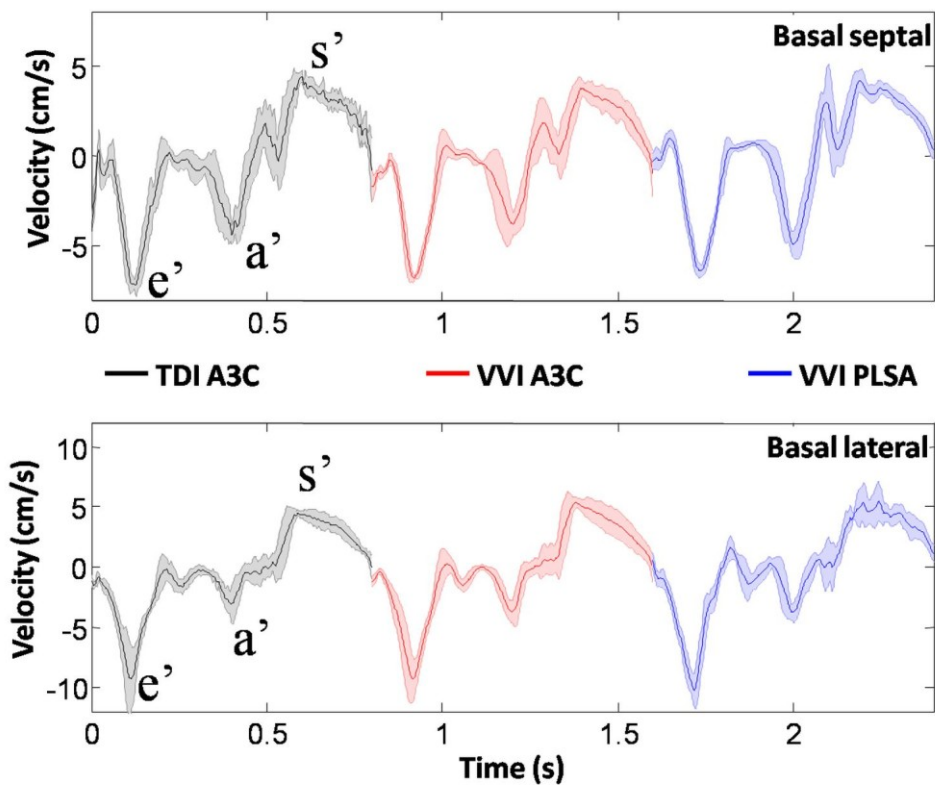


Figure 8-4 – Mitral annulus velocities. The basal septal and lateral velocities of a healthy volunteer were measured using Tissue Doppler imaging (black curve) and proposed VVI method in the apical 3-chamber view and parasternal long axis view. The red curves represent the estimated velocities in the apical 3-chamber view (after a projection on the apical Doppler axis). The blue curves represent the average velocities estimated in the parasternal long-axis view (following the appropriate projection on the equivalent apical Doppler axis). S'-wave: peak systole; e'-wave: left ventricular relaxation; a'-wave: left atrial contraction. Thick lines represent average velocities (over 3 successive acquisitions) while the range of display represents one standard deviation.

Figure 8-4 presents the mitral annulus velocities (septal and lateral) estimated in both apical 3-chamber view (red curve) and parasternal long axis view (blue curve) and projected on the apical 3-chamber view Doppler axis (see Figure 8) for one healthy subject. The projected VVI velocities were comparable to those returned by tissue Doppler imaging (black curve) and with one another. A high correlation ($r^2 = 0.78$, Figure 8-5 top left) and a good

agreement were observed between the two views (i.e., apical 3-chamber view vs. parasternal long axis view), with no proportional bias for the septal section (average bias = -0.02 cm/s, Figure 8-5 top right). A smaller correlation was observed for the lateral section ($r^2 = 0.64$, Figure 8-5 bottom left) with little proportional bias (average bias = -0.33 cm/s, Figure 8-5 bottom right).

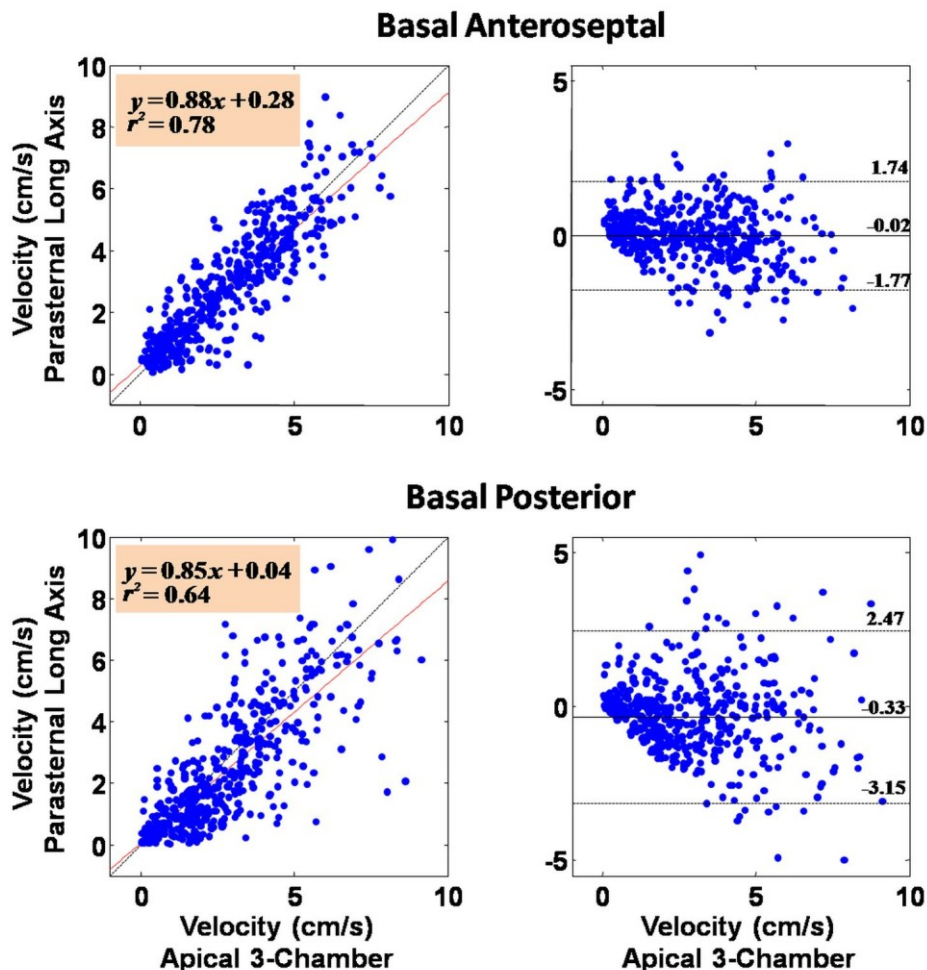


Figure 8-5 – Mitral annulus velocities: Parasternal Long-Axis vs. Apical 3-chamber view. The basal septal and lateral velocities of 5 healthy volunteers, over one cardiac cycle, were measured using the proposed VVI method in both parasternal long-axis and apical 3-chamber view. See Figure 8-4 for one example. Left panels: The solid red line is the regression line. Right panels: The dashed lines delineate the ± 2 standard deviation interval.

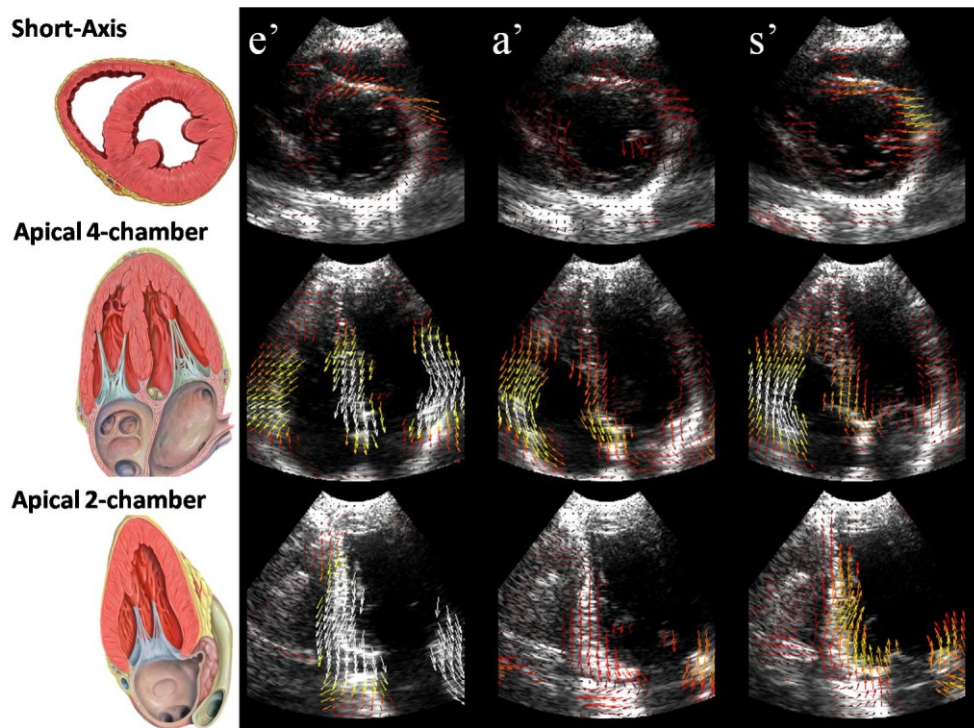


Figure 8-6 – High-frame rate vector velocity images. Medial short-axis view (top-row), apical 4-chamber view (middle row) and apical 2-chamber view (bottom-row) overlaid on high-frame-rate B-mode echocardiography. e'-wave: left ventricular relaxation, a'-wave: atrial contraction and s'-wave: peak systole (from left to right).

Figure 8-6 shows the velocity vector images, estimated with the proposed method and overlaid on the high-frame-rate B-mode images, for the medial short axis, apical 2-chamber and apical 4-chamber views of a volunteer during e', a' and s'-waves. During the left ventricular relaxation (e'-wave), while blood is passively filling the myocardium, we can clearly see the septum and lateral walls moving downwards (i.e., away from the apex) in apical 4-chamber view, and an outward distortion in the medial short axis view. During the systole (s'-wave), we can see an inward distortion of the myocardium in the medial short axis view while the septum and lateral walls move toward the apex in the apical 4-chamber and 2-chamber views.

8.6 Discussion

In this paper, we presented an original global framework for high-frame-rate vector velocity imaging. We used tilted circular diverging beams with motion compensation, as proposed in our previous study (Porée *et al.*, 2016), to produce wide-sector (*i.e.*, 90°), high resolution B-mode and tissue Doppler images at 500 FPS (*i.e.*, ten times the clinical frame rate). To overcome the inability of Tissue Doppler imaging to provide 2D velocity estimates, we proposed to combine high-frame-rate Tissue Doppler and B-mode optical flow with vector regularization. To reduce the computational complexity of the proposed method, we use a truncated type-II discrete cosine representation of the velocity vector field. The order of truncation was set according to the expected spatial sampling of the velocity field.

In our previous study (Porée *et al.*, 2016), we demonstrate the ability of compound diverging waves to provide both high-resolution B-mode and tissue Doppler. In this study, the combination of Optical flow and tissue Doppler for velocity vector imaging was evaluated. The effectiveness of the proposed method was demonstrated *in vitro*, on a spinning disk, over a wide range of tissue velocities (up to 40 cm/s) (see Figure 8-2) and additive noise (see Figure 8-2). The Doppler term had a strong impact on the axial velocity estimation, especially for low disk velocities (see Figure 8-2) and high level of noise (see Figure 8-3). This may be attributed to the low radial resolution (*i.e.*, along the Doppler axis) of the B-mode envelop. Indeed, the Doppler velocities are estimated using the phase of the IQ signal which is known to be much more sensitive than the envelop.

Despite the limited cross-range resolution of TTE, associated with the limited footprint of phased array transducers, the proposed method provided accurate lateral velocity estimates. The Doppler term however, did not impact lateral velocity accuracy. The performance of the proposed method was also demonstrated *in vivo* thanks to the cross-validation strategy (see Figure 8, Figure 8-4 and Figure 8-5). In parasternal long axis view, the estimated basal velocities (*i.e.*, septal and lateral), mostly oriented in the lateral direction, were very consistent with the equivalent in apical 3-chamber view (see Figure 8-4 and Figure 8-5). This confirmed the ability of the proposed approach to provide accurate multi-dimensional (2D here) velocities.

8.6.1 DCT vs. conventional representation.

Our reconstruction method was formulated in the continuous domain using Discrete Cosine representation. The DCT parameterization makes the approach computationally attractive since only a few coefficients are needed to represent the full velocity field (see section 8.3.4) and since the linear system can be built using DCT and DST transform of the input data (see supplementary materials). The proposed framework is generic and can easily be adapted by introducing, new data terms or regularization constraints in the functional.

The tuning of the regularization parameters was also made more intuitive. Using global smoothing methods such as the Horn-Schunck optical flow (Horn & Schunck, 1981), a regularisation parameter must be set to weight the contribution of the data term (*i.e.*, the optical flow constraint equation) and the first order regularization term (*i.e.*, the spatial derivatives of the velocity field). The setting of such parameter can be difficult as it depends on the spatial roughness of the velocity field. In this study, we used a second-order regularization (see eq 8.8) as proposed by Corpetti et al. (Corpetti *et al.*, 2002). Using the spectral representation of the velocity field, the regularization term was written as a spatial low-pass filter. The regularization parameter could thus be expressed as a cutoff frequency which was set according to the spatial sampling of the velocity field.

The Fourier parameterization could also have been adopted to represent the flow field. DCT representation however, presents some advantages over the DFT. The DCT is known to provide a denser representation than the DFT. Theoretically; fewer coefficients are needed to represent the same field with similar precision. Furthermore, the use of a truncated Fourier basis may have led to incoherent behaviour of the velocity field at the domain boundaries due to the implicit periodicity of the DFT.

8.6.2 Limitations and Potential Improvements

The proposed algorithm was validated *in vitro* and *in vivo*. Although *in vivo* results seemed promising, several limitations deserve to be pointed out:

- The main issue associated with ultrafast echocardiography, especially using tissue Doppler imaging, is clutter noise. Clutter arises from echoic neighbouring structures whose velocity

differs from the actual local velocity. Doppler signal thus displays multiple frequencies, aside from the main shifted one, which may alter velocity estimation and motion compensation (Denarie *et al.*, 2013; Porée *et al.*, 2016). The proposed VVI method may be sensitive to clutter. In this study, to address the problem of clutter noise, we proposed the use of reweighted least squares (see section 8.3.1.4). The initial weights were defined as a function of the estimated Doppler variance and reevaluated iteratively according to optical flow and Doppler residual errors. The performance of such method would however need further evaluation in strong clutter environment.

- The velocity vector field retrieved by the proposed method is an approximation of the actual velocity since it only takes into account the in plane 2D motion. It can still be sensitive to strong out-of-plane motion. High-frame-rate echocardiography using diverging waves has recently been proposed in 3D (Provost *et al.*, 2014). A similar motion compensation sequence could be designed for 3D imaging of the heart. 3D echocardiography would greatly benefit from MoCo as numerous transmissions would be needed to increase image quality (Denarie *et al.*, 2013; Gammelmark & Jensen, 2014; Porée *et al.*, 2016). Our velocity vector-imaging framework could easily be extended to 3D as it only requires a third component to be defined and included in the vector regularization process. This would, however, increase the computational complexity.
- Finally, our regularization process only involves spatial vector regularization. As the velocity vector field is expected to be continuous in time, one could define time-vector regularization, involving for example constraints on the behaviour of the acceleration or strain rate. Such constraint would probably increase the robustness of the proposed method. The main drawback would probably be the computational complexity as one would have to increase the number of coefficients (*i.e.*, in the time dimension) to account for the time behaviour of the velocity field.

8.7 Conclusion

We demonstrated the feasibility of recovering 2D velocity vector field from motion compensated high-frame-rate B-mode echocardiography using a global optical flow method. The proposed minimization framework, in the DCT continuous domain, provides a computationally efficient solution to the Velocity Vector Imaging problem. The benefit of the added Tissue Doppler constraints was also demonstrated. Further developments include the derivation of regional strain for the assessment of myocardial contractility. Such method could also be, in the near future extended to 3D using matrix phased array probes.

8.8 Supplementary content

8.8.1 Discrete cosine representation of the functional

The task here is to find the expression for $J_{Reg}(\mathbf{v})$ in term of DCT coefficients \mathbf{c}_x and \mathbf{c}_z defined in section III.B. Each term of the regularization functional can be described by a combination of the following integral:

$$B(f, g, h, p_1, q_1, p_2, q_2) = \int h(\vec{x}) \left(\partial_x^{p_1} \partial_z^{q_1} f(\vec{x}) \right) \left(\partial_x^{p_2} \partial_z^{q_2} g(\vec{x}) \right) d\vec{x} \quad (8.S1)$$

where h is an arbitrary function of \vec{x} defined on the domain of regularization, f and g are symbolic replacements for v_x and v_z . They are expressed as:

$$\begin{aligned} f(\vec{x}) &= \sum_{k,l}^{M_t, N_t} C_{k,l}^f \mathcal{B}(l, k, x, z) \\ g(\vec{x}) &= \sum_{m,n}^{M_t, N_t} C_{m,n}^g \mathcal{B}(n, m, x, z) \end{aligned} \quad (8.S2)$$

where $\mathcal{B}(n, m, x, z) = \cos \frac{\pi n}{N} \left(x + \frac{1}{2} \right) \cos \frac{\pi m}{M} \left(z + \frac{1}{2} \right)$ is the cosine basis function.

Substituting (8.S2) in (8.S1) we get:

$$\begin{aligned} &B(f, g, h, p_1, q_1, p_2, q_2) \\ &= \int \left(\sum_{k,l}^{M_t, N_t} C_{k,l}^f \partial_x^{p_1} \partial_z^{q_1} \mathcal{B}(l, k, x, z) \right) \left(\sum_{m,n}^{M_t, N_t} C_{m,n}^g \partial_x^{p_2} \partial_z^{q_2} \mathcal{B}(n, m, x, z) \right) h(\vec{x}) d\vec{x} \\ &= \sum_{k,l}^{M_t, N_t} C_{k,l}^f \sum_{m,n}^{M_t, N_t} C_{m,n}^g \int h(\vec{x}) \left(\partial_x^{p_1} \partial_z^{q_1} \mathcal{B}(l, k, x, z) \partial_x^{p_2} \partial_z^{q_2} \mathcal{B}(n, m, x, z) \right) d\vec{x} \end{aligned} \quad (8.S3)$$

Considering the vector representation detailed in section III.B, (8.S3) can be rewritten in the following matrix form:

$$B(f, g, h, p_1, q_1, p_2, q_2) = \mathbf{c}_g^T \mathbf{R}_{p_1, q_1, p_2, q_2}^h \mathbf{c}_f \quad (8.S4)$$

where $\mathbf{R}_{p_1, q_1, p_2, q_2}^h$ is a square matrix of size $M_t N_t$ whose elements can be computed using the following integral:

$$\begin{aligned} \{\mathbf{R}_{p_1, q_1, p_2, q_2}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \int h(\vec{x}) \partial_x^{p_1} \partial_z^{q_1} \mathcal{B}(l, k, x, z) \partial_x^{p_2} \partial_z^{q_2} \mathcal{B}(n, m, x, z) d\vec{x} \\ &= \mathbf{B}_s^{p_1, q_1 T} \mathbf{W}_h \mathbf{B}_s^{p_2, q_2} \end{aligned} \quad (8.S5)$$

with $\mathbf{B}_s^{p, q} = \partial_x^p \partial_z^q \mathbf{B}_s$ and $\{\mathbf{W}_h\}_{ii} = h(x_i, z_i)$.

Substituting \mathcal{B} by its expression and using basic trigonometry, (8.S5) rewrites as a combination of discrete sine and cosine transforms as now described. We take the zeros order case (*i.e.*, $p_1 = q_1 = p_2 = q_2 = 0$) here as an example. $\mathbf{R}_{0,0,0,0}^h$ writes:

$$\begin{aligned} \{\mathbf{R}_{0,0,0,0}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \int h(\vec{x}) \cos \frac{\pi l}{N} \left(x + \frac{1}{2}\right) \cos \frac{\pi k}{M} \left(z + \frac{1}{2}\right) \cos \frac{\pi n}{N} \left(x + \frac{1}{2}\right) \cos \frac{\pi m}{M} \left(z + \frac{1}{2}\right) d\vec{x} \\ &= \int \frac{h(\vec{x})}{4} \cos \frac{\pi}{N} (l+n) \left(x + \frac{1}{2}\right) \cos \frac{\pi}{M} (k+m) \left(z + \frac{1}{2}\right) d\vec{x} \\ &\quad + \int \frac{h(\vec{x})}{4} \cos \frac{\pi}{N} (l+n) \left(x + \frac{1}{2}\right) \cos \frac{\pi}{M} (k-m) \left(z + \frac{1}{2}\right) d\vec{x} \\ &\quad + \int \frac{h(\vec{x})}{4} \cos \frac{\pi}{N} (l-n) \left(x + \frac{1}{2}\right) \cos \frac{\pi}{M} (k+m) \left(z + \frac{1}{2}\right) d\vec{x} \\ &\quad + \int \frac{h(\vec{x})}{4} \cos \frac{\pi}{N} (l-n) \left(x + \frac{1}{2}\right) \cos \frac{\pi}{M} (k-m) \left(z + \frac{1}{2}\right) d\vec{x} \\ &= \frac{1}{4} (C_{l+n, k+m}^h + C_{l+n, k-m}^h + C_{l-n, k+m}^h + C_{l-n, k-m}^h) \end{aligned} \quad (8.S6)$$

with $C_{p,q}^h$, the DCT coefficients of h .

Every combination of (8.S5) are obtain in a similar way. Their expressions for the first and second order derivatives (*i.e.*, $p_1, q_1, p_2, q_2 \in [0, 2]$) are given below in terms of DCT and DST coefficients (*i.e.*, $C_{p,q}^h$ and $S_{p,q}^h$):

First order:

$$\begin{aligned} \{\mathbf{R}_{1,0,1,0}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \frac{\pi l}{N} \frac{\pi n}{N} (-C_{l+n, k+m}^h - C_{l+n, k-m}^h + C_{l-n, k+m}^h + C_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{0,1,0,1}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \frac{\pi k}{M} \frac{\pi m}{M} (-C_{l+n, k+m}^h + C_{l+n, k-m}^h - C_{l-n, k+m}^h + C_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{1,0,0,1}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \frac{\pi l}{N} \frac{\pi m}{M} (S_{l+n, k+m}^h - S_{l+n, k-m}^h + S_{l-n, k+m}^h - S_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{0,1,1,0}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \frac{\pi k}{M} \frac{\pi n}{N} (S_{l+n, k+m}^h + S_{l+n, k-m}^h - S_{l-n, k+m}^h - S_{l-n, k-m}^h) \end{aligned}$$

Second order:

$$\begin{aligned} \{\mathbf{R}_{2,0,2,0}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \left(\frac{\pi l}{N}\right)^2 \left(\frac{\pi n}{N}\right)^2 (C_{l+n, k+m}^h + C_{l+n, k-m}^h + C_{l-n, k+m}^h + C_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{0,2,0,2}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \left(\frac{\pi k}{M}\right)^2 \left(\frac{\pi m}{M}\right)^2 (C_{l+n, k+m}^h + C_{l+n, k-m}^h + C_{l-n, k+m}^h + C_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{1,1,1,1}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \frac{\pi l}{N} \frac{\pi n}{N} \frac{\pi k}{M} \frac{\pi m}{M} (C_{l+n, k+m}^h - C_{l+n, k-m}^h - C_{l-n, k+m}^h + C_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{2,0,1,1}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \left(\frac{\pi l}{N}\right)^2 \frac{\pi n}{N} \frac{\pi m}{M} (-S_{l+n, k+m}^h + S_{l+n, k-m}^h + S_{l-n, k+m}^h - S_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{0,2,1,1}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \frac{\pi l}{N} \left(\frac{\pi k}{M}\right)^2 \frac{\pi m}{M} (-S_{l+n, k+m}^h + S_{l+n, k-m}^h + S_{l-n, k+m}^h - S_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{1,1,0,2}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \frac{\pi l}{N} \frac{\pi n}{N} \left(\frac{\pi m}{M}\right)^2 (-S_{l+n, k+m}^h - S_{l+n, k-m}^h - S_{l-n, k+m}^h - S_{l-n, k-m}^h) \\ \{\mathbf{R}_{1,1,2,0}^h\}_{M_t l+k, M_t n+m} &= \frac{1}{4} \frac{\pi l}{N} \left(\frac{\pi n}{N}\right)^2 \frac{\pi k}{M} (-S_{l+n, k+m}^h - S_{l+n, k-m}^h - S_{l-n, k+m}^h - S_{l-n, k-m}^h) \end{aligned}$$

We now describe the regularization cost functional in terms of \mathbf{c}_x , \mathbf{c}_z and $\mathbf{R}_{p_1, q_1, p_2, q_2}^h$.

We first expand $\int_{\Omega} \|\nabla \operatorname{div} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x}$ using (8.7) and substitute (8.S1) for each resulting term.

We get:

$$\begin{aligned}
\int_{\Omega} \|\nabla \operatorname{div} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x} &= \int_{\Omega} (\partial_{xx} v_x + \partial_{xz} v_z)^2 + (\partial_{xz} v_x + \partial_{zz} v_z)^2 d\vec{x} \\
&= B(v_x, v_x, h, 2,0,2,0) + B(v_x, v_z, h, 2,0,1,1) + B(v_z, v_x, h, 1,1,2,0) \\
&\quad + B(v_z, v_z, h, 1,1,1,1) + B(v_x, v_x, h, 1,1,1,1) + B(v_x, v_z, h, 1,1,0,2) \\
&\quad + B(v_z, v_x, h, 0,2,1,1) + B(v_z, v_z, h, 0,2,0,2)
\end{aligned} \tag{8.S7}$$

Here $h(\vec{x}) = H(\Omega(\vec{x}))$, where $H(\cdot)$ stands for the Heaviside function and Ω for the regularization domain. Using (8.S4) we get the following matrix representation:

$$\begin{aligned}
\int_{\Omega} \|\nabla \operatorname{div} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x} \\
= \mathbf{c}_x^T (\mathbf{R}_{2,0,2,0}^h + \mathbf{R}_{1,1,1,1}^h) \mathbf{c}_x + \mathbf{c}_z^T (\mathbf{R}_{1,1,1,1}^h + \mathbf{R}_{0,2,0,2}^h) \mathbf{c}_z \\
+ \mathbf{c}_z^T (\mathbf{R}_{1,1,2,0}^h + \mathbf{R}_{0,2,1,1}^h) \mathbf{c}_x + \mathbf{c}_x^T (\mathbf{R}_{2,0,1,1}^h + \mathbf{R}_{1,1,0,2}^h) \mathbf{c}_z = \mathbf{c}^T \mathbf{R}_{\nabla \operatorname{div}} \mathbf{c}
\end{aligned} \tag{8.S8}$$

$$\text{with } \mathbf{R}_{\nabla \operatorname{div}} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_{2,0,2,0}^h + \mathbf{R}_{1,1,1,1}^h & \mathbf{R}_{2,0,1,1}^h + \mathbf{R}_{1,1,0,2}^h \\ \mathbf{R}_{1,1,2,0}^h + \mathbf{R}_{0,2,1,1}^h & \mathbf{R}_{1,1,1,1}^h + \mathbf{R}_{0,2,0,2}^h \end{bmatrix}.$$

Using similar developments we get:

$$\int_{\Omega} \|\nabla \operatorname{curl} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x} = \int_{\Omega} (-\partial_{xz} v_x + \partial_{xx} v_z)^2 + (-\partial_{zz} v_x + \partial_{xz} v_z)^2 d\vec{x} = \mathbf{c}^T \mathbf{R}_{\nabla \operatorname{curl}} \mathbf{c} \tag{8.S9}$$

$$\text{with } \mathbf{R}_{\nabla \operatorname{curl}} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_{0,2,0,2}^h + \mathbf{R}_{1,1,1,1}^h & -\mathbf{R}_{1,1,2,0}^h - \mathbf{R}_{0,2,1,1}^h \\ -\mathbf{R}_{2,0,1,1}^h - \mathbf{R}_{1,1,0,2}^h & \mathbf{R}_{1,1,1,1}^h + \mathbf{R}_{2,0,2,0}^h \end{bmatrix}$$

8.8.2 Discrete Fourier representation of the regularization functional

The goal here is to find the expression of the regularization functional (8.8) using the Fourier transform of the velocity fields. This expression gives its frequency response and provides insights on how to tune the regularization parameters.

Let us define $f(\vec{x})$ and $g(\vec{x})$ using their Fourier transform:

$$\begin{aligned}
f(\vec{x}) &= \sum_{\vec{k}} F(\vec{k}) e^{j\vec{k} \cdot \vec{x}} \\
g(\vec{x}) &= \sum_{\vec{l}} G(\vec{l}) e^{j\vec{l} \cdot \vec{x}}
\end{aligned} \tag{8S.10}$$

where $\vec{k} = [k_x \quad k_y]$ are the spatial angular frequency.

Inserting (8S.10) in (8S.1) we get:

$$\begin{aligned}
&B(f, g, h, p_1, q_1, p_2, q_2) \\
&= \sum_{\vec{k}} F(\vec{k}) (jk_x)^{p_1} (jk_z)^{q_1} \sum_{\vec{l}} G(\vec{l}) \left((jl_x)^{p_2} (jl_z)^{q_2} \int h(\vec{x}) e^{j(\vec{k}+\vec{l}) \cdot \vec{x}} d\vec{x} \right)
\end{aligned} \tag{8S.11}$$

Considering that the regularization domain $\Omega(\vec{x})$ includes the whole image, we have $h(\vec{x}) = H(\Omega(\vec{x})) = 1 \forall \vec{x}$. (8S.11) thus reduces to :

$$\begin{aligned}
&B(f, g, h, p_1, q_1, p_2, q_2) \\
&= \sum_{\vec{k}} F(\vec{k}) (jk_x)^{p_1} (jk_z)^{q_1} \sum_{\vec{l}} G(\vec{l}) (jl_x)^{p_2} (jl_z)^{q_2} \delta(\vec{k} - \vec{l}) \\
&= \sum_{\vec{k}} (jk_x)^{p_1+p_2} (jk_z)^{q_1+q_2} F(\vec{k}) G(\vec{k})
\end{aligned} \tag{8S.12}$$

Substituting (8S.12) in (8S.7) we get:

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega} \|\nabla \operatorname{div} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x} \\
&= B(v_x, v_x, h, 2, 0, 2, 0) + B(v_x, v_z, h, 2, 0, 1, 1) \\
&+ B(v_z, v_x, h, 1, 1, 2, 0) + B(v_z, v_z, h, 1, 1, 1, 1) \\
&+ B(v_x, v_x, h, 1, 1, 1, 1) + B(v_x, v_z, h, 1, 1, 0, 2) \\
&+ B(v_z, v_x, h, 0, 2, 1, 1) + B(v_z, v_z, h, 0, 2, 0, 2) \\
&= \sum_{\vec{k}} (k_x^2 + k_z^2) \left((k_x) V_x(\vec{k}) + (k_z) V_z(\vec{k}) \right)^2
\end{aligned} \tag{8.S13}$$

Using the same reasoning for the curl term we get:

$$\int_{\Omega} \|\nabla \operatorname{curl} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x} = \sum_{\vec{k}} (k_x^2 + k_z^2) \left((-k_z) V_x(\vec{k}) + (k_x) V_z(\vec{k}) \right)^2 \tag{8.S14}$$

Combining (8.S13) and (8.S14) in a single regularizer we get:

$$\begin{aligned}
J_{Reg}(\mathbf{v}) &= \alpha \left(\int_{\Omega} \|\nabla \operatorname{div} \vec{v}(\vec{x})\|^2 d\vec{x} + \int_{\Omega} \|\nabla \operatorname{curl}(\vec{v}(\vec{x}))\|^2 d\vec{x} \right) \\
&= \alpha \sum_{\vec{k}} (k_x^2 + k_z^2)^2 \left(V_x^2(\vec{k}) + V_z^2(\vec{k}) \right) = \alpha \sum_{\vec{k}} \|\vec{k}\|^4 \|\vec{V}(\vec{k})\|^2
\end{aligned} \tag{8S.15}$$

Chapitre 9 Discussion et conclusion générale

9.1 Résumé général

Au cours de cette thèse, une série de travaux dédiés au développement et à la validation d'outils de caractérisation biomécaniques cardiovasculaires ont été présentés. Ces travaux ont conduit à la rédaction de quatre articles, deux associés à la thématique vasculaire et deux à la thématique cardiaque.

Les deux premières études présentées dans ce manuscrit s'inscrivent dans la thématique d'élastographie vasculaire non invasive (Partie II de cette thèse) pour la caractérisation des plaques d'athéromes carotidiennes.

La première étude (Chapitre 5) a démontré la supériorité de l'imagerie ultrarapide par sommation cohérente d'ondes planes, comparée à l'imagerie conventionnelle (c.-à-d. focalisée), dans un contexte d'élastographie quasi-statique. Un nouveau modèle de déformations, associant les hypothèses de déformations planes en imagerie transversale (c.-à-d. perpendiculaires à l'axe de l'artère), et d'incompressibilité des tissus biologiques a été proposé. Celui-ci remplace le modèle affine couramment utilisé en élastographie non invasive (Kallel & Ophir, 1997; Maurice *et al.*, 2004). Ce nouveau modèle a été combiné à une approche spatio-temporelle robuste du flux optique pour augmenter ses performances en petites déformations. La supériorité de la méthode a été démontrée *in silico* et *in vitro* sur des modèles de parois saines et vulnérables (Figure 5.4 et 5.7) et sa faisabilité *in vivo* a été présentée (Figure 5.9). L'analyse des performances *in vitro*, en fonction de la contrainte appliquée (Figure 5.8), ainsi que l'étude de reproductibilité *in vivo* (Figure 5.10) ont permis de confirmer la nécessité d'inclure autant de connaissances *a priori* que possible (ici l'incompressibilité, les déformations planes et la continuité temporelle du champ de déformations) sur le comportement mécanique des tissus mesurés.

Dans la continuité de la première étude, nous avons développé une nouvelle méthode d'inversion destinée à recouvrir les caractéristiques biomécaniques de la paroi vasculaire (c.-à-d. la morphologie des inclusions lipidiques et calciques ainsi que leur module de Young), à partir du champ de déformations mesuré (Chapitre 6). Dans la lignée des techniques d'inversions d'élastographie endovasculaire proposées par Baldewsing *et al.* (Baldewsing *et al.*, 2003; Baldewsing *et al.*, 2005; Baldewsing *et al.*, 2005; Baldewsing *et al.*, 2006; Baldewsing *et al.*, 2008) et plus récemment par Le Floc'h *et al.* (Le Floc'h *et al.*, 2009; Le Floc'h *et al.*, 2010; Le Floc'h *et al.*, 2012; Tacheau *et al.*, 2015), la méthode non invasive développée dans cette étude est formulée comme un problème de segmentation et d'optimisation itératif. Contrairement aux méthodes précédemment proposées, Cet algorithme tient compte du champ de contraintes, modélisé par éléments finis, et mis à jour à mesure des itérations. L'analyse des performances de la méthode proposée, *in silico* (Figure 6.3 et 6.4) et *in vitro* (Figure 6.8) a permis de démontrer sa faisabilité. L'étude de robustesse *in silico* (Figure 6.5, 6.6 et 6.7) a mis en évidence la sensibilité des méthodes d'inversion au bruit élastographique (Figure 6.5) et aux conditions de chargement (Figure 6.6 et 6.7). Cette étude a aussi permis de mettre en évidence la nécessité de poursuivre les travaux de la première étude pour maximiser les performances de l'estimateur de déformations.

Les deux dernières études présentées dans ce manuscrit (Chapitre 7 & Chapitre 8) s'inscrivent dans la thématique d'élastographie cardiaque par échocardiographie transthoracique pour l'évaluation de la fonction myocardique (Partie III).

Dans la troisième étude de cette thèse (Chapitre 7), nous avons présenté une méthode d'échocardiographie à haute cadence. La méthode utilise les concepts d'imagerie synthétique (Chapitre 2) par ondes divergentes et de compensation de mouvement par imagerie Doppler tissulaire afin d'assurer la cohérence des signaux en présence de mouvement tissulaire rapide. La méthode proposée a été validée *in vitro* dans des conditions de vitesses (0 à 40 cm/s) et de bruit (10 à 40 dB) réaliste (Figure 7.8 et 7.9). *In vivo*, la méthode proposée a été évaluée, chez 10 volontaires sains, et comparée avec succès à un appareil clinique (Figure 7.10 et 7.11). Cette étude a démontré la capacité de l'échocardiographie par ondes divergentes à fournir, en Duplex, des images mode B et Doppler tissulaire de hautes résolutions, dans un large champ

de vue (90°) et à des cadences d'images dépassant les limitations de l'imagerie conventionnelle (250 à 500 images/s).

Dans la continuité de cette troisième étude, nous avons proposé une nouvelle méthode d'imagerie des vecteurs vitesses tissulaires (Chapitre 8). Cette méthode associe les modalités mode B et Doppler tissulaire, développées dans l'étude précédente, à un outil de régularisation vectorielle initialement introduit par (Corpetti *et al.*, 2002) et récemment adapté par Arigovindan *et coll.*, dans une base B-spline, pour des applications vasculaires et cardiaques en imagerie Doppler vectoriel (Arigovindan *et al.*, 2007). Contrairement à Arigovindan *et coll.*, la méthode proposée est basée sur la transformée en cosinus discrète (DCT). Cette approche permet de fournir un estimé rapide et robuste du champ de vitesses vectorielles myocardique. L'étude *in vitro*, réalisée sur un fantôme de disque tournant, dans une large gamme de vitesse (0 à 40 cm/s) et de bruit (0 à 50 dB) (cf. Figure 8-2 & Figure 8-3), a permis de démontrer la supériorité de la méthode proposée par rapport aux « speckle tracking » conventionnelles (c.-à-d. la mise en correspondance de blocs). Validée chez 6 volontaires sains (cf. Figure 8-4 & Figure 8-5), la méthode fournit un champ de vecteurs dense, dans l'ensemble du myocarde à 500 images par seconde (cf. Figure 8 & Figure 8-6).

9.2 Originalité des travaux

Les objectifs établis dans cette thèse, ainsi que les méthodes développées pour les atteindre, s'inscrivent dans une perspective globale d'évaluation biomécanique des tissus du système cardiovasculaire. L'originalité principale des travaux présentés réside dans la volonté d'intégration de connaissances *a priori*, sur le comportement mécanique des tissus biologiques, pour contraindre et optimiser l'estimation des déplacements, vitesses, déformations et module élastique. L'originalité réside aussi dans la volonté d'utiliser des modalités d'imagerie ultrasonore à haute cadence, tel qu'introduit au Chapitre 2, pour permettre l'évaluation de la dynamique des tissus.

9.2.1 Élastographie vasculaire non invasive

Dans notre première étude, l'hypothèse d'incompressibilité des tissus biologiques, associée à l'approximation de déformations planes, ont été introduites en tant que contraintes

au sein de l'estimateur Lagrangien de déformations LSME (Maurice & Bertrand, 1999a; Maurice *et al.*, 2004). Ces hypothèses sont couramment employées en mécanique des milieux continus pour réduire la dimensionnalité du problème et réduire la complexité de la loi de comportement (Doyley, 2012). L'hypothèse d'incompressibilité avait déjà été introduite en élastographie vasculaire afin de déduire les composantes manquantes du tenseur de déformation (c.-à-d. les composantes transverses à l'axe du faisceau ultrasonore) (De Korte *et al.*, 1999; Techavipoo *et al.*, 2004) par projection des composantes mesurées (c.-à-d. dans l'axe du/des faisceau(x) ultrasonore(s)). L'originalité réside ici dans l'intégration de ces hypothèses au sein de la loi de comportement du LSME. Il a été montré, analytiquement et expérimentalement, que l'intégration de ces hypothèses permet d'augmenter la robustesse de l'estimateur.

Dans notre seconde étude, ces mêmes hypothèses et approximations sont introduites pour réduire la complexité de la loi de comportement mécanique. Les hypothèses de déformations planes et d'incompressibilité permettent de relier directement les contraintes de von Mises aux déformations de von Mises par la loi de Hooke simplifiée (équation 6.4). Cette relation permet de définir un nouveau critère de segmentation itératif comme le ratio entre la contrainte de von Mises, modélisée par éléments finis et la déformation de von Mises mesurées. À mesure des itérations, le critère de segmentation est mis à jour et tend vers le module d'élasticité du tissu (Figure 6-3 et Figure 6-4). Contrairement aux méthodes précédemment développées par Baldewsing *et coll.* (Baldewsing *et al.*, 2005; Baldewsing *et al.*, 2006; Baldewsing *et al.*, 2008) et par Le Floc'h *et coll.* (Le Floc'h *et al.*, 2009; Le Floc'h *et al.*, 2010; Tacheau *et al.*, 2015), ce critère tient compte des variations locales des contraintes induites par la morphologie globale et interne de la plaque et non simplement du champ de déformations mesuré.

9.2.2 Élastographie cardiaque

Dans la seconde partie de cette thèse, nous avons tenté d'adresser le compromis résolution spatiale/résolution temporelle en échocardiographie transthoracique par l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie synthétique telles qu'introduites au Chapitre 2. Différentes

méthodes d'échocardiographie ultrarapide ont déjà été proposées dans la littérature pour permettre l'évaluation de la dynamique du muscle cardiaque (Cikes *et al.*, 2014).

L'originalité de la méthode proposée dans notre troisième étude (Chapitre 7) réside dans la volonté de fournir une séquence Duplex, mode B et Doppler tissulaire de haute résolution et à haute cadence. Contrairement à la séquence proposée par Papadacci *et coll.* (Papadacci *et al.*, 2014), où les artéfacts de mouvements tissulaires sont considérés non significatifs tant que le nombre de transmissions par image reste limité, et similairement à la séquence proposé par Denarie *et coll.* (Denarie *et al.*, 2013) qui introduit la compensation de mouvement par Doppler tissulaire, la séquence proposée dans cette thèse est spécifiquement construite pour l'imagerie duplex (c.à.d. mode B et Doppler tissulaire). Elle assure une estimation non biaisée de la vitesse doppler tissulaire (Figure 7-9) et permet de supprimer les artéfacts de mouvement des images mode B (Figure 7-12 & Figure 7-13). Cette méthode innovante devra à l'avenir être confrontée aux méthodes de Tong *et coll.* qui proposent l'utilisation de faisceaux focalisés multiples ($n=4$) en transmission pour augmenter la résolution temporelle de l'imagerie conventionnelle (Tong *et al.*, 2014; Tong *et al.*, 2015).

Dans la continuité de l'étude sur l'échocardiographie ultrarapide par ondes divergentes (Porée *et al.*, 2016), une nouvelle méthode d'imagerie des vecteurs vitesse tissulaires a été proposée. Plusieurs équipes ont déjà adressé ce problème en imagerie conventionnelle (c.-à-d. focalisé à basse cadence). Parmi elles, on peut citer les études de Shuling, Arigovindan *et coll.* qui ont proposé de recouvrir les vecteurs vitesse par des méthodes de flux optique basées sur l'imagerie B mode (Sühling *et al.*, 2004; Suhling *et al.*, 2005) et par des méthodes de Doppler vectoriel (Arigovindan *et al.*, 2007). On peut aussi citer l'étude de Porras *et coll.* (Porras *et al.*, 2014) qui combine les deux approches (c.-à-d. Doppler tissulaire et flux optique). L'originalité de la méthode proposée dans notre dernière étude (Chapitre 8) réside à la fois, dans la formulation mathématique du problème, et dans son contexte qu'est l'imagerie ultrarapide. Elle combine l'imagerie mode B et Doppler de haute résolution (spatiale et temporelle) dans un outil de régularisation vectorielle ou le champ de vecteurs est exprimé dans une base des cosinus discrets tronquée. Cette formulation compacte permet une évaluation rapide et robuste du champ de vitesses. La régularisation vectorielle, comme proposée par Corpetti *et coll.*

(Corpetti *et al.*, 2002) Arigovindan *et coll.* (Arigovindan *et al.*, 2007), permet l'intégration de connaissances *a priori* sur le comportement biomécanique du myocarde.

9.3 Travaux futurs

Dans cette thèse, nous avons proposé différents outils d'élastographie dédiés à la caractérisation des tissus vasculaires et à l'évaluation de la fonction cardiaque. Ces outils utilisent des méthodes originales et novatrices. Cependant, d'autres améliorations sont encore à prévoir.

9.3.1 Élastographie vasculaire non invasive.

9.3.1.1 De l'analyse 2D vers l'analyse 3D/3D+t

Contrairement à l'imagerie par résonance magnétique et à la tomographie par rayons X, qui offrent aujourd'hui des modalités 3D (voir 3D+t), l'échographie clinique reste encore aujourd'hui une modalité essentiellement 2D+t. L'avantage principal, de l'échographie, devant la plupart des modalités d'imagerie clinique, est sa capacité à fournir une information en temps réel sur le comportement dynamique des tissus. De récentes études ont démontré l'intérêt d'une analyse morphologique 3D des plaques carotidiennes en échographie (Ainsworth *et al.*, 2005; Fenster *et al.*, 2006; Egger *et al.*, 2007). Cette modalité reste cependant inadaptée à l'élastographie cardiovasculaire du fait de sa résolution temporelle limitée. En élastographie vasculaire non invasive, nous avons vu (Chapitre 5 et 6) que le mode d'acquisition conventionnel impose une analyse restrictive 2D du tenseur de déformations 3D. Il est de ce fait nécessaire d'introduire l'hypothèse des déformations planes pour faire une analyse du comportement des matériaux et éventuellement recouvrir ses propriétés mécaniques (Baldewsing *et al.*, 2008; Le Floc'h *et al.*, 2009; Doyley, 2012). De récents développements en imagerie ultrarapide 3D (Lu, 1997; Provost *et al.*, 2014) permettent d'envisager l'élastographie vasculaire non invasive et, de ce fait, la modulographie non invasive en 3D. Les études 1 & 2 présentées dans cette thèse (Chapitre 5 et 6) pourraient aisément être étendues au 3D. Dans la première étude, l'hypothèse de déformations planes

pourrait notamment être omise et l'incompressibilité 2D remplacée par une incompressibilité 3D, moins restrictive d'un point de vue mécanique.

D'autre part, et bien que l'élastographie vasculaire non invasive présentée dans cette thèse soit dite « quasi-statique », il paraît important d'envisager de contraindre le comportement spatio-temporel des tissus pour augmenter la robustesse des estimateurs de déplacement et déformations. Nous avons montré notamment dans notre première étude que le fait d'introduire une contrainte de continuité temporelle permettait d'améliorer la robustesse de la méthode, notamment en analyse des petites déformations (Figure 5.8). Il est aussi possible d'envisager d'étendre le modèle de déformation, utilisé dans l'estimateur Lagrangien, à un modèle 2D+t (ou 3D+t). De nouveaux paramètres, tels que l'accélération et la vitesse de déformation (« strain-rate »), pourraient alors être évalués et/ou contraints pour améliorer l'évaluation du comportement des tissus.

9.3.1.2 Sur l'impact des conditions aux limites

La modulographie non invasive, tel que proposé dans notre deuxième étude, pourrait elle aussi bénéficier d'un passage en 3D. Une analyse biomécanique plus réaliste des plaques d'athéromes permettrait une meilleure compréhension, et ainsi une meilleure prédiction de la rupture (Finet *et al.*, 2004; Ohayon *et al.*, 2005; Finet *et al.*, 2007). Cependant, avant de considérer la faisabilité d'une telle approche au regard de la complexité algorithmique associée à la définition d'un modèle éléments finis 3D, il est nécessaire d'analyser d'autres problèmes. En effet, comme illustré par Simon Le Floc'h (Le Floc'h, 2009), les conditions de chargement aux limites (interne et externe) ont un impact sur le comportement mécanique de la paroi. Les conditions aux limites extérieures sont définies par la rigidité des tissus environnants et les contraintes extérieures appliquées (ex. la pression appliquée par la sonde). Dans le cas de notre étude (Chapitre 5 et 6) les artères carotidiennes sont entourées d'un côté par des structures rigides (les muscles spinaux et la colonne vertébrale) et de l'autre par des structures molles (muscle sterno-cléido-mastoïdien et veine jugulaire). Ces conditions ont un impact sur le comportement mécanique de la paroi artérielle et doivent être incluses dans l'analyse des déformations par élastographie et d'autant plus lors de l'évaluation de sa rigidité par modulographie.

9.3.1.3 Sur l'interaction fluide, structure

Un grand nombre d'outils de mesure de la dynamique du flux vasculaire (Doppler couleur, pulsé, vectoriel, etc.), ont été introduits depuis l'avènement de l'échographie. Les modalités Doppler (Loupas *et al.*, 1995), Doppler vectoriel par faisceaux croisés (Dunmire *et al.*, 2000; Yiu *et al.*, 2014) ou par oscillations transverses (Jensen & Munk, 1998; Udesen *et al.*, 2007), bénéficient des développements réalisés en imagerie ultrarapide (Bercoff *et al.*, 2011; Yiu *et al.*, 2014; Salles, Chee, *et al.*, 2015). Des séquences duplex, incluant Doppler vectoriel et élastographie non invasive sont envisageables et devraient, à l'avenir, permettre une évaluation plus exhaustive du comportement des vaisseaux et des interactions biomécaniques entre le flux sanguin et la structure caractéristique de la paroi. De telles séquences sont actuellement en développement dans notre laboratoire.

9.3.2 Élastographie cardiaque

9.3.2.1 Échocardiographie multimodale

Un grand nombre de modalités d'imagerie ultrasonore (mode B, Doppler couleur, Doppler tissulaire, Doppler pulsé, « speckle tracking », etc.) sont couramment utilisées en clinique pour l'évaluation de la fonction cardiaque (Teske *et al.*, 2007; Nagueh *et al.*, 2009; Mor-Avi *et al.*, 2011; Nagueh *et al.*, 2016). D'autres modalités d'imagerie sont en cours de développement dans nos laboratoires et ceux de nos concurrents. Parmi elles on peut citer: le Doppler couleur ultrarapide (Osmanski *et al.*, 2014; Posada *et al.*, 2016), la vortographie doppler (Mehregan *et al.*, 2014), l'imagerie vectorielle du flux intraventriculaire (Garcia *et al.*, 2010; Gomez *et al.*, 2015), l'imagerie de l'onde électromécanique (Provost *et al.*, 2011), le Doppler tissulaire ultrarapide (Brekke *et al.*, 2014; Tong *et al.*, 2015). La plupart de ces modalités nécessitent une séquence d'acquisition particulière. De ce fait, elles doivent être effectuées de manière séquentielle, ce qui peut potentiellement introduire de la variabilité intraopérateur.

L'essentiel avantage de l'imagerie ultrarapide, au-delà de sa capacité à échantillonner des événements physiologiques à forte dynamique, réside dans la possibilité d'intercaler plusieurs séquences tout en conservant une cadence d'images suffisamment élevée. Dans notre

première étude (Chapitre 7), nous avons démontré la capacité de l'imagerie ultrarapide à fournir un B-mode et un Doppler tissulaire de haute résolution à 250 images/seconde. Dans notre deuxième étude (Chapitre 8), nous avons démontré la possibilité de fournir une imagerie des vecteurs vitesse dans le myocarde, à haute cadence, en post-traitant ces données. Dans une étude récente, notre équipe a aussi démontré la capacité de l'imagerie ultrarapide par ondes divergentes à fournir un Doppler couleur (Doppler sanguin) de haute résolution et à surpasser les limites fixées par la vitesse de Nyquist (Posada *et al.*, 2016). Notre équipe travaille actuellement au développement de séquences multiplex qui intègre l'ensemble des modalités décrites plus haut. Ces modalités pourront à l'avenir être intégrées dans un seul outil de régularisation, similaire à celui décrit dans notre seconde étude (Chapitre 8), et permettre une évaluation exhaustive de la fonction cardiaque.

9.3.2.2 Échocardiographie 3D/3D+t

Les modalités d'échocardiographie aujourd'hui utilisées sont essentiellement monodimensionnelles (M mode, M-mode couleur, Doppler pulsé et continu) et bidimensionnelles (B-mode, Doppler couleur, Doppler tissulaire). Malgré sa faible résolution spatiale et temporelle (moins d'une image par cycle), l'échocardiographie 3D a un très fort potentiel clinique au regard des marqueurs déjà évalués en clinique par échocardiographie conventionnelle (Hung *et al.*, 2007). La fraction d'éjection par exemple (ratio entre le volume sanguin éjecté par le ventricule gauche et son volume total à la relaxation) nécessite en 2D la définition d'un a priori géométrique elliptique pour être calculée. Un tel a priori peut générer un biais significatif, particulièrement chez les sujets ayant subi un remodelage du myocarde suite un infarctus, et limite l'évaluation au seul ventricule gauche (le ventricule droit ayant une géométrie en forme de banane plus atypique). D'autre part, dans un contexte d'analyse de la dynamique myocardique, l'échocardiographie 3D est nécessaire puisque, lors de la contraction, le myocarde subit un raccourcissement longitudinal (dans l'axe apex-oreillettes) et une torsion dans le plan perpendiculaire.

Les développements réalisés en termes d'imagerie ultrarapide ces 30 dernières années permettent d'envisager, dans un avenir proche, la démocratisation de l'échocardiographie 3D (Provost *et al.*, 2014). Toutes les méthodes proposées dans la seconde partie de cette thèse

(Chapitre 7 et Chapitre 8) sont transférables en échocardiographie 3D. La compensation de mouvement proposée dans notre première étude serait d'autant plus importante que le nombre de tirs successifs, nécessaires à l'acquisition d'un volume serait augmenté. Les problèmes qui restent encore à adresser dans le contexte de l'échocardiographie 3D sont essentiellement des problèmes techniques liés au volume de données à traiter et de ce fait à la complexité algorithmique.

9.3.2.3 Évaluation de la biomécanique du myocarde

Dans la seconde partie de cette thèse, nous avons développé l'échocardiographie ultrarapide par ondes divergentes et, par extension, l'imagerie Doppler tissulaire (Chapitre 7) et l'imagerie des vecteurs vitesse (Chapitre 8). Cette thématique est jeune et de nombreux développements sont encore à prévoir. Dans notre deuxième étude, nous avons proposé un cadre mathématique original, adapté à l'échocardiographie ultrarapide. Ce cadre peut être étendu pour adresser le problème d'élastographie cardiaque. L'évaluation des déformations locale du myocarde par échocardiographie transthoracique est un problème complexe, et plusieurs pistes sont actuellement explorées dans notre laboratoire. Dans la continuité des travaux proposés par notre équipe en modulographie vasculaire, une modélisation biomécanique du myocarde pourrait s'avérer déterminante pour la localisation et la quantification des tissus nécrosés à la suite d'un infarctus.

9.4 Conclusion générale

L'appareil cardiovasculaire est un système complexe à la mécanique bien huilée. L'évaluation et la compréhension de son comportement biomécanique, qui est intimement lié à sa physiologie, sont essentielles au choix et au développement de stratégies thérapeutiques.

C'est dans cette optique que nous avons proposé de nouveaux outils de caractérisation biomécanique de la paroi vasculaire et de la fonction myocardique. L'originalité des méthodes présentées ainsi que l'aspect prometteur des résultats exposés nous permet d'envisager de nouvelles perspectives de recherche.

Le but ultime de la recherche en ingénierie biomédicale est de développer des outils et des méthodes qui pourront, à terme, être implémentés dans des appareils cliniques et apporter

une aide diagnostique supplémentaire aux cliniciens. L'élastographie est une thématique de recherche jeune et prometteuse et de nombreuses pistes sont encore à explorer. Il ne fait aucun doute qu'elle fera partie des outils diagnostiques de demain.

Bibliographie

ABRAN, M. et al. Development of a Photoacoustic, Ultrasound and Fluorescence Imaging Catheter for the Study of Atherosclerotic Plaque. **IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems**, v. 88, n. 5, p. 696-703, 2014. ISSN 1932-4545.

ADDETIA, K. et al. Simultaneous Longitudinal Strain in All 4 Cardiac Chambers A Novel Method for Comprehensive Functional Assessment of the Heart. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 9, n. 3, p. e003895, 2016. ISSN 1941-9651.

AINSWORTH, C. D. et al. 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume a tool for rapid evaluation of new therapies. **Stroke**, v. 36, n. 9, p. 1904-1909, 2005. ISSN 0039-2499.

AKYILDIZ, A. C. et al. Effects of intima stiffness and plaque morphology on peak cap stress. **Biomedical Engineering Online**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2011.

ALESSANDRINI, M. et al. A New Technique for the Estimation of Cardiac Motion in Echocardiography Based on Transverse Oscillations: a preliminary evaluation in silico and a feasibility demonstration in vivo. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 33, n. 5, p. 1148-1162, 2014. ISSN 0278-0062.

ALLEN, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. **Physiological measurement**, v. 28, n. 3, p. R1-R39, 2007. ISSN 0967-3334.

ARIGOVINDAN, M. et al. Full motion and flow field recovery from echo Doppler data. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 26, n. 1, p. 31-45, 2007. ISSN 0278-0062.

AZAR, R. Z. et al. Sub-sample displacement estimation from digitized ultrasound RF signals using multi-dimensional polynomial fitting of the cross-correlation function. **IEEE transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 57, n. 11, p. 2403-2420, 2010. ISSN 0885-3010.

BALDEWSING, R. et al. A. Intravascular Young's modulus reconstruction using a parametric finite element model. **IEEE Symposium on Ultrasonics**, 2003, IEEE. p.1879-1882.

BALDEWSING, R. A. et al. An inverse method for imaging the local elasticity of atherosclerotic coronary plaques. **IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine**, v. 12, n. 3, p. 277-289, 2008. ISSN 1089-7771.

_____. Finite element modeling and intravascular ultrasound elastography of vulnerable plaques: parameter variation. **Ultrasonics**, v. 42, n. 1, p. 723-729, 2004. ISSN 0041-624X.

_____. Young's modulus reconstruction of vulnerable atherosclerotic plaque components using deformable curves. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 32, n. 2, p. 201-210, 2006. ISSN 0301-5629.

_____. Robustness of reconstructing the Young's modulus distribution of vulnerable atherosclerotic plaques using a parametric plaque model. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 31, n. 12, p. 1631-1645, 2005. ISSN 0301-5629.

_____. Assessment of vulnerable plaque composition by matching the deformation of a parametric plaque model to measured plaque deformation. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 24, n. 4, p. 514-528, 2005. ISSN 0278-0062.

- BARBONE, P. E. et al. Elastic modulus imaging: on the uniqueness and nonuniqueness of the elastography inverse problem in two dimensions. **Inverse problems**, v. 20, n. 1, p. 283, 2004. ISSN 0266-5611.
- BARBONE, P. E. et al. Elastic modulus imaging: some exact solutions of the compressible elastography inverse problem. **Physics in Medicine and Biology**, v. 52, n. 6, p. 1577, 2007. ISSN 0031-9155.
- BARRON, J. L. et al. Performance of optical flow techniques. **International Journal of Computer Vision**, v. 12, n. 1, p. 43-77, 1994. ISSN 0920-5691.
- BEATTIE, D. et al. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 120, n. 5, p. 602-607, 1998. ISSN 0148-0731.
- BEAUCHEMIN, S. et al. The computation of optical flow. **ACM computing surveys (CSUR)**, v. 27, n. 3, p. 433-466, 1995. ISSN 0360-0300.
- BEHAR, V. et al. Optimization of sparse synthetic transmit aperture imaging with coded excitation and frequency division. **Ultrasonics**, v. 43, n. 10, p. 777-788, 2005. ISSN 0041-624X.
- BENAVENTE, O. et al. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. **Bmj**, v. 317, n. 7171, p. 1477-1480, 1998. ISSN 0959-8138.
- BERCOFF, J. et al. Ultrafast compound Doppler imaging: providing full blood flow characterization. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 58, n. 1, p. 134-147, 2011. ISSN 0885-3010.
- BERGEN, J. R. et al. Hierarchical model-based motion estimation. In: SPRINGER, European Conference on Computer Vision., 1992, Springer, 1992. p.237-252.
- BLANKSTEIN, R. Introduction to Noninvasive Cardiac Imaging. **Circulation**, v. 125, n. 3, p. e267-e271, 2012. ISSN 0009-7322.
- BLESSBERGER, H. et al. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. **Heart**, v. 96, n. 9, p. 716-722, 2010a. ISSN 1468-201X.
- _____. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. **Heart**, v. 96, n. 24, p. 2032-2040, 2010b. ISSN 1468-201X.
- BONATI, L. H. et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9967, p. 529-538, 2015. ISSN 0140-6736.
- BREKKE, B. et al. Ultra-high frame rate tissue Doppler imaging. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 40, n. 1, p. 222-231, 2014. ISSN 0301-5629.
- BROWN, W. M. Synthetic aperture radar. **IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems**, n. 2, p. 217-229, 1967. ISSN 0018-9251.
- BRUHN, A. et al. Lucas/Kanade meets Horn/Schunck: Combining local and global optic flow methods. **International Journal of Computer Vision**, v. 61, n. 3, p. 211-231, 2005. ISSN 0920-5691.

BUDOFF, M. et al. **Cardiac CT imaging: diagnosis of cardiovascular disease**. Springer, 2016. ISBN 3319282190.

CAREW, T. E. et al. Compressibility of the arterial wall. **Circulation Research**, v. 23, n. 1, p. 61-68, 1968. ISSN 0009-7330.

CARLIER, S. G. et al. Studying coronary plaque regression with IVUS: a critical review of recent studies. **Journal of interventional cardiology**, v. 19, n. 1, p. 11-15, 2006. ISSN 1540-8183.

CASSCELLS, W. et al. Vulnerable atherosclerotic plaque. **Circulation Research**, v. 107, n. 16, p. 2072-2075, 2003. ISSN 0009-7322.

CHAN, R. C. et al. OCT-based arterial elastography: robust estimation exploiting tissue biomechanics. **Opt. Express**, v. 12, n. 19, p. 4558-4572, 2004.

CHEN, J.; KATZ, J. Elimination of peak-locking error in PIV analysis using the correlation mapping method. **Measurement Science and Technology**, v. 16, n. 8, p. 1605, 2005. ISSN 0957-0233.

CHENG, G. C. et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. **Circulation**, v. 87, n. 4, p. 1179-1187, 1993. ISSN 0009-7322.

CHIAO, R. Y. et al. Sparse array imaging with spatially-encoded transmits. **IEEE Ultrasonics Symposium**, 1997. p.1679-1682.

CHRISTENSEN, K. T. The influence of peak-locking errors on turbulence statistics computed from PIV ensembles. **Experiments in Fluids**, v. 36, n. 3, p. 484-497, 2004. ISSN 0723-4864.

CIKES, M. et al. Ultrafast cardiac ultrasound imaging: Technical principles, applications, and clinical benefits. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 7, n. 8, p. 812-823, 2014. ISSN 1936-878X.

CINTHIO, M. et al. Longitudinal movements and resulting shear strain of the arterial wall. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 291, n. 1, p. 394-402, 2006.

CORPETTI, T.; MÉMIN, É.; PÉREZ, P. Dense estimation of fluid flows. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, v. 24, n. 3, p. 365-380, 2002. ISSN 0162-8828.

COUADE, M. et al. In vivo quantitative mapping of myocardial stiffening and transmural anisotropy during the cardiac cycle. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 30, n. 2, p. 295-305, 2011. ISSN 0278-0062.

_____. Quantitative assessment of arterial wall biomechanical properties using shear wave imaging. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 36, n. 10, p. 1662-1676, 2010. ISSN 0301-5629.

D'HOOGHE, J. et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 1, n. 3, p. 154-170, 2000. ISSN 2047-2404.

DAHL, J. J. et al. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive characterization of carotid artery atherosclerotic plaques: a feasibility study. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 35, n. 5, p. 707-716, 2009. ISSN 0301-5629.

DAI, S. et al. Tracking heart disease and stroke in Canada 2009. **Chronic Dis Can**, v. 29, p. 192-193, 2009.

DE FABRITIIS, A. et al. Management of patients with carotid stenosis. **Pathophysiology of haemostasis and thrombosis**, v. 32, n. 5-6, p. 381-385, 2003. ISSN 1424-8840.

DE KORTE, C. L. et al. Morphological and mechanical information of coronary arteries obtained with intravascular elastography. Feasibility study in vivo. **European Heart Journal**, v. 23, n. 5, p. 405-413, 2002. ISSN 0195-668X.

_____. Intravascular elasticity imaging using ultrasound: feasibility studies in phantoms. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 23, n. 5, p. 735-746, 1997. ISSN 0301-5629.

DE KORTE, C. L. et al. Influence of catheter position on estimated strain in intravascular elastography. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 46, n. 3, p. 616-625, 1999. ISSN 0885-3010.

DE KORTE, C. L. et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study. **Circulation**, v. 105, n. 14, p. 1627-1630, 2002. ISSN 0009-7322.

DE KORTE, C. L. et al. Intravascular ultrasound elastography: an overview. **Ultrasonics**, v. 40, n. 1, p. 859-865, 2002. ISSN 0041-624X.

DE ROOS, A. et al. Imaging of atherosclerosis: invasive and noninvasive techniques. **Hellenic Journal of Cardiology**, v. 50, p. 245-263, 2009.

DELANNOY, B. et al. Ultrafast electronical image reconstruction device. In: (Ed.). **Echocardiology**: Springer, 1979. p.447-450. ISBN 9400993269.

DEMENE, C. et al. Spatiotemporal clutter filtering of ultrafast ultrasound data highly increases Doppler and fUltrasound sensitivity. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 34, n. 11, p. 2271-2285, 2015. ISSN 0278-0062.

DENARIE, B. et al. Coherent plane wave compounding for very high frame rate ultrasonography of rapidly moving targets. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 32, n. 7, p. 1265-1276, 2013. ISSN 0278-0062.

DESTREMPES, F. et al. Segmentation method of intravascular ultrasound images of human coronary arteries. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 38, n. 2, p. 91-103, 2014. ISSN 0895-6111.

DICK, M. L. et al. Ultrasonic synthetic aperture imaging. In: (Ed.). **Acoustical Holography**: Springer, 1977. p.327-346.

DOYLEY, M. M. Model-based elastography: a survey of approaches to the inverse elasticity problem. **Physics in Medicine and Biology**, v. 57, n. 3, p. R35-R73, 2012. ISSN 0031-9155.

DOYLEY, M. M. et al. Advancing intravascular ultrasonic palpation toward clinical applications. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 27, n. 11, p. 1471-1480, 2001. ISSN 0301-5629.

DOYLEY, M. M. et al. Elastography: general principles and clinical applications. **Ultrasound Clinics**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2014. ISSN 1556-858X.

DUNMIRE, B. et al. Cross-beam vector Doppler ultrasound for angle-independent velocity measurements. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 26, n. 8, p. 1213-1235, 2000. ISSN 0301-5629.

EGGER, M. et al. Validation of 3D ultrasound vessel wall volume: an imaging phenotype of carotid atherosclerosis. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 33, n. 6, p. 905-914, 2007. ISSN 0301-5629.

EKROLL, I. K. et al. Coherent compounding in doppler imaging. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 62, n. 9, p. 1634-1643, 2015. ISSN 0885-3010.

EVANS, D. H.; MCDICKEN, W. N. Doppler ultrasound: physics, instrumentation and signal processing. John Wiley & Sons, 2000. ISBN 0471970018.

FAN, Y. et al. Ultrasonic strain reconstruction using multi-scale cross-correlation method. Engineering in Medicine and Biology Society, 1997, IEEE, 1997. p.617-620.

FAYAD, Z. A. et al. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. **Circulation Research**, v. 89, n. 4, p. 305-316, 2001. ISSN 0009-7330.

FENSTER, A. et al. 3D ultrasound analysis of carotid plaque volume and surface morphology. **Ultrasonics**, v. 44, p. 153-157, 2006. ISSN 0041-624X.

FINET, G. et al. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: impact on stability or instability. **Coronary Artery Disease**, v. 15, n. 1, p. 13-20, 2004. ISSN 0954-6928.

FINET, G. et al. Morphological and biomechanical aspects of vulnerable coronary plaque. **Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux**, v. 100, n. 6-7, p. 547-553, 2007. ISSN 0003-9683.

FLEET, D. et al. Optical flow estimation. In: (Ed.). Handbook of Mathematical Models in Computer Vision: Springer, 2006. p.237-257. ISBN 0387263713.

FLEET, D. J. et al. Computation of component image velocity from local phase information. **International journal of computer vision**, v. 5, n. 1, p. 77-104, 1990. ISSN 0920-5691.

FLEG, J. L. et al. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 5, n. 9, p. 941-955, 2012. ISSN 1936-878X.

FORD, E. S. et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 23, p. 2388-2398, 2007. ISSN 0028-4793.

FRAZIER, C. H. et al. Synthetic aperture techniques with a virtual source element. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 45, n. 1, p. 196-207, 1998. ISSN 0885-3010.

FROMAGEAU, J. et al. Estimation of polyvinyl alcohol cryogel mechanical properties with four ultrasound elastography methods and comparison with gold standard testings. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 54, n. 3, p. 498-509, 2007. ISSN 0885-3010.

GAMMELMARK, K. L.; JENSEN, J. A. 2-D tissue motion compensation of synthetic transmit aperture images. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 61, n. 4, p. 594-610, 2014. ISSN 0885-3010.

GARCIA, D. A fast all-in-one method for automated post-processing of PIV data. **Experiments in Fluids**, v. 50, n. 5, p. 1247-1259, 2011. ISSN 0723-4864.

GARCIA, D. et al. Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color-Doppler echocardiography images. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 29, n. 10, p. 1701-1713, 2010. ISSN 0278-0062.

_____. Stolt's f-k migration for plane wave ultrasound imaging. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 60, p. 1853-1867, 2013.

_____. Respective impacts of aortic stenosis and systemic hypertension on left ventricular hypertrophy. **Journal of Biomechanics**, v. 40, n. 5, p. 972-980, 2007. ISSN 0021-9290.

GEER, S. A. V. D. **Least Squares Estimation** Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science. 2: 1041–1045 p. 2005.

GILMAN, G. et al. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 17, n. 9, p. 1011-1020, 2004. ISSN 0894-7317.

GOMEZ, A. et al. 4D blood flow reconstruction over the entire ventricle from wall motion and blood velocity derived from ultrasound data. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 34, n. 11, p. 2298-2308, 2015. ISSN 0278-0062.

GOODMAN, J. W. **Introduction to Fourier optics**. Roberts and Company Publishers, 2005. ISBN 0974707724.

GUPTA, A. et al. Evaluation of computed tomography angiography plaque thickness measurements in high-grade carotid artery stenosis. **Stroke**, v. 45, n. 3, p. 740-745, 2014. ISSN 0039-2499.

HANNAN, E. L. et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 21, p. 2174-2183, 2005. ISSN 0028-4793.

HANSEN, H. et al. Noninvasive carotid strain imaging using angular compounding at large beam steered angles: validation in vessel phantoms. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 28, n. 6, p. 872-880, 2009. ISSN 0278-0062.

HANSEN, H. H. G. et al. Ultrafast vascular strain compounding using plane wave transmission. **Journal of Biomechanics**, v. 47, n. 4, p. 815-823, 2014. ISSN 0021-9290.

HASEGAWA, H.; KANAI, H. High-frame-rate echocardiography using diverging transmit beams and parallel receive beamforming. **Journal of Medical Ultrasonics**, v. 38, n. 3, p. 129-140, 2011. ISSN 1346-4523.

HOEKS, A. P. G. et al. Comparison of the performance of the RF cross correlation and Doppler autocorrelation technique to estimate the mean velocity of simulated ultrasound signals. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 19, n. 9, p. 727-740, 1993. ISSN 0301-5629.

HOLLAND, P. W. et al. Robust regression using iteratively reweighted least-squares. **Communications in Statistics-Theory and Methods**, v. 6, n. 9, p. 813-827, 1977. ISSN 0361-0926.

HOLZAPFEL, G. A. Structural and Numerical Models for the (Visco) elastic Response of Arterial Walls with Residual Stresses. **Biomechanics of Soft Tissue in Cardiovascular Systems**, v. 441, p. 109-184, 2003. ISSN 3211004556.

HOLZAPFEL, G. A. et al. Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 289, n. 5, p. H2048-H2058, 2005

HOLZAPFEL, G. A. et al. Anisotropic mechanical properties of tissue components in human atherosclerotic plaques. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 126, n. 5, p. 657-665, 2004. ISSN 0148-0731.

HORN, B. K. P. et al. Determining optical flow. **Artificial Intelligence**, v. 17, n. 1-3, p. 185-203, 8// 1981. ISSN 0004-3702.

HOWARTH, S. et al. Correlation of macrophage location and plaque stress distribution using USPIO-enhanced MRI in a patient with symptomatic severe carotid stenosis: a new insight into risk stratification. **British Journal of Neurosurgery**, v. 21, n. 4, p. 396-398, 2007. ISSN 0268-8697.

HUANG, J. et al. A parametric study of beam steering for ultrasonic linear phased array transducer. **Russian Journal of Nondestructive Testing**, v. 40, n. 4, p. 254-259, 2004. ISSN 1061-8309.

HUNG, J. et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 20, n. 3, p. 213-233, 2007. ISSN 0894-7317.

IDZENGA, T. et al. Estimating cyclic shear strain in the common carotid artery using radiofrequency ultrasound. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 38, n. 12, p. 2229-2237, 2012. ISSN 0301-5629.

IDZENGA, T. et al. Shear strain in the adventitial layer of the arterial wall facilitates development of vulnerable plaques. **Bioscience Hypotheses**, v. 2, n. 5, p. 339-342, 2009. ISSN 1756-2392.

JENSEN, J. A. **Estimation of blood velocities using ultrasound: a signal processing approach**. Cambridge University Press, 1996a. ISBN 0521464846.

_____. Field: a program for simulating ultrasound systems. 10th Nordicbaltic Conference on Biomedical Imaging, 1996b, Citeseer. p.351-353.

JENSEN, J. A. et al. A new method for estimation of velocity vectors. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 45, n. 3, p. 837-851, 1998. ISSN 0885-3010.

JENSEN, J. A. et al. Synthetic aperture ultrasound imaging. **Ultrasonics**, v. 44, p. 5-15, 2006. ISSN 0041-624X.

- KALLEL, F. et al. Tissue elasticity reconstruction using linear perturbation method. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 15, n. 3, p. 299-313, 1996. ISSN 0278-0062.
- KALLEL, F.; OPHIR, J. A least-squares strain estimator for elastography. **Ultrasonic imaging**, v. 19, n. 3, p. 195-208, 1997. ISSN 0161-7346.
- KANAI, H. Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 52, n. 11, p. 1931-1942, 2005. ISSN 0885-3010.
- _____. Propagation of vibration caused by electrical excitation in the normal human heart. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 35, n. 6, p. 936-948, 2009. ISSN 0301-5629.
- KARAMAN, M. et al. Synthetic aperture imaging for small scale systems. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 42, n. 3, p. 429-442, 1995. ISSN 0885-3010.
- KARPIOUK, A. B. et al. Development of a catheter for combined intravascular ultrasound and photoacoustic imaging. **Review of Scientific Instruments**, v. 81, n. 1, p. 014901-014901, 2010. ISSN 0034-6748.
- KASAI, C. et al. Real-time two-dimensional blood flow imaging using an autocorrelation technique. **IEEE Transactions on Sonics Ultrasonics**, v. 32, n. 3, p. 458-464, 1985.
- KAUFMANN, T. J. et al. Utility of MRA and CTA in the evaluation of carotid occlusive disease. *Seminars in Vascular Surgery*, 2005, 2: Elsevier, 2005. p.75-82.
- KERWIN, W. S. et al. MRI of Carotid Atherosclerosis. **American Journal of Roentgenology**, v. 200, n. 3, p. W304-W313, 2013. ISSN 0361-803X.
- KESHAVARZ-MOTAMED, Z. et al. Coronary artery atherectomy reduces plaque shear strains: an endovascular elastography imaging study. **Atherosclerosis**, v. 235, n. 1, p. 140-149, 2014. ISSN 0021-9150.
- KHALIL, A. S. et al. Tissue elasticity estimation with optical coherence elastography: toward mechanical characterization of in vivo soft tissue. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 33, n. 11, p. 1631-1639, 2005. ISSN 0090-6964.
- KIM, K. S. et al. An efficient motion estimation and compensation method for ultrasound synthetic aperture imaging. **Ultrasonic Imaging**, v. 24, n. 2, p. 81-99, 2002. ISSN 0161-7346.
- KIRK JR, J. C. Motion compensation for synthetic aperture radar. **IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems**, n. 3, p. 338-348, 1975. ISSN 0018-9251.
- KOELEMAY, M. J. W. et al. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. **Stroke**, v. 35, n. 10, p. 2306-2312, 2004. ISSN 0039-2499.
- KONOFAGOU, E. et al. A new elastographic method for estimation and imaging of lateral displacements, lateral strains, corrected axial strains and Poisson's ratios in tissues. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 24, n. 8, p. 1183-1199, 1998. ISSN 0301-5629.
- KORUKONDA, S. et al. Estimating axial and lateral strain using a synthetic aperture elastographic imaging system. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 37, n. 11, p. 1893-1908, 2011. ISSN 0301-5629.

KORUKONDA, S. et al. Noninvasive vascular elastography using plane-wave and sparse-array imaging. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 60, n. 2, p. 332-342, 2013. ISSN 0885-3010.

KÖNIG, A. et al. Virtual histology. **Heart**, v. 93, n. 8, p. 977-982, 2007. ISSN 1468-201X.

LAL, B. K. et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 9, p. 755-763, 2012. ISSN 1474-4422.

LAROSE, E. et al. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging. **Circulation**, v. 112, n. 15, p. 2324-2331, 2005. ISSN 0009-7322.

LE FLOC'H, S. **Modulographie vasculaire: Application à l'identification in-vivo du module de Young local des plaques d'athérosclérose**. 2009. Université Joseph-Fourier, Grenoble France

LE FLOC'H, S. et al. Vascular imaging modulography: an experimental in vitro study. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, v. 13, n. S1, p. 89-90, 2010. ISSN 1025-5842.

_____. On the potential of a new IVUS elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques: in vitro vessel phantom study. **Physics in Medicine and Biology**, v. 55, n. 19, p. 5701-5721, 2010. ISSN 0031-9155.

_____. A four-criterion selection procedure for atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on in vivo coronary intravascular ultrasound radial strain Sequences. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 38, n. 12, p. 2084-2097, 2012. ISSN 0301-5629.

_____. Vulnerable atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on a segmentation-driven optimization procedure using strain measurements: theoretical framework. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 28, n. 7, p. 1126-1137, 2009. ISSN 0278-0062.

LEE, R. T. et al. Computational structural analysis based on intravascular ultrasound imaging before in vitro angioplasty: prediction of plaque fracture locations. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 21, n. 3, p. 777-782, 1993. ISSN 0735-1097.

LI, Z.-Y. et al. Stress analysis of carotid plaque rupture based on in vivo high resolution MRI. **Journal of Biomechanics**, v. 39, n. 14, p. 2611-2622, 2006. ISSN 0021-9290.

LIBBY, P. et al. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. **Nature**, v. 473, n. 7347, p. 317-325, 2011. ISSN 0028-0836.

LIBBY, P. et al. A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1135-1143, 2002. ISSN 0009-7322.

LIEBGOTT, H. et al. Transverse oscillations for tissue motion estimation. **Ultrasonics**, v. 50, n. 6, p. 548-555, 2010. ISSN 0041-624X.

LIM, T. K. et al. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. **Journal of the American Society of**

- Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 21, n. 2, p. 112, 2008. ISSN 1097-6795.
- LLOYD-JONES, D. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics -- 2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. 143-152, 2013.
- LOPATA, R. G. P. et al. Performance evaluation of methods for two-dimensional displacement and strain estimation using ultrasound radio frequency data. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 35, n. 5, p. 796-812, 2009. ISSN 0301-5629.
- LOREE, H. M. et al. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. **Circulation Research**, v. 71, n. 4, p. 850-858, 1992. ISSN 0009-7330.
- LOUPAS, T. et al. An axial velocity estimator for ultrasound blood flow imaging, based on a full evaluation of the Doppler equation by means of a two-dimensional autocorrelation approach. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 42, n. 4, p. 672-688, 1995. ISSN 0885-3010.
- LU, J.-Y. 2D and 3D high frame rate imaging with limited diffraction beams. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 44, n. 4, p. 839-856, 1997. ISSN 0885-3010.
- LU, J.-Y. et al. High frame rate imaging system for limited diffraction array beam imaging with square-wave aperture weightings. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 53, n. 10, p. 1796-1812, 2006. ISSN 0885-3010.
- LUBINSKI, M. A. et al. Speckle tracking methods for ultrasonic elasticity imaging using short-time correlation. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 46, n. 1, p. 82-96, 1999. ISSN 0885-3010.
- LUCAS, B. D.; KANADE, T. An iterative image registration technique with an application to stereo vision. *Proceedings of Imaging Understanding Workshop*, 1981, 1981. p.674-679.
- MACNEILL, B. D. et al. Intravascular Modalities for Detection of Vulnerable Plaque Current Status. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 23, n. 8, p. 1333-1342, 2003. ISSN 1079-5642.
- MAJDOULINE, Y. et al. Endovascular shear strain elastography for the detection and characterization of the severity of atherosclerotic plaques: in vitro validation and in vivo evaluation. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 40, n. 5, p. 890-903, 2014. ISSN 0301-5629.
- MALLART, R.; FINK, M. Improved imaging rate through simultaneous transmission of several ultrasound beams. *International Society for Optics and Photonics*, 1992. p.120-130.
- MARIAPPAN, Y. K. et al. Magnetic resonance elastography: a review. **Clinical Anatomy**, v. 23, n. 5, p. 497-511, 2010. ISSN 1098-2353.
- MASE, G. T. et al. **Continuum Mechanics for Engineers**. CRC Press London, 1992.
- MAURICE, R. et al. Noninvasive vascular elastography: theoretical framework. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 23, n. 2, p. 164-180, 2004. ISSN 0278-0062.

MAURICE, R. L.; BERTRAND, M. Lagrangian speckle model and tissue motion estimation theory. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 18, n. 7, p. 593-603, 1999a. ISSN 0278-0062.

_____. Speckle-motion artifact under tissue shearing. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 46, n. 3, p. 584-594, 1999b. ISSN 0885-3010.

MAURICE, R. L. et al. On the potential of the Lagrangian speckle model estimator to characterize atherosclerotic plaques in endovascular elastography: in vitro experiments using an excised human carotid artery. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 31, n. 1, p. 85-91, 2005. ISSN 0301-5629.

_____. Non-invasive high-frequency vascular ultrasound elastography. **Physics in Medicine and Biology**, v. 50, n. 7, p. 1611-1628, 2005. ISSN 0031-9155.

_____. On the potential of the lagrangian estimator for endovascular ultrasound elastography: in vivo human coronary artery study. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 33, n. 8, p. 1199-1205, 2007. ISSN 0301-5629.

_____. Adapting the Lagrangian speckle model estimator for endovascular elastography: Theory and validation with simulated radio-frequency data. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 116, p. 1276-1286, 2004.

_____. Noninvasive vascular elastography for carotid artery characterization on subjects without previous history of atherosclerosis. **Medical Physics**, v. 35, p. 3436, 2008.

MEHREGAN, F. et al. Doppler vortography: a color Doppler approach to quantification of intraventricular blood flow vortices. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 40, n. 1, p. 210-221, 2014. ISSN 0301-5629.

MEINHART, C. D. et al. A PIV algorithm for estimating time-averaged velocity fields. **Journal of Fluids Engineering**, v. 122, n. 2, p. 285-289, 2000. ISSN 0098-2202.

MERCURE, E. et al. Performance evaluation of different implementations of the Lagrangian speckle model estimator for non-invasive vascular ultrasound elastography. **Medical Physics**, v. 35, p. 3116-3126, 2008.

_____. A local angle compensation method based on kinematics constraints for non-invasive vascular axial strain computations on human carotid arteries. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 38, n. 2, p. 123-136, 2014. ISSN 0895-6111.

MERTENS, L.; FRIEDBERG, M. K. The gold standard for noninvasive imaging in congenital heart disease: echocardiography. **Current opinion in cardiology**, v. 24, n. 2, p. 119-124, 2009. ISSN 0268-4705.

MESNIER, N. Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose: contribution à l'étude des contraintes résiduelles. 2011.

MONTAGNON, E. Modélisation de la diffraction des ondes de cisaillement en élastographie dynamique ultrasonore. 2014.

MONTALDO, G. et al. Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 56, n. 3, p. 489-506, 2009. ISSN 0885-3010.

- MOORE, C. et al. Live high-frame-rate echocardiography. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 62, n. 10, p. 1779-1787, 2015. ISSN 0885-3010.
- MOR-AVI, V. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. **European Journal of Echocardiography**, v. 12, n. 3, p. 167-205, 2011. ISSN 2047-2404.
- NAGHAVI, M. Asymptomatic Atherosclerosis: Pathophysiology, Detection and Treatment. **Contemporary Cardiology**, 2010. ISSN 1603271783.
- NAGUEH, S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 22, n. 2, p. 107-133, 2009. ISSN 0894-7317.
- _____. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 30, n. 6, p. 1527-1533, 1997. ISSN 0735-1097.
- _____. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 4, p. 277-314, 2016. ISSN 0894-7317.
- NAIM, C. et al. Characterisation of carotid plaques with ultrasound elastography: feasibility and correlation with high-resolution magnetic resonance imaging. **European Radiology**, v. 23, n. 7, p. 2030-2041, 2013. ISSN 0938-7994.
- _____. Vulnerable atherosclerotic carotid plaque evaluation by ultrasound, computed tomography angiography, and magnetic resonance imaging: an overview. **Canadian Association of Radiologists Journal**, v. 65, n. 3, p. 275-286, 2014. ISSN 0846-5371.
- NIEUWSTADT, H. A. et al. Carotid plaque elasticity estimation using ultrasound elastography, MRI, and inverse FEA—A numerical feasibility study. **Medical Engineering & Physics**, v. 37, n. 8, p. 801-807, 2015. ISSN 1350-4533.
- NIGHTINGALE, K. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: a review. **Current Medical Imaging Reviews**, v. 7, n. 4, p. 328, 2011.
- NIKOLOV, S.; JENSEN, J. A. Virtual ultrasound sources in high-resolution ultrasound imaging. 2002, International Society for Optics and Photonics, 2002. p.395-405.
- NOCK, L. F.; TRAHEY, G. E. Synthetic receive aperture imaging with phase correction for motion and for tissue inhomogeneities. I. Basic principles. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 39, n. 4, p. 489-495, 1992. ISSN 0885-3010.
- OHAYON, J. et al. Influence of residual stress/strain on the biomechanical stability of vulnerable coronary plaques: potential impact for evaluating the risk of plaque rupture. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 3, p. H1987-H1996, 2007. ISSN 0363-6135.

_____. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 295, n. 2, p. H717-H727, 2008. ISSN 0363-6135.

_____. A three dimensional finite element analysis of stress distribution in a coronary atherosclerotic plaque: in vivo prediction of plaque rupture location. **Biomechanics Applied to Computer Assisted Surgery**, v. 37, p. 225-241, 2005.

OPHIR, J. et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. **Ultrasonic Imaging**, v. 13, n. 2, p. 111-134, 1991. ISSN 0161-7346.

_____. Elastographic imaging. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 26, n. 1, p. S23, 2000. ISSN 0301-5629.

OSMANSKI, B.-F. et al. Transthoracic ultrafast Doppler imaging of human left ventricular hemodynamic function. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 61, n. 8, p. 1268-1275, 2014. ISSN 0885-3010.

OUARED, A. Développement d'une nouvelle méthode de caractérisation tissulaire basée sur l'élastographie ultrasonore: application pour le dépistage précoce du cancer du sein. 2016.

PAPADACCI, C. et al. High-contrast ultrafast imaging of the heart. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 61, n. 2, p. 288-301, 2014. ISSN 0885-3010.

PARKER, K. J. et al. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. **Physics in Medicine and Biology**, v. 56, n. 1, p. R1, 2010. ISSN 0031-9155.

PASTORELLI, A. et al. A real-time 2-D vector Doppler system for clinical experimentation. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 27, n. 10, p. 1515-1524, 2008. ISSN 0278-0062.

PIBAROT, P. et al. Energy loss index in aortic stenosis from fluid mechanics concept to clinical application. **Circulation**, v. 127, n. 10, p. 1101-1104, 2013. ISSN 0009-7322.

PORRAS, A. R. et al. Improved myocardial motion estimation combining tissue Doppler and B-mode echocardiographic images. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 33, n. 11, p. 2098-2106, 2014. ISSN 0278-0062.

_____. Myocardial motion estimation combining tissue Doppler and B-mode echocardiographic images. In: (Ed.). **Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2013**: Springer, 2013. p.484-491. ISBN 3642407625.

PORÉE, J. et al. Noninvasive vascular elastography with plane strain incompressibility assumption using ultrafast coherent compound plane wave imaging. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 34, n. 12, p. 2618-2631, 2015. ISSN 0278-0062.

_____. High-frame-rate echocardiography using coherent compounding with Doppler-based motion-compensation. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 35, n. 7, p. 1647-1657, 2016. ISSN 0278-0062.

POSADA, D. et al. Staggered multiple-PRF ultrafast color Doppler. **IEEE transactions on Medical Imaging**, 2016. ISSN 0278-0062.

PRIEUR, F. et al. Correspondence-Multi-line transmission in medical imaging using the second-harmonic signal. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 60, n. 12, p. 2682-2692, 2013. ISSN 0885-3010.

PROVOST, J. et al. Electromechanical wave imaging for arrhythmias. **Physics in Medicine and Biology**, v. 56, n. 22, p. L1, 2011. ISSN 0031-9155.

_____. 3D ultrafast ultrasound imaging in vivo. **Physics in Medicine and Biology**, v. 59, n. 19, p. L1-L13, 2014. ISSN 0031-9155.

QIAN, D.; BOTTOMLEY, P. A. High-resolution intravascular magnetic resonance quantification of atherosclerotic plaque at 3T. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2012. ISSN 1532-429X.

RAMALLI, A. et al. Real-time implementation of a novel algorithm for ultrasound freehand elastography of breast lesions. International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP), 2014, IEEE, 2014. p.5158-5161.

RAMBALDI, R. et al. Tissue Doppler imaging and the quantification of myocardial function. **The International Journal of Cardiac Imaging**, v. 14, n. 4, p. 241-250, 1998. ISSN 0167-9899.

RAMNARINE, K. V. et al. Shear wave elastography assessment of carotid plaque stiffness: in vitro reproducibility study. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 40, n. 1, p. 200-209, 2014. ISSN 0301-5629.

RAO, M. et al. Normal and shear strain estimation using beam steering on linear-array transducers. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 33, n. 1, p. 57-66, 2007. ISSN 0301-5629.

RAO, M.; VARGHESE, T. Spatial angular compounding for elastography without the incompressibility assumption. **Ultrasonic Imaging**, v. 27, n. 4, p. 256-270, 2005. ISSN 0161-7346.

REICHEK, N. MRI myocardial tagging. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 10, n. 5, p. 609-616, 1999. ISSN 1522-2586.

RIBBERS, H. et al. Noninvasive two-dimensional strain imaging of arteries: validation in phantoms and preliminary experience in carotid arteries in vivo. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 33, n. 4, p. 530-540, 2007. ISSN 0301-5629.

ROGERS, W. J. et al. Characterization of signal properties in atherosclerotic plaque components by intravascular MRI. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 20, n. 7, p. 1824-1830, 2000. ISSN 1079-5642.

SALLES, S. et al. 2-D arterial wall motion imaging using ultrafast ultrasound and transverse oscillations. **IEEE transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 62, n. 6, p. 1047-1058, 2015. ISSN 0885-3010.

_____. Full 3-D transverse oscillations: a method for tissue motion estimation. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 62, n. 8, p. 1473-1485, 2015. ISSN 0885-3010.

SANDRIN, L. et al. Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. **Ultrasonic Imaging**, v. 21, n. 4, p. 259-272, 1999. ISSN 0161-7346.

_____. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 29, n. 12, p. 1705-1713, 2003. ISSN 0301-5629.

_____. Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 49, n. 4, p. 426-435, 2002. ISSN 0885-3010.

SANZ, J.; FAYAD, Z. A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 953-957, 2008. ISSN 0028-0836.

SARVAZYAN, A. P. et al. Biophysical bases of elasticity imaging. In: (Ed.). **Acoustical Imaging**: Springer, 1995. p.223-240. ISBN 1461357977.

SCHAAR, J. A. et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. **Circulation**, v. 108, n. 21, p. 2636-2641, 2003. ISSN 0009-7322.

SCHMERR, L. W. **Fundamentals of ultrasonic phased arrays**. Springer, 2014. ISBN 3319072722.

SCHMIDT-TRUCKSÄSS, A. et al. Assessment of carotid wall motion and stiffness with tissue Doppler imaging. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 24, n. 5, p. 639-646, 1998. ISSN 0301-5629.

SCHMITT, C. L'élastographie ultrasonore dynamique vasculaire: une nouvelle modalité d'imagerie non-invasive pour la caractérisation mécanique de la thrombose veineuse. 2011.

SCHMITT, C. et al. Noninvasive vascular elastography: toward a complementary characterization tool of atherosclerosis in carotid arteries. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 33, n. 12, p. 1841-1858, 2007. ISSN 0301-5629.

SEBER, G. A. F. **Multivariate observations**. John Wiley & Sons, 2009. ISBN 0470317310.

SHATTUCK, D. P. et al. Explososcan: A parallel processing technique for high speed ultrasound imaging with linear phased arrays. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 75, n. 4, p. 1273-1282, 1984. ISSN 0001-4966.

SHUNG, K. K. **Diagnostic ultrasound: Imaging and blood flow measurements**. CRC press, 2005. ISBN 0849338921.

site de l'OMS. 2016. Disponible en ligne: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/> >.

SKOVORODA, A. R. et al. Tissue elasticity reconstruction based on ultrasonic displacement and strain images. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 42, n. 4, p. 747-765, 1995. ISSN 0885-3010.

STARY, H. C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions an update. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, n. 5, p. 1177-1178, 2000. ISSN 1079-5642.

SUHLING, M. et al. Myocardial motion analysis from B-mode echocardiograms. **IEEE Transactions on Image Processing**, v. 14, n. 4, p. 525-536, 2005. ISSN 1057-7149.

SUTER, M. J. et al. Intravascular optical imaging technology for investigating the coronary artery. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 4, n. 9, p. 1022-1039, 2011. ISSN 1936-878X.

SÜHLING, M. et al. Multiscale motion mapping a novel computer vision technique for quantitative, objective echocardiographic motion measurement independent of doppler: First clinical description and validation. **Circulation**, v. 110, n. 19, p. 3093-3099, 2004. ISSN 0009-7322.

TACHEAU, A. et al. The imaging modulography technique revisited for high-definition intravascular ultrasound: theoretical framework. **Ultrasound in Medicine & Biology**, 2015. ISSN 0301-5629.

TANTER, M. et al. Ultrafast compound imaging for 2-D motion vector estimation: application to transient elastography. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 49, n. 10, p. 1363-1374, 2002. ISSN 0885-3010.

TANTER, M.; FINK, M. Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control**, v. 61, n. 1, p. 102-119, 2014. ISSN 0885-3010.

TAVAKOLI, V. et al. Tissue Doppler imaging optical flow (TDIOF): A combined B-Mode and tissue Doppler approach for cardiac motion estimation in echocardiographic images. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 61, n. 8, p. 2264-2277, 2014. ISSN 0018-9294.

TECHAVIPOO, U. et al. Estimation of displacement vectors and strain tensors in elastography using angular insonifications. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 23, n. 12, p. 1479-1489, 2004. ISSN 0278-0062.

TESKE, A. J. et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. **Cardiovascular Ultrasound**, v. 5, n. 27, p. 393, 2007.

TONG, L. et al. Comparison of conventional parallel beamforming with plane wave and diverging wave imaging for cardiac applications: a simulation study. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 59, n. 8, p. 1654-1663, 2012. ISSN 0885-3010.

_____. Multi-Transmit Beam Forming for Fast Cardiac Imaging—Experimental Validation and In Vivo Application. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 33, n. 6, p. 1205-1219, 2014. ISSN 0278-0062.

_____. Wide-angle Tissue Doppler Imaging at High Frame Rate Using Multi-line Transmit Beamforming: An Experimental Validation In-Vivo. 2015. ISSN 0278-0062.

TRAHEY, G. E.; NOCK, L. F. Synthetic receive aperture imaging with phase correction for motion and for tissue inhomogeneities. II. Effects of and correction for motion. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 39, n. 4, p. 496-501, 1992. ISSN 0885-3010.

TREECE, G. M. et al. Freehand ultrasound elastography with a 3-D probe. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 34, n. 3, p. 463-474, 2008. ISSN 0301-5629.

UDELSON, J. E. Heart failure with preserved ejection fraction. **Circulation**, v. 124, n. 21, p. e540-e543, 2011. ISSN 0009-7322.

- UDESEN, J. et al. Examples of in vivo blood vector velocity estimation. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 33, n. 4, p. 541, 2007. ISSN 0301-5629.
- UDOMCHAI, T. et al. Noise reduction using spatial-angular compounding for elastography. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 51, n. 5, p. 510-520, 2004. ISSN 0885-3010.
- UNDERHILL, H. R. et al. MRI of carotid atherosclerosis: clinical implications and future directions. **Nature Reviews Cardiology**, v. 7, n. 3, p. 165-173, 2010. ISSN 1759-5002.
- VAN ENGELEN, A. et al. Multi-center MRI carotid plaque component segmentation using feature normalization and transfer learning. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 34, p. 1294-1305, 2015. ISSN 0278-0062.
- VAN WIJK, M. C.; THIJSSSEN, J. M. Performance testing of medical ultrasound equipment: fundamental vs. harmonic mode. **Ultrasonics**, v. 40, n. 1, p. 585-591, 2002. ISSN 0041-624X.
- VAPPOU, J. et al. Pulse wave imaging for noninvasive and quantitative measurement of arterial stiffness in vivo. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 4, p. 393-398, 2010. ISSN 0895-7061.
- VARGHESE, T. et al. Tradeoffs in elastographic imaging. **Ultrasonic Imaging**, v. 23, n. 4, p. 216-248, 2001. ISSN 0161-7346.
- VIRMANI, R. et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, n. 5, p. 1262-1275, 2000. ISSN 1079-5642.
- WAGNER, R. F. et al. Statistics of speckle in ultrasound B-scans. **IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics**, v. 30, n. 3, p. 156-163, 1983.
- WALKER, W. F.; TRAHEY, G. E. A fundamental limit on delay estimation using partially correlated speckle signals. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 42, n. 2, p. 301-308, 1995. ISSN 0885-3010.
- WANG, J.; LU, J.-Y. Motion artifacts of extended high frame rate imaging. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 54, n. 7, p. 1303-1315, 2007. ISSN 0885-3010.
- WESTERWEEL, J. Fundamentals of digital particle image velocimetry. **Measurement science and technology**, v. 8, n. 12, p. 1379, 1997. ISSN 0957-0233.
- WIJEYSUNDERA, H. C. et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. **Jama**, v. 303, n. 18, p. 1841-1847, 2010. ISSN 0098-7484.
- YIU, B. Y. S.; LAI, S. S. M.; ALFRED, C. H. Vector projectile imaging: time-resolved dynamic visualization of complex flow patterns. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 40, n. 9, p. 2295-2309, 2014. ISSN 0301-5629.
- ZAHND, G. Estimation du mouvement bi-dimensionnel de la paroi artérielle en imagerie ultrasonore par une approche conjointe de segmentation et de speckle tracking. 2012.

ZHANG, H. F. et al. Imaging of hemoglobin oxygen saturation variations in single vessels in vivo using photoacoustic microscopy. **Applied Physics Letters**, v. 90, n. 5, p. 053901, 2007. ISSN 0003-6951.

ZHANG, K.; LIU, D. C.; LIU, P. Strain image with spatial angular compounding. *Bioinformatics and Biomedical Engineering (iCBBE)*, 2010 4th International Conference on, 2010, IEEE. p.1-4.