



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Extraction de la courbe d'entrée à partir des images TEP du cœur chez le petit
animal pour la modélisation pharmacocinétique

par

Rostom Mabrouk

Thèse présentée au Département d'informatique
en vue de l'obtention du grade de Docteur ès sciences (PhD)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, octobre 2012



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-93243-8

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-93243-8

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

Le 18 octobre 2012

*le jury a accepté la thèse de monsieur Rostom Mabrouk
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Layachi Bentabet
Directeur de recherche
Département d'informatique

Professeur François Dubeau
Codirecteur de recherche
Département des systèmes d'information et méthodes quantitatives de gestion
Faculté d'administration

Professeur Martin Lepage
Évaluateur externe au programme
Département de médecine nucléaire et radiobiologie
Faculté de médecine et des sciences de la santé

Professeur Mohammed Lamine Kherfi
Évaluateur externe
Université du Québec à Trois-Rivières
Département de mathématiques et d'informatique

Professeur Maxime Descoteaux
Président rapporteur
Département d'informatique

Dédicace

Cette thèse représente l'aboutissement du soutien et des encouragements que ma famille m'a prodigués tout au long de ma scolarité.

La patience et l'encouragement de ma femme m'ont aidé à surmonter toutes les difficultés rencontrées au cours de cette thèse.

Je la dédie à eux tous et spécialement à mon futur rayon de soleil que j'attends avec impatience.

Remerciements

Ce travail a été effectué au sein du Département d'informatique de la Faculté des Sciences de l'Université de Sherbrooke en collaboration avec le Département de médecine nucléaire et radiobiologie de la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke, (Qc), Canada.

Je remercie tout particulièrement le professeur Maxime Descoteaux, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'adresse également mes remerciements au professeur Martin Lepage qui a pris la charge d'être examinateur externe de cette thèse.

J'exprime ma reconnaissance au professeur Mohamed Lamine Kherfi de l'Université du Québec à Trois-Rivières pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

J'ai le plaisir d'avoir comme directeur de thèse Monsieur Layachi Bentabet, professeur au Département d'informatique de l'Université Bishop's, et aussi comme codirecteur de thèse Monsieur François Dubeau, professeur au Département de mathématiques de l'Université de Sherbrooke. Je les assure de mes vifs remerciements de m'avoir accepté au sein de leur équipe de recherche, pour leurs directives et leurs conseils ainsi que leur sympathie manifestée tout au long de ces années.

J'ai eu le grand honneur de bénéficier des encouragements du professeur Benoit Paquette, Directeur du Département de Médecine Nucléaire et de Radiobiologie. Je tiens à lui exprimer ici mes remerciements les plus sincères.

Je remercie aussi le Dr Sylvain Prévost pour les discussions fructueuses que nous avons eues ensemble tout au long de la réalisation de ce projet de thèse.

Considérant l'aide qu'ils m'ont apportée pour la réalisation de mon projet, je me dois également de remercier tout le groupe avec qui j'ai passé ma période d'études, plus

précisément : Jean-François Beaudoin, Jacques Rousseau, Etienne Croteau, Otman Sarrhini et Mélanie Archambault.

Finalement, je remercie les membres du Département d'informatique de la Faculté des sciences pour le financement qu'ils m'ont accordé durant les trois premières années de mes études doctorales.

Sommaire

Dans cette thèse, nous présentons l'ensemble de nos contributions relatives à la mise en œuvre et à la validation de techniques d'extraction d'une courbe de l'activité d'un traceur radioactif, dite courbe d'entrée (CE), à partir des images enregistrées par tomographie d'émission par positrons (TEP). Cette courbe est primordiale pour la quantification de paramètres physiologiques et métaboliques comme le métabolisme du glucose au niveau du myocarde chez le petit animal. La modalité d'imagerie TEP sert à déceler, à des phases souvent précoces, le dysfonctionnement d'un organe par un examen médical. L'examen consiste en une injection d'un élément radioactif, émetteur de positrons attachés à une molécule caractérisée par les mêmes propriétés chimiques et biologiques qu'une molécule naturelle, et de suivre son activité temporelle. La quantité du traceur mesurée dans le plasma sanguin en fonction du temps constitue la CE, tandis que la radioactivité mesurée dans les tissus par la TEP constitue la réponse des tissus. La CE et la réponse des tissus sont les fonctions fondamentales d'un modèle mathématique appelé « le modèle pharmacocinétique » qui estime les paramètres physiologiques et métaboliques. Habituellement la CE est obtenue d'une manière invasive par un prélèvement sanguin qui se fait parallèlement à l'acquisition des données. En plus, elle nécessite une chaîne de préparation pour enregistrer la concentration du traceur radioactif dans le plasma et une fréquence d'échantillonnage corrélée avec le découpage de la séquence d'images.

Dans le cadre de nos recherches, nous avons développé des techniques d'extraction de la CE directement à partir d'une séquence d'images TEP. Cette approche présente l'avantage d'être non-invasive et permet un contrôle sur la fréquence d'échantillonnage temporel. Néanmoins, la résolution spatiale, les limites physiques, les limites physiologiques et les limites

méthodologiques reliées à la reconstruction d'images sont des facteurs qui détériorent la qualité de la courbe.

Dans un premier temps, nous avons appliqué un concept probabiliste à l'intérieur de deux régions d'intérêts (RIs) tracées sur la séquence d'images délimitant le ventricule gauche et le myocarde. La méthode estime la fraction du sang dans les deux régions pour déterminer une CE non dégradée par les effets mentionnés précédemment. Cette approche a permis de corriger la courbe en tenant compte des effets causés par la contamination spatiale.

Dans un deuxième temps, nous avons travaillé sur la réduction de l'effet du mouvement du cœur et des poumons sur la qualité de la CE. Pour cela, nous avons utilisé une acquisition de données synchronisée par rapport à l'électrocardiogramme (ECG). Cette acquisition nécessite un suivi automatique des RIs sur les différents cadres synchronisés. Pour remédier aux effets de la faible résolution spatiale des images, nous avons développé un modèle particulier d'un contour déformable qui répond aux faiblesses des images TEP. Notre modèle est capable de délimiter le ventricule gauche et le myocarde sur les images d'une façon quasi-automatique.

Finalement, nous avons généralisé l'idée de l'extraction de la CE pour différents traceurs tels que le glucose marqué au fluor (^{18}F -FDG), l'ammoniaque marqué à l'azote (^{13}N -ammoniaque), le $^{82}\text{rubidium}$ (^{82}Rb) et l'acétate marqué au carbone (^{11}C -acétate). Le modèle que nous avons développé est basé sur l'estimation de la CE par l'analyse en composante indépendante (ACI) et la distribution gaussienne généralisée (DGG).

Tous nos résultats pour le traceur ^{18}F -FDG sont comparés à la méthode de référence classique, à savoir le prélèvement sanguin. Les résultats de l'extraction de la CE par l'ACI ont été comparés à ceux extraits par la méthode de référence et par la moyenne de l'activité d'une RI segmentée manuellement sur les images. Les résultats montrent l'apport de la méthode sur l'amélioration de la courbe lorsque celle-ci est dégradée par la contamination croisée.

Le travail accompli dans cette thèse montre la possibilité de contourner les limites de l'imagerie TEP par l'utilisation d'approches statistiques dans le but d'extraire une CE fiable.

Les méthodes développées représentent une alternative à la méthode invasive d'échantillonnage sanguin.

Table des matières

Sommaire	v
Table des matières.....	viii
Liste des abréviations.....	xi
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures	xiv
Introduction générale	1
Chapitre 1 - Principes physiques de la tomographie d'émission par positrons....	6
1.1 Introduction.....	6
1.2 Le principe de détection en TEP	6
1.2.1 Les traceurs pour la TEP.....	7
1.2.2 Désintégration des isotopes et annihilation des positrons	9
1.2.3 Phénomènes physiques de la TEP	10
1.2.3.1 L'atténuation	11
1.2.3.2 Le diffusé.....	12
1.2.3.3 Le volume partiel.....	14
1.3 Reconstruction tomographique	17
1.3.1 La rétroprojection filtrée.....	18
1.3.2 L'algorithme de maximum de vraisemblance.....	19
1.4 La résolution spatiale du tomographe d'émission par positrons	21
1.5 Bruit et artéfacts en TEP	22

1.6 Conclusion	24
Chapitre 2 - Anatomie du cœur et mesures des paramètres dynamiques cardiaques.....	25
2.1 Introduction.....	25
2-2 Anatomie du cœur	25
2-3 Paramètres dynamiques du cœur.....	28
2-3-1 Quantification du métabolisme cardiaque du glucose	28
2-3-2 Quantification de la perfusion cardiaque	29
2-3-2-1 Le traceur ^{82}Rb	30
2-3-2-2 Le traceur ^{13}N -ammoniaque	31
2-4 Matériel d'acquisition	31
2-5 Conclusion.....	32
Chapitre 3 - Modélisation pharmacocinétique.....	34
3.1 Introduction.....	34
3.2 Principe de base de la modélisation	36
3.3 Méthodes d'extraction de la CE	38
3.4 Modèle de métabolisme	41
3.5 Modèle de perfusion.....	44
3.5.1 Modèle de ^{13}N -ammoniaque.....	44
3.5.2 Modèle du ^{82}Rb	45
3.6 Modèle ^{11}C -acétate pour la mesure du métabolisme oxydatif.....	46
3.7 Conclusion	47
Chapitre 4 - Outils mathématiques pour l'extraction de la courbe d'entrée.....	48
4.1 Introduction.....	48
4.2 Les statistiques de Bayes.....	48
4.2.1 La vraisemblance	49
4.2.2 La loi <i>a priori</i>	49

4.3	L'analyse en composantes indépendantes	50
4.3.1	Formulation générale	50
4.3.2	L'algorithme de FastICA.....	52
4.3.3	L'algorithme de maximum de vraisemblance	53
4.3.3.1	Le gradient naturel.....	54
4.4	Les contours actifs	55
4.4.1	Notation	55
4.4.2	Définition de l'énergie des contours actifs.....	56
4.4.2.1	Énergie externe.....	56
4.4.2.2	Énergie interne	56
4.4.3	Résolution numérique de la déformation du contour actif	57
4.5	Conclusion	58
Chapitre 5 - Approche probabiliste pour l'extraction de la courbe d'entrée pour une étude cardiaque chez le rongeur		59
Chapitre 6 - Extraction de la courbe d'entrée à partir de mesures synchronisées de ^{18}F -FDG pour le calcul du métabolisme du glucose chez le rat.....		82
Chapitre 7 - Estimation de la courbe d'entrée à partir des images TEP par analyse en composantes indépendantes pour la modélisation pharmacocinétique		111
Conclusion générale.....		136
Bibliographie.....		142

Liste des abréviations

β_+	Positron
keV	Kilo électron-volt
^{18}F -FDG ou FDG	^{18}F -Désoxy-Fluoro-Glucose
^{13}N -ammoniaque	Ammoniaque marqué à l'azote-13
^{82}Rb	82rubidium
^{13}C -Acétate	Acétate marqué au carbone
RI	Région d'intérêt
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie d'émission par positrons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
CAT	Courbe activité temps
LDR	Ligne de réponse
ECG	Électrocardiogramme
ACI	Analyse en composantes principales
DGG	Distribution de la gaussienne généralisée
AFSD	Analyse factorielle des structures dynamiques
2D	Deux dimensions
3D	Trois dimensions

MLEM	Maximisation de l'espérance du maximum de vraisemblance (« <i>Maximum Likelihood Expectation maximization</i> »)
EM	Estimation-maximisation
FBP	Rétroprojection filtrée (filtered backprojection)
C_f	Compartiment libre
C_m	Compartiment métabolique
C_p	Compartiment sanguin
C_{pet}	Compartiment mesuré par la TEP
K_1, k_2, k_3, k_4	Constantes de transfert du modèle standard du FDG
MMR _{Glu} :	Taux de métabolisme de glucose (« <i>Myocardial metabolic rate of glucose</i> »)
gl	Glycémie
LC	Constante amalgamée qui tient compte du taux de phosphorylation du ^{18}F FDG (« <i>Lumped Constant</i> »)
AlPcS ₄ :	Aluminium phtalocyanine tétrasulfonée
ZnPcS ₂ :	Zinc phtalocyanine disulfonée
FP	Fenêtre principale
FH	Fenêtre à haute énergie
FB	Fenêtre à basse énergie
MEP	Méthode d'estimation des primaires
MFB	Méthode de la fenêtre basse
ATS	Activité du traceur dans le sang
ATT	Activité du traceur dans le tissu

Liste des tableaux

Tableau 1	Caractéristique physique des principaux isotopes émetteurs de positrons utilisés en tomographie d'émission par positrons.	8
Tableau 2	Traceur radioactif avec leurs applications en cardiologie	8
Tableau 3	Caractéristiques physiques du scanneur d'émission par positrons de Sherbrooke (LabPET4)	32
Tableau 4	Comparaison entre les taux de glucose calculés à partir des CE échantillonnées, extraites de mesures dynamiques et extraites de mesures synchronisées	137

Liste des figures

- Figure 1- Principe de la tomographie d'émission par positrons. Le positron émis par l'isotope incorporé au radiotraceur s'annihile avec un électron du milieu et produit deux photons d'annihilation émis dos à dos. Le scanner TEP enregistre en coïncidence un grand nombre de rayons gamma dans une matrice appelée sinogramme. Le sinogramme est ensuite utilisé pour reconstruire des images statiques ou dynamiques. -----7
- Figure 2 - Aperçu de la détection d'événements en TEP. Rayonnement d'annihilation (paires de rayons gamma 511 keV) résultant de l'interaction d'un électron e^- et un positron β^+ émis par un traceur radioactif. ----- 10
- Figure 3 - Illustration de trois types d'interactions selon leur nombre atomique. À 511keV, la diffusion Compton est la plus probable. ----- 11
- Figure 4 - Correction d'atténuation TEP par transmission. Dans la figure l'un des rayons gamma est absorbé avant de quitter le corps. La source en rouge est une source de ^{68}Ge , la couleur verte détermine l'angle de détection pour une position donnée de la source et la couleur saumon représente une structure de tissu homogène. Pour une ligne de coïncidence à travers un objet uniforme, la probabilité que le rayon soit atténué dépend de la distance à parcourir pour arriver aux détecteurs [35]. ----- 12
- Figure 5 - Illustration des trois types de détections. Les détections vraies, les détections diffusées et les détections aléatoires. Pour les événements vrais, la ligne de coïncidence reliant les deux points de détection passe à proximité de l'endroit où l'annihilation d'un positron est survenue. L'évènement aléatoire résulte de la détection sur deux détecteurs opposés des activités provenant de deux sites différents. L'évènement diffusé résulte de la détection des photons qui ont subi une diffusion Compton par deux détecteurs en coïncidence. La détection et le site d'émission ne sont pas corrélés [35]. ----- 13

Figure 6 - Position des fenêtres en énergie utilisées dans la méthode PH+FP et la méthode FB+FP [43].	14
Figure 7 - Schéma illustrant l'effet du volume partiel. Deux structures de différentes tailles ayant deux volumes de même concentration du traceur radioactif présentent des intensités et des formes différentes sur les images.	15
Figure 8 - Coefficients de recouvrement calculés à partir d'une mire à sept cylindres.	16
Figure 9 - Exemple d'une mesure d'une mire à 7 cylindres et la correction de son activité par les coefficients de recouvrement. La segmentation des RIs est faite manuellement. Sur l'image corrigée, les cylindres de petite taille apparaissent clairement alors que leurs intensités sont sous estimées sur l'image non corrigée.	17
Figure 10 - Illustration de la reconstruction d'un plan de coupe de l'objet pour un angle θ . L'angle θ représente l'angle d'échantillonnage variant habituellement par incrémentation constante.	18
Figure 11 - Exemple de la reconstruction d'une image d'une mesure cardiaque d'un rat à partir d'un sinogramme. A) Sinogramme des données. B) Image reconstruite.	20
Figure 12 - L'artefact vu sur l'image de en bas: une acquisition d'une mesure multimodale CT/TEP (homme de 48 ans), où le champs de vue pour le CT est de 45-50 cm et le champs de vue pour la TEP est de 60-70 cm. La co-registation de deux images génère des artefacts qui se manifeste sous forme de troncature de l'activité émis par les bras (zones marquées par les deux étoiles sur l'image en bas) [73].	23
Figure 13 - Anatomie macroscopique du cœur.	26
Figure 14 - ECG de l'activité d'un cœur sain.	27
Figure 15 - Mesure TEP d'un rat injecté à l' ^{18}F -FDG. La séquence d'images affiche les douze dernières images d'un scan de 40 min.	29
Figure 16 - Mesure TEP d'un homme injecté au ^{82}Rb . La séquence d'images affiche les douze dernières images du scan.	30
Figure 17 - Mesure TEP d'un rat injecté à l' ^{13}N -ammoniaque. La séquence d'images affiche les douze dernières images d'un scan de 15 min.	31

Figure 18 - Courbes de l'activité mesurée par la TEP du traceur ^{18}F -FDG injecté à un sujet sain. -----	35
Figure 19 - Activités du traceur extraites à partir des données de l'image. (A) les RIs tracées sur l'images. (B) l'activité temporelle correspondante a chacune des RIs. -----	35
Figure 20 - Un modèle à un compartiment tissulaire. C_p exprimée en Bq/ml, K_1 en $\mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}$, k_2 en min^{-1} et C_t en $\mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}$. Le cadre discontinu sur la figure représente la mesure par le tomographe. -----	36
Figure 21 - Courbe sanguine d'un rat extraite à partir d'une mesure TEP. Durant la première minute environ, la mesure croît à une valeur de crête très rapidement puis décroît rapidement. Durant la décroissance de la concentration du traceur dans le sang, la courbe sanguine sera affectée par plusieurs phénomènes physiques et principalement par la contamination croisée. -----	39
Figure 22 - Principe de la synchronisation ECG. Chaque cycle cardiaque est divisé en 16 portions, et les données acquises dans chaque intervalle sont acquises dans des blocs d'espace-mémoire distincts pendant plusieurs minutes. -----	42
Figure 23 - Modèle à trois compartiments : deux compartiments de tissus et un compartiment sanguin pour représenter la cinétique du ^{18}F -FDG dans les tissus. La ligne pointillée représente la mesure de la TEP. Le compartiment C_f représente le traceur dans l'espace extracellulaire. Le compartiment C_m représente le ^{18}F -FDG phosphorylé dans le tissu. Les constantes de vitesse K_1 , k_2 , k_3 et k_4 doivent être calculées. -----	43
Figure 24 - Exemple du fit des donnée de la TEP par le model analytique défini dans l'équation 2.8. -----	44
Figure 25 - Modèle à trois compartiments pour l'ammoniaque tel que décrit par Hutchins <i>et al.</i> Les constantes K_1 et k_2 reflètent l'échange du traceur entre le sang artériel C_p et l'espace libre. La constante k_3 représente le taux de transfert de l'espace extravasculaire vers l'espace cellulaire métabolisé. -----	45
Figure 26 - Modèle à deux compartiments pour le traceur ^{82}Rb . -----	46
Figure 27 - Un modèle à un compartiment simplifié du traceur ^{11}C -acétate. -----	47

Figure 28 - Processus d'enregistrement des images TEP et sa représentation en un problème de séparation aveugle des sources. Les rayons émis sont les sources, le scanner et le système informatique représentent la matrice de mélange et l'image est la mixture des données.	51
Figure 29 - Diagramme moustache illustre le MMRGlu calculé par la CE échantillonnées, MMRGlu calculé par CE des mesures synchronisées, et MMRGlu calculé par CE des mesures dynamiques pour 6 rats Fischer.	138
Figure 30 - Résultat de l'application de l'algorithme FastICA et l'algorithme ACI-DGG sur le même sujet. (A) l'algorithme ACI-DGG permet d'extraire une CE très proche de l'allure de la CE échantillonnée. (B) la CE obtenue par application de FastICA. La courbe possède un écart important par rapport à la courbe de référence.	139
Figure 31 - Diagramme moustache illustre le MMRGlu calculé par la CE échantillonnées, MMRGlu calculé par CE des mesures synchronisées, et MMRGlu calculé par ICA-DGG CE pour 6 rats Fischer.	139

Introduction générale

La tomographie d'émission par positrons (TEP) est une modalité d'imagerie médicale fonctionnelle pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire. Elle permet de mesurer l'activité physiologique ou métabolique d'un organe. La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement d'un organe. L'isotope émet des positrons qui, en s'annihilant avec des électrons du milieu, génèrent deux photons gamma de 511 keV. Les deux photons sont émis à 180 degrés l'un de l'autre. L'avantage de cette technique de mesure réside en une meilleure identification des sites d'émission. Ces photons sont repérés par un scanner équipé d'une couronne de détecteurs qui recouvre tout l'organe ou bien le sujet. L'ensemble des coïncidences mesurées sous tous les angles constitue un sinogramme.

Ces sinogrammes sont reconstruits à l'aide d'algorithmes de reconstruction [1-3] afin de fournir une image, ou une séquence d'images, permettant de visualiser la distribution du traceur en fonction du temps sur les différentes structures du sujet étudié.

La précision des images obtenues est affectée à la fois par : (1) les limites de performance des détecteurs telles que la résolution spatiale et la résolution en énergie, (2) par les effets physiques tels que l'atténuation des rayons [4-7], la diffusion des rayons [8,9] et l'effet du volume partiel [10,11], (3) par les effets physiologiques tels que le mouvement de l'organe et le mouvement du sujet, et (4) par les effets méthodologiques comme ceux liés à la reconstruction d'images. Certains de ces effets doivent être corrigés avant l'analyse des images par des méthodes de correction spécifiques afin d'extraire des paramètres quantitatifs fiables.

L'information fournie sur l'activité temporelle du sang est associée au modèle pharmacocinétique. Ce modèle permet d'étudier, de manière quasi ou totalement non-invasive, le fonctionnement des organes et leurs processus physiologiques et métaboliques tels que la perfusion du myocarde, le débit sanguin, le métabolisme du glucose ou le volume sanguin.

Les modèles pharmacocinétiques modélisent l'activité globale sur des RIs tout comme l'activité individuelle au niveau de chaque pixel du tissu. Ces modèles nécessitent une CE pour estimer une activité métabolique ou physiologique spécifique. La méthode de référence pour déterminer la CE est une procédure invasive de prélèvement sanguin qui mesure la concentration du traceur dans le plasma [12-14]. Pour les petits animaux tel que le rat, cette procédure est difficile et exigeante en raison de la petite taille des vaisseaux sanguins et du volume sanguin limité. Le prélèvement de sang peut perturber la physiologie du sujet et ainsi confondre les résultats expérimentaux [15,16]. Comme alternative à la méthode d'échantillonnage, une méthode expérimentale basée sur l'utilisation de toute une population pour calculer une CE standard a été développée. Elle consiste à calculer la CE à partir de la moyenne des CEs extraites par prélèvement sanguin manuel ou automatique sur tous les rats de la population. Cette population de rats doit vivre dans les mêmes conditions. Pour calculer la CE d'un nouveau sujet, il suffit de calibrer la CE de référence par un ou deux échantillons du sang prélevé du sujet d'étude [17-21]. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle considère que tout nouveau sujet possède les mêmes caractéristiques physiologiques que l'ensemble des rats de la population.

La CE peut être obtenue aussi directement à partir des données par la moyenne de l'activité d'une RI tracée manuellement ou automatiquement autour du ventricule gauche dans le cas d'images cardiaques. Toutefois, dans l'imagerie du petit animal, le cœur et les artères sont petits par rapport à la résolution spatiale du scanner et, par ailleurs, le mouvement cardiaque et pulmonaire dégrade la qualité d'image. Par conséquent, la radioactivité dans les tissus s'étale sur l'activité sanguine adjacente et la contamine. Ainsi, les courbes obtenues à partir des RIs sont un mélange de l'activité sanguine et de l'activité des tissus environnants.

Diverses méthodes ont été proposées pour estimer la CE de façon non-invasive [22-26]. Certaines de ces méthodes peuvent être classées comme étant des méthodes statistiques telles que l'analyse factorielle des structures dynamiques (AFSD) [27, 28] et l'analyse en composantes indépendantes (ACI) [29, 30]. D'autres méthodes sont classées comme étant des méthodes analytiques telles que les méthodes paramétriques [31,32].

Le but principal de cette thèse est d'extraire une CE à partir des séquences d'images TEP, comme alternative au prélèvement sanguin, pour une étude quasi non-invasive. L'avantage de notre méthode réside dans sa simplicité par rapport aux autres méthodes. Ainsi, le projet de recherche a été encadré par les objectifs suivants :

- 1) identifier et suivre le mouvement de la cavité cardiaque, sur une séquence d'images dynamiques ou synchronisées à l'ECG, par une méthode de détection de contour automatique ;
- 2) appliquer une approche probabiliste pour estimer les fractions de contamination à l'intérieur des RIs et générer des images de l'activité du sang et des images de l'activité du tissu ;
- 3) développer une méthode générale pour extraire la CE qui soit totalement indépendante de la RI et du traceur utilisé pour l'étude.

Nous avons répondu aux objectifs énoncés ci-dessus par la conception d'algorithmes fiables pour la segmentation des RIs et l'extraction de la CE sur des mesures cardiaques de rats normaux. Ainsi, les courbes obtenues par nos algorithmes sont comparées aux courbes obtenues par le prélèvement sanguin et aux taux globaux et individuels du métabolisme du glucose au niveau du myocarde («*myocardium metabolic rate of glucose ; MMRGlu*»). Dans la première étude, l'expérimentation a été menée sur dix-huit mesures dynamiques de rats normaux. Un test statistique (t-test), comparant les taux du glucose calculés par la courbe échantillonnée et ceux obtenus par la méthode que nous avons développée, a montré une différence non significative ($p < 0,05$). L'écart global entre les deux taux calculés est de 3%. Dans la deuxième étude, l'expérimentation a été menée sur six mesures synchronisées de rats normaux. Le test a montré aussi une différence non significative ($p < 0,05$) et l'écart global

entre les deux taux calculés est de 1,5%. Dans le troisième travail, l'expérimentation a été menée sur vingt-quatre sujets dans lesquels ont été injectés quatre traceurs couramment utilisés dans des examens cardiaques à savoir le glucose marqué au fluor (^{18}F -FDG), l'ammoniaque marqué à l'azote (^{13}N -ammoniaque), le $^{82}\text{rubidium}$ (^{82}Rb) et l'acétate marqué au carbone (^{13}C -acétate). Les résultats obtenus par l'application de l'ACI sont comparés par rapport à la méthode standard (échantillonnage sanguin) et aux courbes extraites à partir des RIs initiales. Cette comparaison a montré l'apport remarquable de la méthode appliquée sur l'exactitude de la courbe.

Cette thèse est organisée en 7 chapitres en plus d'une introduction et d'une conclusion générale. Le Chapitre 1 présente une description générale des traceurs utilisés en TEP, les différentes limites physiques et le processus de formation de l'image. Le Chapitre 2 présente l'anatomie du cœur et les méthodes de mesure des paramètres dynamiques par l'imagerie TEP. Le Chapitre 3 présente la modélisation pharmacocinétique et ses bases mathématiques. Le Chapitre 4 présente les outils mathématiques que nous avons utilisés au cours du projet pour l'extraction de la CE. Les Chapitres 5, 6 et 7 sont consacrés aux techniques développées dans ce projet. Le cinquième chapitre porte sur le développement d'une approche probabiliste capable d'estimer, sur une RI tracée autour du ventricule gauche ou des tissus du myocarde, la fraction du sang pur et la fraction du tissu. La méthode permet de recalculer, à partir d'une acquisition TEP, une séquence d'images représentatives du sang et une séquence d'images représentatives du tissu. La moyenne de l'intensité des pixels des RIs calculée sur chacune des séquences produit la CE et la réponse du tissu qui sont nécessaires pour le calcul du taux de métabolisme du glucose au niveau du myocarde par un modèle compartimental [33]. Dans le sixième chapitre, nous présentons une suite du premier travail où l'acquisition est synchronisée par rapport à l'électrocardiogramme (ECG). Dans ce travail, nous avons proposé un modèle déformable personnalisé pour surmonter la faible résolution de l'image TEP dans le but de suivre le mouvement du cœur. Contrairement aux méthodes de l'ACI basée sur les statistiques d'ordre supérieur et l'AFSD, nos méthodes développées dans ces deux travaux ne nécessitent pas une réduction de la dimension des données, et elles n'ont pas besoin d'étape intermédiaire telle que l'analyse oblique pour l'AFSD. Par conséquent, les méthodes

permettent de fournir une valeur MMRG pour chaque pixel dans l'image, ce qui permet une étude sectorielle de l'organe cœur et ainsi localiser efficacement les anomalies.

Le septième chapitre présente une méthode générale pour l'extraction de la CE à partir d'une mesure TEP pour plusieurs traceurs dans diverses applications cardiaques. Cette méthode est basée sur l'estimation de la courbe par l'application d'un modèle d'analyse en composante indépendante basé sur une distribution gaussienne généralisée (DDG). L'utilisation de la gaussienne généralisée, nous a permis de développer un modèle d'extraction fiable des courbes à partir des images indépendamment du traceur. Ce modèle peut aussi être appliqué indépendamment de l'organe étudié. Finalement, une conclusion sur l'ensemble du travail est présentée. Dans la conclusion de cette thèse, nous mettons l'accent sur une étude comparative des méthodes que nous avons développées et nous discutons des avantages et des inconvénients de chacune des méthodes. Nous terminons en présentant quelques perspectives de recherche.

Chapitre 1- Principes physiques de la tomographie d'émission par positrons

1.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous allons présenter les principes physiques qui sont à l'origine de l'imagerie TEP et quelques méthodes de reconstruction des images à partir de données enregistrées par les détecteurs du scanner. Les informations fournies dans la suite sont tirées principalement du travail de Dreuille *et al* [34] et du livre rédigé par Di Carli et Lipton [35].

1.2 Le principe de détection en TEP

Les détecteurs du scanner repèrent en coïncidence, sur une ligne de réponse (LDR), deux photons d'annihilation de 511 keV émis par un isotope émetteur de positrons. L'isotope est généralement incorporé dans une molécule appelée traceur radioactif ou radiotraceur. Les premières molécules marquées au ^{18}F ont été synthétisées à la fin des années 1970. À la même époque, les premiers scanners TEP ont été construits. La particularité de cette modalité par rapport aux autres modalités d'imagerie vient du fait qu'elle utilise des molécules marquées qui se manifestent dans l'organisme selon des processus physiologiques et métaboliques naturels. Ainsi, il est possible de produire diverses molécules pour décrire ou évaluer des processus biologiques ou physiologiques spécifiques. Les domaines d'application de la TEP se réfèrent souvent à la neurologie, à l'oncologie et à la cardiologie, ainsi que l'exploration d'autres organes.

En recherche, la TEP est utilisée dans une multitude de projets sur le petit animal ou l'humain pour déceler, à une étape précoce, certaines maladies. La réalisation d'un examen TEP est le

résultat d'un ensemble d'opérations successives. La première est la production de l'isotope, puis la synthèse de la molécule et l'injection du traceur radioactif. Enfin la détection des rayonnements (Figure 1) et leurs reconstructions tomographiques en images.

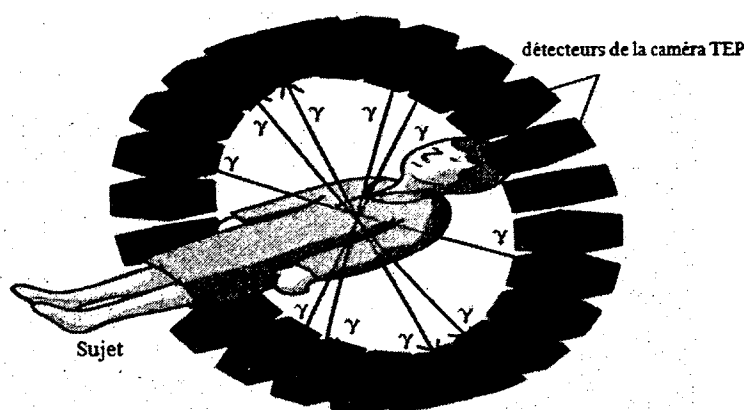


Figure 1- Principe de la tomographie d'émission par positrons. Le positron émis par l'isotope incorporé au radiotracer s'annihile avec un électron du milieu et produit deux photons d'annihilation émis dos à dos. Le scanner TEP enregistre en coïncidence un grand nombre de rayons gamma dans une matrice appelée sinogramme. Le sinogramme est ensuite utilisé pour reconstruire des images statiques ou dynamiques.

1.2.1 Les traceurs pour la TEP

De la même manière que les autres examens de médecine nucléaire, un examen TEP nécessite l'injection d'un traceur radioactif. Un traceur est un vecteur moléculaire auquel est incorporé un isotope émetteur de positrons. Ce traceur permet de localiser la distribution de la molécule au sein d'un organe donné. Le choix des isotopes dépend de deux propriétés : (1) le comportement chimique qui conditionne la possibilité de marquage et (2) leur mode de désintégration qui permet une détection du rayonnement émis par les détecteurs.

Les positrons les plus utilisés en TEP sont respectivement le ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N et le ^{15}O . Ces isotopes peuvent être répartis en fonction de leurs périodes radioactives (demi-vie) et leurs caractéristiques physiques. Le Tableau 1 illustre les principales caractéristiques de ces isotopes.

Tableau 1 Caractéristique physique des principaux isotopes émetteurs de positrons utilisés en tomographie d'émission par positrons.

Isotopes	¹⁸ F	¹¹ C	¹³ N	¹⁵ O
Énergie cinétique maximale des β_+ (MeV)	0,63	0,98	1,19	1,72
Énergie cinétique la plus probable des β_+ (MeV)	0,25	0,39	0,49	0,73
Libre parcours maximal dans l'eau (mm)	2,3	3,9	5	7,9
Libre parcours moyen dans l'eau (mm)	0,6	1,1	1,5	2,7
Demi-vie (min)	109,8	20,4	10,0	2,1

L'énergie cinétique d'émission des positrons (β_+) conditionne le libre parcours de cette particule avant la réaction d'annihilation. La demi-vie relativement brève du ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O empêche l'utilisation des molécules marquées par ces isotopes à distance du site de production. Compte tenu de la durée de demi-vie de 110 minutes, il est possible d'utiliser des molécules marquées au ¹⁸F dans des centres cliniques qui ne disposent pas d'un cyclotron.

Après l'obtention des isotopes, des procédés radiochimiques s'enclenchent pour préparer le traceur radioactif. La préparation dépend de l'application visée pour l'étude. Le Tableau 2 illustre quelques applications cliniques en cardiologie.

Tableau 2 Traceur radioactif avec leurs applications en cardiologie

Traceur radioactif	Application
H ₂ ¹⁵ O, C ¹⁵ O ₂ , ¹³ NH ₃ , [¹¹ C]Butanol	Débit sanguin
¹¹ CO, C ¹⁵ O	Volume sanguin
[¹³ N]-amino acides variés	Métabolisme des acides aminés
[¹¹ C]Acétate, ¹⁵ O	Métabolisme oxydatif
[¹³ C]Pyruvate	Métabolisme intermédiaire
[¹³ C]Palmitate	Métabolisme des acides gras
[¹³ C]Glucose, ¹⁸ F-FDG	Métabolisme du glucose
[¹³ C]HED, [¹⁸ F]Metaraminol	Distribution de norépinephrine
[¹³ F]Misonidazole	Marqueur d'hypoxie

Le traceur radioactif est utilisé pour des mesures TEP. Il est alors administré au sujet par injection, par inhalation ou par voie orale. Le traceur radioactif adopte le comportement de la molécule mère et sa distribution est généralement similaire dans le corps du sujet.

1.2.2 Désintégration des isotopes et annihilation des positrons

Les isotopes utilisés en TEP sont des éléments légers. Pour que ces éléments se stabilisent, un atome A_ZX riche en protons peut convertir un ou plusieurs de ses protons selon la transmutation isobarique (changement de Z et conservation de A) suivante :



où β_+ est un positron, $\bar{\nu}$ est un neutrino et Q est l'énergie libre libérée par la transmutation. Lors de leurs émissions, les positrons passent par deux événements successifs : la propagation et l'annihilation. Les trajectoires de leurs propagations dans la matière (distance de vol ou libre parcourt moyen) sont très tortueuses et ainsi ils se décalent de leurs lieux d'annihilation d'une distance aléatoire d'autant plus élevée que l'énergie cinétique initiale est grande. Cet effet représente une limite fondamentale de la résolution spatiale des données TEP. Une fois que la vitesse du positron est faible, il peut se combiner avec un électron. De l'annihilation de ces deux particules résulte une émission dos à dos de deux photons de 511 keV. Les deux photons émis simultanément subissent une légère déviation par rapport à la ligne droite. La distribution de cet angle de déviation, relativement indépendante du tissu biologique, est approximée par une fonction Gaussienne de largeur à mi-hauteur égale à $0,5^\circ$ [36]. Cet effet constitue une deuxième limite physique fondamentale à la résolution spatiale des données TEP.

Le ${}^{18}\text{F}$ -Fluoro-Désoxy-Glucose (${}^{18}\text{F}$ -FDG, principal traceur utilisé pour la réalisation du projet actuel) est une molécule de glucose marquée par un isotope de fluor. La Figure 2 illustre le phénomène de désintégration et d'annihilation de la molécule ${}^{18}\text{F}$.

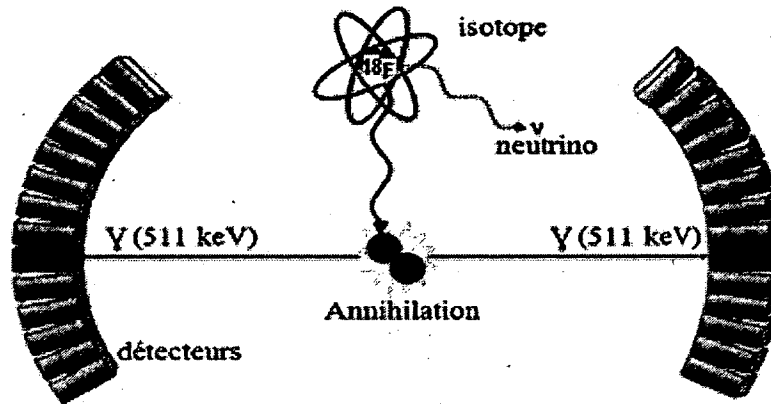


Figure 2 - Aperçu de la détection d'événements en TEP. Rayonnement d'annihilation (paires de rayons gamma 511 keV) résultant de l'interaction d'un électron e^- et un positron β^+ émis par un traceur radioactif.

L'information fournie par ce traceur radioactif est observable sur un support numérique grâce à l'émission des photons gammas. L'intensité observée sur l'image reconstruite reflète la somme des photons qui ont été émis par un foyer sur une LDR. Cette intensité est utilisée dans la quantification de la consommation du glucose. Par ailleurs, étant donné des phénomènes physiques et électroniques sous-jacents, ce que l'on observe sur l'image n'est pas toujours le miroir de la réalité. Des phénomènes physiques s'ajoutent à des limites électroniques pour détériorer la qualité des images reconstruites et, par conséquent, altèrent la quantification de différents paramètres dynamiques.

1.2.3 Phénomènes physiques de la TEP

Les phénomènes physiques sont des sources importantes de dégradation de la qualité de l'image. Par conséquent, l'image nécessite une correction minutieuse pour son utilisation. Dans cette section nous décrivons les trois phénomènes influençant principalement la qualité de l'image et qui dépendent directement des objets mesurés tels que le phénomène de l'atténuation, le phénomène de diffusion et le volume partiel.

1.2.3.1 L'atténuation

L'atténuation d'une coïncidence formée de deux photons se propageant dos à dos sur la même LDR est due soit à l'absorption d'un ou de deux photons par l'effet photoélectrique soit par diffusion par effet Compton de l'un ou des deux photons hors du champ de vue de la caméra. Dans les deux cas, les détecteurs ne comptent pas cette émission dans ses événements détectés. En imagerie TEP, où les photons gamma ont une énergie proche de 511 keV, l'effet Compton est l'effet le plus probable lorsque le photon se propage dans le milieu après avoir été émis par une annihilation positron-électron (Figure 3).

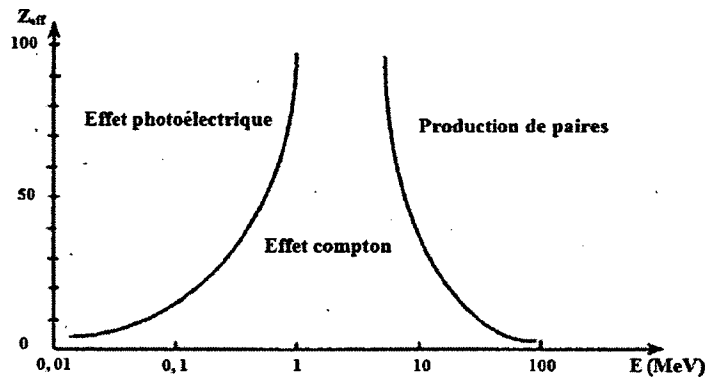


Figure 3 - Illustration de trois types d'interactions selon leur nombre atomique. À 511keV, la diffusion Compton est la plus probable.

Du coup, lors de la traversée du tissu du sujet étudié, de nombreux photons gamma subissent une atténuation liée aux structures traversées en fonction du site de l'émission du photon. En effet, il est aisé de comprendre qu'un foyer hyperfixant situé en profondeur devra traverser beaucoup plus de matière qu'un foyer de surface et est susceptible de subir une déviation Compton ou bien une absorption. Ainsi, l'activité estimée sera relativement diminuée, en fonction de la distance traversée par le photon, par rapport à l'activité réelle.

Pour remédier à cette sous-estimation des données, une méthode classique de correction est utilisée [37]. Cette méthode calcule une carte d'atténuation par le biais des images de transmission obtenues grâce à une source de germanium 68 (^{68}Ge). Cet isotope est caractérisé par une demi-vie de 271 jours et est souvent intégré au scanner. La source de ^{68}Ge tourne

rapidement autour d'un objet et estime des coefficients d'atténuation linéaire sur les LDR du scanner. La Figure 4 illustre le processus de calcul de la carte d'atténuation.

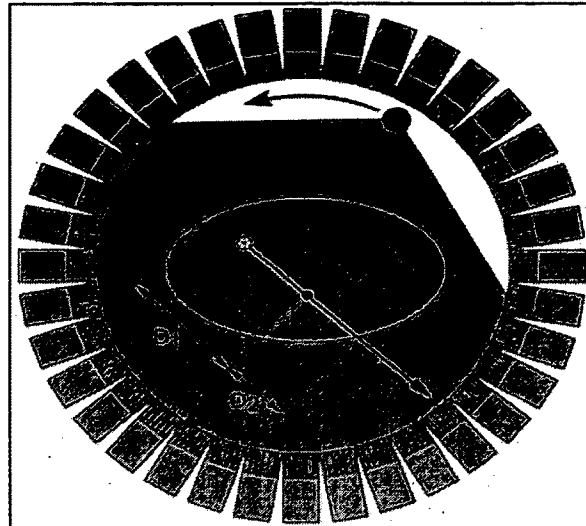


Figure 4 - Correction d'atténuation TEP par transmission. Dans la figure l'un des rayons gamma est absorbé avant de quitter le corps. La source en rouge est une source de ^{68}Ge , la couleur verte détermine l'angle de détection pour une position donnée de la source et la couleur saumon représente une structure de tissu homogène. Pour une ligne de coïncidence à travers un objet uniforme, la probabilité que le rayon soit atténué dépend de la distance à parcourir pour arriver aux détecteurs [35].

Ainsi, la radioactivité mesurée sur chaque LDR est multipliée par le coefficient de correction dépendant du coefficient d'atténuation sur la LDR et de la distance traversée par le photon dans le sujet [38,39].

1.2.3.2 Le diffusé

Le diffusé est un phénomène physique assez fréquent en TEP. Les coïncidences diffusées détectées par le scanner contiennent un ou deux photons qui ont subi une interaction Compton dans l'objet. Cette interaction induit un changement de la propagation réelle des coïncidences et ainsi leur incorporation dans l'image reconstruite introduit des erreurs de quantifications. Ce phénomène joue un rôle important dans la contamination de l'activité du sang par l'activité du tissu dans le cas d'une étude de l'activité cardiaque. La Figure 5 illustre trois parcours possibles des photons qui sont émis par l'organe ou le sujet étudié. Outre un changement dans la direction d'incidence du photon, la diffusion Compton d'un photon se

traduit par une perte d'énergie. Malheureusement, la discrimination entre photons diffusés et photons non diffusés est difficile, du fait de la résolution médiocre en énergie des détecteurs à scintillation. La fraction du diffusé est définie comme

$$FD = \frac{\text{Nb de coïncidences diffusées}}{\text{Nb de coïncidences (vraies + diffusées)}} \quad (1.2)$$

En mode 2D, cette fraction est de l'ordre de 10 à 20 % et en mode 3D, elle est de l'ordre de 30 à 60% [40].

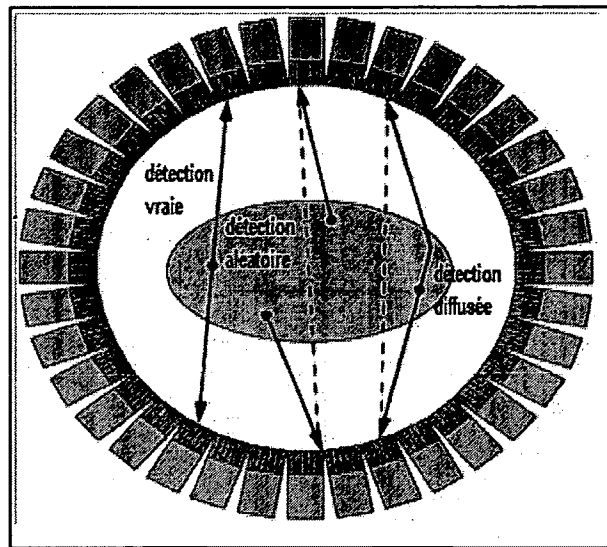


Figure 5 - Illustration des trois types de détections. Les détections vraies, les détections diffusées et les détections aléatoires. Pour les événements vrais, la ligne de coïncidence reliant les deux points de détection passe à proximité de l'endroit où l'annihilation d'un positron est survenue. L'évènement aléatoire résulte de la détection sur deux détecteurs opposés des activités provenant de deux sites différents. L'évènement diffusé résulte de la détection des photons qui ont subi une diffusion Compton par deux détecteurs en coïncidence. La détection et le site d'émission ne sont pas corrélés [35].

Pour corriger ce phénomène, une méthode a été développée qui utilise l'information en énergie. La méthode utilise une fenêtre principale (FP) en énergie centrée à 511 keV qui contient la majorité des photons vrais ou appelé aussi photons primaires. La largeur de cette fenêtre dépend de la résolution en énergie du scanner et contient aussi des photons diffusés tel qu'illustré à la Figure 6. Il existe deux méthodes se basant sur l'énergie des photons détectés. La méthode d'estimation des photons primaires (MEP) utilise en plus de la FP une

deuxième fenêtre à haute énergie (FH). Une fois que les sinogrammes de FH et FP sont normalisés, la distribution des coïncidences diffusées dans la FP est estimée en soustrayant l'histogramme de FH de l'histogramme de FP [41]. La deuxième méthode est dite la méthode de la fenêtre basse (MFB). Elle utilise une fenêtre à basse énergie (FB) comparativement à FP. La fenêtre FB est située en dessous du seuil de discrimination bas de la FP. Par la suite, le sinogramme de la FP est corrigé pour le diffusé par sa multiplication par un facteur de correction pré-calculé à partir du sinogramme de FB. Ce facteur peut être obtenu par la simulation Monte Carlo pour chaque bin du sinogramme. [42]. La Figure 6 illustre la position des fenêtres en énergie utilisées [43].

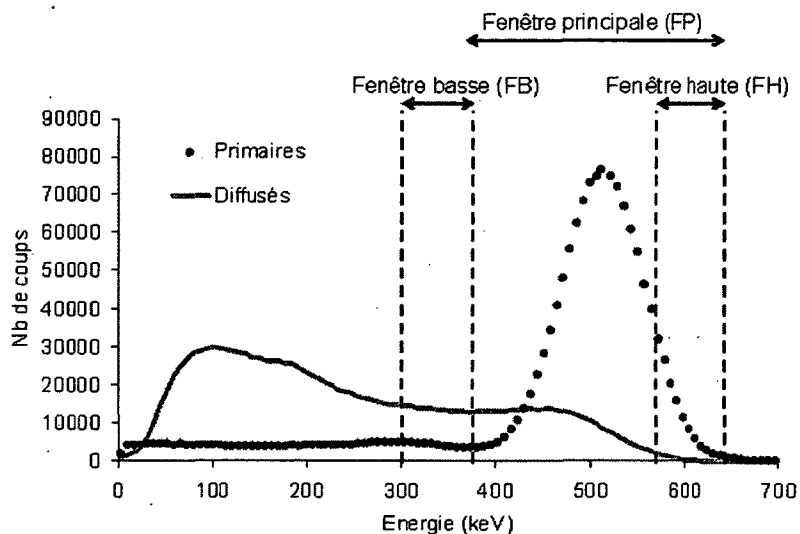


Figure 6 - Position des fenêtres en énergie utilisées dans la méthode PH+FP et la méthode FB+FP [43].

1.2.3.3 Le volume partiel

Le volume partiel est une conséquence directe de la limite en résolution spatiale d'un scanner TEP [44]. Comme illustrée dans la Figure 7, la résolution limitée d'un scanner TEP cause deux types d'erreur de quantification de la distribution d'activité : une sous-estimation de la concentration du traceur radioactif dans les structures de taille comparable à la résolution spatiale («*spill-in*») et un étalement d'une région d'activité dans une autre («*spill-out*»). L'impact de ces défauts est plus accentué sur les structures de petites dimensions. Leur intensité maximale sur les images est réduite comparativement à celle d'objets de plus

grandes dimensions, pour une concentration de traceur radioactif égale. Ainsi, l'intensité réelle des objets de petite taille n'est pas correctement mesurée.

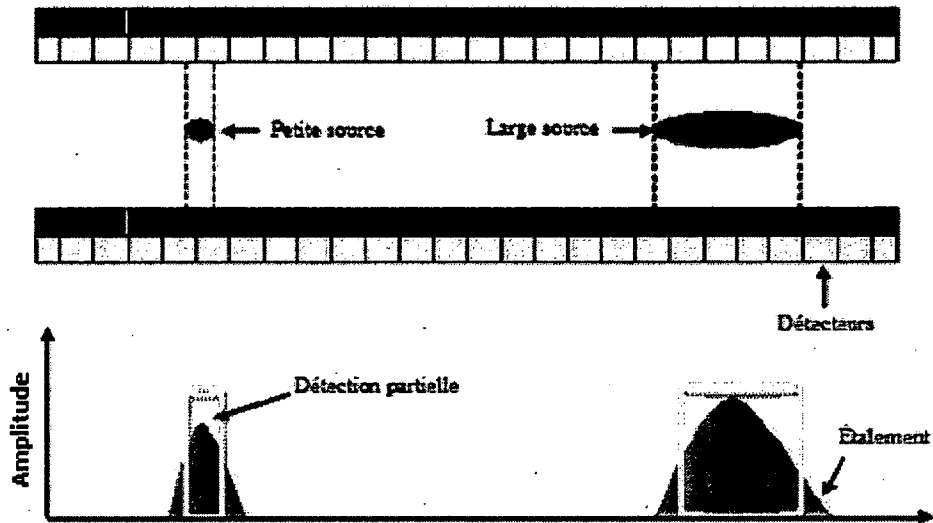


Figure 7 - Schéma illustrant l'effet du volume partiel. Deux structures de différentes tailles ayant deux volumes de même concentration du traceur radioactif présentent des intensités et des formes différentes sur les images.

Ce phénomène s'applique aussi dans le cas d'une mesure de l'activité cardiaque où l'image du ventricule gauche est composée, au centre, principalement de sang et dans les pourtours principalement de tissus. Ainsi, la présence des tissus environnants réduit le contraste et interfère avec la concentration du traceur dans le sang. La conséquence de cette interférence des activités est d'avoir une allure erronée de la CE extraite par le calcul de la moyenne de l'activité d'une RI tracée manuellement autour du ventricule gauche.

Il existe plusieurs méthodes permettant de minimiser l'effet du volume partiel [45-47]. La méthode la plus simple pour prendre en compte ce phénomène consiste à multiplier les valeurs des concentrations déterminées au moyen d'une région d'intérêt par un facteur de recouvrement qui dépend de la taille de la zone étudiée [48]. Les coefficients de recouvrement sont mesurés au moyen d'un fantôme contenant des cylindres remplis par la même concentration d'un traceur radioactif de différents diamètres. La Figure 8 illustre les coefficients de recouvrement calculés à partir d'une mire à 7 cylindres.

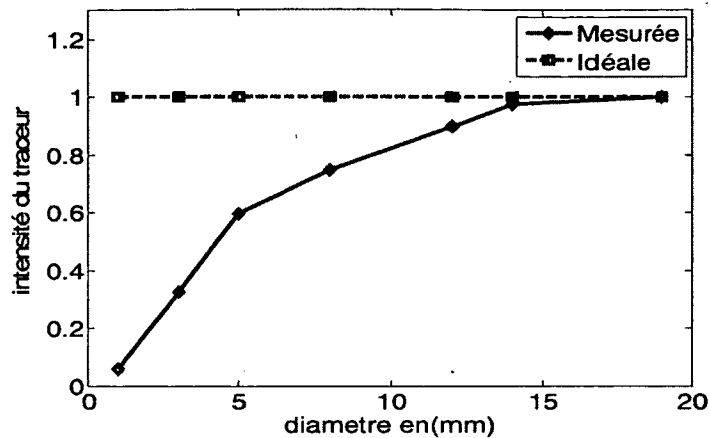


Figure 8 - Coefficients de recouvrement calculés à partir d'une mire à sept cylindres.

Le rapport entre les concentrations restituées et les concentrations réelles fournit des coefficients de recouvrement qui sont ensuite appliqués pour corriger les comptages mesurés au sein d'une RI (Figure 9). La démarche pratique pour l'obtention d'une concentration radioactive corrigée de l'effet de volume partiel est la suivante :

- 1) mesure de la concentration radioactive au moyen d'une RI ;
- 2) estimation de la taille de la RI au moyen d'une image anatomique telle que la tomодensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) afin de connaître le facteur de correction à appliquer. L'image TDM ou IRM est utilisée pour modéliser la perte en résolution spatiale. Due à une limitation fondamentale de cette approche qui suppose que les images TEP et TDM ou IRM reflètent des processus biologiques de distribution spatiale similaire, des étapes de co-registation des images sont souvent nécessaires [49].
- 3) multiplication de la concentration par le facteur de correction approprié.

Cette technique est largement utilisée pour obtenir des comptages corrigés de l'effet de volume partiel. Par contre, cette méthode modifie linéairement toute la RI et ne permet pas de remédier à la contamination de l'activité du plasma par les pourtours du tissu. La Figure 9 illustre la correction des cylindres de la mire.

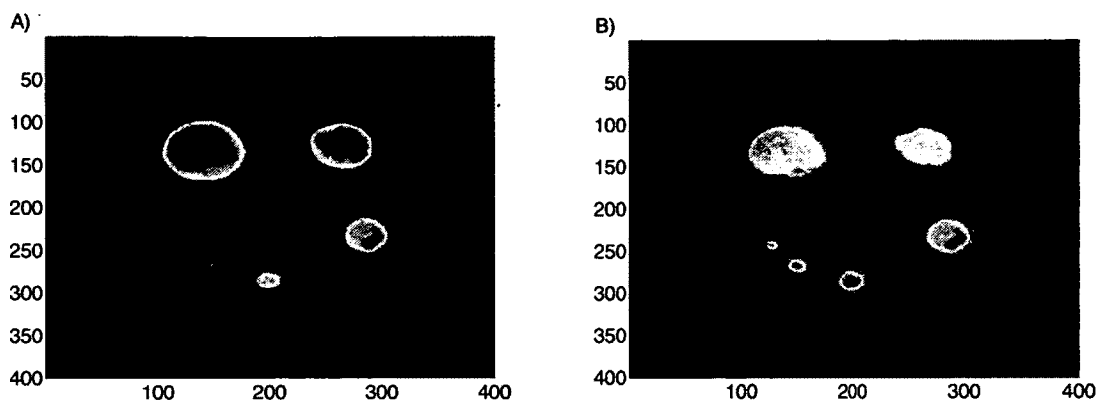


Figure 9 - Exemple d'une mesure d'une mire à 7 cylindres et la correction de son activité par les coefficients de recouvrement. La segmentation des RIs est faite manuellement. Sur l'image corrigée, les cylindres de petite taille apparaissent clairement alors que leurs intensités sont sous estimées sur l'image non corrigée .

1.3 Reconstruction tomographique

La reconstruction tomographique est nécessaire pour localiser sur une image à deux dimensions (2D) ou à trois dimensions (3D) un objet à partir de ses projections. Les méthodes utilisées en TEP sont similaires à celles de la TDM d'un point de vue mathématique. Les algorithmes les plus réputés sont la rétroprojection filtrée («*filtered backprojection: FBP*») [50-52], qui est une méthode analytique, et l'algorithme de maximum de vraisemblance («*Maximum likelihood expectation maximization: MLEM*»), qui est un algorithme itératif [53-58].

Au cours de la mesure, chaque événement en coïncidence est enregistré selon l'adresse des détecteurs activés, l'énergie et le temps d'arrivée de la paire de photons. Ainsi, l'adresse des détecteurs activés permet d'identifier, sur une LDR, toute l'information correspondante à la somme des émissions des photons de 511 keV émis suivant cette incidence, pour tous les points de l'objet situés sur la LDR. Chaque événement accepté par le circuit de coïncidence s'incrémente d'une unité et sera rangé dans une matrice appelée sinogramme selon le mode d'acquisition du scanner. Les lignes de la matrice correspondent aux projections et les colonnes correspondent aux différents angles. L'étape de mesure en TEP consiste alors à

remplir les différents pixels du sinogramme. Dans ce qui suit, nous nous limitons à présenter brièvement les deux principaux algorithmes cités antérieurement.

1.3.1 La rétroprojection filtrée

La rétroprojection filtrée est une des premières méthodes qui a été utilisées pour la reconstruction des images en TEP. Cette méthode est basée principalement sur un modèle de Radon des données. Leur dérivation est fondée sur le théorème de la coupe centrale [59]. Mathématiquement, on peut définir la distribution radioactive comme une fonction $f(x, y)$ qui en chaque point de coordonnées (x, y) du plan, nous définissons la projection $p(x', \theta)$ selon les différents angles des coïncidences dans l'objet $f(x, y)$. À une ligne de projection faisant un angle θ avec l'axe x , correspond une fonction qui en tout point de coordonnée x' de la projection fait correspondre la sommation de toutes les activités rencontrées sur un axe y' perpendiculaire à l'axe x' (Figure 10).

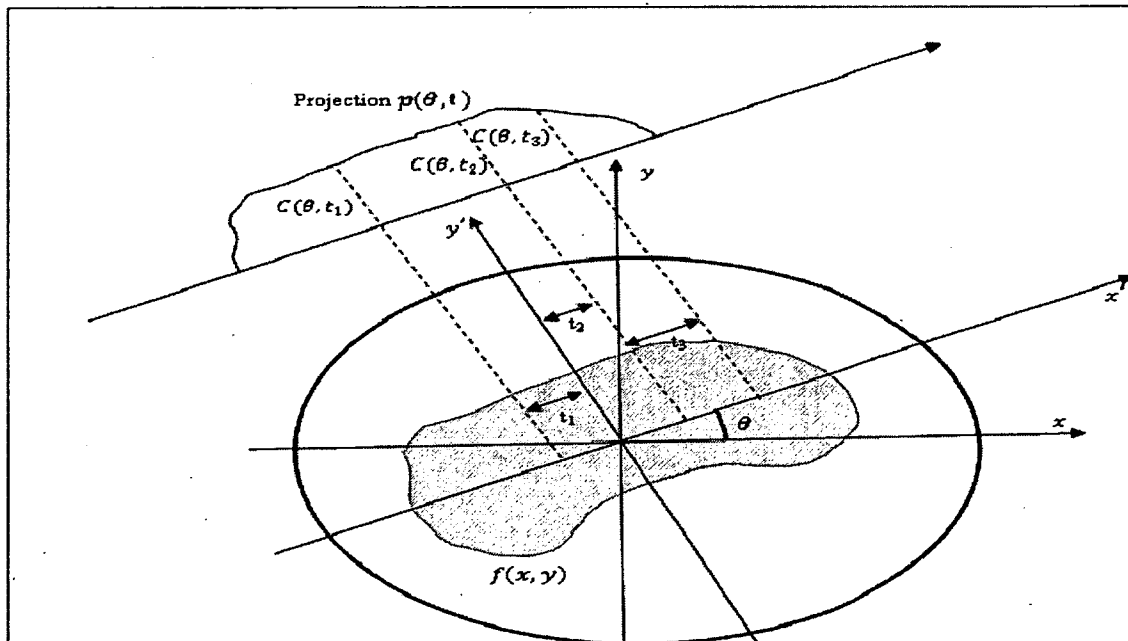


Figure 10 - Illustration de la reconstruction d'un plan de coupe de l'objet pour un angle θ . L'angle θ représente l'angle d'échantillonnage variant habituellement par incrémentation constante.

La méthode peut être résumée dans les étapes suivantes :

1- calculer, pour tout angle θ avec l'axe x , en tout point de coordonnée x' de la projection la somme de l'activité rencontrée sur l'axe y' perpendiculaire à l'axe x'

$$p(x', \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dy' \quad (1.3)$$

avec

$$x' = x \cos(\theta) + y \sin(\theta) \text{ et } y' = -x \sin(\theta) + y \cos(\theta).$$

On pose :

$$f^*(x, y) = p(x', \theta)$$

ou,

$$\begin{cases} x = x' \cos \theta \\ y = x' \sin \theta \end{cases}$$

2- transférer la projection dans le domaine fréquentiel selon la relation

$$S(w, \theta) = \iint_{-\infty}^{+\infty} f^*(x, y) e^{-i2\pi(xw_x + yw_y)} dx dy \quad (1.4)$$

avec

$$w_x = w \cos(\theta) \text{ et } w_y = w \sin(\theta)$$

3- transformer la projection dans le domaine spatial par la transformée de Fourier inverse en appliquant un filtre rampe pour réduire les artefacts en étoile.

$$f(x, y) = \iint_{-\infty}^{+\infty} S(w, \theta) e^{i2\pi(xw_x + yw_y)} dw_x dw_y \quad (1.5)$$

Avec un changement de variable, nous pouvons réécrire l'équation (1.3) sous la forme suivante :

$$f(x, y) = \int_0^\pi \int_{-\infty}^{+\infty} S(w, \theta) |w| e^{i2\pi w x'} dw d\theta \quad (1.6)$$

1.3.2 L'algorithme de maximum de vraisemblance

La méthode de maximum de vraisemblance via l'algorithme estimation-maximisation (EM) est composée de deux blocs. Le premier bloc estime la distribution de la radioactivité et le deuxième bloc maximise cette distribution. La méthode est itérative et elle suggère au départ une image avec une distribution de la radioactivité uniforme. Cette première étape forme une

image grossière de la distribution de la radioactivité. Ensuite cette image est projetée à la manière de la mesure tomographique. Le sinogramme produit par la projection de l'image est comparé à celui mesuré, puis la radioactivité est redistribuée sur l'image, et ainsi de suite jusqu'à trouver une image dont les projections sont semblables aux projections mesurées. Généralement au bout de 20 itérations on obtient une image représentative. L'équation de la mise à jour de l'activité d'un pixel b à l'étape $k + 1$ est donnée par [60] :

$$\lambda_{k+1}(b) = \frac{\lambda_k(b)}{\sum_{d=1}^D p_{corr}(b, d)} \sum_{d=1}^D \frac{n^*(d) p_{corr}(b, d)}{\sum_{b'=1}^B \lambda_k(b') p_{corr}(b', d)}; b = 1 \dots B \quad (1.7)$$

où $p_{corr}(b, d) = \frac{I(d)}{E(d)} p(b, d)$. Dans cette formule, d désigne une LDR, b désigne un pixel dans l'image, B est le nombre total des pixels dans l'image et D est le nombre total des LDR. La fonction $I(d)$ est une fonction binaire (0 si un des deux détecteurs est défectueux et 1 si les deux détecteurs sont opérationnels) et $E(d)$ est le facteur d'efficacité dans la ligne d . L'équation montre comment on peut calculer l'intensité moyenne $\lambda_{k+1}(b)$ d'un pixel b à l'itération $k + 1$ lorsque l'intensité moyenne $\lambda_k(b)$ du pixel b à l'itération k est connue. Ici $n^*(d)$ est le nombre des coïncidences détectées sur une ligne d et $p(b, d)$ est la probabilité pour qu'un photon émis du pixel b soit détecté dans la ligne d . De plus, $p_{corr}(b, d)$ est la probabilité $p(b, d)$ corrigée pour l'efficacité relative du détecteur d . La Figure 8 présente un sinogramme et l'image reconstruite avec 10 itérations de l'algorithme MLEM.

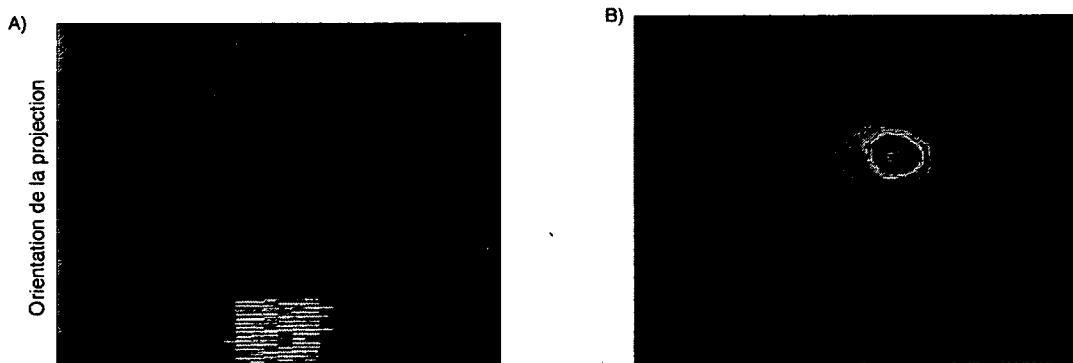


Figure 11 - Exemple de la reconstruction d'une image d'une mesure cardiaque d'un rat à partir d'un sinogramme. A) Sinogramme des données. B) Image reconstruite.

La convergence de l'algorithme MLEM est très lente. Pour accélérer la convergence, un algorithme a été proposé appelé « ordered subsets expectation maximization » (OSEM)[61]. Son principe est de trier et regrouper l'ensemble des projections en sous-ensembles ordonnés. Afin de favoriser la convergence, chaque sous-ensemble devrait contenir des projections également distribuées. Une itération de l'algorithme OSEM avec S sous-ensembles est considérée équivalente à S itérations de la méthode MLEM. De ce fait le facteur d'accélération est proportionnel au nombre de sous-ensembles S qu'elle comporte.

1.4 La résolution spatiale du tomographe d'émission par positrons

La résolution spatiale du scanner TEP dépend de deux facteurs : un facteur physique intrinsèque et un facteur électronique. Comme nous l'avons vu dans la Section 1.2.2, l'information mesurée par les deux détecteurs en coïncidences correspond au lieu de l'annihilation et non pas au lieu de désintégration. La distance entre ces deux lieux, que nous avons appelé distance de vol, ou bien le libre parcours moyen du positron, est de 0,5 mm pour le ^{18}F et de 2,7 mm pour le ^{15}O . Cette distance représente une des limites de la résolution spatiale du scanner. La deuxième limite fondamentale intrinsèque de la résolution spatiale en TEP provient de la colinéarité de deux photons de 511keV. Ce défaut de colinéarité est de l'ordre de 5° [62]. La limite électronique de la résolution spatiale de la TEP est due à la taille des cristaux scintillants et à la géométrie des blocs. Pour le scanner petit animal, le couplage scintillateur-photomultiplicateur est souvent remplacé par une diode à avalanche ce qui permet d'effectuer des couplages avec des scintillateurs de petite dimension tel que le germanate de bismuth (GBO) [63]. Une évaluation de la performance du scanner petit animal de Sherbrooke est décrite dans [64]. La résolution limitée d'un scanner TEP cause deux types d'erreur de quantification de la distribution d'activité : une sous-estimation de la concentration du radiotraceur dans les structures de taille comparable à la résolution spatiale (effet de volume partiel) et un débordement de l'activité d'une région sur une autre (« spillover »). Il existe plusieurs méthodes permettant de corriger en partie ces effets lors de la reconstruction tomographique [65]. Cependant, la résolution spatiale finie d'un scanner TEP

est une limite technologique fondamentale ne pouvant pas être complètement compensée par des méthodes analytiques.

1.5 Bruit et artéfacts en TEP

Le bruit en TEP est une conséquence de limites physiques intrinsèques des détecteurs et de la reconstruction tomographique. Les caractéristiques de l'émission lumineuse de différents scintillateurs conditionnent la durée de la fenêtre de coïncidence, le temps mort (temps nécessaire au circuit électronique pour convertir l'énergie déposée sur le cristal scintillateur en signal électrique) du système et la résolution en énergie. Ces caractéristiques influent directement sur le taux de coïncidences parasites mesurées par la TEP qui forme une source importante du bruit. Principalement, la constante du temps de décroissance de la scintillation lumineuse doit être rapide afin de réduire la fenêtre temporelle de coïncidence, et ainsi rejeter un nombre important de coïncidences aléatoires. Dans le cas de l'enregistrement d'une coïncidence aléatoire (due à la détection de deux photons gamma de 511 keV mesurés pendant la fenêtre temporelle mais provenant de deux désintégrations de positrons différents) l'information spatiale véhiculée par cette mesure est incorrecte, et se traduit par un niveau de bruit supplémentaire dans l'image [66]. La deuxième source de bruit sur les images TEP provient de la reconstruction tomographique. La reconstruction conduit à relever le défi de la détermination des techniques offrant la meilleure qualité d'image. Plusieurs algorithmes incorporent des *a priori* afin de minimiser l'effet du bruit sur l'image [67-69].

Le deuxième phénomène qui dégrade la qualité de l'image est la présence des artéfacts. Ces artéfacts sont introduits lors de l'acquisition des données TEP et sont habituellement causés par plusieurs phénomènes tels que le mouvement du sujet étudié, la co-registation des images TEP avec d'autres modalités d'images («computed tomographie» (CT), IRM), les imperfections du détecteur du scanner et les lacunes dans les algorithmes de reconstruction [70, 72]. L'apparition des artéfacts peut générer une perte de résolution spatiale (possibilité d'interprétation des zones normales sur l'image comme des changements pathologiques). Cependant, la mauvaise superposition de la carte d'atténuation mesurée par le CT et les

images d'émission peut causer des anomalies artéfactuelles sur les images TEP qui sont de faux-positifs. Le faux repérage peut introduire un mauvais diagnostic par les nucléistes. La Figure 12 montre la génération des artefacts sur l'image TEP suite à une acquisition CT.

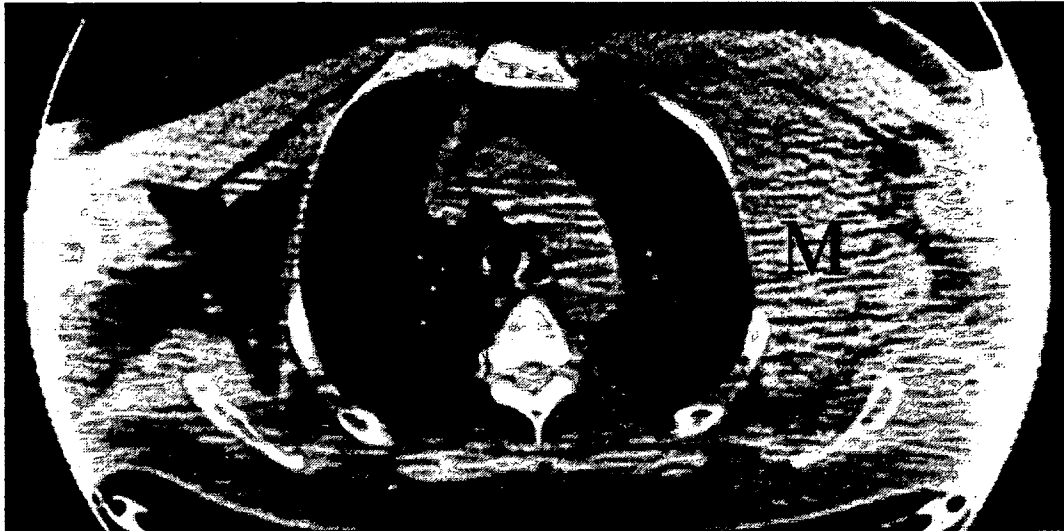


Figure 12 - L'artefact vu sur l'image de en bas: une acquisition d'une mesure multimodale CT/TEP (homme de 48 ans), où le champs de vue pour le CT est de 45-50 cm et le champs de vue pour la TEP est de 60-70 cm. La co-registation de deux images génère des artefacts qui se manifestent sous forme de troncature de l'activité émis par les bras (zones marquées par les deux étoiles sur l'image en bas) [72].

1.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les différents phénomènes qui affectent les images d'une mesure TEP. Les conséquences de ses limites sont la détérioration des courbes extraites à partir des données ce qui perturbe la quantification des paramètres physiologiques et métaboliques calculés par les modèles pharmacocinétiques. Une bonne interprétation et une bonne discussion de la quantification de ces paramètres dynamiques nécessitent une connaissance de l'anatomie et de la physiologie du cœur. La description générale de l'anatomie du cœur et les mesures de ses fonctions physiologiques feront l'objectif du prochain chapitre.

Chapitre 2- Anatomie du cœur et mesures des paramètres dynamiques cardiaques

2.1 Introduction

Les pathologies cardiovasculaires sont responsables de décès d'un nombre important de la population mondiale chaque année. L'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires en sont les causes principales. La technique d'imagerie *in vivo* de l'organe, telle que la TEP est devenue la méthode de référence pour étudier les paramètres dynamiques de la fonction cardiaque : le métabolisme du glucose et le métabolisme oxydatif, la perfusion du muscle du myocarde et le mouvement du muscle cardiaque. Cette technique d'imagerie repose sur l'injection d'un produit radioactif pour quantifier ces paramètres. Nous présentons brièvement l'anatomie du cœur et les mesures physiologiques et métaboliques que nous sommes capables de mesurer par l'utilisation des traceurs.

2-2 Anatomie du cœur

Le cœur est une pompe qui fait circuler le sang dans les vaisseaux. C'est un muscle creux formé de 2 parties : le cœur droit, plus mince, envoie aux poumons le sang pauvre en O₂ et riche en CO₂ provenant des organes. Le cœur gauche, plus épais qui reçoit des poumons le sang enrichi en O₂ et débarrassé du CO₂ et le renvoie vers les organes. Le cœur droit et le cœur gauche sont formés chacun d'une oreillette et d'un ventricule. L'oreillette est une cavité plus petite à paroi flasque et est une chambre de réception. Le ventricule qui lui fait suite est une cavité d'éjection vers les vaisseaux. L'oreillette et le ventricule sont séparés par une valve appelée valve auriculo-ventriculaire qui empêche le sang de refluer dans l'oreillette, à droite c'est la valve tricuspide, à gauche la valve mitrale.

Le cœur droit et le cœur gauche ne communiquent plus à l'âge adulte sauf de manière pathologique. Chaque ventricule présente pour sa part un orifice supérieur donnant naissance,

à droite à l'artère pulmonaire et à gauche, à l'artère aorte. Ces orifices sont munis de valvules en forme de nids de pigeon appelés valvules sigmoïdes et dont le rôle est d'empêcher le reflux du sang dans les ventricules lors de leur relâchement.

Le muscle cardiaque est appelé myocarde. Ce muscle est recouvert d'une membrane extérieure (épicarde) et d'une membrane intérieure (endocarde). Le myocarde qui est situé en dessous de l'épicarde, possède la capacité de se contracter. L'épicarde est la lame viscérale du péricarde séreux qui est situé en dessous du myocarde. L'endocarde est un endothélium posé sur une couche de tissu conjonctif et il est associé à la face interne du myocarde. Il tapisse les cavités du cœur et il est en continuité avec l'endothélium des vaisseaux sanguins qui aboutissent au cœur (les veines) ou qui en émergent (les artères). La Figure 13 illustre l'anatomie générale du cœur [73].

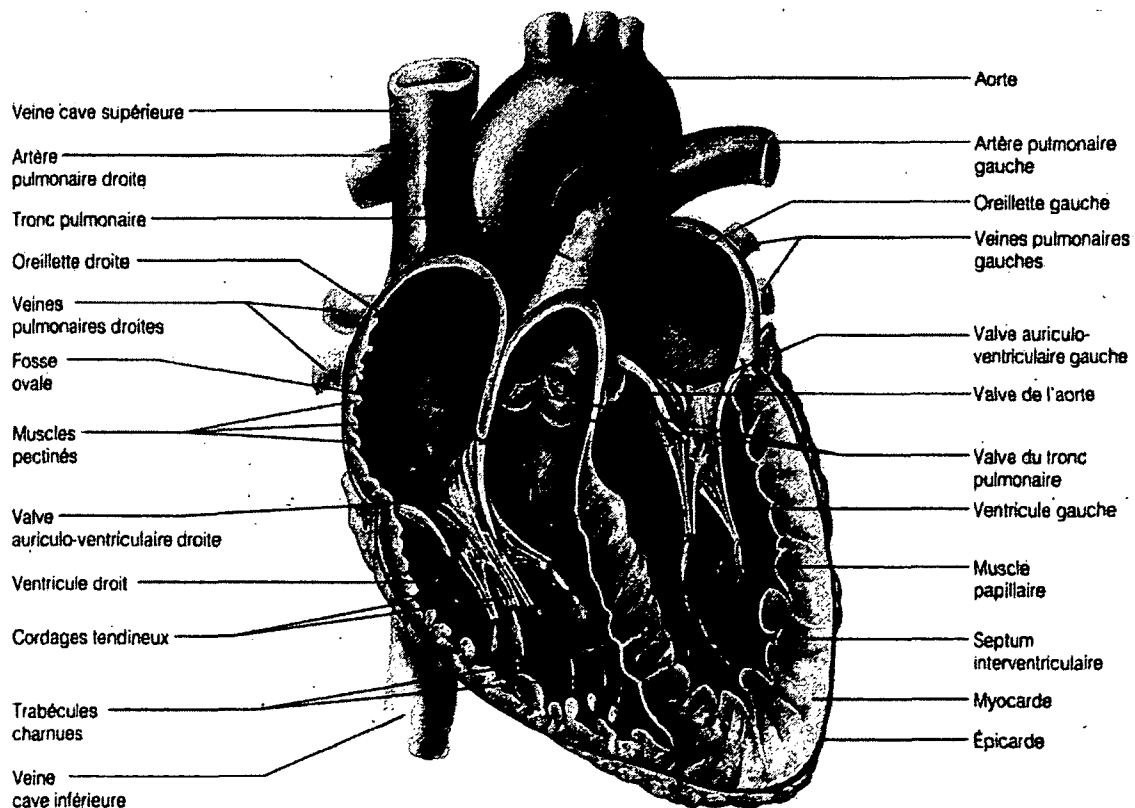


Figure 13 - Anatomie macroscopique du cœur.

La mesure d'un signal électrique appelé électrocardiogramme (ECG) permet d'étudier le fonctionnement général du cœur en mesurant son activité électrique. À chaque battement cardiaque, une impulsion électrique (ou onde électrique) traverse le cœur. Cette onde fait contracter le muscle cardiaque afin qu'il expulse le sang du cœur. Un ECG mesure et enregistre l'activité électrique qui traverse le cœur. L'ECG normal est composé de 5 ondes (voir la Figure 14) :

- L'onde P est caractérisée par sa faible amplitude et d'une durée de 0,08 s environ et elle correspond à la dépolarisation des oreillettes produite par le nœud sinusal. La contraction des oreillettes se déroule vers 0,1 s après le début de l'onde P.
- Le complexe QRS est formé des ondes élémentaires Q, R et S. Sa durée est d'environ 0,08 s et correspond à la dépolarisation ventriculaire et masque la repolarisation des oreillettes qui se produit en même temps. Ainsi, ça aboutit à la contraction des ventricules.
- L'onde T est de faible amplitude et dure environ 0,16 s. Elle est produite par la repolarisation ventriculaire.

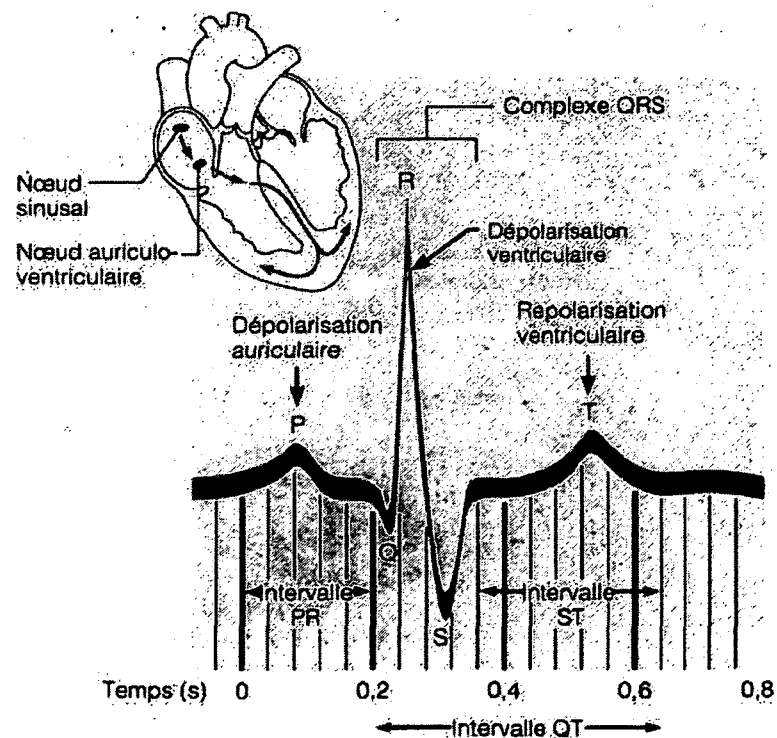


Figure 14 - ECG de l'activité d'un cœur sain.

Grâce à la médecine nucléaire du cœur synchronisé à l'ECG, il est possible d'étudier la fonction contractile du myocarde [74].

2-3 Paramètres dynamiques du cœur

Le cœur peut être considéré comme une double pompe musculaire (cœur droit et cœur gauche) animée essentiellement par le myocarde des ventricules droit et gauche fonctionnant grâce au tissu nodal (où naît l'automatisme cardiaque). La circulation sanguine coronaire apporte l'oxygène et l'énergie et évacue les déchets métaboliques. Elle souffle le sang de manière synchrone dans les circulations pulmonaires. Ainsi elle adapte le débit sanguin que le cœur produit aux besoins de l'organisme grâce à un système de régulation nerveux et humoral.

Le contrôle de l'activité physiologique et métabolique du cœur nous mène à évaluer sa viabilité puisque les myocardiopathies ischémiques peuvent aboutir à plusieurs complications. La méthode d'imagerie TEP offre la possibilité de repérage dynamique de l'activité de l'organe et ainsi elle est tout naturellement imposée pour l'étude de la viabilité via l'utilisation des traceurs [75-77].

2-3-1 Quantification du métabolisme cardiaque du glucose

Le métabolisme cellulaire du glucose est mesuré par la TEP en injectant un analogue du glucose : le ^{18}F -FDG. Ce vecteur biologique diffère du glucose uniquement par le remplacement d'un groupe hydroxyle (OH) par l'isotope ^{18}F . Il emprunte le même transporteur membranaire que le glucose où il est phosphorylé en FDG-6-phosphate par les enzymes hexokinases, mais n'est pas métabolisé plus avant dans la glycolyse et s'accumule donc dans la cellule. Alors qu'il existe une voie de réaction inverse pour le glucose, la réversibilité de la réaction pour le ^{18}F -FDG est faible [78].

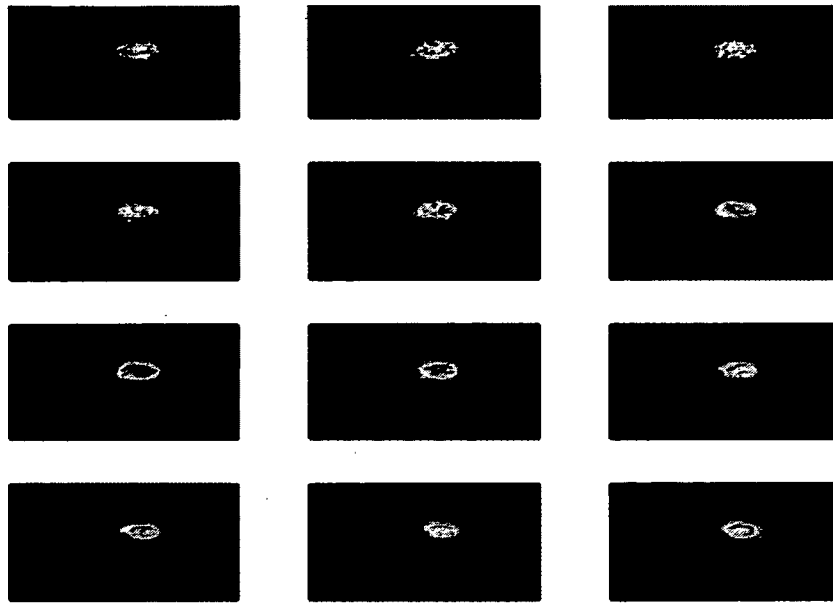


Figure 15 - Mesure TEP d'un rat injecté à l' ^{18}F -FDG. La séquence d'images affiche les douze dernières images d'un scan de 40 min.

La TEP permet d'obtenir la concentration tissulaire de ^{18}F -FDG et de son métabolite FDG-6-phosphate en fonction du temps dans le système vasculaire qui irrigue les tissus. Le muscle cardiaque est capable d'oxyder une grande variété de substrats pour remplir ses besoins énergétiques. En particulier, en cas de déficit en oxygène, le myocarde privilégie l'oxydation du glucose et va même augmenter sa captation. Ce comportement rend les études TEP cardiaques avec ^{18}F -FDG particulièrement intéressantes dans le cadre de la maladie coronarienne où la présence d'une souffrance ischémique dans certains territoires myocardiques peut être décelée grâce à une captation accrue du traceur. La quantification du taux du métabolisme cardiaque du cœur se fait à travers un modèle compartimental qui fera l'objet du prochain chapitre.

2-3-2 Quantification de la perfusion cardiaque

Les 3 principaux traceurs utilisés pour l'évaluation de la perfusion en imagerie TEP sont le ^{82}Rb , le ^{13}N -ammoniaque et l'eau marquée à l'oxygène (^{15}O). Dans cette section nous nous limitons juste à la présentation de deux premiers traceurs. La synthèse des isotopes ^{13}N et ^{15}O nécessitent la proximité d'un cyclotron (demi-vies de 10 et 2,1 min respectivement). En

raison de ces demi-vies très courtes, leur utilisation est principalement limitée aux centres situés directement à proximité du site de production et reste le plus souvent limitée au domaine de la recherche. Le ^{82}Rb en revanche, bien que possédant également une demi-vie très courte (1,3 min), est produit par un générateur, ce qui le rend plus largement accessible. Il a été démontré que ces 3 traceurs permettent de mettre en évidence des ischémies myocardiques lorsque la sténose est supérieure à 40 % [79].

2-3-2-1 Le traceur ^{82}Rb

Le ^{82}Rb est considéré comme un analogue du potassium. La captation myocardique de ce traceur reflète un transport cationique actif. La captation du ^{82}Rb est quantifiée à l'aide d'un modèle mathématique à deux compartiments. Une bonne corrélation a été observée entre la captation de ^{82}Rb et le débit sanguin myocardique régional. Des études expérimentales ont montré qu'une période d'ischémie-reperfusion entraîne une diminution de la captation du rubidium [80]. Cette diminution n'est pas liée à une diminution du débit, mais à une diminution du transport cellulaire. Le ^{82}Rb a été largement étudié chez l'homme pour l'évaluation de la perfusion dans le myocarde ischémique [81].



Figure 16 - Mesure TEP d'un homme injecté au ^{82}Rb . La séquence d'images affiche les douze dernières images du scan.

2-3-2-2 Le traceur ^{13}N -ammoniaque

L'ammoniaque marqué au ^{13}N est un traceur couramment utilisé dans l'étude de la perfusion myocardique. La captation et la rétention du ^{13}N -ammoniaque sont dépendantes du métabolisme puisque le ^{13}N -ammoniaque peut être converti en glutamine. Il existe une relation inverse et non linéaire entre la fraction d'extraction du ^{13}N -ammoniaque et le débit sanguin. Le plateau de captation est obtenu pour des débits excédant 2 ml/min/g [82]. Une bonne corrélation a été observée entre la captation du traceur et le débit de perfusion myocardique. Différents modèles mathématiques ont été proposés pour la quantification de la perfusion du myocarde [83-85].

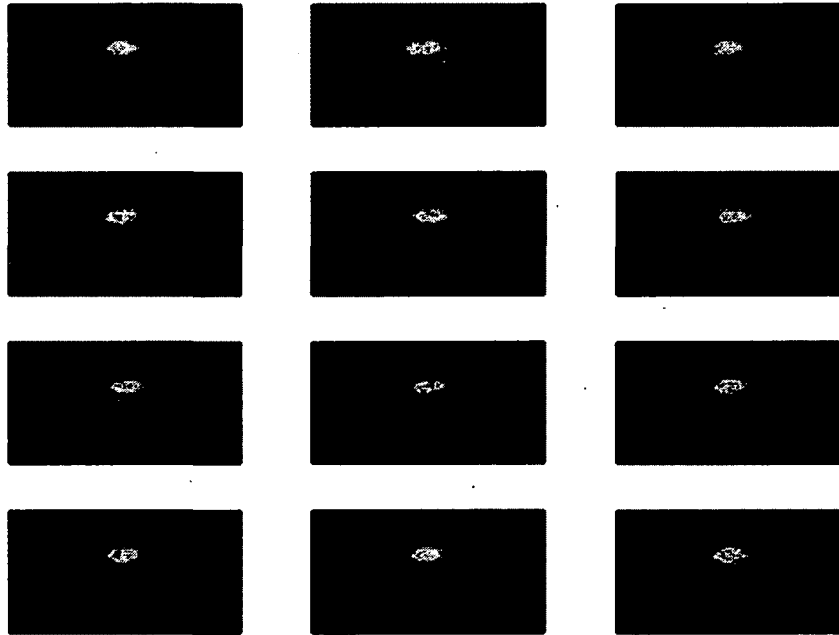


Figure 17 - Mesure TEP d'un rat injecté à l' ^{13}N -ammoniaque. La séquence d'images affiche les douze dernières images d'un scan de 15 min.

2-4 Matériel d'acquisition

Les acquisitions TEP utilisées pour réaliser ce projet sont effectuées au centre de recherche clinique Étienne le Bel de Sherbrooke. Le scanneur de Sherbrooke (LabPET4) utilise des détecteurs à base de photodiodes à avalanche (PDA) et de scintillateurs de BGO. Il est constitué de 32 anneaux adjacents de détecteurs définissant un champ de 80 mm de diamètre

et 3.75 cm axial. Les principales caractéristiques physiques de ce scanner TEP sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 Caractéristiques physiques du scanner d'émission par positrons de Sherbrooke (LabPET4)

Diamètre de l'anneau	16.2 cm
FOV	3.75 cm axial
Cristaux	3072
Voxels	2 x 2 x 12 mm³
Détecteurs photodiode avalanche	1536
Résolution en énergie	22%/22% LYSO/LGSO
Configuration	8 pixels quad module APD /LYSO/LGSO Phoswich
Temps de décroissance	LYSO 40ns LGSO 65ns
Sensibilité	1.3% (250-650 keV)
Résolution spatiale FBP	1.35 mm FWHM CFOV
Résolution en temps	6.6 ns LYSO 10.3 ns LGSO
NEC max Mire souris	142 kcps at 207 MBq (250-650 keV)
NEC max Mire rat	37 kcps at 245 MBq (250-650 keV)
Voxel de reconstruction	0.5mm x 0.5mm x 1.175 mm
Voxel de reconstruction en haute résolution	0.25mm x 0.25mm x 1.175 mm

2-5 Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons présenté brièvement l'anatomie et la physiologie du cœur. Les paramètres dynamiques peuvent être quantifiés par la TEP conjointement avec l'utilisation d'un modèle pharmacocinétique. Les nouvelles expérimentations se font souvent sur le cœur de petit animal (rats et souris). Cependant le cycle cardiaque du rat est court (0.25 sec) par rapport à celui de l'humain (0.8 sec). En plus, la fréquence du découpage temporel de la séquence dynamiques au début de la mesure est aussi courte (5 sec). Ces deux effets ne permettent pas la visualisation de l'activité du ventricule droit du rat sur l'image TEP. Par conséquent, nous utilisons juste l'activité du ventricule gauche comme CE pour la quantification des paramètres dynamiques du cœur. La modélisation pharmacocinétique et les

méthodes d'extraction des courbes activité-temps (CE et activité du tissu) feront l'objectif du chapitre suivant.

Chapitre 3- Modélisation pharmacocinétique

3.1 Introduction

La pharmacocinétique a pour but d'étudier les transformations biochimiques d'une substance dans l'organisme. Cette discipline est utilisée par les nucléistes pour décrire l'activité *in vitro* d'un traceur radioactif préalablement injecté au sujet. Elle est complémentaire à un examen TEP pour quantifier le processus métabolique ou physiologique d'un organe étudié. Le point de départ de l'analyse des données TEP n'est pas le modèle, mais la mesure. En général, ce n'est pas l'aspect anatomique de l'organe sur l'image qui permet le diagnostic, il faut plutôt traiter les enregistrements pour extraire des paramètres physiologiques. Les enregistrements sont sous forme de courbes de l'activité du traceur dans les tissus et dans le plasma sanguin mesurées dans le temps. Cette dernière activité peut être obtenue soit par un prélèvement sanguin, soit à partir des données de l'image. Ainsi, les deux courbes obtenues sont les éléments clefs de la modélisation. La Figure 18 illustre l'activité du traceur ^{18}F -FDG dans le plasma qui est issue d'un prélèvement sanguin et la réponse du tissu selon le modèle pharmacocinétique pour un sujet sain. Ces deux courbes représentent un modèle typique de l'activité sanguine et tissulaire pour la modélisation. Par la suite, ces deux courbes, combinées à une connaissance des transformations biochimiques et physiologiques du traceur injecté dans le tissu, constituent la base de développement du modèle pharmacocinétique.

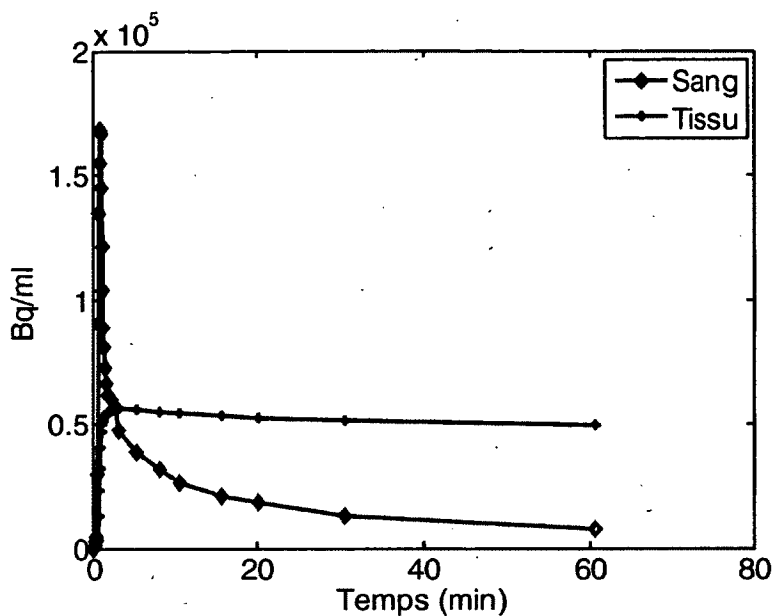


Figure 18 - Courbes de l'activité mesurée par la TEP du traceur ^{18}F -FDG injecté à un sujet sain.

Néanmoins, les activités extraites à partir des données de l'image sont toujours affectées par les phénomènes physiques et méthodologiques que nous avons cités dans le Chapitre 1. La Figure 19 (A) montre des RIs tracées sur la chambre ventriculaire et le tissu du myocarde. La Figure 19 (B) illustre les courbes obtenues par le calcul de la moyenne de l'activité sur chacune des régions.

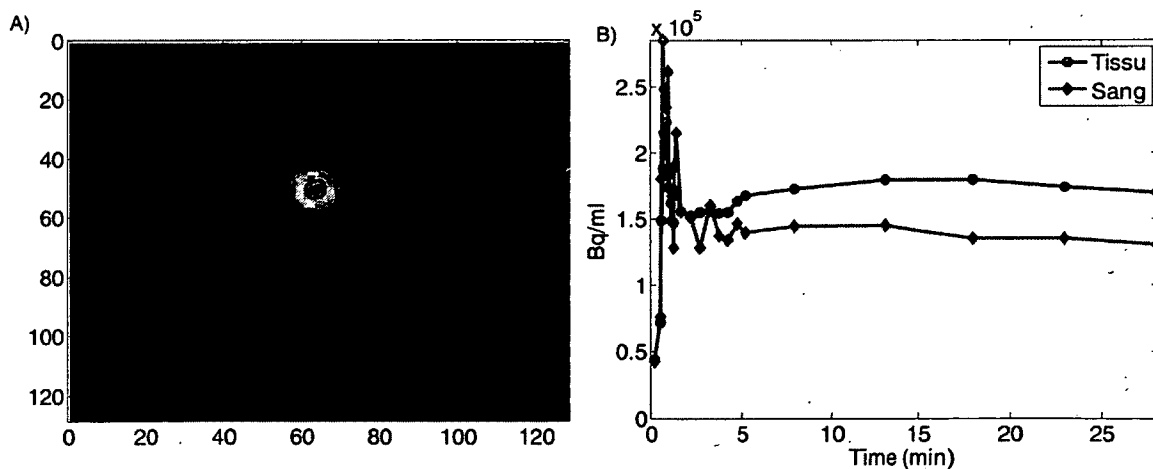


Figure 19 - Activités du traceur extraites à partir des données de l'image. (A) les RIs tracées sur l'image. (B) l'activité temporelle correspondante à chacune des RIs.

L'allure des courbes activité-temps illustrées dans la Figure 19 comparativement à celles illustrées dans la Figure 18 montre la contamination de l'activité du tissu au début de la mesure (pendant les 5 premières minutes du scan) par l'activité du sang et la contamination de l'activité du sang par le tissu durant les 20 dernières minutes du scan. Ceci agit négativement sur la précision de la quantification des paramètres métaboliques qui sont calculés principalement en se basant sur les activités tissulaire et sanguine.

3.2 Principe de base de la modélisation

Les bases de la modélisation pharmacocinétique sont fondées sur la façon de représenter le transfert ou la captation du traceur d'un milieu vers l'autre par des équations différentielles. Pour beaucoup de traceurs, le processus du taux d'accumulation sera linéairement lié à la différence de concentration à travers une frontière qu'elle soit extracellulaire ou intracellulaire. Ces frontières divisent la concentration du traceur mesurée dans le tissu en utilisant un certain nombre de compartiments distincts.

Le compartiment est généralement représenté comme une boîte rectangulaire dans un diagramme par blocs, telle que représentée dans la Figure 20, où les flèches peuvent être tirées vers ou à partir d'un ou plusieurs compartiments. Le sens des flèches représente le transport de radiotracer du sang vers un tissu ou d'un état du tissu vers un autre. L'ensemble des transferts est décrit par des équations différentielles. À titre explicatif, nous présentons un modèle général composé d'un compartiment sanguin et un seul compartiment tissulaire.

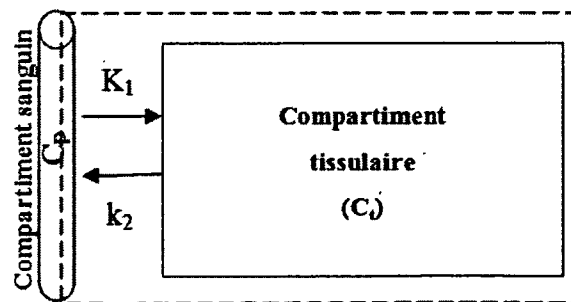


Figure 20 - Un modèle à un compartiment tissulaire. C_p exprimée en Bq/ml, K_1 en $\mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}$, k_2 en min^{-1} et C_t en $\mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}$. Le cadre discontinu sur la figure représente la mesure par le tomographe.

L'équation différentielle reliée à cet exemple décrit le taux de changement de la concentration entre le compartiment sanguin et le compartiment tissulaire. En fonction de la quantité du traceur dans le sang C_P (courbe d'entrée) et de sa perfusion dans le tissu du myocarde à une vitesse K_1 , nous pouvons calculer la concentration du traceur dans le compartiment tissulaire du myocarde C_T ainsi que la quantité qui migre vers le sang à la vitesse de retour k_2 . Selon les hypothèses sous-jacentes (c'est-à-dire la validité des transferts),

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - k_2 C_T(t). \quad (2.1)$$

Cette équation a été déduite par la loi de la conservation de masse. Il suffit alors de résoudre cette équation différentielle à coefficients constants (ou plus généralement un système d'équations différentielles à coefficients constants) dont la solution dans le cas où la valeur initial est nulle ($C_T(0) = 0$) est donnée par :

$$C_T(t) = K_1 e^{-k_2 t} \otimes C_P(t). \quad (2.2)$$

Ainsi, les flèches et les boîtes sont utiles pour décrire les équations différentielles pour modéliser le comportement dynamique du traceur radioactif tel qu'il apparaît dans la Figure 20. Un traceur radioactif donné peut être transporté depuis le sang vers le tissu (signe "+" dans l'équation différentielle) ou depuis le tissu vers le sang (signe "-" dans l'équation différentielle). Le transport à travers les membranes capillaires dans le tissu est caractérisé par un taux noté K_1 exprimé en mL/g/min ou en $\mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}$. Une fois à l'intérieur du tissu, l'indicateur de molécules radiomarquées peut être lié à la surface cellulaire des membranes, ou même emprisonné dans les cellules, par un ou des mécanismes plus divers. Ces états sont parfois représentés comme deux ou plusieurs compartiments distincts. Si l'indicateur est piégé très fortement dans le tissu, la liaison est essentiellement irréversible, ce qui signifie que le traceur ne peut pas quitter un compartiment du tissu et traverser de nouveau dans un autre compartiment. D'autre part, certains traceurs sont liés moins fortement dans le tissu, ce qui implique que la liaison est partiellement réversible avec un taux constant k_i exprimé en min^{-1} [86].

3.3 Méthodes d'extraction de la CE

Lorsque le radiotracteur est injecté dans le sang, l'image TEP reflète sa captation dans le sang et dans le tissu. Dépendamment du traceur, l'activité enregistrée donne une information sur le transport et le mécanisme de fixation dans le tissu. Ces concepts sont résumés par le modèle compartimental qui nécessite toujours une CE. Ceci explique le grand intérêt accordé à l'obtention d'une courbe convenable pour une quantification un processus métabolique ou physiologique correcte. La première méthode appliquée pour obtenir une CE était une méthode directe utilisant un prélèvement sanguin [87-89]. La méthode consiste à préparer l'animal avec une canule dans chaque veine fémorale : une canule sert à l'injection du traceur et l'autre à l'échantillonnage sanguin. L'échantillonnage peut être fait manuellement ou bien par un prélèvement automatique [90]. Cette méthode est restée jusqu'à maintenant la méthode de référence pour toute nouvelle technique développée. Elle présente l'avantage de sa précision où on compte directement l'activité du traceur dans le plasma (Figure 18).

Néanmoins, le grand nombre d'échantillons de sang nécessaires peut modifier la dynamique de la circulation surtout chez les petits animaux à cause de la perte du sang. En plus, la courbe obtenue doit être calibrée par rapport aux données de l'image et l'échantillonnage doit corrélérer avec le découpage de la séquence d'images.

Par la suite, les chercheurs se sont penchés sur le problème pour trouver une alternative au prélèvement sanguin. L'idée de la CE basée sur l'étude d'une population est née [91-93]. Cette méthode expérimentale consiste à extraire une CE par la moyenne de plusieurs courbes calculées sur plusieurs sujets qui satisfont les mêmes conditions de vie et d'alimentation. Ensuite, pour un sujet donné, il suffit de calibrer la courbe calculée par un prélèvement ou deux du sang du sujet traité. Cette méthode reste toujours non précise vu qu'elle suppose qu'un sujet étudié possède nécessairement les mêmes propriétés physiologiques que la population et ignore ainsi ses propriétés intrinsèques.

D'autres méthodes non-invasives ont été développées qui correspondent à l'extraction de la CE directement à partir de l'image. Partant de la méthode la plus simple, qui consiste en son

extraction à partir de la moyenne de l'activité d'une RI (Figure 19), jusqu'aux méthodes plus complexes. Dans cette section, nous nous limitons aux méthodes les plus réputées comme la méthode paramétrique, l'AFSD et l'ACI.

La méthode paramétrique consiste à estimer la CE à partir d'un modèle mathématique. Gregory *et al* [94] supposent que la CE, sur la première minute environ de la mesure, croit jusqu'à une valeur de crête très rapidement, puis elle diminue rapidement. Cette caractéristique de la courbe est illustrée dans la Figure 21.

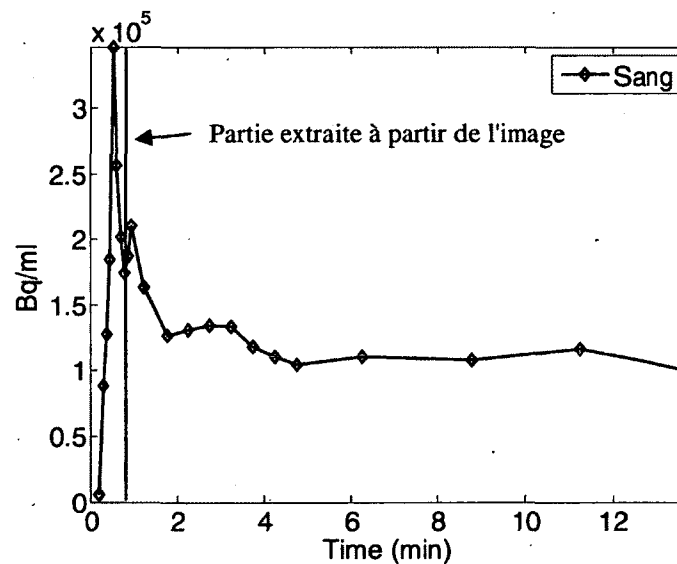


Figure 21 - Courbe sanguine d'un rat extraite à partir d'une mesure TEP. Durant la première minute environ, la mesure croît à une valeur de crête très rapidement puis décroît rapidement. Durant la décroissance de la concentration du traceur dans le sang, la courbe sanguine sera affectée par plusieurs phénomènes physiques et principalement par la contamination croisée.

Ce segment de la courbe peut être obtenu à partir de l'activité du traceur dans le sang de la chambre ventriculaire tel qu'illustré dans la Figure 21. Le reste de la courbe, dérivée de l'image, est caractérisée par la grande contamination du sang à partir de tissus. Par conséquent, elle peut être approchée par un modèle mathématique. L'auteur a conçu son modèle en se basant sur quelques échantillons sanguins et en supposant que la CE peut être modélisée par quatre fonctions exponentielles selon l'équation :

$$CE(t) = A_1 e^{\lambda_1 t} + A_2 e^{\lambda_2 t} + A_3 e^{\lambda_3 t} - (A_1 + A_2 + A_3) e^{\lambda_4 t}, \quad (2.3)$$

où les paramètres $A_1, A_2, A_3, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ et λ_4 sont obtenus par un ajustement non linéaire par rapport à l'activité du sang extraite à partir de l'image, l'activité dans le muscle et l'activité dans le foie. Cette méthode peut manquer de fiabilité à cause du nombre de paramètres à estimer dans son modèle.

La méthode d'AFSD a été mise au point depuis un peu plus de 30 ans, conjointement par l'équipe de Di Paola [95] en France et l'équipe de Barber en Angleterre [96]. Cette méthode a été améliorée au fil des ans par les travaux de Buvat *et al* [97]. Elle est pertinente pour analyser des séquences d'images et en extraire les courbes activité-temps dont essentiellement la CE pour l'imagerie TEP. L'AFSD résume le contenu d'une séquence d'images indexées par le temps en un petit nombre d'images et de courbes associées. Le modèle utilisé pour réaliser la décomposition opérée par l'analyse factorielle est un modèle de superposition linéaire. La cinétique enregistrée dans chaque pixel s'exprime comme une combinaison linéaire d'un petit nombre de cinétiques dites cinétiques fondamentales, qui auront une interprétation physiologique. Pour un pixel considéré, le poids associé à chacune de ces cinétiques fondamentales correspond à la proportion de signaux qui, dans le pixel, suit la cinétique fondamentale selon l'équation suivante :

$$x_i(t) = \sum_n \eta_n(i) f_n(t) + \epsilon_i(t), \quad (2.4)$$

où n est le nombre des cinétiques et $\eta_n(i)$ est la fraction de contribution du $n^{\text{ème}}$ facteur dans l'activité du pixel i . Le paramètre ϵ_i est un bruit (poissonnien ou gaussien) additif à l'activité du pixel i et les f_n sont les cinétiques fondamentales. La méthode résout le problème avec une contrainte de non négativité et produit des solutions non uniques ce qui nécessite donc des hypothèses additionnelles anatomiques pour surmonter la non-unicité.

L'ACI traite des observations vectorielles afin d'en extraire des composantes linéaires qui soient le plus indépendantes possible. Cependant, l'idée de chercher des composantes indépendantes reste trop générale. Des algorithmes bien appropriés aux images médicales ont été développés durant la dernière décennie. La méthode a d'abord été proposée en neurologie pour l'IRM fonctionnelle afin d'étudier le fonctionnement du cerveau [98]. Ainsi, un grand nombre de succès en études IRMf-ICA sont parus. Dans l'étude de Lee *et al* [99], l'ACI a été appliquée sur les images TEP acquises sur des sujets injectés à l'eau marqué par ^{15}O . La méthode a généré une CE avec un pic comparable à celui obtenu par le prélèvement sanguin et une activité du tissu non contaminé. Par la suite, Naganawa *et.al* [29] ont incorporé les propriétés spécifiques des données TEP dans une version spéciale de l'ACI, à partir de l'algorithme FastICA [100] pour l'extraction de la CE. Dans cet algorithme, les auteurs ont introduit des informations supplémentaires pour ajuster leur modèle statistique telles que la taille des vaisseaux sanguins dans le cerveau. L'algorithme a utilisé un seul échantillon de sang pour calibrer la CE. Chen *et al* [24] ont proposé l'utilisation de l'algorithme Infomax ACI comme un moyen d'automatiser la localisation des deux RIs. La première région correspond aux zones vascularisées et la deuxième région correspond aux tissus environnants.

Néanmoins, l'ACI est limitée par la difficulté de l'identification de l'ordre des sources. Cette identification nécessite souvent l'intervention d'un expert. De plus, la méthode ne garantit pas l'estimation de l'amplitude réelle des sources ce qui requiert une calibration par un ou deux échantillons sanguins.

3.4 Modèle de métabolisme

Pour la quantification du métabolisme du glucose, le cœur peut être étudié de deux façons à l'aide du ^{18}F -FDG : par étude dynamique et par synchronisation de la mesure à l'électrocardiogramme (ECG). La synchronisation à l'ECG permet d'imager le mouvement du muscle cardiaque suite à l'injection du traceur qui s'accumule dans le myocarde. Chaque battement du cœur est divisé, d'un complexe QRS, à l'autre en 16 portions.

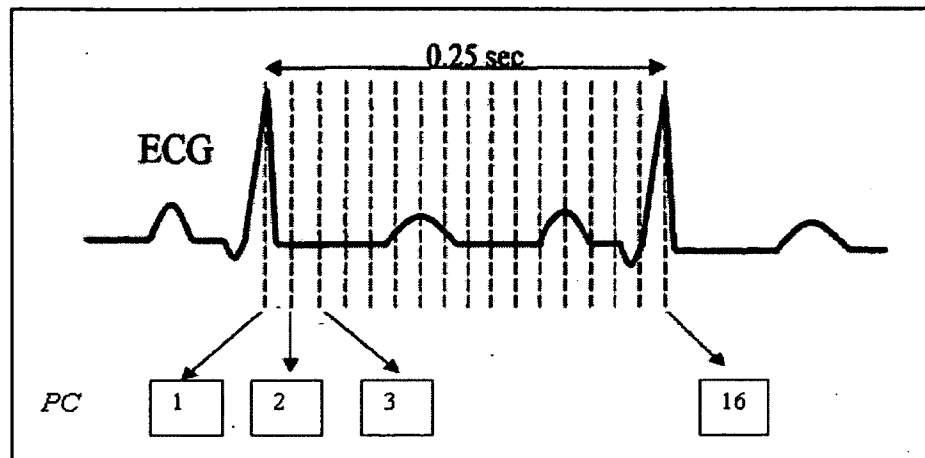


Figure 22 - Principe de la synchronisation ECG. Chaque cycle cardiaque est divisé en 16 portions, et les données acquises dans chaque intervalle sont acquises dans des blocs d'espace-mémoire distincts pendant plusieurs minutes.

La synchronisation permet d'étudier l'activité dynamique du cœur pour chaque cycle cardiaque (systolique et diastolique). La mesure est composée généralement en 16 fenêtres qui décrivent le cycle cardiaque où chaque fenêtre est composée par une série dynamique d'images. La synchronisation permet de minimiser l'effet du mouvement du cœur sur l'estimation du taux du métabolisme du glucose.

Pour quantifier ce taux à travers un modèle compartimental, nous aurons besoin de modéliser les transformations biochimiques du traceur du milieu sanguin vers le milieu tissulaire ou bien dans différents compartiments du milieu tissulaire. La boîte dans la Figure 20 qui représente les transformations biochimiques du traceur dans le tissu est en réalité composée par deux compartiments (Figure 23). Le premier compartiment est appelé compartiment libre, noté C_f , dans lequel la molécule ne subit pas une transformation biochimique notable et reste dans l'espace extra-cellulaire. Le deuxième compartiment est appelé compartiment métabolique, noté C_m , dans lequel la molécule est phosphorylée en FDG-6-PO₄ par les enzymes hexokinases, et elle est partiellement réversible avec un taux k_4 très faible et parfois négligeable. Le transport actif du traceur du premier compartiment au deuxième compartiment peut être représenté par un taux k_3 qui est exprimé en min^{-1} .

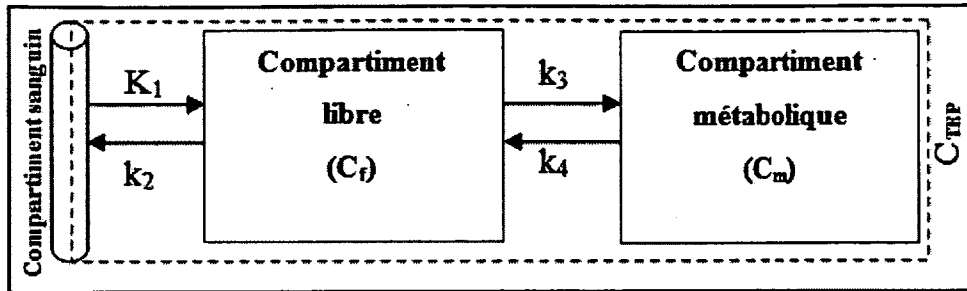


Figure 23 - Modèle à trois compartiments : deux compartiments de tissus et un compartiment sanguin pour représenter la cinétique du ^{18}F -FDG dans les tissus. La ligne pointillée représente la mesure de la TEP. Le compartiment C_f représente le traceur dans l'espace extracellulaire. Le compartiment C_m représente le ^{18}F -FDG phosphorylé dans le tissu. Les constantes de vitesse K_1, k_2, k_3 et k_4 doivent être calculées.

Chaque compartiment peut être modélisé par une équation différentielle telle que présentée ci-dessous :

$$\frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3)C_f(t) + k_4 C_m(t). \quad (2.5)$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t). \quad (2.6)$$

Ce qui implique que l'activité mesurée est la somme de deux compartiments plus une fraction du sang selon l'équation :

$$C_{TEP}(t) = (C_f(t) + C_m(t)) + \vartheta C_p(t), \quad (2.7)$$

$$= \left(\frac{K_1}{\alpha_2 + \alpha_1} [(k_3 + k_4 - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4)e^{-\alpha_2 t}] \otimes C_p(t) \right) + \vartheta C_p(t), \quad (2.8)$$

$$\text{avec } \alpha_1, \alpha_2 = [k_2 + k_3 + k_4 \pm \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4}] / 2$$

Le symbole \otimes indique l'opérateur de convolution.

Dans un premier temps, les constantes, K_1, k_2, k_3 et k_4 sont calculées par un ajustement de la courbe du tissu obtenu à partir de l'image avec la forme analytique exprimée dans l'équation 2.8 (voir Figure 24). Ces constantes sont par la suite utilisées pour calculer le métabolisme du glucose (MMRG) selon l'équation :

$$MMRG(\mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}) = 100 \frac{gl}{LC} K, \quad (2.9)$$

où gl est la valeur de la glycémie exprimée en mmol/L et $K = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3}$ est le taux du flux sanguin. La constante LC est une constante sans unité qui tient compte du taux de phosphorylation du ^{18}F -FDG appelée en anglais "Lumped Constant".

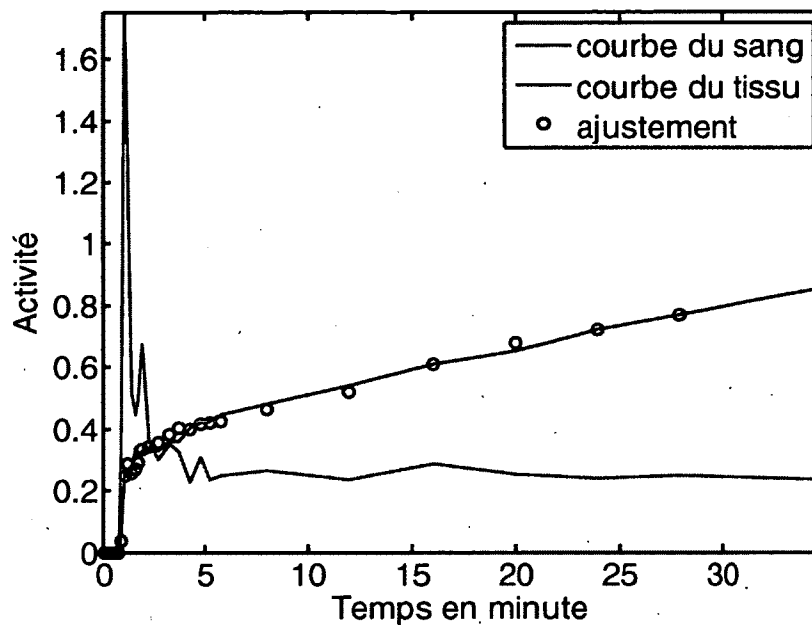


Figure 24 - Exemple de l'ajustement des données de la TEP par le modèle analytique défini dans l'équation 2.8.

3.5 Modèle de perfusion

Les modèles de perfusion sont largement utilisés dans l'étude de la fonction cardiaque et la viabilité des cellules. Parmi les radiotraceurs les plus utilisés dans l'imagerie cardiaque pour les études de la perfusion, nous pouvons citer le ^{13}N -ammoniaque et le ^{82}Rb .

3.5.1 Modèle de ^{13}N -ammoniaque

L'ammoniaque marqué par l'émetteur de positron ^{13}N est totalement capté par le tissu du myocarde. Ce modèle est irréversible. La figure ci-dessous illustre le modèle à trois compartiments utilisé par Hutchins *et al* [101].

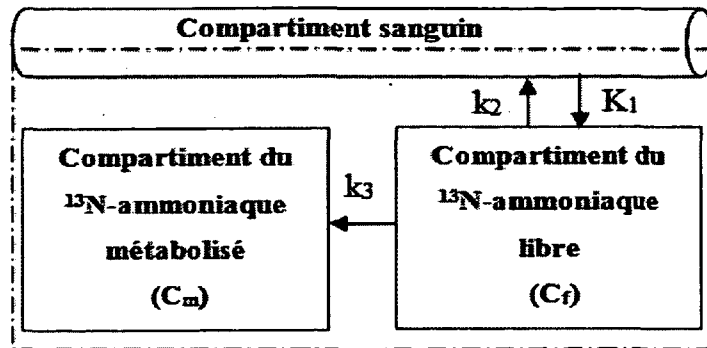


Figure 25 - Modèle à trois compartiments pour l'ammoniaque tel que décrit par Hutchins *et al.* Les constantes K_1 et k_2 reflètent l'échange du traceur entre le sang artériel (C_p) et l'espace libre. La constante k_3 représente le taux de transfert de l'espace extravasculaire vers l'espace cellulaire métabolisé.

La concentration d'activité de tissu mesurée, à un temps donné, provient de la somme de l'activité mesurée dans l'espace extracellulaire extravasculaire et l'activité mesurée dans l'espace cellulaire métabolisant. En résolvant les équations différentielles décrivant chaque compartiment, la concentration de tissu comme une fonction de temps est donnée par la fonction suivante :

$$C_T(t) = C_p(t) \otimes \frac{K_1}{k_2 + k_3} [k_2 e^{-(k_2+k_3)t} + k_3], \quad (2.10)$$

où C_p correspond à la concentration du traceur mesurée dans le plasma sanguin (CE).

3.5.2 Modèle du ^{82}Rb

La fixation du ^{82}Rb est moins importante dans le tissu nécrotique et fibreux que dans le tissu viable. La cinétique de libération du traceur peut être utilisée comme indice de viabilité. Nous avons utilisé le modèle [105] à deux compartiments, en représentant l'espace de rubidium libre et l'espace de rubidium capté. Les paramètres principaux du modèle sont les constantes de transport cinétique K_1 et k_2 qui dénotent respectivement le taux du flux de traceur dans les cellules et le taux de sortie de transport de l'espace métabolisant vers l'espace librement

diffusable. La Figure 26 représente le modèle à deux compartiments représentant la cinétique du ^{82}Rb dans le tissu.

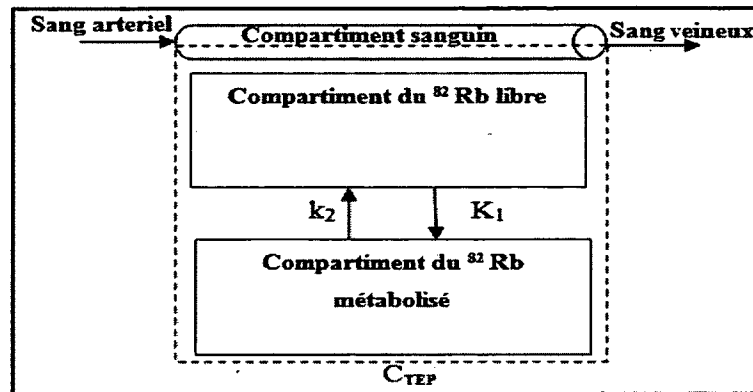


Figure 26 - Modèle à deux compartiments pour le traceur ^{82}Rb .

La concentration totale de l'activité du tissu est modélisée par l'équation suivante :

$$C_T(t) = LV(t) \otimes K_1 e^{-k_2 t} + l_v LV(t) + r_v RV(t), \quad (2.11)$$

où $LV(t)$ est l'activité de la concentration du traceur mesurée dans le ventricule gauche et $RV(t)$ est l'activité de la concentration du traceur mesurée dans le ventricule droit. Les deux paramètres l_v et r_v correspondent aux fractions de la contribution de LV et de RV dans le tissu. Finalement, l_v , r_v , K_1 et k_2 sont les paramètres cinétiques à être estimés par le modèle.

3.6 Modèle ^{11}C -acétate pour la mesure du métabolisme oxydatif

L'acétate marquée au carbone 11 est utilisée pour mesurer le métabolisme oxydatif. Ce traceur est utile pour étudier l'état métabolique du cœur puisque les acides gras représentent la principale source énergétique du myocarde. Dans la littérature, il y a plusieurs modèles compartimentaux pour ce traceur comme le modèle à un compartiment [103], le modèle à trois compartiments [104] et le modèle à cinq compartiments [105]. Dans cette section, nous nous limitons à l'étude du modèle à un compartiment (Figure 27) pour la clarté des équations différentielles modélisant le processus d'échange biochimique du traceur.

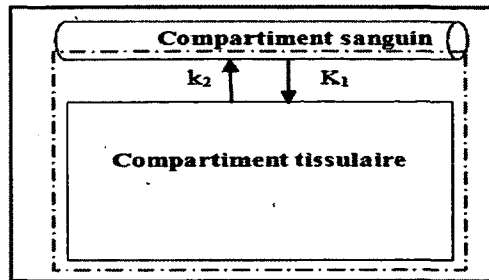


Figure 27 - Un modèle à un compartiment simplifié du traceur ^{11}C -acétate.

La concentration d'activité totale mesurée dans le tissu est modélisée par l'équation suivante.

$$C_T(t) = (1 - BV) \int_{t-\frac{\Delta t}{2}}^{t+\frac{\Delta t}{2}} k_1 e^{-k_2 \tau} \otimes C_c(\tau) d\tau + BV \int_{t-\frac{\Delta t}{2}}^{t+\frac{\Delta t}{2}} C_p(\tau) d\tau, \quad (2.13)$$

où $C_T(t)$ est la concentration du traceur pendant la durée de l'observation Δt . L'opérateur \otimes est l'opérateur de convolution et BV ($0 \leq BV < 1$) est la fraction vasculaire. La première partie de cette équation modélise la concentration du traceur dans le tissu libre et le tissu métabolisant. La deuxième partie représente la contamination des courbes de tissu par l'activité du sang. Les paramètres $t_1 = t - \frac{\Delta t}{2}$, $t_2 = t + \frac{\Delta t}{2}$ sont respectivement le début du temps d'acquisition des données et la fin pour une image de la séquence. Le paramètre K_1 est la constante du taux d'écoulement de traceur dans le tissu du myocarde. Le paramètre k_2 est proportionnel au taux auquel la radioactivité est transportée en arrière dans le sang, il est corrélé avec le métabolisme oxydatif de ^{11}C -acétate.

3.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté le principe général de la modélisation pharmacocinétique basé essentiellement sur les deux courbes activité-temps du sang et du tissu pour le calcul des paramètres physiologiques et métaboliques. La pertinence de la quantification de ces paramètres dépend de la fiabilité de la CE. Les outils mathématiques que nous avons utilisés pour l'extraction de la CE à partir des séquences d'images TEP feront l'objet du Chapitre 4.

Chapitre 4- Outils mathématiques pour l'extraction de la courbe d'entrée

4.1 Introduction

Les images médicales qui sont acquises directement sur ordinateur offrent des possibilités de "seconde lecture" par des outils mathématiques. Ces outils visent à apporter des informations sur des propriétés difficilement mesurables à l'œil nu. En imagerie TEP, l'extraction de l'activité temporelle des cinétiques fondamentales à partir de séquences d'images dynamiques est difficile. Dans ce chapitre, nous présentons l'essentiel des outils mathématiques que nous avons utilisés pour mettre au point des techniques fiables pour l'extraction de la CE.

4.2 Les statistiques de Bayes

En statistique Bayésienne, les statisticiens font le choix de modéliser leurs attentes en début de processus. La possibilité de diminuer automatiquement l'importance des suppositions *a priori* par l'acquisition des données a permis aux modèles Bayésiens d'être largement utilisés en data mining [106-108]. En effet, contrairement aux méthodes classiques, ils ne nécessitent que peu d'interventions humaines pour redéfinir les hypothèses lorsque ces dernières sont mauvaises.

Ainsi, le Théorème de Bayes est utilisé dans l'inférence statistique pour mettre à jour ou actualiser les estimations d'une probabilité ou d'un paramètre quelconque, à partir des observations et des lois de probabilité de ces observations. En théorie des probabilités, le Théorème de Bayes énonce que :

Soit $\{X_i\}_{i=1}^I$ forment un ensemble d'évènements disjoints de Ω ($\Omega = \bigcup_{i=1}^I X_i$) : tel que $X_i \cap X_j = \Phi$ (si $i \neq j$), et un évènement connu Y alors la probabilité *a posteriori* de X_i est donnée par :

$$P(X_d|Y) = \frac{P(Y|X_d)P(X_d)}{\sum_i P(Y|X_i)P(X_i)}. \quad (4.1)$$

Le terme $P(X_d|Y)$ est appelée la probabilité *a posteriori* de X_d sachant Y . Elle est postérieure, au sens qu'elle dépend directement de Y . Le terme $P(X_d)$ est la probabilité *a priori* de X_d . Le terme $P(Y|X_d)$, pour un Y connu, est appelé la fonction de vraisemblance de X_d . Le terme en dénominateur qui vaut $P(Y)$ est appelé la probabilité marginale [109].

4.2.1 La vraisemblance

La fonction de vraisemblance pour un ensemble de données x_j qui sont des occurrences d'évènements indépendants et identiquement distribués entre eux est notée souvent $L(\cdot)$. Elle s'exprime à partir de la fonction de densité $f(x|\theta)$ par :

$$L(x_1, \dots, x_n|\theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i|\theta). \quad (4.2)$$

Dans certains cas, comme celui des images TEP, la distribution spatiale des données change d'une façon importante d'une image à l'autre dans le temps. Dans ce cas, nous pouvons estimer cette fonction de vraisemblance par la méthode fréquentiste qui utilise les propriétés des observations à travers l'histogramme normalisé et ne considère pas de loi sur les paramètres.

4.2.2 La loi *a priori*

La loi *a priori* est cruciale pour la théorie Bayésienne. Le choix de cette loi peut se baser sur des approches partiellement informatives ou sur des lois subjectives [110]. Le choix le plus simple de la loi *a priori* est d'utiliser les données antérieures. Avec beaucoup d'observations, le comportement asymptotique peut guider ce choix. Naturellement, il est nécessaire de

justifier ce choix avec précision. Par exemple, dans un cadre paramétrique, cela revient à choisir une valeur particulière du paramètre. En pratique, il peut être judicieux de baser le raisonnement du choix sur les dires d'experts. Pour l'imagerie TEP, un choix judicieux pour la loi peut être basé sur le comportement temporel du traceur pour une population formée par plusieurs sujets. Ainsi la loi est calculée à l'aide de l'allure de la courbe de l'activité moyenne d'une RI sur l'image ou par modélisation paramétrique de cette activité.

4.3 L'analyse en composantes indépendantes

L'analyse en composantes indépendantes est un outil de séparation aveugle des sources. Partons d'un ensemble de données observées, un chemin inverse nous ramène à retrouver une estimation des sources qui ont formé ces observations via une matrice de mélange de données. Dans le cas des images TEP, une mesure d'un organe donnée a pour but d'évaluer la concentration d'un traceur injecté dans deux sites différents : le sang et le tissu. Ces deux sites sont considérés comme deux sources indépendantes spatialement, mais fortement dépendantes temporellement. L'ensemble des détecteurs de l'imageur, sous des effets physiques et électroniques génèrent des données qui représentent des mixtures des sources. Le problème de recherche des sources de départ peut donc être vu comme une séparation aveugle des sources.

4.3.1 Formulation générale

Si nous représentons les données observées par un vecteur aléatoire à n dimensions notées $X = \{x_1 \dots \dots x_n\}$, le problème revient donc à trouver une fonction $F(S)$ représentant le mélange d'un certain nombre t de sources primitives qui sont aussi considérées comme un vecteur aléatoire $S = \{s_1 \dots \dots s_t\}$ telles que :

$$X = AS \tag{4.3}$$

Dans le cas du problème de la mixture des données des images TEP par exemple, chacune des t dimensions représente un site d'émission de l'activité et les intensités enregistrées sur la séquence d'images représentent la mixture.

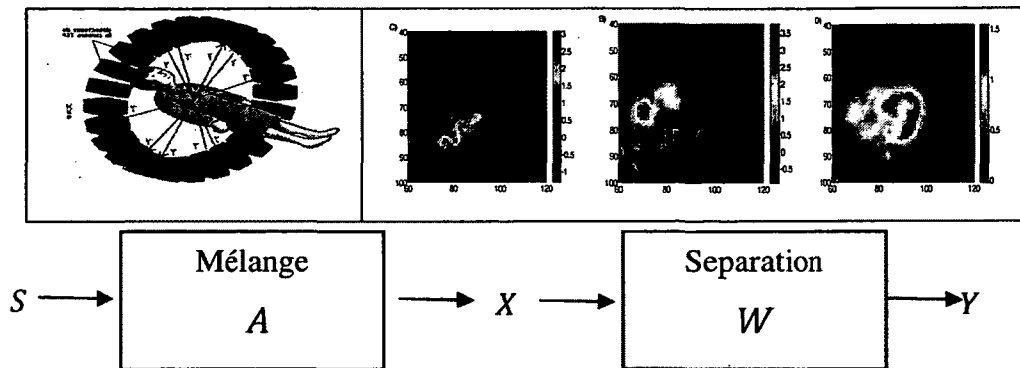


Figure 28 - Processus d'enregistrement des images TEP et sa représentation en un problème de séparation aveugle des sources. Les rayons émis sont les sources, le scanner et le système informatique représentent la matrice de mélange et l'image est la mixture des données.

La matrice A dans l'équation 4.3 est appelée la matrice de mélange. Formulé dans ce contexte très général, il s'agit de trouver la meilleure façon de représenter Y comme approximation de la variable S au moyen d'une fonction de séparation revient donc à trouver un nouvel espace de représentation des données. La meilleure façon dépend bien entendu de la manière dont on veut comprendre les données, donc des hypothèses formulées dans un cadre applicatif déterminé. L'une des visions les plus communes dans toutes les approches d'ACI est de mettre les hypothèses suivantes :

- 1) L'indépendance des sources : les sources sont statistiquement indépendantes, et comme chacune d'elle contribue au mélange, alors cette caractéristique statistique se dissimule dans ce mélange.
- 2) Normalité : le théorème central limite stipule que l'histogramme de la mixture des données est plus proche de la distribution gaussienne que l'histogramme des sources.
- 3) La complexité : la complexité de la mixture des données est supérieure ou égale à la complexité des sources.

Certaines applications d'ACI utilisent une des hypothèses mentionnées ou combinent en partie ou l'ensemble des hypothèses.

Dans l'ensemble des approches proposées, on cherche à estimer Y dans le cas linéaire telle que :

$$Y = WX \approx S \quad (4.4)$$

Dans ce cas, W est appelée matrice de séparation. C'est en réalité, cette matrice de séparation que l'on cherche généralement à déterminer. En résumé, A est la matrice de mélange et W la matrice de séparation. Dans le cas linéaire et en absence du bruit, nous pouvons voir les sources comme les coordonnées des observations dans une base particulière [111].

4.3.2 L'algorithme de FastICA

C'est l'algorithme le plus utilisé en séparation des sources [112]. Sa simplicité et son efficacité le rendent très pertinent dans la recherche des activités physiologiques à partir des images médicales (e.g. IRMf, TEP,...etc)[113-115]. Il repose sur l'hypothèse de la normalité de la mixture et cherche à travers un processus itératif, à éloigner au maximum les sources de distributions Gaussiennes. Il utilise les moments statistiques d'ordre supérieur tels que le kurtosis (cumulant d'ordre quatre), qui assure une mesure d'éloignement de la normalité. Partant de l'équation du mélange (4.4) et du processus d'enregistrement des images TEP (Figure 28), le problème de séparation de deux activités (activité du traceur dans le sang (ATS) et activité du traceur dans le tissu (ATT)) est un problème spatio-temporel. Spatialement, les activités (intensité des pixels) sont supposées indépendantes, alors que temporellement l'activité dans le tissu dépend de l'activité dans le sang. La première étape de l'algorithme FastICA, est la réduction de la dimension des données par une décomposition en valeur singulière ou une analyse en composante principale, ce qui permet de réduire la dimension des données à deux et qui correspondent aux deux activités (ATT et ATS). La matrice de covariance du mélange $E\{XX^T\}$ est décomposée en valeurs propres et vecteurs propres selon :

$$E\{XX^T\} = PDP^T, \quad (4.5)$$

où P est la matrice orthogonale des vecteurs propres et $D = \text{diag}(d_1 \dots \dots d_p)$ est la matrice de valeurs propres. Cette étape de décomposition doit être suivie d'une deuxième étape de normalisation (blanchiment des données) de sorte que les signaux obtenus sont de puissance

unité. Nous pouvons facilement démontrer que cette simple transformation linéaire du vecteur X observée nous permet d'obtenir un nouveau vecteur Z qui est blanc (variance égale à un) et centré. Soit donc :

$$Z = UX = D^{-\frac{1}{2}}PX. \quad (4.6)$$

Après l'étape du blanchiment, l'étape de recherche des composantes indépendantes consiste à chercher à travers une fonction de contraste à éloigner le signal Z de la normalité. FastICA utilise un algorithme de point fixe avec comme fonction de contraste le cumulatif d'ordre quatre (Kurtosis).

La matrice de séparation W peut être obtenue itérativement selon l'algorithme suivant :

- 1) choisir un W initial, aléatoirement par exemple, de norme égale à l'unité.
- 2) $W \leftarrow E\{zg(w^T z) - zg'(w^T z)w\}$ où g et g' désignent les dérivées premières et secondes de la fonction $J_G(Y) = E\{Y(t)^4\} - 3E\{Y(t)^2\}^2$.
- 3) $W = \frac{W}{\|W\|}$.
- 4) reprendre 2 jusqu'à convergence.

4.3.3 L'algorithme de maximum de vraisemblance

Dans la pratique c'est extrêmement difficile de retrouver les sources à moins que nous ayons quelques informations générales sur le signal. Les hypothèses d'indépendance et de normalité des sources peuvent être spécifiées en termes de modèle formel où nous pouvons par la suite extraire les sources conformément au modèle. Le but de l'algorithme de maximum de vraisemblance pour ACI est de trouver une matrice W qui maximise l'ajustement entre le modèle et le signal extrait. Nous présenterons brièvement le fondement théorique de la méthode.

Soit $p(S)$ la densité de probabilité de S . Conformément à l'équation 4.4, on peut exprimer les densités de probabilité par :

$$p(S) = p(WX)|\det W|$$

Le terme $|\det W|$ est un résultat de la règle de transformation d'une variable aléatoire et de sa densité [116].

Naturellement on estime une matrice W qui maximise la vraisemblance. Soit K le nombre de sources mutuellement indépendantes et $\log l(W)$ la log-vraisemblance donnée par :

$$l(W) = \log L(W) = \sum_{i=1}^K \sum_{t=1}^n \log(p(w_i x^t) + \log|\det W|. \quad (4.7)$$

La fiabilité de cette approche dépend du choix de la densité des sources. Le choix de cette densité est lié aux connaissances *a priori* sur le système d'acquisition des données et la nature des sources. Pour chercher un W^* optimal qui maximise la densité $p(s)$, Amiri [117] a proposé un algorithme qui minimise une fonction de contraste défini comme $-l(W)$ par une descente du gradient. Amiri propose un gradient naturel pour remplacer le gradient classique dans le but d'accélérer la convergence de son algorithme.

4.3.3.1 Le gradient naturel

Le gradient naturel est un gradient défini dans un espace non orthogonal. Soit E un espace des paramètres défini par $E = \{\theta \in R^n\}$ et $f(\theta)$ une fonction défini dans cet espace. Lorsque E est un espace Euclidien avec un système de coordonnées θ , le déplacement $d\theta$ du vecteur θ est donnée par :

$$\|d\theta\|^2 = \sum_{i=1}^n (d\theta_i)^2, \quad (4.8)$$

où les $d\theta_i$ sont les composantes de $d\theta$. Cependant, lorsque le système de coordonnées est non orthogonal, l'espace est dit espace de Riemann où la norme est donnée par la forme quadratique suivante :

$$\|d\theta\|^2 = \sum_{i,j} g_{i,j}(\theta) d\theta_i d\theta_j, \quad (4.9)$$

où $G = (g_{i,j})$ est une matrice $n \times n$ appelée le tenseur métrique dans l'espace de Riemann. Dans le cas d'un espace Euclidien, cette matrice est égale à la matrice identité. Dans le cas de la séparation aveugle des sources où le système des coordonnées est défini dans un espace de Riemann, la matrice W est définie dans un espace de matrices noté $Gl(m)$, et la métrique est défini par $W^T W$. Donc le gradient naturel est défini par :

$$\tilde{\nabla} f = \nabla f W^T W. \quad (4.10)$$

4.4 Les contours actifs

Les contours actifs ou «snakes» font partie de la famille des modèles déformables. Ces modèles sont une représentation explicite de cette famille sous leur forme paramétrique pendant la déformation. Ils ont été introduits par Kass et *al* [118]. Les «snakes» se présentent comme un modèle pour l'extraction de caractéristiques visuelles dans une image comme les contours d'objet ou les éléments de frontières. L'idée de base est de positionner, au voisinage du contour à détecter, une courbe qui sera l'initialisation du contour actif et de la déformer successivement jusqu'à ce qu'elle coïncide avec la frontière de l'objet. Ce processus de déformation se fait suivant des critères qui doivent traduire les buts désirés.

4.4.1 Notation

Nous introduisons ici des notations pour la clarification des équations que nous développons dans les sections suivantes. Soit $I(x,y)$ une image continue et $I(i,j)$ la représentation numérique de cette image où $0 < i < N - 1$ et $0 < j < M - 1$ avec M et N sont les dimensions de l'image. Le couple (i,j) est un pixel. Le contour actif G sera représenté par une fonction paramétrique $g(s) : R \rightarrow R^2$ tel que $g(s) = (g_x(s), g_y(s))$ où $s \in [0, 1]$ est l'abscisse curviligne. Le contour actif est discrétisé pour des raisons de traitement informatique. Dans ce cas le paramètre s décrivant G deviendra un indice du point du contour noté (k) .

4.4.2 Définition de l'énergie des contours actifs

Le contour actif est une courbe fermée qui minimise son énergie, influencée par une contrainte interne et guidée par une force d'image qui pousse la courbe vers les contours désirés. Ces deux types d'énergies sont utiles pour la stabilité du snake autour de la RI. L'énergie externe que nous notons E_{ext} guide le contour sur l'image. Par contre, l'énergie interne E_{int} telle qu'introduite dans la méthode de Kass est un terme de régularisation qui permet d'éviter les minima locaux. Ce terme impose des contraintes sur la géométrie lors de la déformation. L'énergie totale notée E_{tot} s'écrit alors

$$E_{tot}(g(s)) = E_{ext}(g(s)) + E_{int}(g(s)). \quad (4.11)$$

L'activité du contour actif est de minimiser la fonctionnelle d'énergie suivante

$$E_{tot}^*(g(s)) = \int E_{tot}(g(s)) ds. \quad (4.12)$$

4.4.2.1 Énergie externe

L'objectif de l'énergie externe est d'attirer le contour actif vers la position correspondante à une caractéristique recherchée. Sa définition est donc fortement dépendante de l'application. Dû au fait que cette énergie guide le contour sur l'image, il est donc judicieux d'utiliser le gradient de l'image $-|\nabla I(x, y)|^2$ comme E_{ext} . L'énergie externe est également une stratégie d'introduction de contraintes spécifiées par l'utilisateur.

4.4.2.2 Énergie interne

Comme les énergies externes guident le contour actif vers sa position, il semblerait qu'elles suffisent à modéliser la déformation. Cependant, puisque le contour actif évolue dans le cadre d'une minimisation d'énergie, il peut être attiré par des minima locaux. L'énergie interne inspirée des stabilisateurs de Tikhonov a été introduite dans le but d'éviter le piège des minima locaux de l'énergie externe, et traduit la régularisation du contour actif. Le but est d'introduire une contrainte sur le caractère lisse du contour. Par conséquent, cette énergie est défini par :

$$E_{int}(g(s)) = \frac{1}{2} \left(\alpha \frac{dg(s)}{ds} + \beta \frac{d^2(g(s))}{ds^2} \right). \quad (4.13)$$

Les deux termes du premier et second ordre présents dans l'équation 4.13, pondérés respectivement par α et β imposent au contour actif un comportement plus ou moins stable lors de la déformation. Ainsi, $\beta = 0$ autorisera l'apparition d'angles le long du contour. Au contraire, une valeur de β élevée aura tendance à lisser fortement le contour. Le terme du second ordre est lié à la courbure (capacité à se déformer), et le fait d'imposer une courbure minimale produira au final un cercle dans le cas d'un contour fermé. Le paramètre α pondère l'énergie dite d'élasticité (capacité à s'allonger) car elle autorise au contour actif des variations de longueur.

4.4.3 Résolution numérique de la déformation du contour actif

Pour trouver un minimum de E_{tot} , il suffit de résoudre l'équation qui annule la dérivée de cette énergie :

$$\frac{1}{2} \left(\alpha \frac{d^2 g(s)}{ds^2} + \beta \frac{d^4(g(s))}{ds^4} \right) + \frac{dE_{ext}(g(s))}{ds} = 0 \quad (4.14)$$

Une approximation par différences finies de l'équation 4.14 donne lieu à deux équations indépendantes liées aux composantes x et y de l'image I et du contour $g(s)$, où le paramètre continu s devient k (un indice discret). Ces équations peuvent s'écrire de façon matricielle en introduisant A , la matrice de rigidité de taille $C \times C$, (C est le nombre de points du contour), construite à partir des coefficients α et β de l'énergie interne, et d'un vecteur de force externe $f(k) = (f_x(k), f_y(k)) = \left(\frac{\partial E_{ext}}{\partial x}, \frac{\partial E_{ext}}{\partial y} \right)$ qui s'applique en $g(k)$:

$$A \cdot g_x(k) + f_x(k) = 0,$$

et

$$A \cdot g_y(k) + f_y(k) = 0 \quad (4.7)$$

$f_x(k)$ et $f_y(k)$ sont les deux composantes du vecteur $f(k)$ dont l'origine est au point $g(k)$.

La résolution de ce système peut se faire itérativement en ajoutant un terme à droite :

$$A. g_{x,i}(k) + f_{x,i-1}(k) = -\gamma (g_{x,i}(k) - g_{x,i-1}(k)),$$

et

$$A. g_{y,i}(k) + f_{y,i-1}(k) = -\gamma (g_{y,i}(k) - g_{y,i-1}(k)). \quad (4.8)$$

Pour un indice d'itération i , $g_{i=0}$ est appelé contour initial. Lorsque $g_{i-1} = g_i$, le contour ne bouge plus ; l'équilibre est atteint sous la forme d'une solution de l'équation (4.8). Il est alors possible d'exprimer g_i en fonction de g_{i-1} :

$$g_{x,i}(k) = (A + \gamma I)^{-1} (\gamma g_{x,i-1}(k) - f_{x,i-1}(k)),$$

et

$$g_{y,i}(k) = (A + \gamma I)^{-1} (\gamma g_{y,i-1}(k) - f_{y,i-1}(k)), \quad (4.9)$$

où I est la matrice identité. La matrice A varie au cours des itérations et imposera ainsi une inversion de matrice de taille $C \times C$.

4.5 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté l'essentiel des outils mathématiques que nous avons utilisé dans la réalisation de ce projet de thèse pour l'extraction de la CE. Dans la suite des chapitres, nous présentons quelques détails de ces outils et les résultats de leurs applications sur les images TEP.

Chapitre 5- Approche probabiliste pour l'extraction de la courbe d'entrée pour une étude cardiaque chez le rongeur

Dans ce travail, nous avons appliqué une approche statistique pour estimer la composante du sang et la composante du tissu. Nous avons défini un *a priori* calculé à partir d'une distribution de probabilité qui modélise la transformation temporelle du traceur. Les paramètres du modèle ont été estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. La vraisemblance pour le modèle de Bayes est calculée à partir de l'activité spatio-temporelle du traceur. L'approche proposée a permis de calculer la fraction d'activité du sang au niveau d'un pixel appartenant à la région du ventricule gauche et la fraction d'activité du tissu au niveau d'un pixel appartenant à la région du myocarde. Ces fractions de probabilité calculées servent à générer une séquence d'images qui correspond à la composante du sang et une séquence d'images qui correspond à la composante du tissu. La moyenne de la première séquence produit la courbe activité-temps du sang et la moyenne de la deuxième séquence produit la courbe activité-temps globale du tissu. Les deux courbes obtenues sont corrigées en tenant compte de la contamination croisée. Une telle correction permet d'utiliser un modèle compartimental simple sans avoir recours à l'ajout d'un cinquième paramètre pour estimer la fraction de mélange des activités.

Ce chapitre a été déposé en tant que rapport de recherche au Département d'informatique à l'Université Bishop's. Les techniques exposées dans ce chapitre ont été utilisées dans le travail présenté dans le Chapitre 6.

Arterial Input Function without Blood Sampling: a Probabilistic Approach. Proof of Concept and Application to Cardiac PET-FDG in rodents

R. Mabrouk^{1,2}, S. Prevost², F. Dubeau³, and L. Bentabet⁴

¹Departments of Computer Sciences, ²Departments of Nuclear Medicine and, ³Departments of Mathematics Université de Sherbrooke (Qc)

⁴Department of Computer Science, Bishop's University

Abstract

Serial arterial blood sampling in dynamic positron emission tomography (PET) studies can be eliminated by using a left ventricular time-activity curve as an input function (IF) obtained from user drawn regions of interest (ROIs) followed by application of appropriate correction factors. In this paper, we propose a new approach based on the decomposition of image pixel intensity into blood and tissue components using Bayesian statistics. The method uses an *a priori* knowledge of the probable distribution of blood and tissue in the images. Likelihood measures are derived from regions of interest (ROI) manually drawn around the blood and tissue pools. Bayes' rule is then applied to compute weights that account for the concentrations of the radiotracer in blood and tissue and their relative contribution in each image pixel. We tested the method on 18 dynamic cardiac FDG-PET of normal rats.

Our approach generates tissue glucose metabolic values comparable to those obtained with manual blood sampling ($p < 0.05$). The reference MMRG calculated with sampled IF differs by only 3% from the value calculated with our method. The benefit of employing the proposed approach is its simplicity, computationally efficiently, and its high reproducibility. It directly separates the blood components from tissue regions, without requiring further operations such as non-negativity constraints, as opposed to other methods.

Keywords: PET, Kinetic Modeling, Input Function, Bayes Rule.

I. INTRODUCTION

Imaging the bio-distribution and kinetics of radiopharmaceuticals with positron emission tomography (PET) is a valuable tool to assess a variety of physiological parameters. These parameters depend on biochemical transformations, which can be represented by compartments. The widely used method to extract physiological parameters using PET images is compartmental modeling. This method uses measured images but requires an input function (IF) to account for the delivered radiotracer to the tissue. [^{18}F]-Fluoro-Deoxy-Glucose (^{18}F -FDG) is a tracer, which is widely used as a glucose analog. Glucose kinetic modeling can be used to quantitatively measure the rate of glucose metabolism and to explore the pathophysiology of diseases such as heart failure [1], among others.

Up to now, the invasive gold standard arterial plasma sampling procedure to obtain IF remains the reference. This method for obtaining IF has been intensively investigated [2–5].

Unfortunately, this method has many inconveniences. The large number of blood samples required can alter the circulation dynamics in small animals due to blood loss. Manipulation of the samples provides unnecessary radiation dose to researchers. The blood samples need to be measured in well counters for radiotracer concentration cross-calibrated with the PET scanner, and interpolated at the image scanning times during kinetic modeling. All these operations are either invasive, cumbersome, or add uncertainties to the calculated final values. An alternative to manual blood sampling is the automatic blood sampling technique [6–9]. The automatic withdrawing of blood samples minimizes the risk of radiation exposure for the operator, but additional corrections are required to accurately determine IF. Additionally, this method has many drawbacks such as the time delay and dispersion in the tubing, the contamination of the samples in the tubing, and the cross-calibration between sample detection setup and the PET scanner [10].

To avoid the difficulties encountered in withdrawing and measuring the blood samples in each experience, and when performing studies in similar protocols, population-based IFs have been proposed, which might be sufficient for many applications. For these functions to be properly used in kinetic modeling, only one or a few blood samples are extracted from the subject to normalize the averaged IF [11–13]. For the same objective, other authors have

relied on extraction of the IF from images [14–17]. To increase the accuracy of the method, the data can be corrected for the spillover from blood to tissue and from tissue to blood.

Other alternative methods of estimating IF from images have been proposed. Buvat *et al.* [18] have used the factor analysis of dynamic structures (FADS) method which decomposes the dynamic sequences into component images. IF is then extracted from the blood component's images [19-21]. The independent component analysis (ICA) is another method which has been applied to extract IF from PET images [22-27]. ICA acts in similar fashion as FADS but uses a de-mixing matrix to isolate components from a mixture. In some studies [28, 29], authors have presented a method of IF extraction from the so-called image-derived input function (IDIF). IF can also be obtained by the simultaneous estimation method, based on a multi-exponential time-activity function scaled to the measured activity concentration in a limited number of blood samples [30].

In this paper, we introduce a new approach based on the decomposition of image pixel's intensity into blood and tissue components. The method uses Bayes rule to combine the prior knowledge of the probable distribution of blood and tissue in the images calculated in the time axis with likelihood probabilities estimated from the space domain. The proposed approach allows calculating images of blood and tissue components and their time-activity curves. Additionally, our calculations are based on statistics already used in most of the aforementioned references, i.e. exponential distribution for blood and bi-exponential model for tissue.

II. MATERIALS AND METHODS

II-1 PET Measurements

The animal experiments were conducted in accordance with the recommendations of the Canadian Council on Animal Care and of the Committee of Ethics for Animal Experiments at the Faculty of Medicine and Health Sciences, Sherbrooke University. Experiments were performed on eighteen male Fischer rats of $200\text{g} \pm 22\text{g}$. The animals had free access to food and water throughout the study. Forty minutes dynamic acquisitions in list-mode were performed on the Sherbrooke's small animal PET scanner (LabPET4). A venous catheter was

installed into the caudal vein for the radiotracer injection. The injection of 50 ± 5 MBq of FDG in a volume of 400 μ L was done over the course of 1 minute using an automatic infusion pump in the tail vein. The rats were prepared and imaged while under anesthesia with isoflurane (1.5 % volume and 1 L/min oxygen flow, Abbott Laboratories) delivered through a nose cone. A PE50 polyethylene catheter (Becton Dickinson) was inserted into the femoral artery for blood sampling. The preparation of the animals took around 20 minutes. During imaging, heart and respiration rates were monitored with an ECG and a respiration pillow (model 1025L SAI). A dynamic series of 27 frames were sorted out from the list-mode data, using the following sequence: 12×10 sec, 6×30 sec, 6×150 sec, 2×5 min, and a final frame of 10 min. Image slices were reconstructed on a 160×160 matrix with a 0.5×0.5 pixel size using the Maximum Likelihood Expectation Maximization (ML-EM) algorithm [31]. The signal-to-noise ratio (SNR) was analyzed with conventional method which are based on the signal standard deviation in a ROI in the background and the signal mean in a ROI in the image for several regions of interest (ROIs) which were reconstructed with 10, 15 and 20 iterations and it has given respectively 49.03 dB, 47.88 dB and 47.19 dB. 10 iterations were kept for the study.

During the acquisition, blood was withdrawn through the femoral catheter at 20, 40, 50, 60, 70, 90, 120, 150, 180 sec and at 5, 10, 15, 20, 25, 35 min. The blood time-activity curves were generated from a linear interpolation of the blood sampling data to the PET dynamic series of 27 frames. Thirty minutes after the injection, the glucose level was obtained from the plasma analysis using a commercial reagent kit (Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Deerfield, IL, USA) and an automated clinical chemistry analyzer (Dimension Xpand Plus, Siemens Healthcare Diagnostic Inc., IL, USA).

II-2 Kinetic Modeling

Figure 1 depicts the three-compartment FDG model used in our study for estimating the rate constants ($K_1 - k_4$), and the myocardium metabolic rate of glucose (MMRG) where $C_f(t)$ represents the concentration of the free FDG in tissue, $C_m(t)$ is the concentration of the phosphorylated FDG (FDG-6-PO₄) in tissue and $C_p(t)$ is the plasma time activity curve. It

refers to the IF for the model. The sum of C_f and C_m (which is the tissue time-activity curve ($tTAC$)) plus a blood volume vascular fraction ϑ ($0 \leq \vartheta < 1$) of C_p produces the measured data C_{PET} . The differential equations describing the FDG kinetic behavior are given by [32]:

$$\begin{aligned}\frac{dC_f(t)}{dt} &= K_1 C_f(t) - (k_2 + k_3)C_f(t) + k_4 C_m(t), \\ \frac{dC_m(t)}{dt} &= k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t),\end{aligned}\quad (1)$$

$$C_{PET}(t) = (C_f(t) + C_m(t)) + \vartheta C_p(t),$$

where K_1 refers to the rate of delivery of the tracer to tissue in units of volume of blood per mass of tissue per minute (mL/g/min) and k_2, k_3, k_4 are the transport rate constants in units of min^{-1} . $C_{PET}(t)$ is given by:

$$C_{PET}(t) = \left(\frac{K_1}{\alpha_2 + \alpha_1} [(k_3 + k_4 - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4)e^{-\alpha_2 t}] \otimes C_p(t) \right) + \vartheta C_p(t), \quad (2)$$

where:

$$\begin{aligned}\alpha_1 &= [k_2 + k_3 + k_4 - \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}] / 2 \\ \alpha_2 &= [k_2 + k_3 + k_4 + \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}] / 2\end{aligned}$$

The symbol \otimes in (2) indicates the convolution operation. The MMRG is defined by:

$$MMRG(\mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}) = 100 \frac{gl}{LC} K$$

where gl is the glycemia value in mmol/L , $K = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}$ the influx rate constant and $LC = 1$ is the lumped constant accounting for the utilization of FDG versus glucose which is the natural substrate.

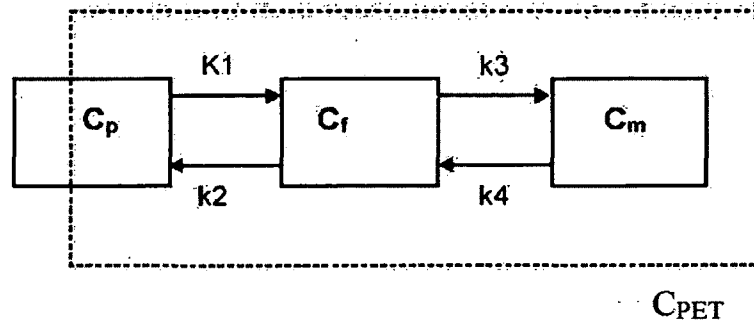


Figure 1- Three-compartment model: A two-tissue plus plasma compartmental model representing ^{18}F -FDG kinetics in tissue. Dashed line represents PET measure. Compartment C_f represents tracer in extra-vascular extra-cellular space. Compartment C_m represents the phosphorylated ^{18}F -FDG in tissue. k_1 - k_4 are the rate constants to be calculated.

Knowing $C_{PET}(t)$ and $C_p(t)$ on several time point, it is possible to determine the parameters k_1 to k_4 by nonlinear least squares fitting. In next section, we present how we calculate an accurate $C_p(t)$ and a $tTAC(t)$ from image data.

II-3 Bayesian Approach

The Bayesian approach is widely used in the literature for data classification [33, 34]. In this article, it is used to estimate the blood time course activity $C_p(t)$ and the tissue uptake $tTAC(t)$ from a PET image sequence data. We consider the PET data as a collection of τ spatially registered images. Only a region of interest (ROI) S of size N manually drawn around the heart is considered in the sequel. The activity within S is modeled by a random field X^t , where $t = 1, \dots, \tau$ refers to the time index of the image within the PET sequence. The value of X^t at a point $s \in S$ will be written as x_s^t . We consider the PET measurement as a mixture of two distinct components, which are the blood activity and the tissue activity. Consequently, X^t is modeled as a mixture of two random processes, X_B^t which models the blood component and X_T^t which models the tissue component. The values of X_B^t and X_T^t at a pixel $s \in S$ will be written as $x_{B,s}^t$ and $x_{T,s}^t$. Similarly, S is spatially split into two parts, S_B

and S_T , where S_B is a ROI manually drawn around the left ventricular chamber and S_T is a ROI manually drawn around the myocardium (see Figure 3).

We model the blood activity $x_{B,s}^t$ as a fraction of x_s^t . Thus:

$$x_{B,s}^t = \begin{cases} \alpha_{B,s}^t x_s^t, & s \in S_B \\ (1 - \alpha_{T,s}^t) x_s^t, & s \in S_T \end{cases} \quad (3)$$

Similarly, the tissue activity is given by:

$$x_{T,s}^t = \begin{cases} (1 - \alpha_{B,s}^t) x_s^t, & s \in S_B \\ \alpha_{T,s}^t x_s^t, & s \in S_T \end{cases} \quad (4)$$

In (3) and (4), $\alpha_{B,s}^t \in [0,1]$ and $\alpha_{T,s}^t \in [0,1]$ are the actual fractions of blood and tissue activities at each pixel $s \in S$ at time $t = 1, \dots, \tau$. In the following, we estimate these fractions from the measured X^t using a Bayesian framework. We assume that the intensities of each component of X^t (i.e. X_B^t and X_T^t) follow conditional probability functions (p.d.f) $p(x_s^t | X_B^t)$ and $p(x_s^t | X_T^t)$. P.d.f. $p(x_s^t | X_B^t)$ (respectively $p(x_s^t | X_T^t)$) expresses the likelihood of observing x_s^t given a blood activity (respectively a tissue activity). The probability of observing a blood activity (respectively a tissue activity) is a prior knowledge that we model through prior probability $p(X_B^t)$ (respectively $p(X_T^t)$).

Given this framework, we define the blood fraction $\alpha_{B,s}^t$ as being the probability of observing a blood activity X_B^t given observation x_s^t , or

$$\alpha_{B,s}^t \stackrel{\text{def}}{=} p(X_B^t | x_s^t).$$

Using the Bayes' rule one obtains

$$\alpha_{B,s}^t = \frac{p(x_s^t | X_B^t) p(X_B^t)}{\sum_{i=B,T} p(x_s^t | X_i^t) p(X_i^t)} \quad (5)$$

Similarly, the tissue fraction is defined as:

$$\alpha_{T,s}^t \stackrel{\text{def}}{=} p(X_T^t | x_s^t),$$

then

$$\alpha_{T,s}^t = \frac{p(x_s^t|X_T^t) p(X_T^t)}{\sum_{i=B,T} p(x_s^t|X_i^t) p(X_i^t)} \quad (6)$$

In Bayesian framework, evaluating the likelihood in (5) and (6) is often hard and much of the research in this area has focused on ways of doing it [35]. A simple, but reasonably good approximation of $p(x_s^t|X_B^t)$ and $p(x_s^t|X_T^t)$ is given by:

$$p(x_s^t|X_B^t) = \frac{n_B(x_s^t)}{N_B} \quad (7)$$

$$p(x_s^t|X_T^t) = \frac{n_T(x_s^t)}{N_T} \quad (8)$$

where $n_B(x_s^t)$ and $n_T(x_s^t)$ are respectively the number of pixels in S_B and S_T having intensity x_s^t . N_B and N_T refer to the size of S_B and S_T . Figure 2 (A-B) shows the likelihoods calculated from the last image of the sequence.

To compute $p(X_B^t)$, we propose to use the prior knowledge of the time acquisition's frequency. The dynamic PET data frames are acquired in time according to a predefined schedule. This schedule is represented by a time vector:

$$\left(\underbrace{10sec, 20sec, \dots, 120sec}_{12frames}, \underbrace{150sec, 180sec, \dots, 300sec}_{6frames}, \right. \\ \left. \underbrace{450sec, 600sec, \dots, 1200sec}_{6frames}, \underbrace{1500sec, 1800sec}_{2frames}, \underbrace{2400sec}_{1frame} \right)$$

The duration of each frame depends on the time of data recording. Duration is very short at early acquisition period to locate the activity peak of blood, and it is long at late acquisition period to see how the tracer diffuses into the tissue. The time vector is then sampled with a step of two minutes to calculate the frames' frequency at each time step. The resulting histogram $\{h(u)\}_{u=1}^n$ is given in Figure 2(C), where u a time step index and n is the time vector size. This histogram represents the prior knowledge of the tracer's temporal

behavior, $p(X_B^t)$, in the PET data. Given its exponential-like shape, an exponential p.d.f. is used to fit the histogram data as follows:

$$p(X_B^t) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda t} & \text{if } t > 0 \\ 0 & \text{if } t < 0 \end{cases} \quad (9)$$

where λ is a positive parameter that is estimated with maximum likelihood estimator as follows:

$$\lambda = \frac{n}{\sum_{u=1}^n h(u)}$$

Figure 2(C) depicts the prior distribution $p(X_B^t)$.

The tissue prior $p(X_T^t)$, depicted in Figure 2 (D), is computed from the FDG model as the response of tissue after a bolus injection. It follows from (2):

$$p(X_T^t) = \frac{K_1}{\alpha_1 + \alpha_2} [(k_3 + k_4 - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4)e^{-\alpha_2 t}] \otimes p(X_B^t), \quad (10)$$

where $K_1 = 0.102 \mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}$, $k_2 = 0.13 \text{ min}^{-1}$, $k_3 = 0.062 \text{ min}^{-1}$, and $k_4 = 0.0068 \text{ min}^{-1}$.

These parameter values are representative of those usually obtained from studies in normal subjects [36].

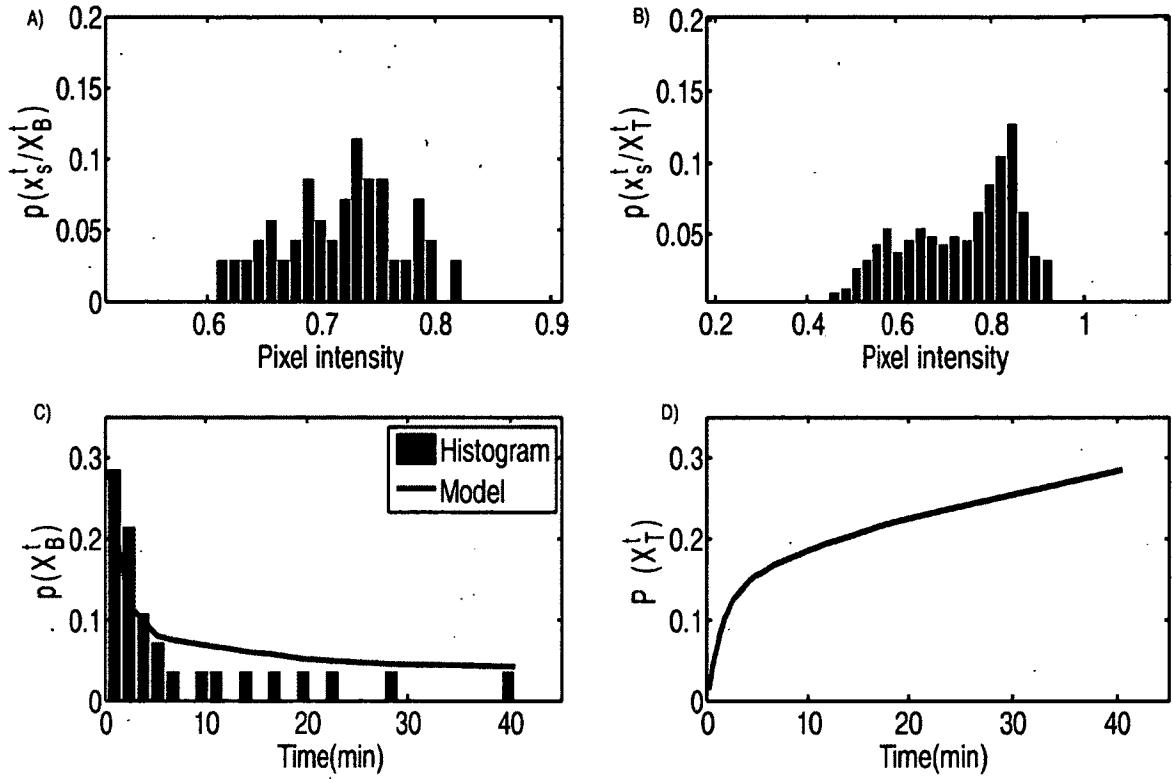


Figure 2 - (A) Likelihoods and priors calculated from S_B and S_T . (A) $p(x_s^t | X_B^t)$ calculated from the last frame blood pool region. (B) $p(x_s^t | X_T^t)$ calculated from the last frame tissue region. Intensities are normalized between 0 and 1. (C) Prior probability of $p(X_B^t)$ after a bolus injection, the tracer diffuses into the tissue and consequently it exponentially decreases with time. The sampling of the temporal reconstructed images frequency allows the best way to assess the left ventricular blood diffusion to the tissue. (D) Prior probability of $p(X_T^t)$. The PET measurement in a tissue is viewed as the cumulative uptake response of the radiotracer diffused by blood. According to (.2), the consumption of the FDG molecule by the tissue is modeled by a bi-exponential convoluted by the IF which can be analytically reproduced to be used as a prior.

Our approach is summarized in Figure 3, which depicts how the initial PET image is processed to find the blood fraction and the tissue fraction images.

Once the component images are calculated, the time activity curve of each component is computed as the intensity average.

For the blood component, the time activity curve corresponds to the whole blood and it is calculated as follows:

$$C_w(t) = \frac{1}{N} \sum_{s \in S} x_{B,s}^t \quad (11)$$

$C_p(t)$ is computed from $C_w(t)$ using a correction factor $R_{BP}(t)$ as follows:

$$C_p(t) = R_{BP}(t)C_w(t), \quad (12)$$

where R_{BP} is calculated by taking a series of whole-blood samples throughout the course of several studies, centrifuging each sample into plasma and cellular components, and measuring the FDG concentration in each fraction. The resulting R_{BP} is time dependent as it is given by [37, 38].

$$R_{BP}(t) = 0.386 \exp(-0.191 t) + 1.165 \quad (13)$$

For the tissue component, the time activity curve is calculated as follows:

$$tTAC(t) = \frac{1}{N} \sum_{s \in S} x_{T,s}^t \quad (14)$$

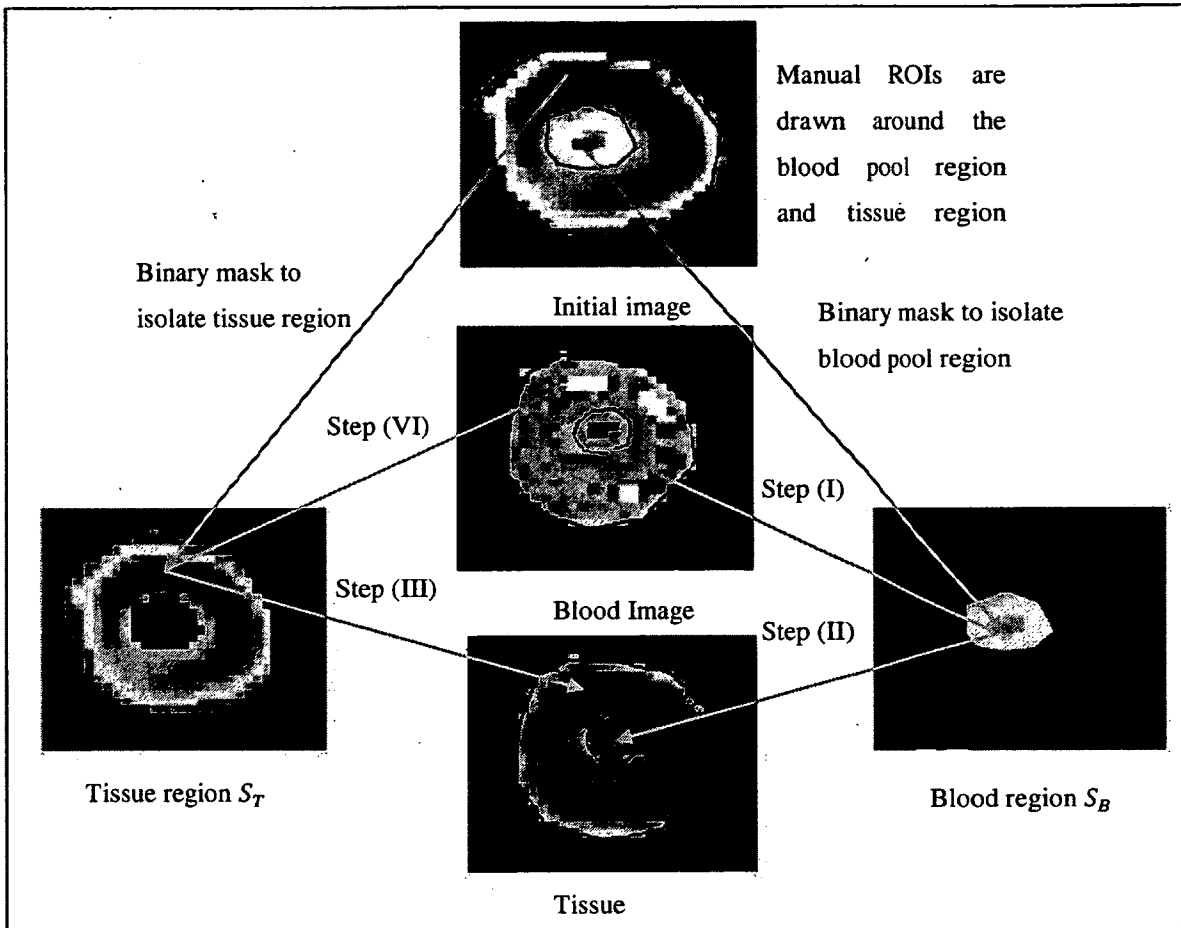


Figure 3 - Procedure for calculating the blood images and tissue images. Step (I) is the calculation of the blood fraction from the intensity of a pixel belonging to the blood pool region as $x_{B,S}^t = \alpha_{B,S}^t \cdot x_S^t$. The remaining intensity will be allocated to the same location for the tissue image in step (II) as $x_{T,S}^t = (1 - \alpha_{T,S}^t) \cdot x_S^t$. Similarly, for a pixel belonging to the tissue region, we calculate in step (IV) the fraction of blood as $x_{B,S}^t = (1 - \alpha_{B,S}^t) \cdot x_S^t$ and the fraction of tissue for the same pixel as $x_{T,S}^t = \alpha_{T,S}^t \cdot x_S^t$ in step (III)

III. RESULTS

Our approach allows to isolate the fractions of blood and tissue in each pixel of the PET image. Consequently, it allows the generation of blood and tissue image sequences with low cross-contamination. Figure 4 (A) shows the last frame of the initial PET image and illustrates appropriately the contamination effect, which makes it difficult to extract a true activity from the initial data sequence when using an IDIF. The cross-contamination is due to

the organ's movement and the limited spatial resolution of the PET scanner. Figure 4 (B) shows the tissue image obtained using (4). In this image, the myocardium has a homogeneous intensity, which corresponds to 40 minutes of tracer's delivery by the blood. The blood activity calculated using (3) is shown in Figure 4 (C). As expected, this image shows a low intensity of the radiotracer activity in the blood pool region in comparison with the image in Figure 4(A).

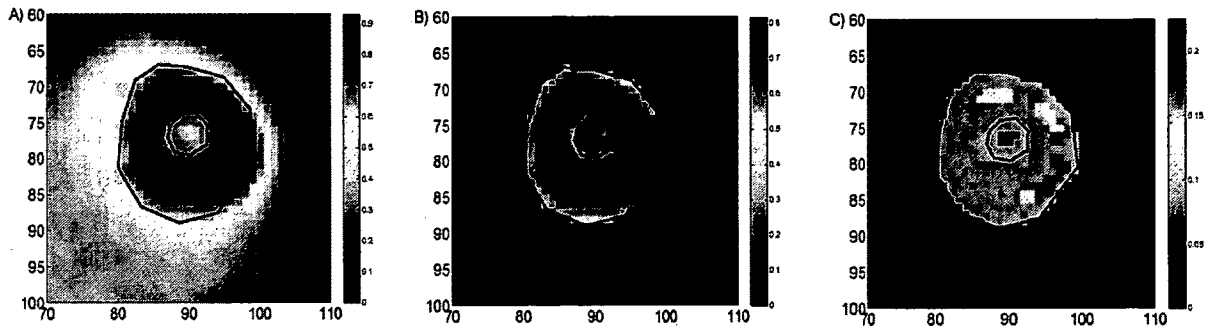


Figure 4 - Image of the rat heart measured with FDG during 40 min. (A) last frame of the PET image sequence. (B) last frame of the tissue image sequence computed by (4). (C) last image of the blood image sequence computed by (3)

The extracted tissue and blood sequences were then used to compute the time activity curves. The obtained results are given in Figure 5 (A) shows the whole blood time activity $C_w(t)$, calculated using (11), the plasma time activity curve $C_p(t)$ after correction using (12) and the tissue time activity curve $tAC(t)$ calculated using (14). The prior $p(X_T^t)$ in (10) used for calculating $\alpha_{T,S}^t$ was adjusted with realistic constants result from the three compartment model. Table 1 describes value of constants $K_1 - k_4$ presented as a mean and standard deviation (SD) of 5 simulation

Table.1: The value of constants K_1 to k_4 presented as a mean and standard deviation (SD) of 5 simulations. Values of constants k_1 are stable.

Parameters	Initialization	Estimated	
		Mean	SD
$K_1(\text{mL/g/min})$	0.102	0.101	0.015
$k_2(\text{min}^{-1})$	0.131	0.130	0.047
$k_3(\text{min}^{-1})$	0.062	0.061	0.001
$k_4(\text{min}^{-1})$	0.006	0.006	0.002

Figure 5 (B) compares the computed $C_p(t)$ with the IDIF computed from a manually drawn ROI around the left ventricular chamber and the sampled plasma activity. The IDIF curve is higher than the computed curve and the sampled curves because of the cross-contamination. The Figure 5 (B) shows that the IF curve computed using our probabilistic approach is much closer to the one calculated from the sampled plasma.

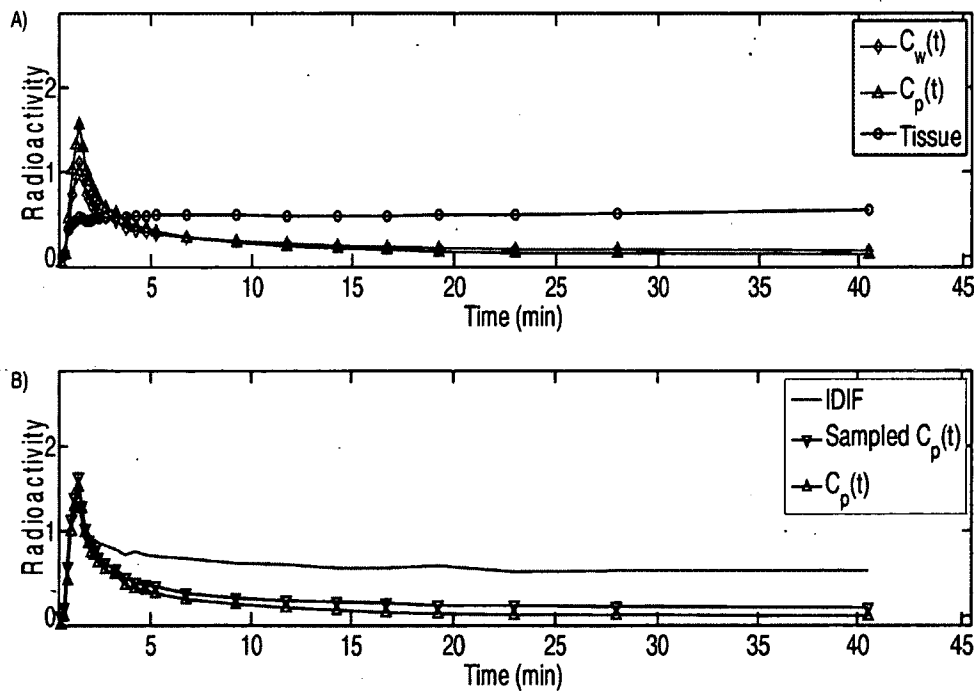


Figure 5 - Time activity curves from the same rat. (A), $tTAC(t)$, $C_w(t)$ and $C_p(t)$ time activity curves extracted from tissue and blood image components. (B) Comparison between sampled IF, IDIF and

computed $C_p(t)$. The comparison illustrated in (B) shows clearly the close shape of the computed $C_p(t)$ to the sampling IF. In contrast spillover appear in the IDIF curve specially at the end of measure.

The MMRG values for the eighteen rats are computed separately using $C_p(t)$, the sampled IF and the IDIF. The results are reported as boxplots in Figure 6.

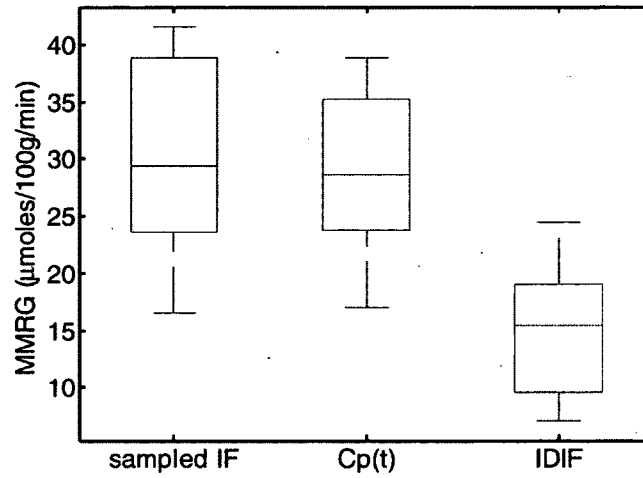


Figure.6 - Comparison of FDG MMRG values obtained with the sampled IF, the IDIF and the computed $C_p(t)$ for the eighteen rats. The t-test between MMRG of the sampled IF and $C_p(t)$ shows no significant difference ($p < 5\%$). The t-test between MMRG of the sampled IF and the IDIF shows a significant difference ($p > 5\%$).

The t-test between MMRG calculated with sampled IF and calculated with $C_p(t)$ shows no significant difference ($p < 0.05$). On the other hand, the t-test between MMRG calculated with the sampled IF and calculated with the IDIF shows a significant difference ($p > 0.05$). We can interpret quantitatively the difference existing in the MMRG values by computing relative errors between calculated MMRG. Indeed, the value calculated with our method differs by 3% from the gold standard whereas the value calculated with IDIF differs by 64%.

In order to study the robustness of the method with respect to the ROI, two processes have been applied and tested. First one, 100 random contours were generated from a manually traced contour around the blood pool on an area of 2 mm from the manually contour. The experiment showed a minimal change in MMRG value (standard deviation = $1,15 \mu\text{mole}/100\text{g}/\text{min}$). The second test consisted of two experts drawing the eighteen subjects ROIs, (the principal author and a nuclear medicine physician). The result showed

that the variation of the area under curve (AUC) is minimal as illustrates in the Table 2 below.

Table.2: Relative error between AUC computed by user 1 and AUC computed by user 2 calculated as $\frac{|AUC1-AUC2|}{AUC1} \times 100$. The coefficient of correlation between the AUCs values is 99.6%, which shows a high reproducibility of ROI choices.

Rat index	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Error of AUC(%)	3.0	2.8	3.5	7.6	0.4	1.5	3.2	3.1	1.8
Rat index	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Error of AUC(%)	3.6	2.3	0.4	0.2	0.3	3.8	1.3	2.7	1.0

IV. DISCUSSION

The ability to define accurately IF is crucial for PET imaging research. In this regard, compartment modeling has long been the best way to analyze PET images. However, the blood-sampling procedure is still the reference in research. In small animals, this method has been a major barrier because of its invasive nature, the small size of blood vessels, and the animals' limited blood volume. Alternative solutions to obtain $C_p(t)$ from images include the IDIFs, the FADS and the ICA. Among these methods some do not require any blood sampling and others need just one sample to calibrate the IF. ICA was mostly used in human brain PET imaging and cardiac PET imaging. However, ICA has some pitfalls. The first one is that some components are sometimes projected entirely in the negative space, which requires a multiplication by (-1) as in the EPICA algorithm [23]. The second one is that the order of the identified independent components cannot be determined by the algorithm itself, requiring the intervention of an expert observer. Furthermore, as mentioned by Naganawa in [22], the signal of the estimated IF sometimes contains negative values in a portion of the curve, which requires more complex corrections or the use of alternative methods.

The FADS algorithm is another method which has been widely used to extract time activity curves from PET and SPECT images. However, it also suffers from data negativity problems, and statistical tools such as oblique analysis have to be used to project negative data into positive space. In contrast, IDIFs offer a very simple way to define $C_p(t)$ and tissue uptake. The disadvantage of this method is that the spillover effects make the IDIF a highly biased estimate as shown in Figure 5 (B). All these methods require the use of a recovery coefficient to compensate for the lack of resolution of the PET scanner versus the size of the vascular structure chosen for the input function substitute. The probabilistic approach described in this paper offers a practical and robust method to correct the cross-contamination by estimating the fractions of free blood and free tissue activities from the initial PET image data sequence. The results reported in Figure 5 (B) show that the computed $C_p(t)$ is a valid and reliable estimate of the IF, and thus it can be used to derive accurately $k_1 - k_4$ and MMRG values. It does not rely on recovery coefficients. To illustrate how our method could be useful in the context of a medical diagnosis, we built parametric images which describe the MMRG value for each tissue pixel. The results are given in Figure 7.

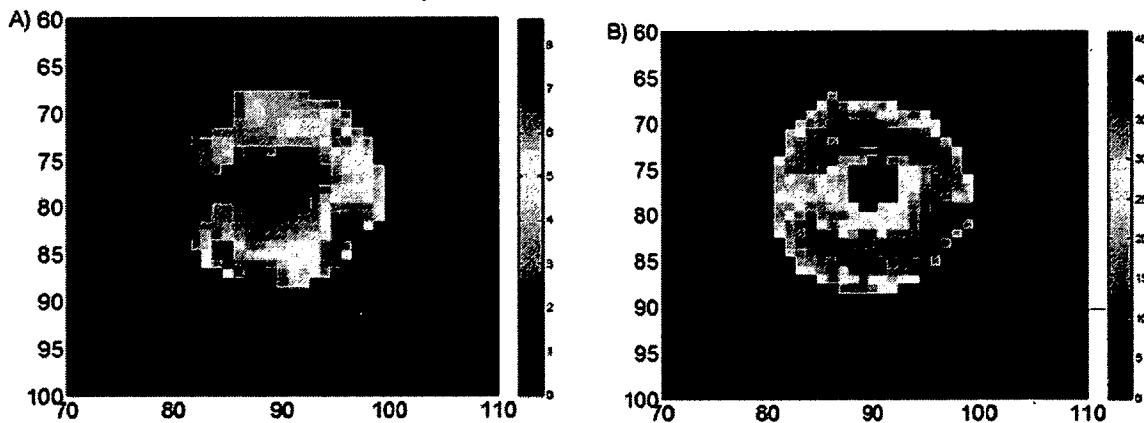


Figure 7 - Parametric MMRG image. Images are resized directly in units of glucose metabolism (micromole/100g/min). (A) Parametric MMRG image computed with sampled IF and x_s^t . (B) Parametric MMRG image computed with sampled IF and estimated $x_{s,T}^t$.

MMRG parametric images reflect the rate of glucose metabolism directly, rather than the radiotracer's concentration. The MMRG parametric image in Figure 7 (A) is computed using

the sampled IF and x_s^t at each pixels $\in S_T$. This image corresponds to the MMRG before the correction for spillovers. The MMRG parametric image in Fig.7 (B) is computed using the sampled IF and $x_{s,T}^t$ at each pixel $s \in S_T$. This image corresponds to the MMRG after the correction for cross-contamination. In the case where no correction is applied on the image sequence, the estimated MMRG appears very low as indicated in Figure 7 (A). This is due to inadequate estimates of constants $K_1 - k_4$ from initial PET data shown in Fig.5 (A). By reducing the cross-contamination using our approach, we obtain MMRG values suitable for medical diagnosis as shown in Fig.7 (B).

The probabilistic approach described in this paper is easy to implement as standalone software or integrated into an existing one. In this work, we used the ventricular cavity activity as an IF but the algorithm could be used as well for the femoral and carotid arteries. It remains to be evaluated further in pathologic conditions as well as adapted for other radiotracers. This is particularly important since $K_1 - k_4$ were obtained from a subgroup of normal subjects.

V. CONCLUSION

We demonstrated that the probabilistic estimation of the IF defined in this work is closely correlated to the true arterial blood curve for kinetic modeling of FDG studies without the difficulties of arterial blood sampling or complicated numerical analysis. For cardiac studies, this method requires only drawing ROIs around the interior blood-pool region of the left ventricle on the image as well as the ventricular region and the application of Bayes rule on calculated likelihoods and estimated priors. It is highly reproducible in PET-FDG of normal rat hearts but it remains to be validated in other circumstances.

VI. REFERENCES

- [1] Abraham A, Nichol GK, Williams A *et al.* FDG PET Imaging of Myocardial Viability in an Experienced Center with Access to FDG and Integration with Clinical Management Teams: The Ottawa-FIVE Substudy of the PARR 2 Trial. *J Nucl Med* 2010; 51:567-74.

- [2] Bedford RF, and Wollman H. Complications of percutaneous radial-artery cannulation: an objective prospective study in man. *Anesthesiology* 1973; 38:28–36.
- [3] Jons PH, Ernst M, Hankerson J, Hardy K, and Zametkin AJ. Follow-up of radial arterial catheterization for positron emission tomography studies. *Hum Brain Mapp* 1997; 5:19–23.
- [4] Bentourkia M, Bol A, Ivanoiu A, *et al.* A standardized blood sampling scheme in quantitative FDG-PET studies. *IEEE Trans Med Imag* 1999; 18:379–84.
- [5] Erikson L and Kanno I. Blood sampling devices and measurements. *Med Prog Tech* 1991; 17:249–57.
- [6] Munk OL and Bass L. A method to estimate dispersion in sampling catheters and to calculate dispersion-free blood time-activity curves. *Med. Phys* 2008; 35:3471–81.
- [7] Senda M, Nishizawa S, Yonekura Y, Mukai T, Saji H, Konishi J, and Torizuka K. Measurement of arterial time-activity curve by monitoring continuously drawn arterial blood with an external detector: errors and corrections. *Ann Nucl Med* 1988; 2:7–12.
- [8] Boellaard R, Lingen A, Balen SC, Hoving BG, and Lammertsma AA. Characteristics of a new fully programmable blood sampling device for monitoring blood radioactivity during PET. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:81–9.
- [9] Convert L, Brassard GM, Cadorette J, Archambault M, Bentourkia M, and Lecomte R. A new tool for molecular imaging: the microvolumetric {beta} blood counter. *J Nucl Med* 2007;48:1197–2006.
- [10] Dhawan V, Jarden JO, Strother S, and Rottenberg DA. Effect of blood curve smearing on the accuracy of parameter estimates obtained for ^{82}Rb /PET studies of blood-brain barrier permeability. *Phys Med Biol* 2008; 33:61–74.
- [11] Takikawa S, Dhawan V, Spetsieris P, *et al.* Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve. *Radiology* 1993; 188:131–36.
- [12] Eberl S, Anayat AR, Fulton RR, Hooper PK, and Fulham MJ. Evaluation of two population-based input functions for quantitative neurological FDG PET studies. *Eur J Nucl Med* 1997;24:299–304.

- [13] Wakita K, Imahori Y, Ido T, *et al.* Simplification for measuring input function of FDG PET: investigation of 1-point blood sampling method. *J Nucl Med* 2000; 41:1484–90.
- [14] Gambhir S, Schwaiger M, Huang SC, Krivokapich J, Schelbert H, Nienaber C, and Phelps ME. Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and fluorine-18 deoxyglucose. *J Nucl Med* 1989; 30:359–66.
- [15] Iida H, Rhodes G, Silva R, Araujo L, Bloomfield P, Lammertsma AA, and Jones T. Use of the left ventricular time-activity curve as a noninvasive input function in dynamic oxygen-15-water positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992; 33:1669–77.
- [16] Ferl GZ, Zhang X, Wu HM, and Huang SC. Estimation of the ^{18}F -FDG input function in mice by use of dynamic small-animal PET minimal blood sample data. *J Nucl Med* 2001; 42:1622-29.
- [17] Kim J, Herrero P, Sharp T *et al.* Minimally invasive method of determining blood input function from PET images in Rodents. *J Nucl Med* 2006; 47:330-36.
- [18] Buvat I, Benali H, Rouin F, Bazin JP, and Di-Paola R. Target apex-seeking in factor analysis of medical image Sequences,” *Phys Med Biol* 1993;38:123–38.
- [19] Wu HM, Hoh CK, Choi Y *et al.* Factor analysis for extraction of blood time-activity curves in dynamic FDG-PET studies. 1995; 36:1714-22.
- [20] Sitek EV, Bella D, and Gullberg GT, “Factor analysis with *a priori* knowledge - application in dynamic cardiac SPECT. *Phys Med Biol* 2000; 45:2619–38.
- [21] Hsiao-Ming W, Hoh KC, Choi RY, Schelbert H, Randall A, Phelps ME, and Huang SC. Factor Analysis for Extraction of Blood Time-Activity Curves in Dynamic FDG-PET Studies. *J Nucl Med* 1995; 36:1714–22.
- [22] Naganawa M, Matani A, Kimura Y. Extraction of vessel-related information from PET images without continuous blood sampling using modified independent component analysis, in: *Proceeding of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and biology Society, Istanbul, 2001*, pp:2744 –47.

- [23] Naganawa M, Kimmura Y, Oda K, Ishiwata K, and Matani A. Extraction of a plasma time-activity curve from brain PET images based on independent component analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005; 52:201-10.
- [24] Naganawa M, Kimmura Y, Ischii K, Oda K, and Ishiwata K. Temporal and spatial blood information estimation using Bayesian ICA in dynamic cerebral positron emission tomography. *IEEE Digital Sign Processing* 2007; 17:973-93.
- [25] Naganawa M, Tsukada H, Ohba H, Ishiwata K, Seki C, Shidahara M, and Kimura Y. Omission of serial arterial blood sampling for quantitative analysis of monkey PET data using independent component analysis-based method. *IEEE Nucl Sci Symp Conference Record*, 2007.
- [26] Su KH, Lee JS, Li JH, Yang YW, Liu RS and Chen J C. Partial volume correction of the microPET blood input function using ensemble learning independent component analysis. *Phys Med Biol* 2009; 54:1823-46.
- [27] Mendez MM, Juslin A, Nesterov VS, Kalliokoski K, Knuuti J, and Ruotsalainen U. ICA Based Automatic Segmentation of Dynamic H215O Cardiac PET Images. *IEEE Trans on Inform tech in Biomed* 2010; 14:795-802.
- [28] Van der Weerd AP, Klein LJ, Boellaard R, Visser CA, Visser FC, and Lammertsma AA. Image-derived input functions for determination of MRGlu in cardiac 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2001; 42:1622-29.
- [29] Fang Y and Muzic R. Spillover and partial-volume correction for image-derived input functions for small-animal 18F-FDG PET Studies. *J Nucl Med* 2008; 49:606-14.
- [30] Wong KP, Feng D, Meikle SR, and Fulham MJ. Simultaneous estimation of physiological parameters and the input function - in vivo PET data. *IEEE Trans Inform on Tech in Biomed* 2001;5:67-76.
- [31] Selivanov V, Lapointe D, Bentourkia M, and Lecomte R. Cross-validation stopping rule for ML-EM reconstruction of dynamic PET series: Effect on image quality and quantitative accuracy. *IEEE Trans Nucl Sci* 2001; 48:883-9.

- [32] Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, and Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method. *Annals of neurology* 1979; 6:371–88.
- [33] Shi X and Manduchi R. A Study on Bayes Feature Fusion for Image Classification. *Conference on Comp Vision and Patt Recog Workshop*, 2003.
- [34] Gorsevski PV, Gessler PE, and Jankowski P. Integrating a fuzzy k-means classification and a Bayesian approach for spatial prediction of landslide hazard. *J Geograph Syst* 2003; 5:223–51.
- [35] Kass RE and Raftery AE. Bayes Factors. *J Am Statist Assoc* 1995; 90:773-795.
- [36] Raymond F, Muzic J, and Cornelius S. COMKAT: Compartment Model Kinetic Analysis Tool. *J Nucl. Med* 2001; 42:636–45.
- [37] Wu HM, Guodong S, Lee C, Prins M, Ladno W, Lin H, Yu A, Phelps ME, and Huang SC. Mouse plasma and whole blood difference in 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) concentration: implication for quantitative mouse 18F-FDG PET studies. *J Nucl Med* 2007; 48:837–45.
- [38] Gregory ZF, Xiaoli Z, Hsiao-Ming W, and Sung-Cheng H. Estimation of the 18F-FDG Input Function in Mice by Use of Dynamic Small-Animal PET and Minimal Blood Sample Data. *J Nucl Med* 2007; 48:2037–45.

Chapitre 6- Extraction de la courbe d'entrée à partir de mesures synchronisées de ^{18}F -FDG pour le calcul du métabolisme du glucose chez le rat

Ce travail est la suite de celui présenté au précédent chapitre. L'objectif est de minimiser l'effet du mouvement du cœur et des poumons, pour une mesure synchronisée, sur la qualité de la CE. L'organe cœur est caractérisé par un mouvement hélicoïdal. En plus, il est déplacé par le mouvement des poumons. Ainsi, étant donné que les détecteurs pour un angle bien déterminé sont fixes, ce mouvement entraîne des défauts de repérage des sites des tissus sur le pourtour de la chambre ventriculaire. L'acquisition synchronisée des images permet de découper la mesure dynamique sur différentes phases de contraction du cœur allant de la systole à la diastole. Dans ce travail, nous avons développé une méthode de segmentation par un modèle de contours déformables qui palie à la faible résolution des images TEP. Ces contours permettent de segmenter automatiquement les deux régions, tissu et sang, sur tous les cadres synchronisés. Nous avons ajouté un terme à l'énergie externe du contour pour créer un équilibre de contraste entre le côté intérieur et le côté extérieur des tissus du myocarde. La méthode a été appliquée sur six mesures et a fourni une amélioration notable de la qualité de la CE. L'écart global entre le taux de glucose calculé par la méthode de référence et la méthode que nous proposons est de 1,5 %.

Une version courte de ce travail a été publiée dans les comptes rendus de la conférence NSS-MIC 2010 [119]. La version longue est acceptée au journal *Computerized Medical Imaging and Graphics* [120].

Extraction of Time Activity Curves from Gated FDG-PET images for Small Animals' Heart Studies

R. Mabrouk^{a,c}, F. Dubeau^b, M. Bentourkia^c and L. Bentabet^d.

^aDépartement d'informatique, Faculté des Sciences, Université de Sherbrooke, Canada

^bDépartement de mathématiques, Faculté des Sciences, Université de Sherbrooke, Canada

^cDepartement de médecine nucléaire et de radiobiologie, Faculté de Médecine et de Sciences
de la Santé, Université de Sherbrooke, Canada

^dComputer Science Department, Bishop's University, Canada

Abstract

We introduce a new approach to extract the input function and the tissue time activity curve from dynamic ECG-gated ^{18}F -FDG PET images. These curves are mandatory to model the myocardium metabolic rate of glucose (MMRG) for heart studies. The proposed method utilizes coupled active contours to track the myocardium and the blood pool deformations. Furthermore, a statistical approach is developed to model the blood and tissue activities and to correct for spillovers. The developed algorithm offers a reliable alternative to serial blood sampling for small animal cardiac PET studies. Indeed, the calculated MMRG value differs by 1.54% only from the reference value.

Keywords: PET; small animal; time activity curve (TAC); kinetic modeling; MMRG; active contours; Bayes rule.

I. INTRODUCTION

The plasma time activity curve, also called Input Function (IF), is mandatory to calculate metabolic and physiologic parameters through kinetic modeling [1-2]. The reference method to determine IF is invasive, as it is a manual blood sampling procedure [3-4]. For small animals, the [^{18}F]-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose-fluoro (FDG) PET studies procedure is more complex and challenging because of their small blood vessels size and the limited blood volume. Furthermore, blood loss may perturb the physiology and confound the experimental outcome [5]. As an alternative, image and population-based IF is used for diverse studies in PET imaging [6, 7]. The IF can also be obtained directly from data by means of regions of interest (ROI) drawn over the blood pool in the case of cardiac images [8-10]. In principle, this method is relatively simple to implement; however, in small animal imaging, hearts and arteries are small compared to the scanner's spatial resolution. Moreover, cardiac and lung motions degrade the image by blurring the vascular radioactivities into adjacent tissues. The extracted IF curve from the ROI is therefore a mixture of the true IF and the surrounding tissue activity. Alternative methods of estimating IF from images have been proposed. Buvat et al. [11] have used the factor analysis of dynamic structures (FADS) method, which decomposes the dynamic sequences into several factor images. The IF is then extracted from the blood factor image [12, 13]. The principal component analysis (PCA) and the independent component analysis (ICA) techniques have also been applied to extract IFs from PET images [14, 16]. ICA acts in similar fashion as FADS, but uses a de-mixing matrix to isolate components from a data mixture. In some studies, authors have presented a method of IF extraction from the so-called image-derived input function (IDIF) [17, 18]. IF can also be obtained by a simultaneous estimation method based on a multi-exponential time-activity function scaled to the measured activity concentration in a limited number of blood samples [19].

This paper proposes a new approach to extract the IF and the tissue time activity curve (TAC) for kinetic modeling from PET images using a coupled active contour (AC) and a statistical analysis step. To reduce the blurring effect that result from heart and lung motions, we propose to use ECG-gated PET measurements that are divided into 16 gates describing the

cardiac cycle. In this framework, the TACs extraction is carried out independently for each gate. However, given the deformation of the heart during the cardiac cycle, the ROIs where the TACs are extracted must be updated dynamically. To carry out this task, a coupled active contour model is developed and applied to track the blood pool and the myocardium's motion. This model integrates through its parameterization prior knowledge on the cardiac systolic and diastolic phases. The coupled AC requires only a single initialization in the first gate. For the subsequent gates, the initialization is done automatically. Furthermore, our solution allows for sub-pixel precision to compensate for the low resolution of the small animals PET images.

The blood and tissue regions delineated by the active contours are statistically analyzed in order to estimate the TACs for spillover correction. For this purpose, a Bayesian approach is developed to extract the fractions of true blood and true tissue activities for each pixel in the ROIs. These fractions are estimated using prior knowledge on the tracer's behavior over time in the blood's and in the tissue's responses according to the kinetic model. Unlike the ICA and FADS based solutions, our method does not require a reduction of the data's dimension, nor does it need intermediate steps as oblique analysis for FADS or a cost function definition for ICA. Consequently, it provides a Myocardial Metabolic Rate of Glucose (MMRG) value for each pixel in the image, which allows a spatial localization of any sector abnormalities.

II. MATERIALS AND METHODS

II.1- PET measurements

Animal experiments were conducted in accordance with the recommendations of the Canadian Council on Animal Care and of the Committee of Ethics for Animal Experiments at the Faculté de médecine et de sciences de la santé, at the Université de Sherbrooke. These experiments were performed on six male Fischer rats of $200\text{g} \pm 25\text{g}$. The animals had free access to food and water throughout the study. Forty-minute ECG-gated acquisitions in list-mode were performed on the Sherbrooke's small animal PET scanner (LabPET4). A venous catheter was installed into the caudal vein for the radiotracer injection. The injection of 50 ± 5 MBq of FDG in a volume of $400 \mu\text{L}$ was performed over the course of 1 minute using an

automatic infusion pump in the tail vein. The rats were prepared and imaged while under anesthesia with isoflurane (1.5 % volume and 1 L/min oxygen flow, Abbott Laboratories) delivered through a nose cone. A PE50 polyethylene catheter (Becton Dickinson) was inserted into the femoral artery for blood sampling. The preparation of the animals took approximately 20 minutes. During imaging, heart and respiratory rates were monitored with an ECG and a respiration pillow (model 1025L SAI). The acquired data were reconstructed into sixteen cardiac and respiratory gates based on ECG timing. The definition of the cardiac gates was carried out using an intensity-based temporal sampling approach similar to the algorithm proposed by Martinez-Möller *et al* [20]. In this approach, the interval between two consecutive R waves is divided into 16 gates: 8 gates for the systole and 8 gates for the diastole. Every gate was constituted by a dynamic series of 27 frames. The frames were sorted out from the list-mode data into 2D images, using the following sequence: 12×10 s, 6×30 s, 6×150 s, 2×5 min, and a final frame of 10 min. Image slices were reconstructed on a 120×120 matrix with a 0.5×0.5 pixel size using the Maximum Likelihood Expectation Maximization (ML-EM) algorithm with 10 iterations [21]. During the acquisition, blood was withdrawn through the femoral catheter at intervals of 20, 40, 50, 60, 70, 90, 120, 150 and 180 second and at intervals of 5, 10, 15, 20, 25 and 35 minutes. The blood time-activity curves were generated from a linear interpolation of the blood sampling data to the PET dynamic series of twenty-seven frames. Thirty minutes after the injection, the glucose level was obtained from the plasma analysis using a commercially reagent kit (Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Deerfield, IL, USA) and an automated clinical chemistry analyzer (Dimension Xpand Plus, Siemens Healthcare Diagnostic Inc., IL, USA).

II-2 Kinetic Modeling

In order to quantify the metabolic glucose rate, a mathematical framework was developed by several investigators known as the graphical model [22] and the compartmental model [23]. Figure 1 depicts the three-compartment FDG model utilized in this study for estimating the rate constants (K_1, k_2, k_3, k_4), and the MMRG. The quantity $C_f(t)$ represents the concentration of the free FDG in tissue and $C_m(t)$ is the concentration of the phosphorylated

FDG (FDG-6-PO4). The quantity $C_p(t)$ is the plasma-time-activity curve, which refers to the IF for the model. The sum of C_f and C_m plus a blood volume vascular fraction ϑ ($0 \leq \vartheta < 1$) of C_p produces the measured data C_{PET} . The differential equations describing the FDG kinetic behavior are given by:

$$\frac{dC_f(t)}{dt} = k_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_m(t), \quad (1)$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t), \quad (2)$$

$$C_{PET}(t) = (C_f(t) + C_m(t)) + \vartheta C_p(t), \quad (3)$$

where K_1 refers to the rate of delivery of the tracer to the tissue in units of volume of blood per mass of tissue per minute (mL/(g/min)), and k_2, k_3, k_4 are the transport rate constants in units of min^{-1} . The resulting $C_{PET}(t)$ is:

$$C_{PET}(t) = \left(\frac{K_1}{\alpha_2 + \alpha_1} \left[(k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right] \otimes C_p(t) \right) + \vartheta C_p(t), \quad (4)$$

where:

$$\alpha_1, \alpha_2 = \frac{\left[k_2 + k_3 + k_4 \pm \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4} \right]}{2},$$

and \otimes in (4) indicates the convolution operator.

It is possible to determine parameters K_1 to k_4 in equation (4) knowing measured $C_{PET}(t)$ by nonlinear least squares fitting. Finally, the MMRG is defined by [22]:

$$MMRG(\mu\text{mole} / 100\text{g} / \text{min}) = 100 \frac{gl}{LC} K,$$

where gl is the glycemia value in $mmol/L$, $K = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}$ is the influx rate constant and LC is the lumped constant accounting for the utilization of FDG versus glucose which is the natural substrate ($LC = 1$ in the case of heart study).

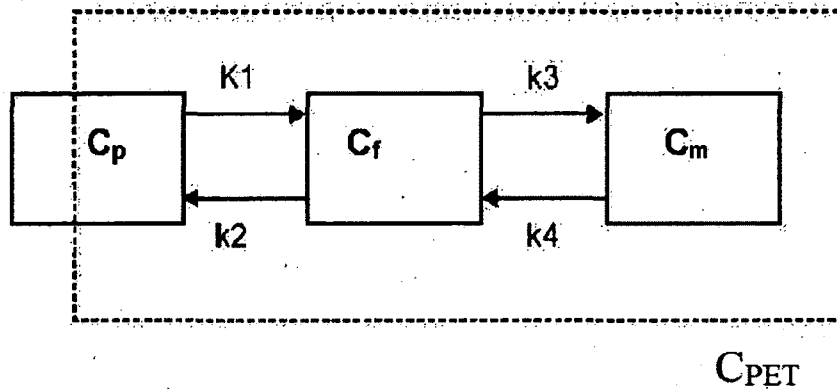


Figure 1- Three-compartmental model: A two-tissue plus plasma compartmental model representing FDG kinetics in tissue. Dashed line represents PET measure. C_p represents tracer concentration in the plasma. Compartment C_f represents tracer in extra-vascular extra-cellular space. Compartment C_m represents the phosphorylated FDG in tissue. $k_1 - k_4$ are the rate constants to be calculated.

II-3 Active contours

PET images of small animals have a low resolution due to the large size of the detectors in comparison with the animal's organ size. This makes the delineation of the blood pool and the myocardium regions a difficult task. In this section, the classical active contour model is adapted to take into consideration the morphology and the dynamic behavior of the heart. A coupled active contour model is built and applied to automatically track the cardiac motion. Our solution focuses on the left ventricle's activity only to calculate the MMRG. Unlike the right ventricle, the left ventricle appears clearly in the acquired sequence as shown in Figure 2(A).

II.3.1 The classical model

Kass *et al* [24] introduced Active Contours (AC) as a solution to boundary detection in low-level imaging. An AC, ν is defined in the image plane (x, y) as a parametric curve of the curvilinear abscissa: $r \in \square$, at discrete time n by $\nu(r, n) = (x(r, n), y(r, n))$. The AC is allowed to deform from some arbitrary initial location within an image towards the desired final location. The use of ACs involves a two-step process: the initialization and the iterative convergence process. The final AC location is obtained through a minimization process acting upon a global energy E_{tot} of the AC defined as follows:

$$E_{tot}(n) = E_{int}(n) + E_{ext}(n), \quad (5)$$

where $E_{int}(n)$ and $E_{ext}(n)$ are the internal and external energies, respectively. The internal energy acts as a stabilizer of the external data irregularities. The standard internal formulation is as follows:

$$E_{int}(n) = \oint \left(\beta_1 |v'(r, n)|^2 + \beta_2 |v''(r, n)|^2 \right) dr, \quad (6)$$

where v' , v'' are respectively, the first and second order derivatives of the parametric curve with respect to r . Parameters β_1 and β_2 are the Tikhonov stabilizers, which control the elasticity (potential to stretch) and the rigidity (potential to bend) of the AC. In active contours framework, the external energy $E_{ext}(n)$ is used to define the external forces, which acts on the AC to deform its shape and to change its location. The relationship between the external energy and the external force is given by:

$$E_{ext}(n) = \oint |F_{ext}(\nu(r, n))| dr. \quad (7)$$

II.3.2 The Coupled Active Contour Model

The rat PET heart images (Figure 2(A)) are characterized by a significant difference between the contrast of the exterior boundary of the myocardium and the contrast of its interior boundary (i.e. the boundary of the blood pool), as illustrated by the intensity's profile in Figure 2 (B). This difference is due to the cross-contamination between the tissue and the blood pool activities.

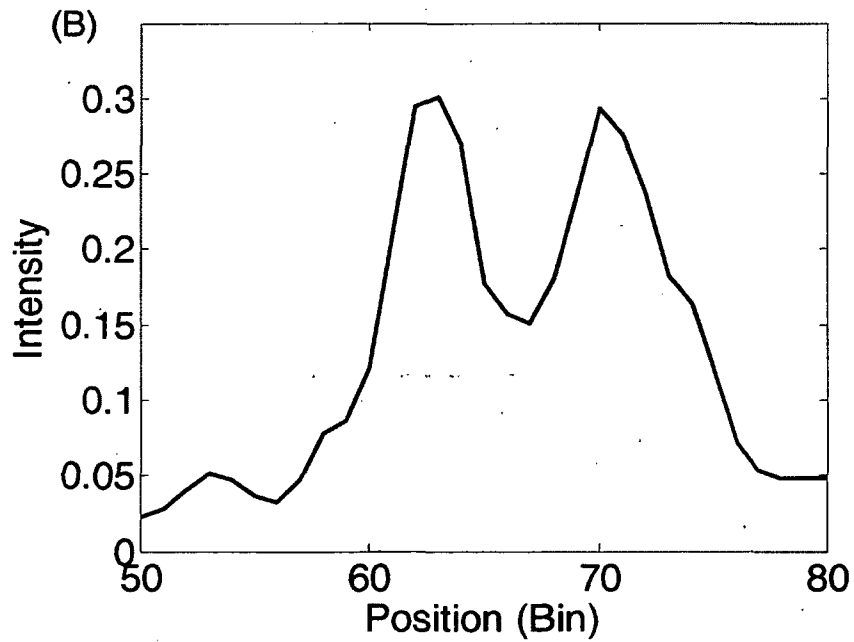
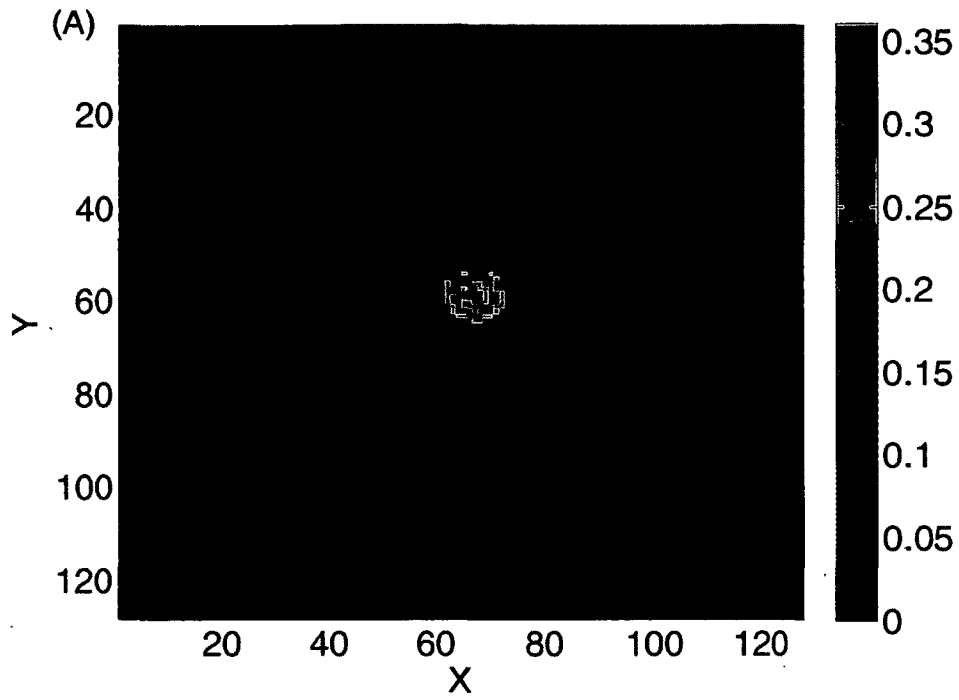


Figure 2- (A) Image of the rat heart measured with FDG during 10 min at 30 min after tracer injection. The color activity corresponds to the tracer's concentration B) Horizontal profile through the rat's heart (Y=58) showing the different levels of contrast in exterior and interior boundaries of the myocardium.

In the proposed customized coupled AC model, two ACs were manually initialized on the last frame of the first gate, which corresponds to the largest blood pool's size. An exterior AC detects the exterior boundary of the myocardium, and an interior AC detects its interior boundary. If the external force used to simultaneously deform both ACs is defined using the classical image gradient, the ACs will collide and converge to the same strong edge, which is usually the exterior boundary of the myocardium. This results from the combination of two factors. Firstly, the gradient of the myocardium's exterior boundary is stronger than the gradient of the interior boundary. Secondly, due to the small size of the myocardium, the exterior and the interior ACs are initialized close to each other and hence they both could be attracted by the same strong edge. To address this problem, an interaction term is introduced to avoid the collision of the two ACs. In addition to the gradient of the image, the interior AC is deformed by a repulsive force that is applied on it by the exterior AC in order to keep the two ACs away from each other. For a given gate g , $g = 1, \dots, 16$, the exterior AC is denoted $v_g^o(r, n)$ and the interior AC is denoted $v_g^i(r, n)$. The external energy of the exterior AC is given by:

$$E_{ext}^o(n) = -\oint |\nabla I(v_g^o(r, n))| dr, \quad (8)$$

where $I(\cdot)$ denotes the last frame of the gate. As mentioned previously, the evolution of the interior AC is constrained by the location of the exterior AC. To achieve this goal, we define a sequence of binary images $M(x, y, n)$, which indicates the location of $v_g^o(r, n)$ at iteration n .

Thus:

$$M(x, y, n) = \begin{cases} 1 & \text{if } \exists r \in \square / v_g^o(r, n) = (x, y) \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (9)$$

where (x, y) are the pixel's coordinates. The function $M(\cdot)$ defines a moving front that pushes the interior AC away from the exterior AC. Hence, the external energy of the interior AC is given by:

$$E_{ext}^i(n) = -\oint |\nabla I(v_g^i(r, n))| dr + \nu \oint M(v_g^i(r, n)) dr, \quad (10)$$

where ν is a weighting parameter that controls the scale of the repulsive force.

II.3.3 Dynamic Parameters Setting

In order to track the myocardium's motion, the ACs must shrink during the systolic phase (i.e. for $g = 1, \dots, 8$) and must expand during the diastolic phase (i.e. for $g = 9, \dots, 16$). The natural motion for an AC is shrinking which allows minimizing the total energy (equation (5)) by reducing the AC's length. To allow for expansion under the action of the external force, two different solutions can be utilized. In the first one, the AC's parameters β_1 and β_2 are set to some small values in order to reduce the impact of the internal energy in comparison with the impact of the external energy. This solution is simple; however, it could lead to imprecise edge localization due to the reduction of the smoothing effect. The second solution uses the balloon model [25], in which an additional term is added to ensure the expansion of the AC. This solution is efficient; however, it increases the complexity of the model.

The elasticity parameter β_1 is usually set to some positive value, which results in the shrinking of the AC to minimize the quadratic form used to define the internal energy (in equation (6)). This is convenient for the systolic phase but not for the diastolic phase. During the diastolic phase, we propose to set β_1 at some negative value for the interior AC. Consequently, the term $\oint \beta_1 |v'(r, n)|^2 dr$ in equation (6) becomes negative. The minimization of the internal energy is then possible only if the length of the contour increases, thus decreasing $\oint \beta_1 |v'(r, n)|^2 dr$. With the action of $\oint \beta_2 |v''(r, n)|^2 dr$ and the external energy in the equation (10), the AC will expand and converges to the blood pool boundary. To summarize, a positive β_1 value is used to during the systolic phase, and a negative value is used during the diastolic phase for the interior AC.

II.4 Spillover correction using a Bayesian approach

The Bayesian approach is widely used in the literature for data classification [26, 27]. In this paper, it is used to estimate the plasma time activity $C_p(t)$ and the tissue uptake $C_{PET}(t)$ within the ROIs of each segmented gate.

In the sequel, the region delimited by the external AC in gate g is denote by S^g . The pixels outside this region were not considered for spillover correction. The gate's activity within S^g is modeled as a random field $X^{g,t}$, where $t=1, \dots, \tau$ refers to the time index of the image frame within the gate. The value of $X^{g,t}$ at a point $s \in S^g$ is written as $x_s^{g,t}$. We consider every gate measurement as a convex combination of two distinct components, which are blood and tissue activities. These components are modeled as two random processes, $X_B^{g,t}$ which models the blood component and $X_T^{g,t}$ which models the tissue component. The values of $X_B^{g,t}$ and $X_T^{g,t}$ at a pixel $s \in S^g$ will be written as: $x_{B,s}^{g,t}$ and $x_{T,s}^{g,t}$. Similarly, S^g is spatially split into two parts, S_B^g and S_T^g . S_B^g is spatially delimited by the internal AC and S_T^g is the region between the internal and external ACs. We model the blood activity $x_{B,s}^{g,t}$ for each gate as a fraction of $x_s^{g,t}$. Thus:

$$x_{B,s}^{g,t} = \begin{cases} \alpha_{B,s}^{g,t} x_s^{g,t}, & s \in S_B^g \\ (1 - \alpha_{T,s}^{g,t}) x_s^{g,t}, & s \in S_T^g \end{cases} \quad (11)$$

Similarly, the tissue activity is given by:

$$x_{B,s}^{g,t} = \begin{cases} (1 - \alpha_{B,s}^{g,t}) x_s^{g,t}, & s \in S_B^g \\ \alpha_{T,s}^{g,t} x_s^{g,t}, & s \in S_T^g \end{cases} \quad (12)$$

In equation (11) and (12), $\alpha_{B,s}^{g,t} \in [0,1]$ and $\alpha_{T,s}^{g,t} \in [0,1]$ are the actual fractions of blood and tissue activities at each pixel $s \in S^g$ at time $t = 1, \dots, \tau$.

In the following, an estimation will be conducted for these fractions from the measured $X^{g,t}$ using a Bayesian framework. We assume that that the intensities of each component of $X^{g,t}$

(i.e. $X_B^{g,t}$ and $X_T^{g,t}$) follow conditional probability functions (p.d.f) $p(x_s^{g,t} | X_B^{g,t})$ and $p(x_s^{g,t} | X_T^{g,t})$. The p.d.f. $p(x_s^{g,t} | X_B^{g,t})$ (respectively $p(x_s^{g,t} | X_T^{g,t})$) expresses the likelihood of observing $x_s^{g,t}$ given a blood activity $X_B^{g,t}$ (respectively a tissue activity $X_T^{g,t}$). The probability of observing a blood activity (respectively a tissue activity) is a prior knowledge that is modeled through prior probability $p(X_B^{g,t})$ (respectively $p(X_T^{g,t})$). Given this framework, we define the blood fraction $\alpha_{B,s}^{g,t}$ as being the probability of observing a blood activity $X_B^{g,t}$ given observation $x_s^{g,t}$,

$$\alpha_{B,s}^{g,t} \square p(X_B^{g,t} | x_s^{g,t}).$$

Using the Bayes' rule one obtains:

$$\alpha_{B,s}^{G,t} = \frac{p(x_s^{G,t} | X_B^{G,t}) p(X_B^{G,t})}{\sum_{i=B,T} p(x_s^{G,t} | X_i^{G,t}) p(X_i^{G,t})}. \quad (13)$$

Similarly, the tissue fraction is defined as:

$$\alpha_{T,s}^{g,t} \square p(X_T^{g,t} | x_s^{g,t}).$$

Then:

$$\alpha_{T,s}^{g,t} = \frac{p(x_s^{g,t} | X_T^{g,t}) p(X_T^{g,t})}{\sum_{i=B,T} p(x_s^{g,t} | X_i^{g,t}) p(X_i^{g,t})}. \quad (14)$$

Evaluating the likelihoods in equations (13) and (14) is often difficult and much of the research in this area has focused on ways of its calculation [28]. A simple, but a reasonably good approximation of $p(x_s^{g,t} | X_B^{g,t})$ and $p(x_s^{g,t} | X_T^{g,t})$ is given by:

$$p(x_s^{g,t} | X_B^{g,t}) = \frac{n_B(x_s^{g,t})}{N_B^g}, \quad (15)$$

$$p(x_s^{g,t} | X_T^{g,t}) = \frac{n_T(x_s^{g,t})}{N_T^g}, \quad (16)$$

where $n_B(x_s^{g,t})$ and $n_T(x_s^{g,t})$ are respectively the number of pixels in S_B^g and S_T^g having intensity $x_s^{g,t}$. Quantities N_B^g and N_T^g refer to the size of S_B^g and S_T^g . The dynamic PET data frames at each gate are acquired in time according to a predefined schedule in the PET measurement section. The duration of each frame depends on the time of the data recording. Duration is very short at the early acquisition period to locate the activity peak of blood. Longer acquisition period illustrates how the tracer diffuses into the tissue. The time vector is then sampled with a step of 2 min to calculate the frames' frequency at each timed step. The resulting histogram $\{h(u)\}_{u=1}^L$ is given in Figure. (3), where u is a time step index and L is the time vector size. This histogram represents the prior knowledge of the tracer's temporal behavior, $p(X_B^{g,t})$, in the PET data. Given its exponential-like shape, an exponential p.d.f. is utilized to fit the data as follows:

$$p(X_B^{g,t}) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda t} & \text{if } t < 0 \\ 0 & \text{if } t > 0 \end{cases}, \quad (17)$$

where λ is a positive parameter that is estimated with the maximum likelihood estimator as follows:

$$\lambda = \frac{L}{\sum_{u=1}^L h(u)}.$$

Figure (3) depicts the prior $p(X_B^{g,t})$.

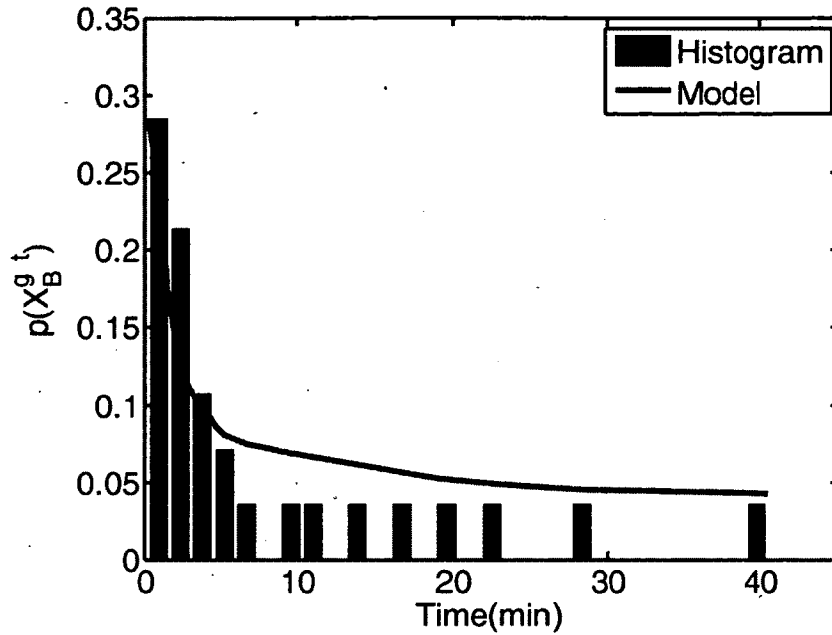


Figure 3- Prior probability of $p(X_B^{g,t})$ after a bolus injection, the tracer diffuses into the tissue and consequently it exponentially decreases with time.

The tissue prior $p(X_T^{g,t})$, depicted in Figure (4), is computed from the FDG model as the response of tissue after a bolus injection. It follows from equation (4):

$$p(X_T^{g,t}) = \frac{K_1}{\alpha_1 + \alpha_2} \left[(k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right] \otimes p(X_B^t) \quad (18)$$

where the constants K_1 to k_4 are set to the following values: $K_1 = 0.102$ ml/ min/ g, $k_2 = 0.13$ min⁻¹, $k_3 = 0.062$ min⁻¹, and $k_4 = 0.0068$ min⁻¹. These parameter values are representative of those usually obtained from studies in normal subjects [29].

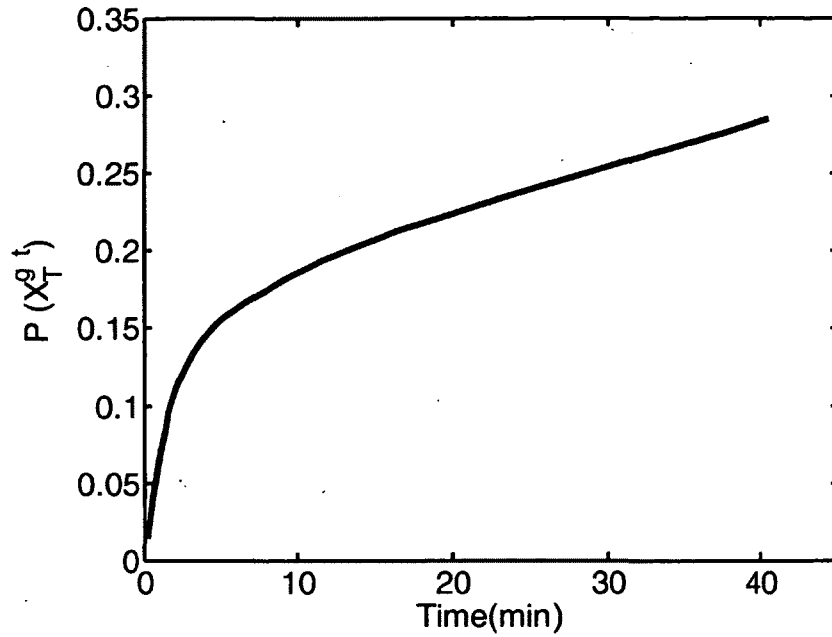


Figure 4- Prior probability of $p(X_T^{g,t})$, the PET measurement in a tissue is viewed as the cumulative uptake response of the radiotracer diffused by blood.

The time activity curve of each component (blood and tissue) is computed as an average upon all gates. For the blood component, the time activity curve is calculated as follows:

$$x_B^{g,t} = \frac{1}{N^g} \sum_{s \in S^g} x_{B,s}^{g,t}, \quad (19)$$

and

$$C_w(t) = \frac{1}{16} \sum_{g=1}^{16} x_B^{g,t}, \quad (20)$$

Using the correction factor $R_{BP}(t)$, the quantity $C_p(t)$ is computed from $C_w(t)$ as follows:

$$C_p(t) = R_{BP}(t) C_w(t), \quad (21)$$

where R_{BP} is calculated by taking a series of whole-blood samples throughout the course of several studies, centrifuging each sample into plasma and cellular components, then

measuring the FDG concentration in each fraction. The resulting R_{BP} is time dependent and given by [30, 31]:

$$R_{BP}(t) = 0.386 \exp(-0.191t) + 1.165. \quad (22)$$

For the tissue component, the time activity curve is given by:

$$x_T^{g,t} = \frac{1}{N^g} \sum_{s \in S^g} x_{T,s}^{g,t}, \quad (23)$$

and

$$C_{PET}(t) = \frac{1}{16} \sum_{g=1}^{16} x_T^{g,t}, \quad (24)$$

II-5 The Algorithm

The coupled AC model and the spillover correction step proposed in this paper are summarized by the following algorithm:

```

Begin
  for  $g=1$  to  $g=16$  do
    // Initialization
    if ( $g=1$ ) then
      set  $v_g^o(r,0)$  and  $v_g^i(r,0)$  manually
    else
      set  $v_g^o(r,0) = v_{g-1}^o(r,\infty)$  and  $v_g^i(r,0) = v_{g-1}^i(r,\infty)$ 
    // Parameters setting
    if ( $g < 9$ ) then
      set  $\beta_1 > 0$  and  $\beta_2 > 0$ 
    else
      set  $\beta_1 < 0$  and  $\beta_2 > 0$ 
    // Energy minimization
    Iterate  $v_g^o(r,n)$  and  $v_g^i(r,n)$  until  $|E_{tot}^i(n) - E_{tot}^i(n-1)| < \varepsilon_1$ 
                                          and  $|E_{tot}^o(n) - E_{tot}^o(n-1)| < \varepsilon_2$ 
    // Bayes correction
    Compute  $x_B^{g,t}$  and  $x_T^{g,t}$  using equations (19) and (23)
  end for
  Compute  $C_p(t)$  and  $C_{PET}(t)$  using equations (21) and (24)

```

In the algorithm above, $v_{g-1}^o(r,\infty)$ and $v_{g-1}^i(r,\infty)$ refers to the final iteration of the internal and external ACs. The quantities ε_1 and ε_2 are some small positive thresholds.

III. EXPERIMENTAL RESULTS

III.1 Experiments

The acquired data were reconstructed into sixteen gates. Every gate is composed of a dynamic series of twenty-seven 2D images (frames), where each image is a slice of a 3D viewing volume at time point t . Our experiments are carried out on a single 2D slice that passes halfway into the heart's volume, and which offers the best contrast for the radiotracer's activity.

The two ACs were manually initialized on the last image of the first gate (beginning of the systolic phase). The exterior AC is initialized outside the myocardium and the interior AC is initialized inside as shown in Figure 5.

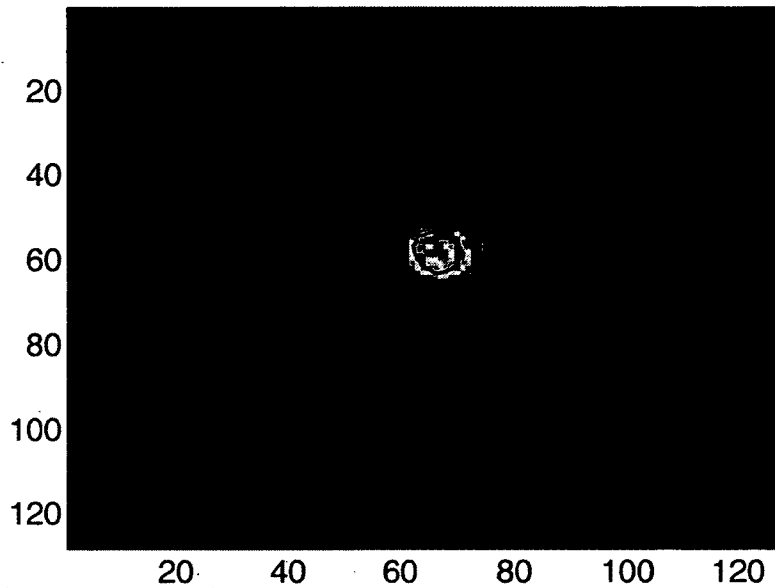


Figure 5- Manual initialization on first gate.

After convergence, the extracted contours of the blood pool and the myocardium are considered as the initialization of the ACs in the next gate. This process was repeated for all gates. In the systolic phase, $\beta_1 = 0.05$ and $\beta_2 = 5$ for both ACs. In this phase, both contours will shrink towards the desired edges. In the diastolic phase, an AC expansion is forced by setting $\beta_1 = -0.05$ and $\beta_2 = 5$. The extracted contours are illustrated in Figure (5) for all the gates. As shown in this figure, the interior AC reaches its stability around the blood pool boundary and follows the cardiac motion.

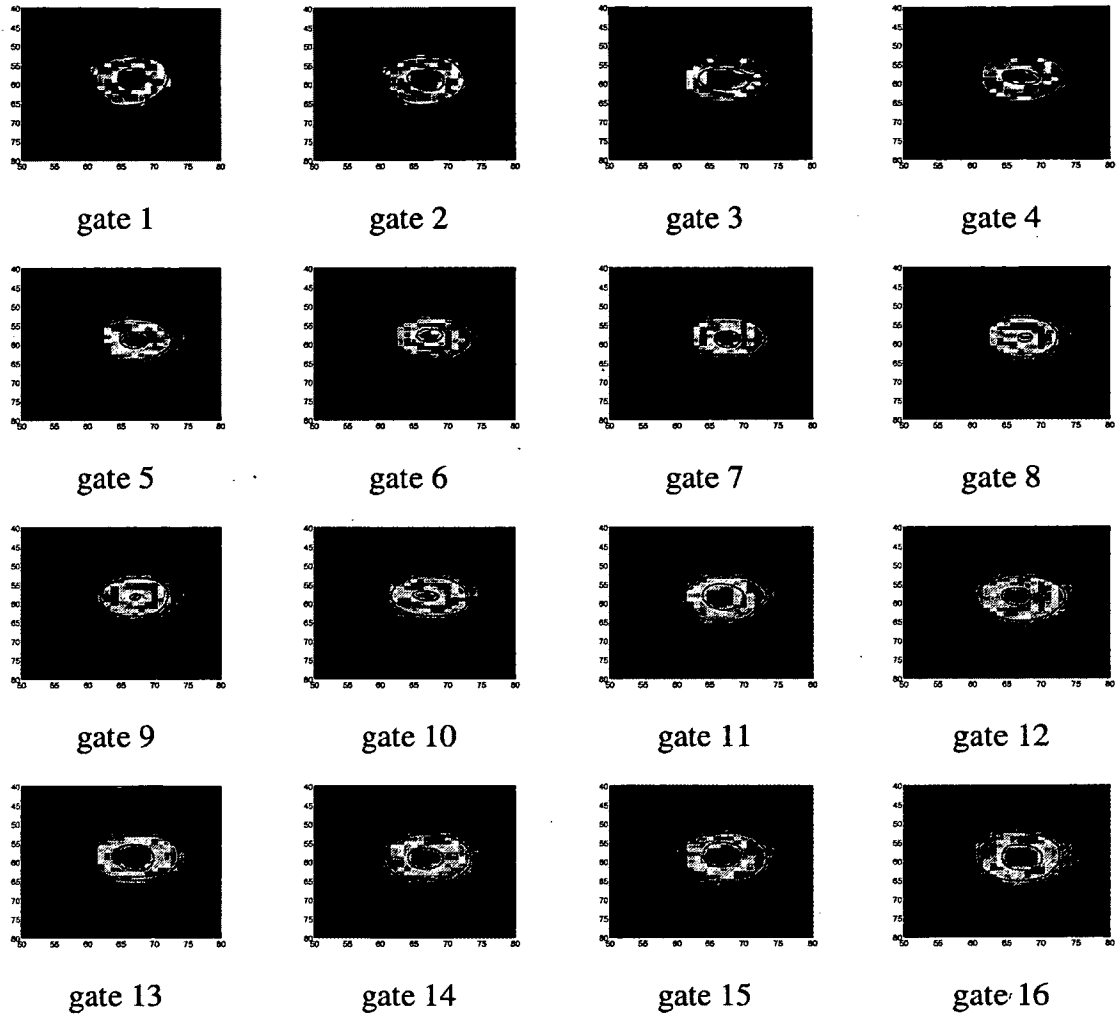


Figure 6- Recap result of ACs location for all gates. From gate 1 to gate 8, ACs shrink to track systolic phase and, from gate 9 to gate 16, ACs expand to track diastolic phase.

Our approach provides an IF, denoted $Cp(t)$, by applying a Bayesian correction step on the ROIs segmented by the ACs on each gate. Indeed, the equation (19) calculates the mean of the time activity within the ROI for each gate. Subsequently this mean activity is averaged over the sixteen gates of the acquisition using equation (20), and finally scaled to reflect the component of the plasma activity only by equation (21). The calculated IF is compared in Figure 7 with the curves obtained from the original image (ROI IF) and the sampled curve (Sampled IF). Figure 7 (A) shows the separation of the blood and the tissue signals. The differences between these IFs illustrate the effect of spillover in the ROI IF, which appears

during the last thirty-five minutes of the scan. Figure 7 (B) enlarges the IFs of Figure 7(A) and shows that the peak's location is nearly the same for all the curves. Besides, in comparison with the ROI IF curve, the peak obtained using our approach is much higher because of the plasma time activity correction in equation (21).

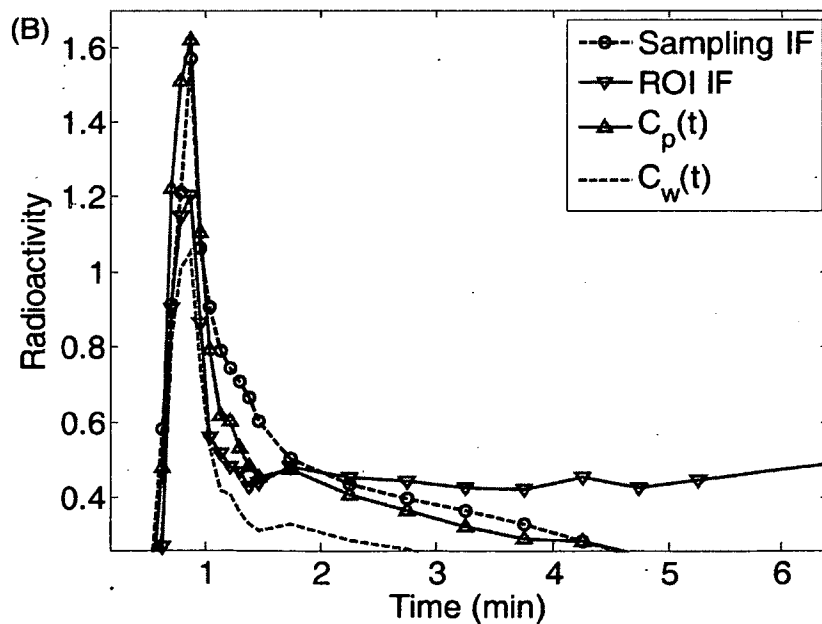
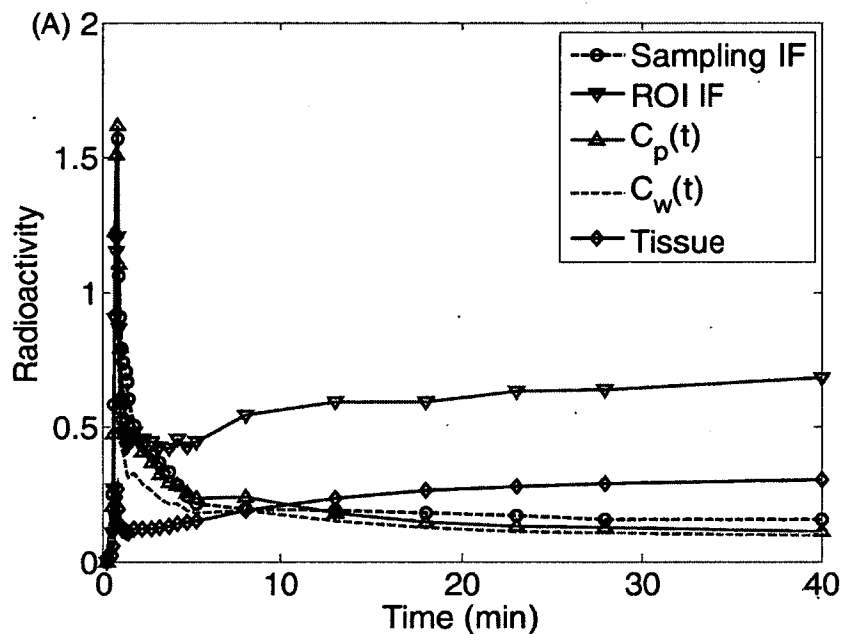


Figure 7- Time-activity curves. (A) Comparison between IFs obtained by image derived curve calculated with AC and Bayes for the whole blood and the plasma versus the external sample curve. (B) shows zoom on the peaks to compare different amplitudes.

Boxplot in Figure 8 shows the MMRG value calculated using the usual ROI IF without any correction, the MMRG value calculated using $C_p(t)$, and the MMRG obtained by a blood sampling of the six Fischer rats. This allows comparing the effects of the three IFs on the MMRG with the same tissue TAC.

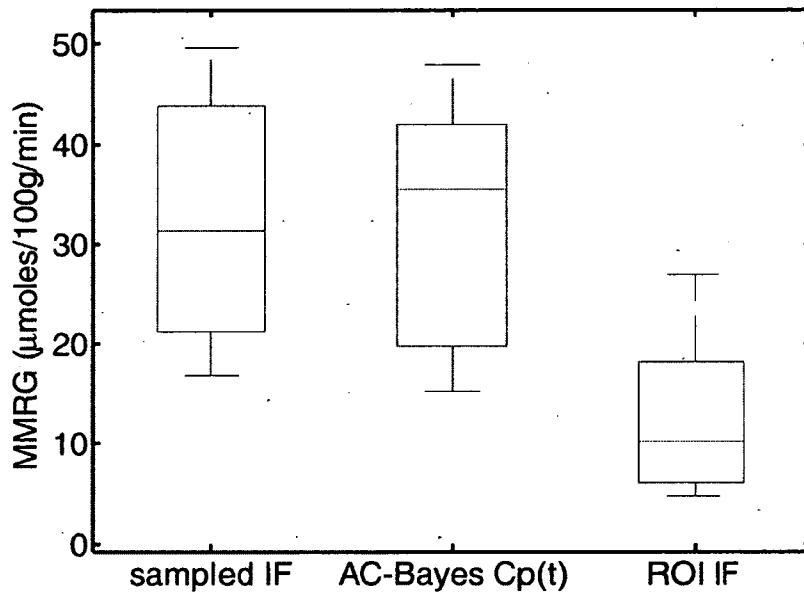


Figure 8- Boxplot showing the MMRG calculated with the usual ROI IF without correction, MMRG calculated with AC-Bayes correction IF, and MMRG calculated with sampled IF for six Fischer rats.

We finally illustrate in Figure 9 a parametric image, where the intensity of each pixel represents the MMRG value.

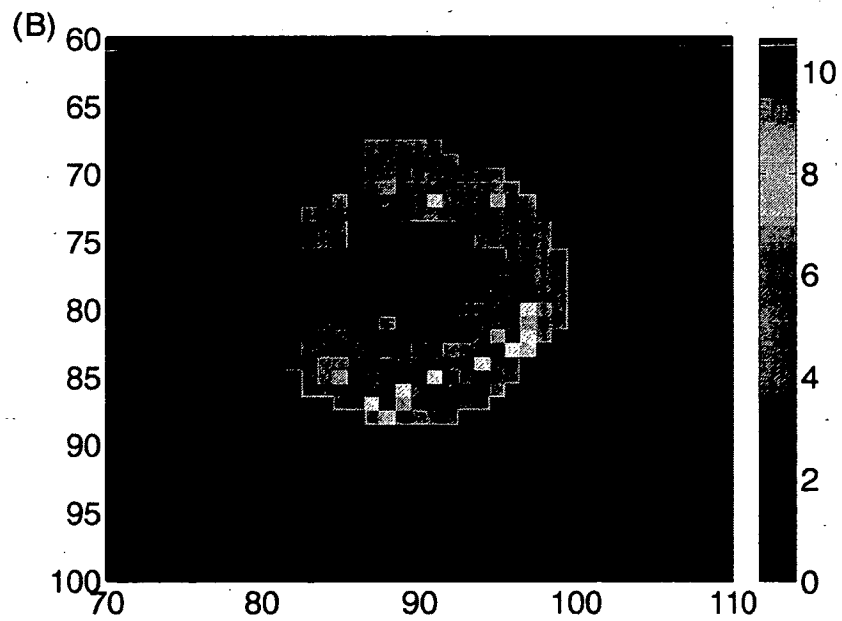
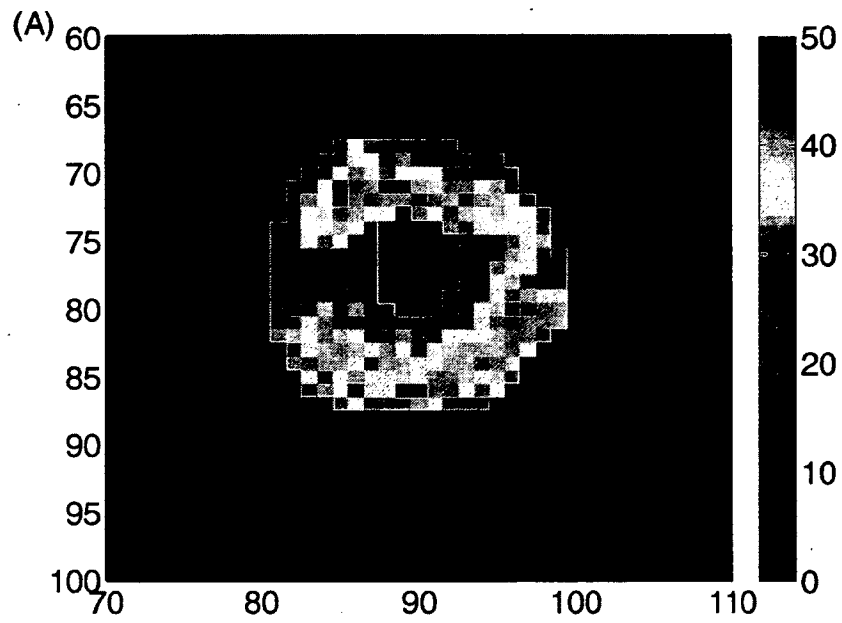


Figure 9- Parametric MMRG image. Images are resized directly in units of glucose metabolism (μ mole/100g/min). (A) Parametric MMRG image computed with extracted IF and extracted tissue TAC. (B) Parametric MMRG image computed with extracted IF and uncorrected tissue TAC.

III.2 Interpretations

For rat heart quantitative FDG-PET studies, the IF ($C_p(t)$) is needed to assess metabolic parameters. Two major ways to calculate $C_p(t)$ are widely used: 1) using an invasive blood sampling or 2) by a computerized method which computes IF directly from the image. The usual method of ROIs drawing remains the mostly used in the PET data analysis because it provides directly quantitative values. Since motion and spillover effects limit their reliability, corrections need to be applied. The stored ECG-gate measures allow minimizing motion effect but drawing ROIs within every gate is a lengthy and difficult task. The coupled AC proposed in this paper allows automatic extraction of ROIs by tracking the myocardium and the left ventricle (LV) motions during systolic and diastolic phases. The sign of parameter β_1 as indicated in equation 10 determines the AC's evolution direction. During the systolic phase, the exterior AC pushes the interior AC towards the LV boundary. It also plays a barrier role in the diastolic phase preventing the interior AC from expanding towards undesired edges. In addition to its ability to follow the heart beats, the proposed method is fully automatic except for the manual ACs initialization in the first gate.

To overcome the spillover problem, a Bayesian framework is developed to estimate the blood and the tissue fractions $\alpha_{B,s}^{g,t}$ and $\alpha_{T,s}^{g,t}$ for each pixel in the ROI. Frequency histograms were used to model the likelihoods $p(x_s^{g,t} | X_B^{g,t})$ and $p(x_s^{g,t} | X_T^{g,t})$ instead of parametric distributions. This is motivated by the variation of the statistical properties of PET sequence images. The prior probability $p(X_B^{g,t})$ of the blood activity is modeled using an exponential distribution that matches the time sampling vector. The prior probability $p(X_T^{g,t})$ of the tissue activity is derived from the tissue's response according to its kinetic model. As shown in Figure 7, the blood pool ROI IF used in the analysis becomes contaminated by counts coming from the tissue compartment, whereas $C_p(t)$ stays very close to the reference curve

(sampled IF). Indeed, spillover is partially compensated by AC for motion correction and Bayes for spillover.

In Figure 8, the MMRG value calculated from the sampled IF is considered as the reference value for comparison. The MMRG reference value (given as mean and standard deviation) for the six rats is $32.43 \pm 13.45 \mu \text{ mole}/100\text{g}/\text{min}$. The MMRG calculated value from the AC-Bayes IF is $31.93 \pm 13.46 \mu \text{ moles}/100\text{g}/\text{min}$. These two values differ by 1.54%

calculated as $\left| \frac{MMRG_{\text{sampled IF}} - MMRG_{\text{Calculated IF}}}{MMRG_{\text{Sampled IF}}} \right| \times 100$. The two MMRG values were also not

significantly different according to the student's t-test ($P > 5\%$). In contrast the MMRG value calculated with the ROI IF, which is equal to $12.69 \pm 8.92 \mu \text{ moles}/100\text{g}/\text{min}$, differs significantly from the reference value (60.87 % of relative difference and $P < 5\%$ in the student's t-test).

In the case where spillover correction is applied (see Figure 9(A)), the estimated MMRG values appear as expected for a healthy heart. Indeed, the three heart's sectors (the interior wall, the exterior wall and the lateral wall) metabolize glucose in the same way. Also, the interventricular septum is identified on this image by its low MMRG values according to its metabolic process. However, if no correction is applied, the MMRG values appear very low as indicated in Figure 9 (B).

IV. CONCLUSION

This paper presented a new method for extraction of time-activity curves from cardiac PET images in rats which inherently suffer from organ motions, and spillover. The method is based on the addition of a gradient contour force to the common gradient image in a customized active contour to track automatically blood pool region and tissue region. This is followed by a Bayesian step to decompose each image pixel into tissue and blood components in order to limit the spillover effect. As pointed out earlier, our approach allows to compute an MMRG value for each pixel in the image. This is particularly interesting in the

context of medical diagnosis for identifying sector abnormalities. The experimentations were carried out using ^{18}F -FDG; however, the proposed solution can be extended to other tracers.

V. REFERENCES

- [1] Arjhoul L, Bentourkia M. Study of myocardial glucose metabolism in rats with PET using wavelet analysis techniques. *CMIG* 2005; 29: 357–365.
- [2] Arjhoul L, Bentourkia M. Assessment of glucose metabolism from the projections using the wavelet technique in small animal pet imaging. *CMIG* 2007; 31: 157–165.
- [3] Ronald B, Van-Linger A, Balen SV, Hoving G, and Lammertsma AA. Characteristics of a new fully programmable blood sampling device for monitoring blood radioactivity during PET. *Europ J Nucl Med* 2001;28:81–89.
- [4] Eriksson L, and Kanno I. Blood sampling devices and measurements. *Med Prog through Tech* 1991;17:249–257.
- [5] Hoff JV, Burchert W, Schauenburg WM, Meyer GJ, and Hundeshagen H. Accurate local blood flow measurements with dynamic PET: Fast determination of input function delay and dispersion by multilinear minimization. *J Nucl Med* 1993;34:1770–1777.
- [6] Cook GJ, Lodge M A, Marsden P, Dynes A, and Fogelman I. Non-invasive assessment of skeletal kinetics using fluorine-18 fluoride positron emission tomography: Evaluation of image and population-derived arterial input functions. *Europ J Nucl Med* 1999;26:1424–1429.
- [7] Takikawa S, Dhawan V, Spetsieris P, Robeson W, Chaly T, Dahl R, Margouleff D, and Eidelberg D. Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve. *Radiology* 1993;18:131–136.
- [8] Fang YH, Kao T, Liu RS, and Wu LC. Estimating the input function non-invasively for FDG-PET quantification with multiple linear regression analysis: simulation and verification with in vivo data. *Europ J Nucl Med* 2004;31:692–702.

- [9] Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, and Kuhl DE. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Phys* 1980;23:69–82.
- [10] Chen K, Bandy D, Reiman E, Huang SC, Lawson M, Feng D, Yun LS, and Palant A. Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, 18F-fluoro-2-deoxyglucose, the Patlak method, and an image-derived input function. *J Cereb Blood Flow & Metab* 1998;18:716–723.
- [11] Buvat I, Benali H, Rouin F, Bazin JP, and Di-Paola R. Target apex-seeking in factor analysis of medical image Sequences,” *Phys Med Biol* 1993;38:123–38.
- [12] Sitek A, Di-Bella EVR, and Gullberg GT. Factor analysis with a priori knowledge - application in dynamic cardiac SPECT. *Phys Med & Biol* 2000;45:2619–2638.
- [13] Wu HM, Hoh CK, Choi Y, Schelbert HR, Hawkins RA, Phelps ME, and Huang S C. Factor Analysis for Extraction of Blood Time-Activity Curves in Dynamic FDG-PET Studies. *J Nucl Med* 1995;36:1714–1720.
- [14] Trias T, Ludwig G.S, Antonia D.S, George K, Sotiris P, Andres S. Performance evaluation of principal component analysis in dynamic FDG-PET studies of recurrent colorectal cancer. *CMIG* 2003;27:43–51.
- [15] Naganawa M, Kimmura Y, Oda K, Ishiwata K, and Matani A. Extraction of a plasma time-activity curve from brain PET images based on independent component analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005;52:201–210.
- [16] Naganawa M, Tsukada H, Ohba H, Ishiwata K, Seki C, Shidahara M, and Kimura Y. Omission of serial arterial blood sampling for quantitative analysis of monkey PET data using independent component analysis-based method. *IEEE Nucl Science Sympo Confe Record*, 2007.
- [17] Van der Weerd AP, Klein LJ, Boellaard R, Visser CA, Visser FC, and Lammertsma AA. Image-derived input functions for determination of MRGlu in cardiac 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2001; 42:1622–29.
- [18] Fang Y and Muzic R. Spillover and partial-volume correction for image-derived input functions for small-animal 18F-FDG PET Studies. *J Nucl Med* 2008; 49:606–14.

- [19] Wong KP, Feng D, Meikle SR, and Fulham MJ. Simultaneous estimation of physiological parameters and the input function - in vivo PET data. *IEEE Trans Inform on Tech in Biomed* 2001;5:67-76.
- [20] Axel MM, Darko Z, René M.B, Ralph AB, William HS, Nassir N, Markus S, Stephan GN. Dual cardiac-respiratory gated PET: implementation and results from a feasibility study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1447-1454.
- [21] Selivanov V, Lapointe D, Bentourkia M, Lecomte R. Cross-validation stopping rule for ML-EM reconstruction of dynamic PET series: Effect on image quality and quantitative accuracy. *IEEE Trans Nucl Sci* 2001;48:883-889.
- [22] Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, and Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method. *Annals of neurology* 1979;6:371-388.
- [23] Jean logan. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nuclear Medicine and Biology* 2000; 27: 661-670.
- [24] Kass M and Terzopoulos D. Snakes: active contour models. *Intern J of Comp Vision* 1988; 1: 321-331.
- [25] Xiaobo L and Wang J. Adaptive balloon models. *CVPR*, 1999.
- [26] Storvik G, Fjørtoft R, and Solberg AH. A Bayesian Approach to Classification of Multiresolution Remote Sensing Data. *IEEE Trans Geosc Rem Sens* 2005;43:539-547.
- [27] Gorsevski PV, Gessler PE, and Jankowski P. Integrating a fuzzy k-means classification and a Bayesian approach for spatial prediction of landslide hazard. *J Geograph Syst* 2003;5:223-251.
- [28] Kass RE and Raftery AE. Bayes Factors. *J Am Statist Assoc* 1995;90:773-95.
- [29] Raymond F, Muzic Jr, and Cornelius S. COMKAT: Compartment Model Kinetic Analysis Tool. *J Nucl Med* 2001;42:636-645.
- [30] Wu HM, Guodong S, Lee C, Prins M, Ladno W, Lin H, Yu A, Phelps ME, and Huang SC. Mouse plasma and whole blood difference in 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) concentration: implication for quantitative mouse 18F-FDG PET studies. *J Nucl Med* 2007;48:837-845.

- [31] Ferl GZ, Zhang X, Wu HM, and Huang SC. Estimation of the ^{18}F -FDG Input Function in Mice by Use of Dynamic Small-Animal PET and Minimal Blood Sample Data. *J Nucl Med* 2007;48:2037–2045.

Chapitre 7- Estimation de la courbe d'entrée à partir des images TEP par analyse en composantes indépendantes pour la modélisation pharmacocinétique

L'objectif consiste à développer un modèle capable de décomposer des images TEP, selon leurs activités physiologiques enregistrées, pour différents traceurs sans avoir recours aux tracés des RIs. La cinétique enregistrée dans chaque pixel s'exprime comme une combinaison linéaire d'un petit nombre de cinétiques dites des cinétiques fondamentales qui auront une interprétation physiologique. Pour un pixel considéré, le poids associé à chacune de ces cinétiques fondamentales correspond à la proportion de signal qui, dans le pixel, suit la cinétique fondamentale provenant soit de l'activité du sang soit de l'activité du tissu. Un point très important est que l'activité globale du sang est homogène alors que l'activité de tissu varie légèrement d'un secteur à l'autre et d'un voisinage de cellules à l'autre. Cette hypothèse nous a permis de conclure que ce phénomène physiologique peut être modélisé par une distribution sub-Gaussienne et une distribution super-Gaussienne.

Dans ce travail, nous avons développé un modèle pour la décomposition de la séquence d'images selon les cinétiques par l'analyse en composantes indépendantes. Cette approche utilise la distribution Gaussienne généralisée comme une fonction de contraste dans la recherche des composantes indépendantes. Le paramètre de forme est utilisé comme identificateur de source. Les résultats obtenus pour les traceurs ; ^{18}F -FDG, ^{13}N -ammoniaque, ^{11}C -acétate et ^{82}Rb montrent l'efficacité de la méthode que nous avons développée, comparativement à la méthode de référence (prélèvement sanguin).

Une version courte de ce travail a été acceptée et sera publiée dans les comptes rendus de la conférence ISBI 2012 [121]. La version longue incluse ci-après a été resoumise au journal IEEE Transactions on Biomedical Engineering après révision.

Dynamic Cardiac PET Imaging: Extraction of Time-Activity Curves using ICA and a Generalized Gaussian Distribution Model

R. Mabrouk¹, F. Dubeau², and L. Bentabet³

¹Departments of Computer Sciences, ²Departments of Mathematics, Université de Sherbrooke (Qc), Canada

³Department of Computer Science, Bishop's University, Sherbrooke (Qc), Canada

Abstract

Kinetic modeling of metabolic and physiologic cardiac processes in small animals requires an input function (IF) and a tissue time-activity curves (TACs). In this paper, we present a mathematical method based on independent component analysis (ICA) to extract the IF and the myocardium's TACs directly from dynamic PET images. The method assumes a super-Gaussian distribution model for the blood activity, and a sub-Gaussian distribution model for the tissue activity. Our approach was applied on 22 PET measurement sets of small animals, which were obtained from the 3 most frequently used cardiac radiotracers, namely: desoxy-fluoro-glucose (¹⁸F-FDG), [¹³N]-ammonia, and [¹¹C]-acetate. Our study was extended to PET human measurements obtained with the Rubidium-82 (⁸²Rb) radiotracer. The resolved mathematical IF values compare favorably to those derived from curves extracted from regions of interest (ROI), suggesting that the procedure presents a reliable alternative to serial blood sampling for small-animal cardiac PET studies.

Keywords— PET, kinetic modeling, input function (IF), independent component analysis (ICA).

I- INTRODUCTION

Positron emission tomography (PET) imaging is a powerful molecular imaging tool that is routinely used to evaluate a wide range of biochemical and physiological processes in humans and animals. Combined with pharmacokinetic modeling, it can be used to quantify non-invasively such processes. Using PET, the kinetics of an injected radiotracer can be represented as a spatial distribution of radioactivity. Accordingly, kinetic modeling with compartmental analysis is often used to describe relationships between the radioactivity in the blood and in target organs in order to assess the physiologic and metabolic process. Due to overlap between tissue and blood activity these models use an input function (IF) in addition to measured PET images. Nowadays, the gold standard to obtain IF is an invasive arterial plasma sampling procedure. For small-animal cardiac studies, this procedure is difficult and challenging because of the small size of blood vessels and the limited blood volume. Firstly, blood loss due to sampling may alter the physiology of the subject and confound the experimental outcome. Secondly, the results obtained using blood sampling are biased by several phenomena such as contamination by the accumulation of the radiopharmaceutical elements in the inserted catheter, the time delay and the dispersion in the tubing [1,2], the effect of the noise [3,4], and the need for cross-calibration between the sample and the PET scanner [5-7]. Alternative approaches such as the population-based input curve is used frequently in PET imaging [8-13]. This technique requires previously collected blood samples to be used as a reference that is normalized according to one or few blood samples from the new studied subject to constitute the IF. The IF can also be obtained directly from the image data by mean of an ROI manually drawn around the blood pool in the case of cardiac images. In principle, this method is relatively simple to use. However, in small-animal imaging, hearts and arteries are small compared to the scanner spatial resolution. Consequently, vascular radioactivity is blurred by adjacent tissues and vice versa. As a result, curves obtained from regions drawn over the ventricular cavity will be composed of a mixture of the IF and the surrounding tissue TACs. To overcome this limitation, other methods have

suggested estimating IF from images non-invasively [14-18]. Two of these methods have been proposed specifically to estimate the left ventricular TAC from dynamic cardiac PET images: factor analysis and independent component analysis (ICA). The factor analysis of dynamic structures (FADS) method can estimate IF; but, it requires additional anatomical assumptions to address the nonuniqueness problem [19, 20]. ICA seems to be a more attractive approach, because it can extract IF without any anatomical assumption [21-22]. Since the first ICA solution to blind source separation was introduced, several methods have been developed such as mutual information minimization, maximum likelihood estimation, and FastICA among others. Hyvärinen and Oja [23] provided a comprehensive review of the principal algorithms for ICA. The major common point between these algorithms is the assumption of a Gaussianity of the measured PET data. Thus, they rely on the same principle of finding the most non-Gaussian directions using measures of non-Gaussianity of the sources. These algorithms are generally reliable; however, as pointed out by Mitianoudis and Davies [24], they suffer from the sources identification ambiguity problem.

In this paper, we introduce an approach based on a Generalized Gaussian Distribution (GGD) model for sources incorporated in an ICA algorithm to extract an IF from PET images. In the PET image data, the response of the radiotracer in the tissue regions follows a sub-Gaussian distribution; whereas, in the blood regions it follows a super-Gaussian distribution. This motivates the use of the GGD as a model for the contrast function in the ICA algorithm. Indeed, the GGD can be sub-Gaussian, or super-Gaussian according to the value of its shape parameter. This latter is estimated from the PET data, and it is used to allow for a direct identification of the sources, and hence solve the ambiguity permutation problem of the ICA. The experimental results carried out using several tracers show the success of our method in the extraction of the IF as well as the tissue TAC.

II. MATERIAL

All experiments were performed on Fischer male rats weighing 200–220 g (Charles River Canada). The experiments followed a protocol approved by the Canadian Council on Animal Care and the in-house ethics committee. The experimental protocol was designed in such a way that the animals had free access to food and water throughout the studies. The first study

was performed on 18 rats injected by the ^{18}F -FDG, the second study was performed on 2 rats injected by the ^{13}N -ammonia and the third study was performed on 2 rats injected by the ^{11}C -acetate.

PET scans were performed with the Sherbrooke small-animal PET scanner (LabPET4). The scanner is made of 32 avalanche photodiode detector rings and produces 63 image planes (32 direct, 31 cross) over a 3.75 cm axial field of view (FOV). The pixel size after reconstruction is $0.5\text{mm}\times 0.5\text{mm}\times 1.175\text{ mm}$ [25]. The scanner has a flexible system of acquiring list-mode data that allow elaborate dynamic PET image series to be extracted as desired.

A) ^{18}F -FDG measurement

Almost 40 minutes of dynamic acquisitions in list-mode were performed on the LabPET4 scanner. A venous catheter was installed into the caudal vein for the radiotracer injection. The injection of $50 \pm 5\text{ MBq}$ of ^{18}F -FDG in a volume of $400\ \mu\text{L}$ was done over the course of 1 minute using an automatic infusion pump in the tail vein. During the acquisition, blood was withdrawn through a femoral artery catheter at 20, 40, 50, 60, 70, 90, 120, 150, 180 sec and at 5, 10, 15, 20, 25, 35 min.

B) ^{13}N -Ammonia measurement

Almost 15 minutes of dynamic acquisitions in list-mode were performed on the LabPET4 scanner. The injection of $185 \pm 5\text{ MBq}$ of ^{13}N -ammonia in a volume of $400\ \mu\text{L}$ was done over the course of 45 sec in the tail vein, and blood samples were collected at 30, 60, 120, 180, and 300 sec, from the femoral artery catheter.

C) ^{11}C -acetate measurement

Almost 12 minutes of dynamic acquisitions in list-mode were performed on the LabPET4 scanner using an intravenous administration of $90\pm 10\text{ MBq}$ of ^{11}C -acetate. The blood samples were collected at 30, 60, 120, 180, and 300 sec from the femoral artery catheter.

Image reconstruction

Image slices were reconstructed with an in-house platform using the Maximum Likelihood Expectation Maximization (ML-EM) algorithm. A dynamic series was sorted out from the list-mode data, using the following sequence for the ^{18}F -FDG measures : $12 \times 10\text{ sec}$, 6×30

sec, 6×150 sec, 2×5 min, and a final frame of 10 min. For both the ^{13}N -ammonia and the ^{11}C -acetate measures, the dynamic series was sorted out using the following sequence : 12×5 sec, 6×30 sec, and 4×150 sec. All sampled IF were generated from a linear interpolation of the blood sampling data according to the PET dynamic series frames.

III- METHOD

In the case of cardiac studies using dynamic PET measurements, we need both blood and tissue TACs. As mentioned in the introduction, these TACs could be obtained by the mean activities of manually drawn ROIs. In this case, each pixel of an ROI contributes by its intensity which is a linear combination of two or more principal components. Therefore, the calculated TACs are not pure. It is then mandatory to extract, for each pixel, the independent components that constitute its activity. A good separation of images' components allows to describe accurately the time course of the tracer and to provide an IF and a tissue TAC. Figure 1 illustrates a PET measurement that is decomposed into tissue and blood components.

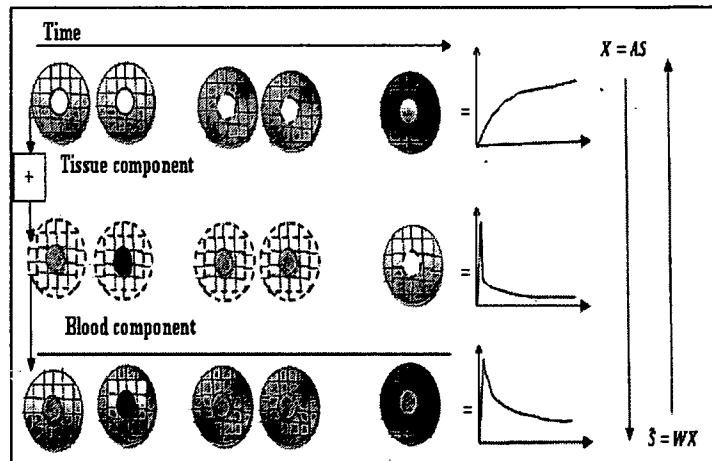


Figure 1- The tracer is delivered from the blood and then tends to be accumulated in tissues. The image sequence is assumed to be a sum of blood component and tissue component which are initially statistically independent.

III-1 Data Preprocessing

The PET measurement is reconstructed into an image sequence of size $F_n \times M \times M$, where M refers to the width and height of the frames, and F_n to the number of frames in the image

sequence. Each pixel of coordinates $(f, r, s) \in [1, F_n] \times [0, M - 1] \times [0, M - 1]$ can take L possible gray-level values, which indicate the emitted radioactivity by the corresponding site over time.

In the next step, we rearrange the 3D input PET data into a 2D array of size $F_n \times M^2$ denoted Z . The first dimension of Z is F_n which refers to time. The second dimension is obtained by representing each frame in the image sequence (spatial distribution of activities) as a vector of size M^2 . We consider Z as a matrix that describes the temporal behaviors of the principal components over time.

In cardiac imaging, we expect to resolve a myocardium component and either one or two blood components, as pointed out by F. Hermansen *et al* [26], depending on the early frame lengths relative to the blood transit time between the right and the left heart chambers. Thus, the dimension of Z can be reduced from F_n to n , where n is the number of independent components. The most common and simplest way to reduce the dimension is the use of the principal component analysis (PCA) [27]. This technique determines the Eigenvectors and Eigenvalues of the covariance matrix and uses them as a basis for reduction. The Eigenvalues are normalized to a sum of 1 and then sorted in decreasing order, cumulatively summed, and thresholded by the desired number of components. This method is illustrated in figure 2 with the threshold shown as a red cross.

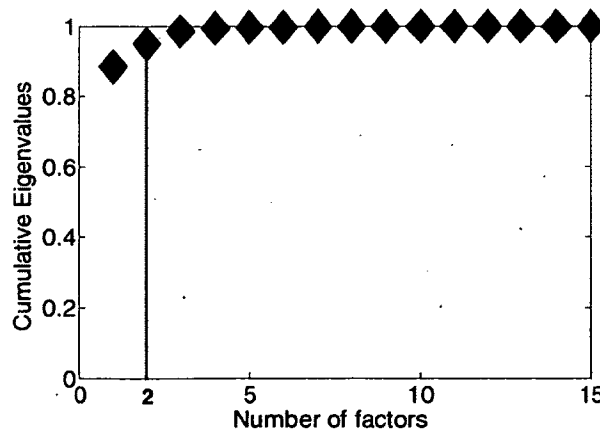


Figure 2- Illustration of a method for resolving the number of principal component n based on the cumulative Eigenvalues of the data covariance matrix.

The steps of the PCA algorithm can be summarized as follows:

- 1) Center the data by appending the negative matrix ($-\mathbf{Z}$) to form $\mathbf{Z}_c = [-\mathbf{Z}, \mathbf{Z}]$, which has a zero mean.
- 2) Compute the covariance matrix $\mathbf{C} = \mathbf{Z}_c \mathbf{Z}_c^T$.
- 3) Compute the Eigenvalues $\mathbf{\Lambda} = \text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots, \lambda_{F_n})$ and the Eigenvectors $\mathbf{E} = (\mathbf{E}_1, \mathbf{E}_2, \mathbf{E}_3, \dots, \mathbf{E}_{F_n})$ of the covariance matrix. The Dimension of each column of \mathbf{E} is F_n .
- 4) The Eigenvectors form the basis of the data, and the eigenvalues are used to order them according to the variance in the data that they represent. The factor matrix columns are composed of the $n < F_n$ Eigenvectors ($\mathbf{F} = (\mathbf{E}_1, \dots, \mathbf{E}_n)$), and considered as the temporal components. The square matrix ($\mathbf{Y} = (\mathbf{\Lambda}_1, \dots, \mathbf{\Lambda}_n)$), is composed of the $n < F_n$ principal Eigenvalues.
- 5) The principal spatial components are then computed as $\mathbf{X}_c = \mathbf{F}^T \mathbf{Z}_c$.

The matrix \mathbf{X}_c is then whitened by a linear transformation as follows:

$$\mathbf{X} = \mathbf{Y}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{F}^T \mathbf{X}_c, \quad (1)$$

The matrix \mathbf{X} can be expressed as a mixture of two independent sources (*i.e* blood and tissue) as follows:

$$\mathbf{X} = \mathbf{A}\mathbf{S}, \quad (2)$$

In the equation above, the source matrix $\mathbf{S} (n \times M^2)$ represents the unknown spatial independent tissue and blood activity components, and $\mathbf{A} (n \times n)$ is an unknown mixing matrix. Equation (2) is a blind source separation problem, which we propose to solve using an ICA algorithm. Hence, the source matrix \mathbf{S} can be approximated by a transformed output $\tilde{\mathbf{S}}$ given by:

$$\tilde{\mathbf{S}} = \mathbf{W}\mathbf{X}, \quad (3)$$

where \mathbf{W} is a demixing matrix.

III-2 Maximum likelihood ICA algorithm

The objective of the ICA is to recover the source matrix \mathbf{S} from the measured data represented by \mathbf{X} , without the knowledge of \mathbf{A} . To perform this task, we calculate a demixing matrix \mathbf{W} that maximizes the likelihood of the sources. This matrix is defined in a Riemannian space, where the maximization of the likelihood can be carried out by a gradient descent learning of a cost function. Such learning algorithm minimizes a cost function in a curved manifold. According to Amiri [28], this loss function is defined as the negative of the log likelihood of given by:

$$l(\mathbf{W}) = -\log|\det(\mathbf{W})| - \sum_{j=1}^n \log P(\tilde{\mathcal{S}}_j), \quad (4)$$

where $P(\tilde{\mathcal{S}}_j)$ represents the distribution for the j^{th} source.

In a Riemannian space, the natural gradient gives the steepest descent gradient. Consequently, the natural gradient learning rule at iteration $t + 1$ is calculated as follows:

$$\mathbf{W}(t + 1) = \mathbf{W}(t) - \eta_t \tilde{\nabla} l(\mathbf{W}) \quad (5)$$

where the natural gradient is given by:

$$\tilde{\nabla} L(\mathbf{W}) = \frac{\partial l(\mathbf{W})}{\partial \mathbf{W}} \mathbf{W}^T \mathbf{W}. \quad (6)$$

Therefore:

$$\mathbf{W}(t + 1) = \mathbf{W}(t) - \eta_t \nabla l(\mathbf{W}) \mathbf{W}^T(t) \mathbf{W}(t), \quad (7)$$

where

$$\nabla L(\mathbf{W}) = -\mathbf{W}^{-T} + \Phi(\tilde{\mathcal{S}}) \mathbf{X}^T, \quad (8)$$

where

$$\Phi(\tilde{\mathcal{S}}) = [\varphi_1(\tilde{\mathcal{S}}_1) \dots \varphi_n(\tilde{\mathcal{S}}_n)]^T \quad (9)$$

and

$$\varphi_j(\tilde{\mathcal{S}}_j) = -\frac{d \log P(\tilde{\mathcal{S}}_j)}{d \tilde{\mathcal{S}}_j}. \quad (10)$$

$$\mathbf{W}(t+1) = \mathbf{W}(t) - \eta_t (\mathbf{I} + \Phi(\tilde{\mathbf{S}})\tilde{\mathbf{S}}^T)\mathbf{W}(t) \quad (11)$$

The optimal nonlinear function $\varphi(\cdot)$ in equation (10) requires the knowledge of the distribution parameters. In the next section, we will introduce a GGD model for the sources.

The generalized Gaussian model and its parameters' estimation

The analytical equation of the GGD that we adopt in this paper to model the radiotracer's activity in a source $\tilde{\mathbf{S}}_j$ is given by:

$$P(\tilde{\mathbf{S}}; \theta) = \frac{\beta}{2\sigma\Gamma\left(\frac{1}{\beta}\right)} e^{-\left[\frac{|\tilde{\mathbf{S}}-\mu|}{\sigma}\right]^\beta}, \quad (12)$$

In the equation above, the subscript j relative to the source is dropped for the sake of simplicity, and $\theta = (\mu, \sigma, \beta)$ is the parameters vector. Figure (3) displays GGD distributions for different shape parameter values.

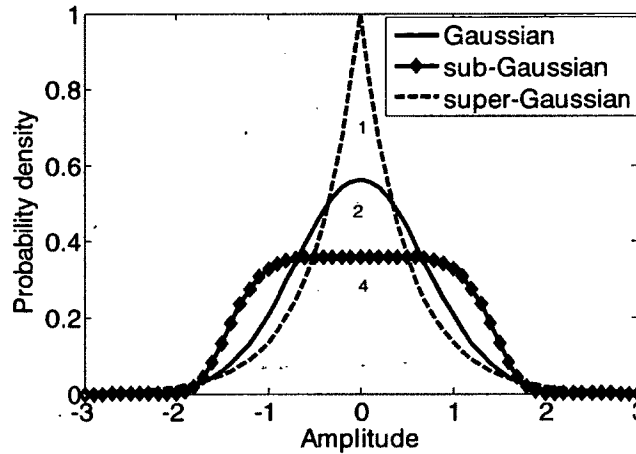


Figure 3- The GGD distribution ($\mu = 0, \sigma = 1$) for different values of the shape parameter.

The GGD is an exponential family distribution. According to Amiri [28] this family of probabilities forms a manifold which is equipped with a Riemannian metric given by the fisher information matrix. Hence, in order to estimate the parameters vector θ , we will use the Fisher score function as proposed by Bouguila *et al* [29]:

$$\mathbf{s}(\theta) = \frac{\partial}{\partial \theta} L(\theta; \tilde{\mathbf{S}}), \quad (13)$$

where $L(\theta; \tilde{\mathbf{S}})$ is the likelihood of sources given by:

$$L(\theta; \tilde{\mathbf{S}}) = \sum_{i=1}^{N^2} \log P(\tilde{s}_i; \theta). \quad (14)$$

One method to find the maximum likelihood estimator is to set the score to zero, that is by solving the system of equations:

$$\mathbf{s}(\theta) = 0, \quad (15)$$

where

$$\mathbf{s}_\mu = \frac{-\beta}{\sigma^\beta} \sum_{i=1}^{N^2} \text{sign}(\tilde{s}_i - \mu) |\tilde{s}_i - \mu|^{\beta-1}, \quad (16)$$

$$\mathbf{s}_\beta = \sum_{i=1}^{N^2} \left[\frac{1}{\beta} + \frac{1}{\beta^2} \Psi\left(\frac{1}{\beta}\right) - \frac{|\tilde{s}_i - \mu|^\beta}{\sigma^\beta} \log\left(\frac{|\tilde{s}_i - \mu|}{\sigma}\right) \right], \quad (17)$$

where $\Psi(\cdot) = \frac{\Gamma'(\cdot)}{\Gamma(\cdot)}$ is the digamma function. From

$$\mathbf{s}_\sigma = -\frac{1}{\sigma} + \beta \sigma^{-(\beta+1)} \sum_{i=1}^{N^2} |\tilde{s}_i - \mu|^\beta = 0, \quad (18)$$

we can express the parameter σ as a function of the other two parameters μ and β by the following equation:

$$\sigma = \left[\beta \times \sum_{i=1}^{N^2} |\tilde{s}_i - \mu|^\beta \right]^{1/\beta}. \quad (19)$$

Hence, the system to solve becomes a two nonlinear equation system. In fact, (15) can be approximated by expanding the score function around a fixed value $\theta_0 = (\mu_0, \beta_0)^T$ using a first order of Taylor's series, so that:

$$\mathfrak{s}(\hat{\theta}) = \mathfrak{s}(\theta_0) + \frac{\partial \mathfrak{s}(\theta)}{\partial \theta} (\hat{\theta} - \theta_0). \quad (20)$$

Setting the left-half of (20) to zero and solving for $\hat{\theta}$ gives the following equation:

$$\hat{\theta} = \theta_0 + I^{-1}(\theta_0)\mathfrak{s}(\theta_0), \quad (21)$$

where I is the Fisher information matrix given by the 2×2 symmetric matrix whose elements are the covariance values between first partial derivatives of the log-likelihood as follows:

$$I(\theta) = \text{cov} \left[\frac{\partial \log P(\tilde{\mathcal{S}}; \theta)}{\partial \mu}, \frac{\partial \log P(\tilde{\mathcal{S}}; \theta)}{\partial \beta} \right]. \quad (22)$$

Numerically an updated estimate $\hat{\theta}^{t+1}$ of a current estimate $\hat{\theta}^t$ is given by:

$$\hat{\theta}^{t+1} = \hat{\theta}^t + I^{-1}(\hat{\theta}^t)\mathfrak{s}(\hat{\theta}^t), \quad (23)$$

Equation (23) is iterated until convergence. We obtain the Fisher information matrix by computing the negative of Hessian matrix evaluated at the current estimate:

$$H = -I = \begin{bmatrix} \mathfrak{s}_{\mu\mu} & \mathfrak{s}_{\beta\mu} \\ \mathfrak{s}_{\mu\beta} & \mathfrak{s}_{\beta\beta} \end{bmatrix}, \quad (24)$$

where

$$\mathfrak{s}_{\mu\mu} = \frac{\beta(\beta-1)}{\sigma^\beta} \sum_{i=1}^{N^2} |\tilde{s}_i - \mu|^{\beta-2}, \quad (25)$$

$$\mathfrak{s}_{\beta\beta} = - \sum_{i=1}^{N^2} \frac{1}{\beta^2} + \frac{2}{\beta^3} \Psi\left(\frac{1}{\beta}\right) + \frac{1}{\beta^4} \Psi'\left(\frac{1}{\beta}\right) + \frac{|x_i - \mu|^\beta}{\sigma^\beta} \left(\left[\log\left(\frac{|\tilde{s}_i - \mu|}{\sigma}\right) \right]^2 \right), \quad (26)$$

$$s_{\mu\beta} = S_{\beta\mu} = \frac{\beta}{\sigma\beta} \sum_{i=1}^{N^2} -\text{sign}(\tilde{s}_i - \mu) |\tilde{s}_i - \mu|^{\beta-1} \left(1 - \log\left(\frac{|\tilde{s}_i - \mu|}{\sigma}\right)\right). \quad (27)$$

The scale parameter is updated as a function of $(\mu^{t+1}, \beta^{t+1})^T$ accordingly to (19).

Knowing the GGD parameters, we can easily calculate the nonlinear function $\varphi(\cdot)$ used in (10):

$$\varphi_j(\tilde{S}_j) = \sum_{i=1}^{N^2} \text{sign}(\tilde{s}_{ij} - \mu) |(\tilde{s}_{ij} - \mu)|^{\beta-1}. \quad (28)$$

Finally, our method can be summed up as follow:

- 1) Initialize \mathbf{W} randomly using values between 0 and 1.
- 2) Initialize $\theta = (\mu = 0, \sigma = 1, \beta = 2)$.
- 3) For current \mathbf{W} , estimate θ using (23).
- 4) Minimize the loss function according to (4).
- 5) If the loss function is minimal, terminate, else update \mathbf{W} according to (7) and go to 3).

III-3 Solution for the indeterminacies in ICA for PET data

The two indeterminacies in ICA, that are the scaling ambiguity and permutation ambiguity, are difficult to resolve without prior information about the sources. In this paper, we propose an idea to solve these ambiguities based on the used GGD distribution model for the sources. To recover the real \mathbf{S} from the estimated $\tilde{\mathbf{S}}$ we should apply the following linear transformation:

$$\mathbf{S} = \mathcal{P}\mathbf{\Omega}\mathbf{W}\mathbf{X}, \quad (29)$$

where, \mathcal{P} is an $(n \times n)$ binary permutation matrix and $\mathbf{\Omega}$ is a non singular diagonal scaling matrix. Given the GGD model and the sub or super-Gaussian assumptions for the tissue and blood activities, \mathcal{P} can be automatically determined from the value of β . If $\beta < 2$ then \mathcal{P} is diagonal; whereas, If $\beta > 2$ then \mathcal{P} is anti-diagonal. In (29), matrix $\mathbf{\Omega}$ is a diagonal matrix whose elements are a scaling factors that serve to calibrate the extracted sources according to the tracer's concentration from one or few blood samples. Our approach allows to build a

static image for each component of \mathbf{S} by reshaping it into a matrix as illustrated in Figure 9. Finally, the IF and the tissues TAC are obtained as follows:

$$\mathbf{TACs} = \mathbf{P}\mathbf{\Omega}\mathbf{W}\mathbf{F}^T \quad (30)$$

where \mathbf{F} is an orthogonal matrix of the Eigenvectors that correspond to its n higher Eigenvalues.

Finally we can summarize all the steps of our solution, starting from the measured data until the separation of the spatial independent components and their time TACs corresponding to the IF and the tissue TAC, by the following algorithm:

Center the data by appending the negative matrix ($-\mathbf{Z}$) to form $\mathbf{Z}_c = [-\mathbf{Z}, \mathbf{Z}]$, which has a zero mean.

- 1) Compute the covariance matrix $\mathbf{C} = \mathbf{Z}\mathbf{Z}_c^T$.
- 2) Compute the Eigenvalues $\mathbf{\Lambda} = \text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots, \lambda_{F_n})$ and the Eigenvectors $\mathbf{E} = (\mathbf{E}_1, \mathbf{E}_2, \mathbf{E}_3, \dots, \mathbf{E}_{F_n})$ of the covariance matrix. The Dimension of each column of \mathbf{E} is F_n .
- 3) The Eigenvectors form the basis of the data, and the eigenvalues are used to order them according to the variance in the data that they represent. The factor matrix columns are composed of the $n < F_n$ Eigenvectors ($\mathbf{F} = (\mathbf{E}_1, \dots, \mathbf{E}_n)$), and considered as the temporal components. The square matrix ($\mathbf{Y} = (\mathbf{\Lambda}_1, \dots, \mathbf{\Lambda}_n)$), is composed of the $n < F_n$ principal Eigenvalues.
- 4) The principal spatial components are then computed as $\mathbf{X}_c = \mathbf{F}^T \mathbf{Z}_c$.
- 5) Whitening of \mathbf{X}_c according to the equation (1)
- 6) Initialize \mathbf{W} randomly using values between 0 and 1.
- 7) Initialize $\theta = (\mu = 0, \sigma = 1, \beta = 2)$.
- 8) For current \mathbf{W} , estimate θ using (23).
- 9) Minimize the loss function according to (4).
- 10) If the loss function is minimal, terminate, else update \mathbf{W} according to (7) and go to 8).
- 11) Calculate independent components images according to the equation (29)

12) Calculate IF and tissue TAC according to the equation (30)

IV- EXPERIMENTAL RESULTS

IV-1 Application for small animal's measurement

Figure (4) depicts an image of a rat's heart measured with ^{18}F -FDG. The method uses a manually drawn ROI around the heart in order to avoid the contribution of other organs that can be included in the FOV. The image doesn't show the right ventricle because it is thinner than the left ventricle, which makes it difficult to be detected given the spatial resolution of the scanner's detectors.

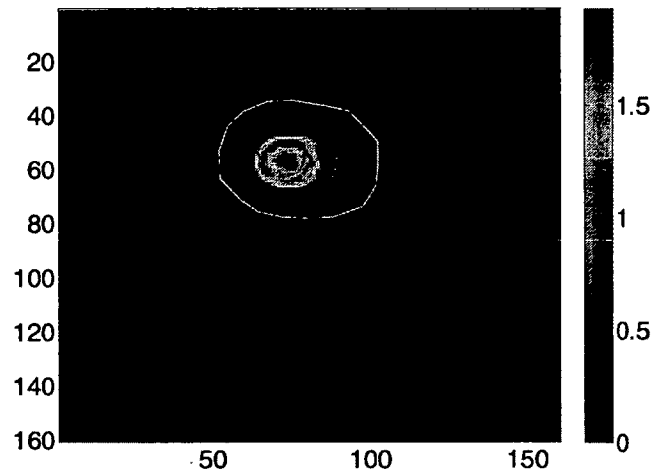


Figure.4 - Image of the rat's heart measured with ^{18}F -FDG during 10 min at 30 min after tracer injection.

The Central Limit Theorem states that the distribution of a sum of independent random variables tends toward a Gaussian distribution. The goal of The ICA algorithm as described previously is to identify independent sources which are less Gaussian than the mixed data. The results displayed in figure (5) show the normalized histograms of the sources, and their GGD distributions extracted by the ICA approach developed in this paper.

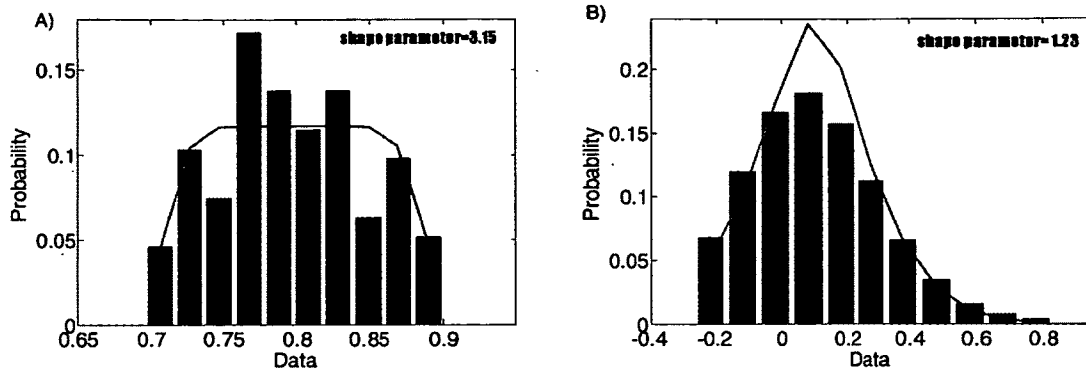


Figure 5- Illustration of the normalized histograms of the sources and their GGD distributions.

Figure (6) displays a comparison between the ROIs curves obtained from the original image and the curves derived using the ICA for the ^{18}F -FDG measures. Figure 6 (A) shows the curves obtained from ROIs drawn manually around the blood pool and the myocardium versus the sampled IF and its modeled tissue TAC. Figure 6 (B) shows the separation of the blood and tissue signals versus the sampled IF and its modeled tissue TAC.

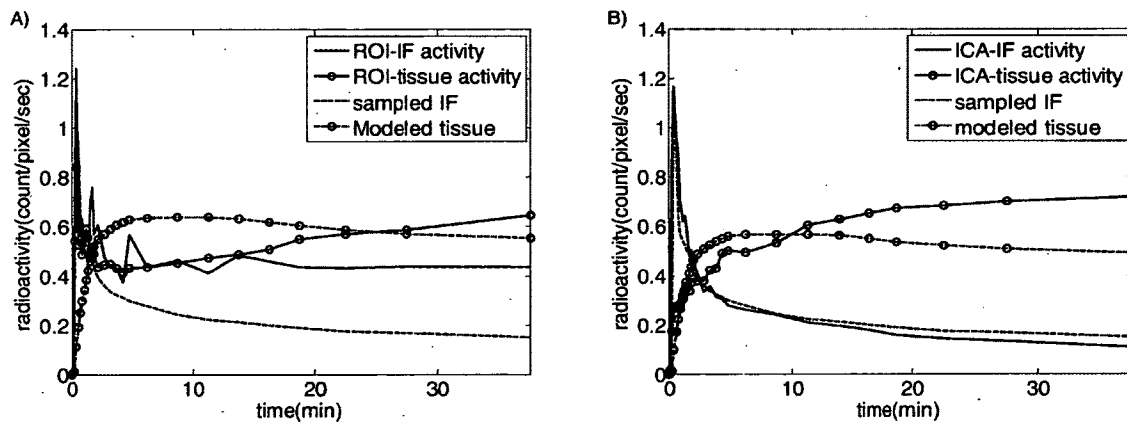


Figure 6- Time-activity curves extracted from ^{18}F -FDG measures. (A) curves obtained from ROI drawn manually over the blood pool (solid line) and the myocardium (open circle) versus the sampled IF (dashed line) and the modeled tissue activity (open circle and dashed line). The cross-contamination of the tissue activity and the ventricular activity translates into higher levels of residual activity in the LV at the end of the measure. Beside, a much higher early peak of myocardium activity is shown. (B) shows the more accurate IF and the tissue TAC extracted by ICA algorithm against the sampled IF and the modeled tissue activity.

The differences between these IFs illustrate the effect of spillover in the ROI-IF which appears during the last 35 minutes of the scan.

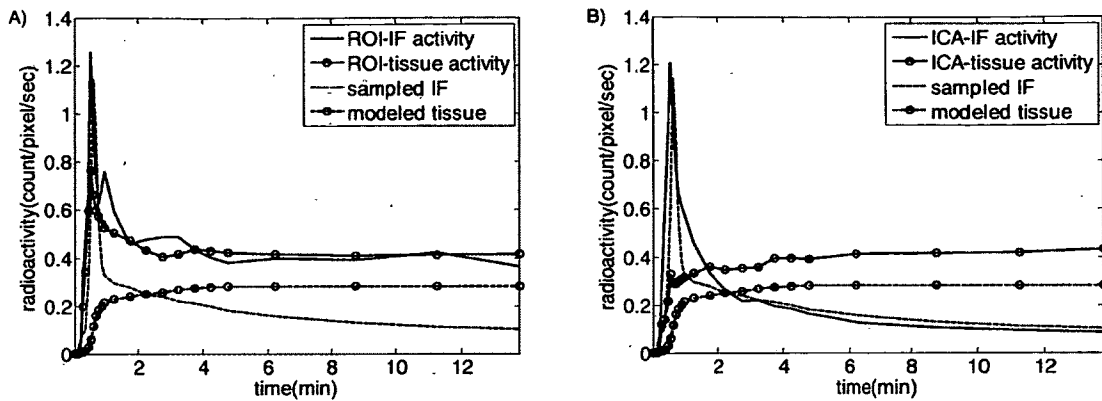


Figure 7- Time-activity curves extracted from ^{13}N -ammonia measures. (A) curves obtained from ROI drawn over the blood pool (solid line) and the myocardium (open circle) versus the sampled IF (dashed line) and the modeled tissue activity (open circle and dashed line). (B) shows the more accurately separated IF and tissue TAC extracted by ICA algorithm.

Figure (7) displays a comparison between the curves obtained from the ROIs curves manually drawn over the original image and ICA derived curves for the ^{13}N -ammonia measures. Figure 7 (A) displays the effect of cross-contamination where tissue time-activity curve have an early peak due to myocardium vessels. The blood activity is very high during the last 10 minutes.

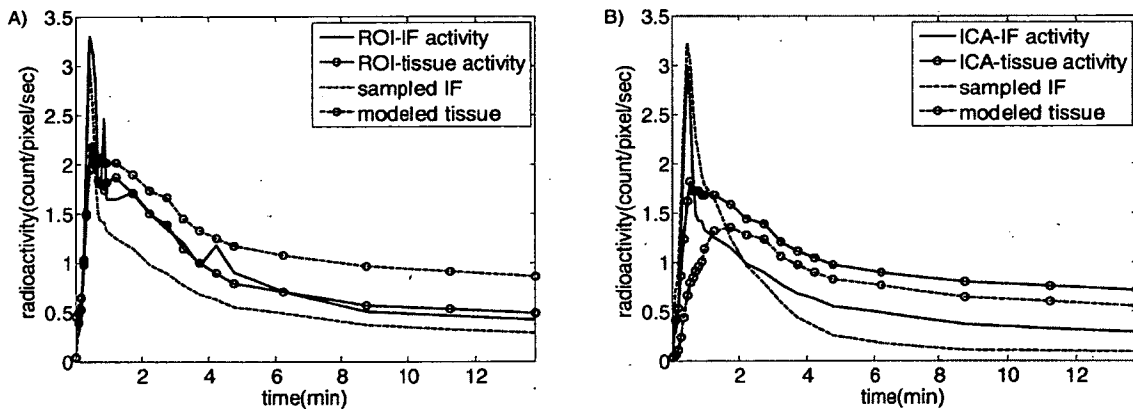


Figure 8- Time-activity curves extracted from ^{11}C -acetate measures. (A) curves obtained from ROI manually drawn over the blood pool (solid line) and the myocardium (open circle) versus the sampled IF (dashed line) and the modeled tissue activity (open circle and dashed line). (B) shows a clean separation of IF and tissue time-activity curve extracted by the ICA algorithm which were practically overriding in (A).

Figure 8 displays a comparison between the ROIs curves obtained from the original image and the ICA IF derived from the ^{11}C -acetate measures. Figure 8 (A) illustrates very well the problem of contamination between tissue and blood activities, compared with the sampled IF. A clear separation of those activities with ICA is demonstrated in Figure 8 (B). ICA-IF shape is close to the sampled IF.

IV-2 Extended method for a ^{82}Rb human measurement

We have extended our method for human ^{82}Rb cardiac measures. A typical result of the ICA separation of ^{82}Rb cardiac measurements is shown in Figure 9.

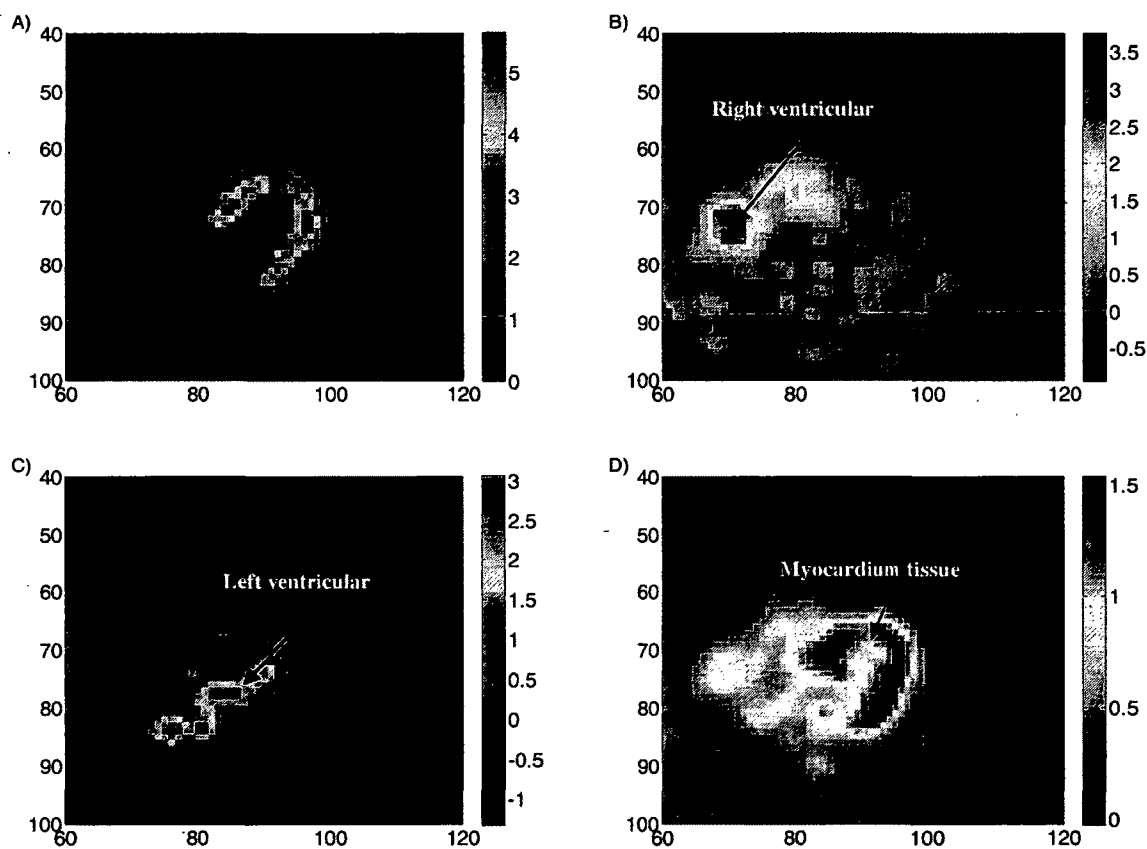


Figure 9- The three component images obtained from a dynamic ^{82}Rb human PET from ICA-GGD model. (A) the original image, (B) the left ventricular component image, (C) the right ventricular component image, and (D) the tissue component image

Figure 9 (A) illustrates the original image; Figure 9 (B) shows the left ventricle (LV) component image produced by our algorithm. Figure 9 (C) illustrates the right ventricle (RV)

component image, and Figure 9 (D) illustrates the tissue component image. The ICA has the advantage that we apply just a global ROI over the heart organ.

Figure (10) plots curves corresponding to the LV, RV and myocardium tissue activities. Figure 10 (A) illustrates curves extracted from ROIs manually drawn over the initial image (Figure 9 (A)). Figure 10 (B) illustrates curves extracted by ICA free from spillover effect.

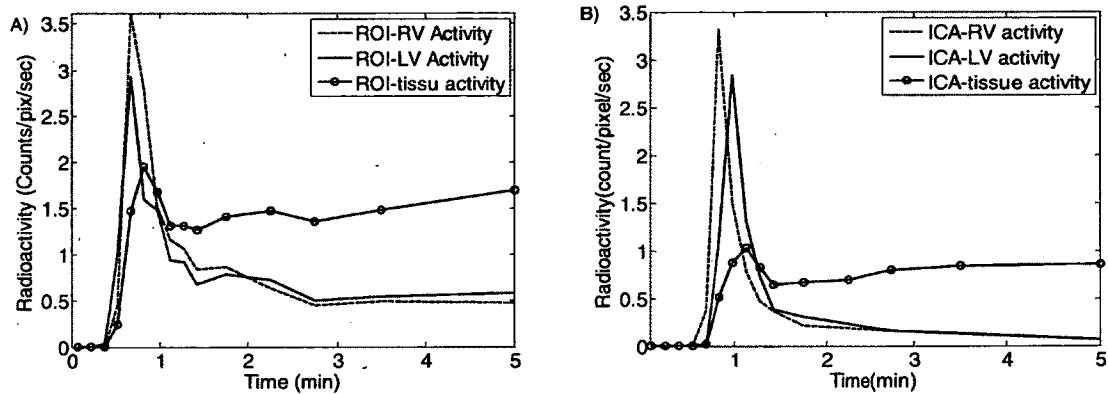


Figure 10- the three time-activity curves extracted from human ^{82}Rb cardiac images. (A) curves correspond to the right ventricle (dotted line), left ventricular (solid line) and tissue activities (open circle) extracted from ROIs without any correction. (B) curves correspond to the left ventricle, right ventricle and tissue activities extracted by ICA

V- RESULTS INTERPRETATION

Once a radiotracer is injected as a bolus into blood, the PET images reflect a mixture of its activity between blood and the target tissue. Depending on which radiotracer is used, the uptake process might include important information on transport, trapping or binding mechanisms. These biochemical transformations can be represented by a compartmental model that usually requires an IF. Indeed, a consistent IF extraction method translates into more reproducible experimental and clinical results such as metabolic rate of glucose, coronary flow reserve or other relevant physiologic processes. The classic method of manual or automated ROIs drawing remains the mostly used in the PET data analysis because it provides direct quantitative values. However, motion and the spillover effect limit their reliability. Figures 6 (A), 7 (A) and 8 (A) illustrate clearly the effect of cross-contamination on the two TACs in comparison with the sampled IF. Cross contamination is due to the

limitations of small animal PET scanners. The LabPET4 scanner used in experiments is able to perform a clear separation of a 1.0 mm spot on a reconstructed phantom by a MLEM algorithm with an energy window of 250-650 keV. However, due to the small size of the rat's heart, even with such characteristics, it is difficult to carry out a clear separation of the spatial component distributions in a given image of the dynamic sequence. The TACs extracted by our approach and illustrated in figures 6(B), 7(B) and 8(B) are close to the gold standard given by the sampled IF.

The Statistical tools used in our study give a solution for the extraction of an accurate IF. The ICA has already been used in PET imaging, mostly in human brain. However, methods such as the EPICA algorithm [21], which is derived from the FastICA, is not able to identify the independent components, and thus requires the intervention of an expert observer. In this work, we incorporate the GGD distribution model for the data into the ICA approach to estimate and identify automatically and non-invasively the LV and RV (if possible) IFs. The shape parameter of the independent components extracted by the algorithm is used as an indicator of the identity of the sources. In figure (5), the shape parameter values are respectively 3.15 and 1.23. These values are used to identify as the tissue component the first spatial distribution, and as the blood component the second spatial distribution.

In addition, our approach requires just a large drawing of ROIs around the organ to obtain IF and tissue TAC. This feature is a major advantage because it obviates the need of manual intervention in the ROIs identification and thus makes the approach more reproducible in a clinical setting. As illustrated in Figure 9, the GGD distribution for ICA can provide independent component images of the LV, RV, and the myocardium tissue in the case of human ^{82}Rb cardiac measures, which were not clearly visible in the initial images. It shows that the demixing matrix is a good tool to extract spatial independent components and to separate activities. Finally, it is important to note that our results were affected by the negativity problem as illustrated in figures 9(B) and 9(C). However, the negative values were outside the targeted principal component regions.

VI- CONCLUSION

The aim of this research was to solve the spatial separation problem of a mixture of radioactivity signals delivered by two adjoining independent sites (blood and tissue). Our results show that ICA-IF can generate a very good approximation of the IF, providing curves whose shape are more accurate than the ones extracted from ROIs and closer to what is expected from kinetic models. The method was successfully applied to the most frequently used cardiac PET tracers in current clinical practice. Our method does not require any a priori knowledge of kinetics and could be used in other dynamic imaging applications, such as imaging with ^{15}O -water.

Acknowledgment

The authors wish to thank Dr. Sylvain Prevost from the Nuclear Medicine and Radiobiology Department at Université de Sherbrooke (Québec, Canada) for providing the Rubidium 82 images used in the experiments.

References

- [1] H. Iida, I. Kanno, S. Miura, M. Murakami, K. Takahashi, K. Uemura, "Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using $\text{H}_2(15)\text{O}$ autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function," *J. Cerebral. Blood. Flow. Metabolism*, vol. 6, pp.536–545, 1986.
- [2] J. van den Hoff, W. Burchert, W. Muller-Schauenburg, G. J. Meyer, H. Hundeshagen, "Accurate local blood flow measurements with dynamic PET: Fast determination of input function delay and dispersion by multilinear minimization," *J. Nucl. Med*, vol. 34, pp. 1770–1777, 1993.
- [3] R. H. Huesman, "Equivalent methods to analyze dynamic experiments in which the input function is noisy," *Phys. Med. Biol*, vol. 42, pp. 147–153, 1997.
- [4] K. W. Chen, C. Huang, D. Yu, "The effects of measurement errors in the plasma radioactivity curve on parameter estimation in positron emission tomography," *Phys. Med. Biol*, vol.36 pp. 1183–1200 1991.

- [5] J Dhawan, Jarden, S. Strother, A. Rottenberg, "Effect of blood curve smearing on the accuracy of parameter estimates obtained for $^{82}\text{Rb}/\text{PET}$ studies of blood-brain barrier permeability," *Phys. Med. Biol.*, vol.33, pp. 61–74, 1988.
- [6] J Kearfott, "Performance of a well counter and a dose calibrator for quantitative positron emission tomography," *Health. Phys.*, vol. 57, pp. 623–629, 1989.
- [7] D. Lapointe, J. Cadorette, S. Rodrigue, D. Rouleau, R. Lecomte, "A microvolumetric blood counter/sampler for metabolic PET studies in small animals," *IEEE Trans Nucl Sci* vol. 45, pp.2195–2199, 1998.
- [8] R Boellaard, A van Lingen, S C van Balen, B G Hoving, A Lammertsma, "Characteristics of a new fully programmable blood sampling device for monitoring blood radioactivity during PET," *Eur. J. Nucl. Med.*, vol.28, pp. 81–89, 2001.
- [9] G J Cook, M A Lodge, P Marsden, A Dynes, I Fogelman, "Non-invasive assessment of skeletal kinetics using fluorine-18 fluoride positron emission tomography: Evaluation of image and population-derived arterial input functions," *Eur. J. Nucl. Med.*, vol.26, pp. 1424–1429, 1999.
- [10] S Takikawa, V Dhawan, P Spetsieris, W Robeson, T Chaly, R Dahl, D Margouleff, D Eidelberg, "Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve," *Radiology*, vol. 131, pp. 136–188. 1993.
- [11] S Eberl, A R. Anayat, R Fulton, P Hooper, M J Fulham, "Evaluation of two population-based input functions for quantitative neurological FDG PET studies," *Eur J. Nucl Med*, vol.24, pp. 299–304, 1997.
- [12] J Kissel, R Port, J Zaers, M Bellemann, L Strauss, U Haberkorn, G Brix, "Noninvasive determination of the arterial input function of an anticancer drug from dynamic PET scans using the population approach," *Med Phys*, vol. 26, pp. 609–615, 1999.
- [13] K Wakita, Y Imahori, T Ido, R Fujii, H Horii, M Shimizu, *et al* "Simplification for measuring input function of FDG PET: Investigation of 1-point blood sampling method," *J Nucl Med*, vol. 41, pp.1484–1490, 2000.

- [14] Y Hua Fang, T Kao1, R S. Liu, L C Wu, "Estimating the input function non-invasively for FDG-PET quantification with multiple linear regression analysis: simulation and verification with in vivo data ," Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, vol. 31, pp.692–702, 2004.
- [15] S C Huang, M E Phelps, E J Hoffman, K Sideris, C J Selin, D E Kuhl. "Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man," Am. J. Physiol, vol. 23, pp. 69–82 1980.
- [16] K. Chen, D. Bandy, E. Reiman, *et al.* "Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, 18F-fluoro-2-deoxyglucose, the Patlak method, and an image-derived input function," J. Cereb. Blood. Flow. Metab, vol.18, pp.716–723, 1998.
- [17] T. Ohtake, N. Kosaka, T. Watanabe, et al, "Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs," J. Nucl. Med, vol, 32, pp. 1432–1438, 1991.
- [18] LA Green, SS Gambhir, A Srinivasan, et al, "Noninvasive methods for quantitating blood time-activity curves from mouse PET images obtained with fluorine-18-fluorodeoxyglucose," J. Nucl. Med, vol. 39, pp. 729–734, 1998.
- [19] S E Di Bella, and G. T. Gullberg, "Factor analysis with a priori knowledge - application in dynamic cardiac SPECT," Phys. Med. Biol, vol. 45, pp. 2619–2638, 2000.
- [20] H. M. Wu, C. K. Hoh, Y. Choi, H. R. Schelbert, R. A. Hawkins, M. E Phelps, S. C. Huang, "Factor Analysis for Extraction of Blood Time-Activity Curves in Dynamic FDG-PET Studies," J. Nucl. Med, vol.36, pp. 1714–1722, 1995.
- [21] M.Naganawa, Y.Kimmura, K Oda, K Ishiwata and A.Matani. "Extraction of a plasma time-activity curve from brain PET images based on independent component analysis," IEEE Trans. Biomed. Eng, vol. 52, pp. 201–210, 2005.
- [22] M. Naganawa, H. Tsukada, H. Ohba, K. Ishiwata, et al, "Omission of serial arterial blood sampling for quantitative analysis of monkey PET data using independent component analysis-based method," IEEE NSS-MIC record 2007.

- [23] Hyvärinen and E. Oja, "Independent Component Analysis: Algorithms and Application," *Neural Networks*, vol. 13, pp. 411–430, 2000.
- [24] N. Mitianoudis and M. Davies, "Permutation Alignment for Frequency Domain ICA Using Subspace Beamforming Methods," *Lecture Notes in Computer Science*, vol.31, pp.669–676, 2004.
- [25] M Bergon, J Cadorette, J-F Boudoin, M D. Lepage, G Robert, V Silvanov, M-A Téault, N Viscogliosi, J P. Noremberg, R Fantaine, and R Lecomte, Performance Evaluation of the LabPET APD-Based Digital PET Scanner *IEEE Transactions on Nuclear Sciences*, vol.56, pp. 10-17, 2009.
- [26] F Hermansen and A. A. Lammertsma, "Linear dimension reduction of sequences of medical images: I. Optimal inner products", *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, pp. 1909-20, 1995.
- [27] H M. Wu, C K Hoh, Y Choi, H R Schelbert, R A Hawkins, M. E. Phelps, and S.-C. Huang, "Factor analysis for extraction of blood time-activity curves in dynamic FDG-PET studies", *J. Nucl. Med.*, vol. 36, pp. 1714-22, 1995.
- [28] S-I Amiri, "Natural gradient works efficiently in learning," *Neural computation*, vol. 10, pp. 251–276, 1998.
- [29] N Bouguila, D Ziou, and J Vaillancourt, " Unsupervised Learning of a Finite Mixture Model Based on the Dirichlet Distribution and Its Application,"*IEEE Trans on image processing*, vol.13, pp. 1533–1543, 2004.

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous avons présenté nos contributions pour améliorer la qualité des courbes activité-temps (CATs) extraites à partir des séquences d'images TEP. La CAT qui correspond à l'activité sanguine est considérée comme étant la CE pour les modèles pharmacocinétiques. Le premier avantage de l'extraction de la CE à partir des images est de permettre une étude totalement non-invasive ou avec un minimum d'échantillonnage du sang. Le deuxième avantage est le contrôle de l'échantillonnage temporel qui est très difficile à réaliser avec la méthode du prélèvement où on est limité par la faisabilité temporelle (une prise de sang chaque cinq secondes au début de l'acquisition des données). Néanmoins, les courbes extraites sans correction contiennent une grande incertitude qui perturbe la quantification des paramètres dynamiques de l'organe cœur. En effet, dû à la nature anatomique de l'organe et à la taille des détecteurs du scanner, les CATs subissent des contaminations croisées. Par exemple, la CAT du sang est contaminée par l'activité des tissus à cause de l'étalement de l'activité des sites du pourtour des chambres ventriculaires. D'autre part, la CAT du tissu est contaminée par l'activité du sang à cause de la vascularisation du tissu du myocarde. L'effet de cette contamination sur la CAT du tissu apparaît sous forme d'un pic inattendu au début de la mesure. À cause de ce pic, le modèle pharmacocinétique à quatre paramètres pour le FDG a été modifié pour inclure un cinquième paramètre afin d'estimer la fraction du sang dans le tissu.

Nos contributions dans cette thèse visent à corriger les CATs pour la contamination croisée et ainsi avoir des courbes fiables pour l'étude pharmacocinétique. Les méthodes que nous avons développées sont présentées essentiellement dans les trois derniers chapitres de la thèse.

Dans le Chapitre 5, le travail consistait en l'application d'un concept de l'estimation de la fraction de la contamination croisée à l'intérieur d'une RI tracée sur la séquence dynamique

d'images délimitant le ventricule gauche ou le myocarde. Notre contribution a permis de corriger la courbe pour les effets de la contamination spatiale. En conséquence, elle présente une alternative prometteuse pour la réduction de la contamination de la CE.

Dans le Chapitre 6, nous nous sommes concentrés sur la réduction de l'effet du mouvement du cœur et des poumons sur la qualité de la CE. À travers une acquisition synchronisée des données par rapport à l'ECG, nous avons effectué un suivi automatique des RIs sur les différents cadres synchronisés au moyen de contours déformables. Notre contribution a permis de pallier aux effets du mouvement sur la dégradation de la CE.

Une comparaison entre les valeurs du taux du métabolisme du glucose («*MMRGlu*») sur 6 mesures synchronisées et non synchronisées est illustrée dans le Tableau 4

Tableau 4 Comparaison entre les taux de glucose calculés à partir des CE échantillonnées, extraites de mesures dynamiques et extraites de mesures synchronisées

	<i>MMRGlu</i> calculés par CE échantillonnées	<i>MMRGlu</i> calculés par CE de mesures synchronisées	<i>MMRGlu</i> calculés par CE de mesures dynamiques
Mesure 1	36.36	35.28	34.84
Mesure 2	31.04	32.17	33.68
Mesure 3	23.35	22.03	23.56
Mesure 4	33.34	34.79	36.25
Mesure 5	17.51	18.11	18.56
Mesure 6	23.61	22.18	21.92

L'erreur moyenne entre les valeurs de *MMRGlu* calculées par la méthode de référence et à partir des images synchronisées est de 1,45 % alors que cette erreur est de 3,6% par rapport aux mesures dynamiques. La segmentation automatique des RIs suivie d'une correction des activités par les statistiques de Bayes permet de minimiser l'effet du mouvement dû à la contraction cardiaque. Notons que nous pouvons constater qu'une comparaison directe entre le taux calculé pour la mesure 3 favorise les mesures dynamiques. Ceci est dû aux faibles statistiques (intensités enregistrées) sur les images synchronisées et au calcul de la moyenne

sur les 16 fenêtres de synchronisation. Le diagramme moustache montre d'une façon explicite que la synchronisation des mesures suivie des corrections améliore le résultat.

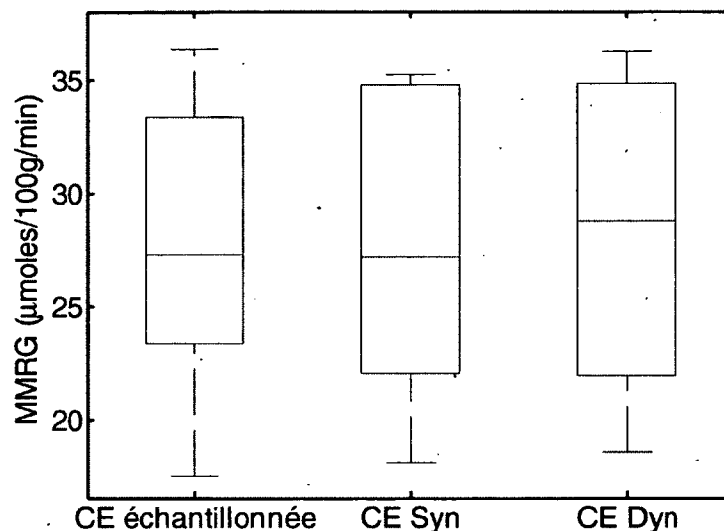


Figure 29 - Diagramme moustache illustre le MMRGlu calculé par la CE échantillonnées, MMRGlu calculé par CE des mesures synchronisées, et MMRGlu calculé par CE des mesures dynamiques pour 6 rats Fischer.

Dans le Chapitre 7, nous avons généralisé la méthode de calcul de la concentration du traceur dans le sang par le développement d'un algorithme d'ACI. La méthode a été appliquée sur différents traceurs tels que le ^{18}F -FDG, ^{13}N -ammoniaque, ^{13}C -acétate et ^{82}Rb . Cette méthode permet, par rapport aux autres algorithmes de l'ACI, l'identification des sources sur l'image. Les connaissances à priori sur les caractéristiques biologiques du sang et du tissu nous ont permis de les modéliser par des distributions de probabilité et ainsi de séparer rigoureusement les sources à partir des mixtures spatiales. Par comparaison avec l'algorithme le plus utilisé de l'ACI (FastICA), notre méthode montre plus de précision telle qu'illustré dans la Figure 30, où les deux algorithmes ont été appliqués sur les mêmes données. L'algorithme FastICA a montré sa fiabilité dans plusieurs applications mais devant la faible taille des données TEP et l'utilisation du kurtosis comme mesure d'éloignement de la Gaussianité, cet algorithme a échoué dans l'estimation d'une CE fiable. Ceci est probablement dû à la rotation des données spatiales par la matrice de séparation W qui n'est contrôlée que par la mesure du kurtosis. Cependant, la ACI-DGG combine l'hypothèse de la modélisation des sources par des

distributions de probabilité à la normalité de la mixture pour extraire une CE fiable comparativement à l'échantillonnage.

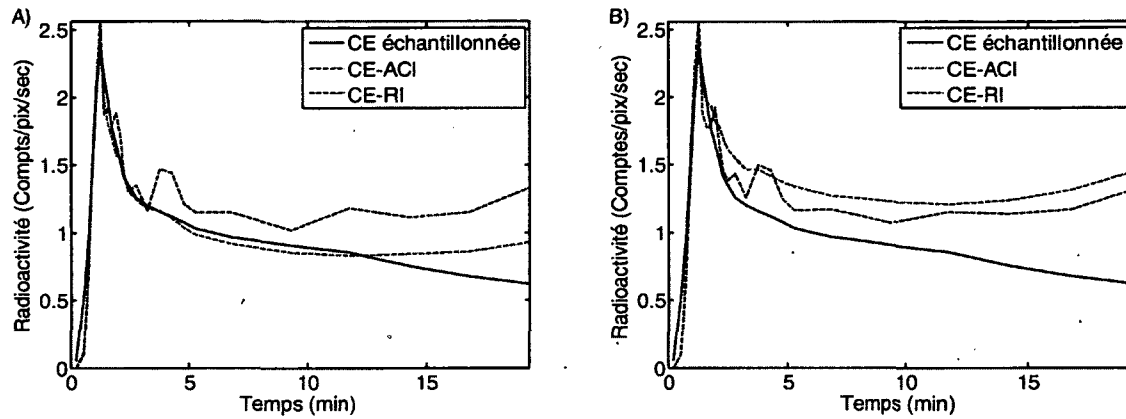


Figure 30 - Résultat de l'application de l'algorithme FastICA et l'algorithme ACI-DGG sur le même sujet. (A) l'algorithme ACI-DGG permet d'extraire une CE très proche de l'allure de la CE échantillonnée. (B) la CE obtenue par application de FastICA. La courbe possède un écart important par rapport à la courbe de référence. Les mesures du taux de métabolisme du glucose en utilisant les CE obtenues par ACI-DGG sont ensuite comparées à la méthode de référence et aux CE synchronisées. Le résultat de comparaison illustré à la Figure 31, montre que les valeurs obtenues par la deuxième méthode sont plus proches des valeurs de références. L'erreur moyenne entre les valeurs de *MMRGlu* calculé par la méthode de référence et l'ACI-DGG est de 4,34%

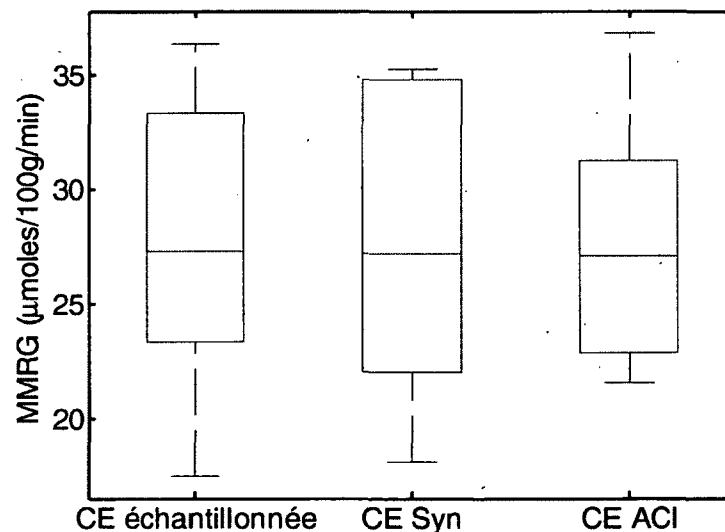


Figure 31 - Diagramme moustache illustre le *MMRGlu* calculé par la CE échantillonnées, *MMRGlu* calculé par CE des mesures synchronisées, et *MMRGlu* calculé par ICA-DGG CE pour 6 rats Fischer.

Les résultats obtenus sont particulièrement intéressants pour l'étude cardiaque. Les deux premières méthodes permettent de générer des séquences d'images relatives au sang et au tissu. Le premier avantage de cette séparation est la quantification paramétrique individuelle ou sectorielle permettant ainsi une meilleure localisation des zones d'anomalie. Le deuxième avantage est d'exploiter l'image du sang pour les mesures synchronisées dans le calcul de la fraction d'éjection ventriculaire qui présente une mesure globale sur le fonctionnement de la pompe cardiaque. La troisième méthode a permis d'enrichir les hypothèses que nous avons présentées dans la Section 4.3.1. En effet, notre supposition sur la modélisation des sources par une fonction de densité de probabilité a permis, d'une part, un meilleur contrôle sur la matrice de séparation et, d'autre part, de résoudre l'ambiguïté de permutation dans l'ACI.

Néanmoins, les deux premières applications dépendent de l'organe étudié. La méthode de la segmentation et l'application du Théorème de Bayes sont employées sur la région du myocarde et de la chambre ventriculaire gauche ce qui limite son application sur d'autres organes où le volume du sang est faible tel que le cerveau. Ce problème ne se pose pas pour l'ACI.

Ce travail peut être étendu pour explorer des investigations en médecine nucléaire telle que la quantification du processus métabolique des cellules tumorales. L'imagerie TEP avec le FDG permet d'étudier les effets de la thérapie photodynamique (TPD) du cancer *in vivo*, soit dans l'évaluation de l'efficacité ou la détermination du mécanisme d'action d'un photosensibilisateur tel que l'aluminium phtalocyanine tétrasulfoné (AlPcS₄), ou le zinc phtalocyanine disulfonée (ZnPcS₂). L'injection du traceur dans ce cas d'étude est continue dans le temps afin de mieux comprendre les processus biologiques transitoires impliqués dans la destruction des cellules tumorales, c'est-à-dire les processus survenant durant et immédiatement après l'illumination. L'étude du métabolisme du glucose se fait à travers la modélisation pharmacocinétique ce qui demande une CE pour le modèle. L'examen consiste à l'implantation de deux tumeurs adénocarcinome [122]. Une de deux tumeurs servira comme témoin pour évaluer le processus métabolique des cellules tumorales de la deuxième tumeur. La difficulté réside dans la faisabilité du prélèvement sanguin et la complexité de l'extraction

de la courbe à partir des données de l'image. Nous pensons que la méthode de l'ACI sera capable d'extraire l'activité du traceur dans le sang et son activité dans le tissu et ainsi permettre l'étude de l'effet de la thérapie photodynamique du cancer à travers la modélisation pharmacocinétique.

Bibliographie

- [1] Brook RA and Di Chiro G, "Principes of computer assisted tomography in radiographic and radioisotope imaging," *Phys. Med. Biol*, vol. 21, pp 689–732, 1976.
- [2] Dubois F, "Reconstruction des images tomographiques par rétroprojection filtrée," *Rev Acomen*, vol. 4, pp.92–99,1998 ;
- [3] Jatteau M and Berche C, "Review of image reconstruction techniques in medical transaxial computed tomography," *Ann. Radiol*, vol. 26, pp. 213–22, 1983.
- [4] Smith RJ, Karp JS, Muehllehner G, Benard F, Alavi A, and Gualtieri E, "A comparison of segmentation and emission subtraction for singles transmission in PET," *IEEE Trans. Nucl. Sci*, vol.45, pp. 1212–1218, 1998.
- [5] Smith RJ, Karp JS, Muehllehner G, Gualtieri E, and Benard F, "Singles transmissions scans performed post-injection for quantitative whole body PET imaging," *IEEE Trans Nucl. Sci*, vol. 44, pp. 1329–1335, 1997.
- [6] Adam LE, Karp JS, Daube-Witherspoon ME, and Smith J, "Performance of a whole-body PET scanner using curve-plate NaI (Tl) detectors," *J. Nucl. Med*, vol. 42, pp. 1821–1830, 2001.
- [7] Xu M, Luk WK, Cutler PD, and Digby WM "Local threshold for segmented attenuation correction of PET imaging of the thorax," *IEEE Trans. Nucl. Sci*, vol. 41, pp. 1532–1537, 1994.
- [8] Bentourkia M, Msaki P, and Lecomte "Assessment of scatter components in high-resolution PET: correction by nonstationary convolution subtraction," *J. Nucl. Med*, vol. 36, pp.121–130, 1995.
- [9] Ollinger JM, "Model-based scatter correction for fully 3D PET," *Phys. Med. Biol*, vol. 41, pp. 153–176, 1996.

- [10] Hoffman EJ, Huang SC, Plummer D, and Phelps ME, "Quantitation in positron emission tomography: 6. Effect of nonuniform resolution," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 6, pp. 987-999, 1982.
- [11] Hans W, Muller Gartner, Jonathan M. Links, Jerry L. Prince, R Nick Bryan, Elliot McVeigh, Jeffery P Leal, Christos Davatzikos, and J James Forst, "Measurement of Radiotracer Concentration in Brain Gray Matter Using Emission Tomography: MRI-Based Correction for Partial Volume Effects," *J. of cerebral. Blood. Flow. and Metabolism*, vol. 12, pp. 571-583, 1992.
- [12] Bentourkia M, Bol, A Ivanoiù, C Michel, Coppens A, Sibomana M, Cosnard G, and Volder DE, "Standardized blood sampling scheme in quantitative FDG-PET studies," *IEEE Trans Med. Imag.*, vol.18, pp. 379-84, 1999.
- [13] Ronald B, Van-Linger A, Balen SV, Hoving G, and Lammertsma AA, "Characteristics of a new fully programmable blood sampling device for monitoring blood radioactivity during PET," *Euro. J. Nucl. Med.*, vol. 28 pp. 81-89, 2001.
- [14] Eriksson L, and Kanno I, "Blood sampling devices and measurements," *Med. Prog. Through. Tech.*, vol.17, pp. 249-57, 1991.
- [15] Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, and Uemura K, "Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H₂ (15) O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function," *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, vol. 6, pp.536-45, 1986.
- [16] Hoff JV, Burchert W, Schauenburg WM, Meyer GJ, and Hundeshagen H, "Accurate local blood flow measurements with dynamic PET: Fast determination of input function delay and dispersion by multilinear minimization," *J. Nucl. Med.*, vol. 34, pp.1770-77, 1993.
- [17] Cook GJ, Lodge M A, Marsden P, Dynes A, and Fogelman I, "Non-invasive assessment of skeletal kinetics using fluorine-18 fluoride positron emission tomography: Evaluation of image and population-derived arterial input functions," *Euro. J Nucl. Med.*, vol. 26, pp.1424-1429, 1999.

- [18] Takikawa S, Dhawan V, Spetsieris P, Robeson W, Chaly T, Dahl R, Margouleff D, and Eidelberg D, "Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve," *Radiology*, vol. 18, pp. 131–136, 1993.
- [19] Eberl S, Anayat AR, Fulton R, Hooper P, and Fulham MJ. "Evaluation of two population-based input functions for quantitative neurological FDG PET studies," *Euro. J. Nucl. Med*, vol.24, pp. 299–304, 1997.
- [20] Kissel J, Port R, Zaers J, Bellemann M, Strauss L, Haberkorn U, and Brix G, "Noninvasive determination of the arterial input function of an anticancer drug from dynamic PET scans using the population approach," *Med. Phy*, vol. 26, pp.609–615, 1999.
- [21] Wakita K, Imahori Y, Ido T, Fujii R, Horii H, Shimizu M, Nakajima S, Mineura K, Nakamura T, and Kanatsuna T, "Simplification for measuring input function of FDG PET: Investigation of 1-point blood sampling method," *J. Nucl. Med*, vol. 41, pp. 1484–1490, 2000.
- [22] Fang YH, Kao T, Liu RS, and Wu LC "Estimating the input function non-invasively for FDG-PET quantification with multiple linear regression analysis: simulation and verification with in vivo data," *Euro. J. Nucl. Med*, vol. 31, pp. 692–702, 2004.
- [23] Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, and Kuhl DE, "Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man," *Am. J. Phy*, vol. 23, pp.69–82, 1980.
- [24] Chen K, Bandy D, Reiman E, Huang SC, Lawson M, Feng D, Yun LS, and Palant A "Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, 18F-fluoro-2-deoxyglucose, the Patlak method, and an image-derived input function," *J. Cereb. Blood. Flow & Metab*, vol. 18, pp. 716–23, 1998.
- [25] Ohtake T, Kosaka N, Watanabe T, Yokoyama I, Moritan T, Masuo M, Iizuka M, Kozeni K, Momose T, Oku S, Nishikawa J, Sasaki Y, and Iio M "Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs," *J. Nucl. Med*, vol. 32, pp.1432–1438, 1991.

- [26] Green LA, Gambhir SS, Srinivasan A, Banerjee PK, Hoh CK, Cherry SR, Sharfstein S, Barrio JR, Herschman HR, and Phelps ME, "Noninvasive methods for quantitating blood time-activity curves from mouse PET images obtained with fluorine-18-fluorodeoxyglucose," *J. Nucl. Med*, vol. 39, pp.729–734, 1998.
- [27] Sitek A, Di-Bella EVR, and Gullberg GT, "Factor analysis with a priori knowledge - application in dynamic cardiac SPECT," *Phy. Med & Biol*, vol.45, pp. 2619–2638, 2000.
- [28] Wu HM, Hoh CK, Choi Y, Schelbert HR, Hawkins RA, Phelps ME, and Huang S C "Factor Analysis for Extraction of Blood Time-Activity Curves in Dynamic FDG-PET Studies," *J. Nucl. Med*, vol. 36, pp. 1714–1712, 1995.
- [29] Naganawa M, Kimmura Y, Oda K, Ishiwata K, and Matani A, "Extraction of a plasma time-activity curve from brain PET images based on independent component analysis," *IEEE Trans. Biomed. Eng*, vol. 52, pp. 201–210, 2005.
- [30] Naganawa M, Tsukada H, Ohba H, Ishiwata K, Seki C, Shidahara M, and Kimura Y "Omission of serial arterial blood sampling for quantitative analysis of monkey PET data using independent component analysis-based method," *IEEE Nucl. Science. Symp. Conf. Record*, 2007.
- [31] XFeng D, Wong KP, Wu CM, Siu WC, "A technique for extracting physiological parameters and the required input function simultaneously from PET image measurements: theory and simulation study," *IEEE Trans. Inf. Tech. Biomed*, vol. 4, pp. 243–254, 1997.
- [32] Ferl GZ, Zhang X, Wu HM, Kreissl MC, and Huang SC, "Estimation of the ^{18}F -FDG input function in mice by use of dynamic small-animal PET and minimal blood sample data," *J. Nucl. Med*, vol. 48 pp. 2037–2045, 2007.
- [33] Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, and Kuhl DE, "Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method," *Annals of neurology*, vol. 6, pp. 371–388, 1979.

- [34] Olivier D, Mazelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, and Gaillard J F, "Principe et technique de la tomographie par émission de positrons (TEP)," EMC-Radiologie, vol 35, pp. 1:35, 2004.
- [35] Marcelo F Di Carli and Martin J Lipton, "Cardiac PET and PET/CT imaging," Springer 2007.
- [36] Levin SC, Hoffman EJ, "Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution". Physics in Medicine and Biology, vol. 44, pp. 781–799, 1999.
- [37] Kinahan P E, Townsend D W.,Beyer T, and Sashin, D, "Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner," Med. Phys, vol. 25, pp. 2046-2054, 1998.
- [38] Xu EZ, Mullani NA, Gould KL, Anderson WL, "A segmented attenuation correction for PET," J. Nucl. Med, vol. 32, pp. 161-165,1991.
- [39] Tinsu P, Osama M, Sadek AN, Yusuf E, Dershan L, Hui H, Richard C, Radhe M, Zhongxing L, and. Macapinlac HA, "Attenuation Correction of PET Images with Respiration-Averaged CT Images in PET/CT," J. Nucl. Med, vol. 46, pp.1481–1487, 2005.
- [40] Thompson CJ "The problem of scatter correction in positron volume imaging". IEEE Transactions on Medical Imaging, vol.12, pp. 124–132, 1993.
- [41] Bendriem B, Trebossen R, Frouin V, et al, "A PET scatter correction using simultaneous acquisitions with low and high lower energy thresholds". IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, vol. 3, pp. 1779–1783, 1993.
- [42] Grootenk S, Spinks TJ, Jones T, et al, "Correction for scatter using a dual energy window technique with a tomograph operated without septa". IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record vol.3, pp.1569–1573, 1991.
- [43] Bastien Guérin "Nouvelle méthodes spatio-spectrale de correction de la diffusion en tomographie à émission de positrons", Thèse de université Paris VI- Pierre et Marie Curie, Mai 2010.

- [44] Soret M, Bacharach S.L., and Buvat I “Partial volume effect in PET tumor imaging,” J. Nucl. Med, vol. 48, pp. 932–945, 2007. Marine S, Stephen L.B, and Irène B, “Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging,” J. Nucl. Med, vol. 48, pp.932–945, 2007.
- [45] Teo B K, Seo Y, Bacharach S L, Carrasquillo J A, Libutti S K, Shukla H, Hasegawa B H, Hawkins R A and Franc B. L “Partial-volume correction in PET: Validation of an iterative postreconstruction method with phantom and patient data,” J. Nucl. Med, vol. 48, pp. 802–810, 2007.
- [46] Ambrosio D D, Fiacchi G, Cilibrizzi P, Lamberti C , Baldazzi G, Boschi S, Franchi R , M Marengo, Spinelli A E, “Partial Volume Correction of Small Animal PET Cardiac Dynamic Images Using Iterative Reconstruction: Effects on Glucose Metabolic Rate Measurement,” Computers in Cardiology, vol.35, pp.1093–1096, 2008.
- [47] Sammuraki M, Matsunari I, Chen WP, Yajima K, Yanase D, Fujikawa A, *et al*, “Partial volume effect-corrected FDG PET and grey matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease,” Eur J Nucl Med Mol Imaging, vol.34, pp.1658–1669,2007.
- [48] Guillette N, Sarrhini O, Lecomte R, Bentourkia M “Correction of partial volume effect in the projections in PET studies,” NSSMIC Record, pp. 3541–3543, 2010.
- [49] Christine D, Arno K, Arthur M , Neil G, Francesca Z, John M, Ramin V. P, “A New Method for Assessing PET-MRI Coregistration,” Proc. of SPIE pp.7259 7259, 2009.
- [50] Wang C X, Snyder W E, Bilbro G, P Santago ,“ Performance evaluation of filtered backprojection reconstruction and iterative reconstruction methods for PET images,” Comp in Biology and medicine, vol.28, pp. 13–2, 1998.
- [51] Kinahan P E, “Analytic 3D image reconstruction using all detected events,”IEEE Transactions on Nuclear Science vol.36, pp.964 –968, 2002.
- [52] Lu W and Mackie T R, “Tomographic motion detection and correction directly in sinogram space,” Phys. Med. Biol, vol.47, pp. 1267–1274, 2002.
- [53] Matthews J, Bailey D, Price P, and Cunningham V, “The direct calculation of parametric images from dynamic PET data using maximum-likelihood iterative reconstruction,” Phys. Med. Biol, vol.42, pp.1155–1163, 1997.

- [54] Möller R, "Asystolic implementation of the MLEM reconstruction algorithm for positron emission tomography images," *Parallel Computing*, vol.25, 905–920, 1999.
- [55] Schiepers C, Nuyts J, Wu H, C Verma R, "PET with ^{18}F -fluoride: effects of iterative versus filtered backprojection reconstruction on kinetic modeling," *IEEE transactions on Nuclear sciences*, vol. 44, pp. 1591 –1593,1997.
- [56] Reinders A S, Paans A J, De Jong B M, Den Boer J A, Willemsen A T M. , "Iterative versus Filtered Backprojection Reconstruction for Statistical Parametric Mapping of PET Activation Measurements: A Comparative Case Study," *NeuroImage*, vol.15, pp.175–181, 2002.
- [57] Dey J and King M A "Theoretical and Numerical Study of MLEM and OSEM Reconstruction Algorithms for Motion Correction in Emission Tomography ," *IEEE transactions on Nuclear sciences*, vol.56, pp.2739 – 2749, 2009.
- [58] Wiczorek H, "The image quality of FBP and MLEM reconstruction," *Phys. Med. Biol*, vol.55, pp.3161–3168, 2010
- [59] Kak A C and Slaney M, "Principles of computerized tomographic imaging," *IEEE Press*, 1988.
- [60] Selivanov V V, Lapointe D, Bentourkia M, and Lecompte R, "Crossvalidation stopping rule for ML-EM reconstruction of dynamic PET series: effect on image quality and quantitative accuracy," *IEEE Trans. Nucl. Sci*, vol. 48, pp. 883– 889, 2001.
- [61] Hudson H M and Larkin R S, "Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol.13, pp.601-609, 1994.
- [62] Cherry S R, Sorenson J A, Phelps M E, "Physics in nuclear medicine". Saunders, Philadelphia, pp. 325-359, 2003.
- [63] Thomas K L, "The Challenge of Detector Designs for PET," *AJR Am Roentgenol*, vol.195, pp.301-9, 2010.
- [64] Mélanie B, Jules C, Jean-François B, Martin D. L, Ghislain R, Vitali S, Marc-André T, Nicolas V, Jeffrey P. N, Réjean F, and Roger L, Performance Evaluation of the LabPET APD-Based Digital PET Scanner *IEEE Transactions on Nuclear Sciences*, vol.56, pp. 10-17, 2009.

- [65] Martin A L, Arman R, and Richard LW, "Simultaneous measurement of noise and spatial resolution in PET phantom images," *Phys. Med. Biol.* vol.55, pp.1069–1081, 2010.
- [66] Jyh-Cheng Ch, Ren-Shyan L, Kao-Yin T, Henry H S LU, Tai-Been C, and Kuo-Liang C, "Iterative image reconstruction with random correction for PET studies," *Proceedings of SPIE* vol. 3979, pp.1218-1229, (2000).
- [67] Riddell C, Carson RE, Carrasquillo JA, Libutti SK, Danforth DN, Whatley M, Bacharach SL, "Noise reduction in oncology FDG PET images by iterative reconstruction: a quantitative assessment," *J Nucl Med*, vol.42, pp.1316-1323, 2001.
- [68] Kinahan P E, Fessler J A, Alessio A M, and Lewellen T K, "Quantitative attenuation correction for PET/CT using iterative reconstruction of low-dose dual-energy CT," *NSSMIC*, 2004
- [69] David S W and Rajendra D B, "Complex Singular Value Decomposition Based Noise Reduction of Dynamic PET Images," *Current Medical Imaging Reviews*, vol.7, pp.113-117, 2011.
- [70] Waheeda S, and Osama M, "PET/CT Imaging Artifacts, *J Nucl Med Technol*," vol.33, pp.156–161, 2005.
- [71] Axel M M, Michael S, Nassir N, Markus S, and Stephan G N, "Artifacts from Misaligned CT in Cardiac Perfusion PET/CT Studies: Frequency, Effects, and Potential Solutions," *J Nucl Med*, vol.48, pp.188–193, 2007.
- [72] Mawlawi O, Erasmus J J, Pan T, Cody D, Campbell R, Lonn A, Kohlmyer S, H A. Macapinlac, D A. Podoloff, "Truncation Artifact on PET/CT: Impact on Measurements of Activity Concentration and Assessment of a Correction Algorithm," *Am J Roentgenol*, vol.186, pp.1458:1467, 2006.
- [73] Elie De Cyon, "Les Nerfs Du Coeur, Anatomie Et Physiologie," Paris, F.Alcan, 1905.
- [74] Gunning MG, Anagnostopoulos C Davies G, Foarbat SM, Ell PJ, and Underwood SR Gated technetium-99m-tetrofosmin SPECT and cine MRI to assess left ventricular contraction. *J Nucl Med*, vol.38, pp.438-442, 1997.

- [75] Porenta G, Kuhle W, Czernin J, Ratib O, Brunken RC, Phelps ME, Schelbert HR ,
“Semiquantitative assessment of myocardial blood flow and viability using polar map
displays of cardiac PET images,” *J Nucl Med*, vol.33, pp.1628-1636, 1992.
- [76] Maddahi J, Schelbert H, Brunken R, and Di Carli M, “Role of thallium-201 and PET
imaging in evaluation of myocardial viability and management of patients with
coronary artery disease and left ventricular dysfunction,” *J Nucl Med*, vol.35, pp.707-
715, 1994.
- [77] Claudia B, Thomas G, Reiner W, Peter Wielepp, Olivier L, Reiner K, and Wolfgang B,
“18F-FDG PET for Detecting Myocardial Viability: Validation of 3D Data
Acquisition,” vol.46, pp.19-24,2005.
- [78] Ido T,Wan C N, Casella V, Fowler J S, Wolf A P, and Reivich D E, “Labeled 2-deoxy-
D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-
mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose,” *Journal of Labelled Compounds and
Radiopharmaceuticals*, vol. 14, pp.175–183, 1978.
- [79] Beller GA and Bergman SR, “Myocardial perfusion imaging agents: SPECT and PET,”
J Nuc Cardio, vol.11, pp.71-86, 2004.
- [80] Fukuyama T, Nakamura M, Nakagaki O, Matsuguchi H, Mitsutake A, Kikuchi Y,
Kuroiwa, “A. Reduced reflow and diminished uptake of 86Rb after temporary coronary
occlusion,” *Am J Physiol*, vol.234, pp.724 -729, 1978.
- [81] RAN KLEIN, “Kinetic Model Based Factor Analysis of Cardiac 82Rb PET Images for
Improved Accuracy of Quantitative Myocardial Blood Flow Measurement,” Thèse,
School of Information Technology and Engineering Faculty of Graduate and
postdoctoral Studies University of Ottawa, Canada, 2010.
- [82] Shah A, Schelbert HR, Schwaiger M, Henze E, Hansen H, Selin C, and Huang SC,
“Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron-
emission tomography in intact dogs,” *J Am Coll Cardiol*, vol.5, pp.92 – 100, 1985.
- [83] Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME and Schelbert
HR, “13N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers.

- Quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography," *Circulation*, vol.80, pp.1328-1337, 1989.
- [84] Yamanaka H, Akutsu Y, Watanabe T, Okazaki O, Michihata T, Hasegawa M, Hara T, Katagiri T, and Harumi K , "Relation between cardiac index and regional myocardial blood flow in the non-infarcted wall using PET with ^{13}N in healed myocardial infarction," *Japanese Heart Journal*, vol.36, pp.283-292, 1995.
- [85] Etienne C, Francois B Mhamed B, Jacques R, Michel P, and Roger L, "Quantitative Myocardial Perfusion and Coronary Reserve in Rats with ^{13}N -Ammonia and Small Animal PET: Impact of Anesthesia and Pharmacologic Stress Agents," *J Nucl Med*, vol. 45, pp.1924-1930, 2004.
- [86] Maguire R P and Leenders K L, "PET pharmacokinetic course manual," Osaka, Japan, 2007.
- [87] Bentourkia M, Ivanoiu B A, Michel C, Coppens A, Sibomana M, Cosnard G, and Volder DE, "Standardized blood sampling scheme in quantitative FDG-PET studies," *IEEE Trans. Med. Imag*, vol.18, pp. 379-384, 1999.
- [88] Ronald B, Van-Linger A, Balen SV, Hoving G, and Lammertsma AA, "Characteristics of a new fully programmable blood sampling device for monitoring blood radioactivity during PET," *Euro. J. Nucl. Med*, vol. 28, pp. 81-89, 2001.
- [89] Eriksson L and Kanno I "Blood sampling devices and measurements," *Med. Prog. Through. Tech*, vol. 17, pp. 249-257, 1991.
- [90] Laurence C, Guillaume M B, Jules C, Mélanie A, M'hamed B, and Roger LA New Tool for Molecular Imaging: The Microvolumetric b Blood Counter *J Nucl Med*, vol.48, pp.1197-1206, 2007.
- [91] Cook G J, Lodge M A, Marsden P, Dynes A, and Fogelman I, "Non-invasive assessment of skeletal kinetics using fluorine-18 fluoride positron emission tomography: Evaluation of image and population-derived arterial input functions," *Euro. J. Nucl. Med*, vol. 26, pp. 1424-1429, 1999.
- [92] Takikawa S, Dhawan V, Spetsieris P, Robeson W, Chaly T, Dahl R, Margouleff D, and Eidelberg D, "Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an

- estimated input function derived from a population-based arterial blood curve,” *Radiology*, vol. 18, pp. 131–136, 1993.
- [93] Eberl S, Anayat A R, Fulton R, Hooper P, and Fulham M J, “Evaluation of two population-based input functions for quantitative neurological FDG PET studies,” *Euro. J. Nucl. Med*, vol. 24, pp. 299–304, 1997.
- [94] Gregory Z F, Xiaoli Z, Hsiao-Ming W, and Sung-Cheng H, “Estimation of the 18F-FDG input Function in Mice by use of Dynamic Small-Animal PET and Minimal Blood Sample Data,” *J. Nucl. Med*, vol. 48, pp. 2037–2045, 2007.
- [95] Bazin J P, Di Paola R, Gibaud B, Rouger P, and Tubina M “Factor analysis of dynamic scintigraphic data as a modelling method. An application to the detection of metastases,” *Information Processing in Medical Imaging*, vol. 12, pp.345–366, 1980.
- [96] Barber, “The use of principal components in the quantitative analysis of gamma camera dynamic studies,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 25, pp. 283–292, 1980.
- [97] Buyat I, Benali H and Di Paola R, “Statistical distribution of factors and factor images in factor analysis of medical image sequences,” *Phys. Med. Biol*, vol.43, pp. 1695–1703, 1998.
- [98] McKeown M J and Sejnowski T J, “Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions,” *Hum. Brain. Mapp*, vol. 6, pp. 368–372, 1998.
- [99] Lee J S, Lee D S, Ahn J Y, Cheon G, Kim S K, Yeo J S, Seo K, Park K K, Chung J K, and Lee M C, “Blind separation of cardiac components and extraction of input function from H(2)(15)O dynamic myocardial PET using independent component analysis,” *J. Nucl. Med*, vol. 42, pp. 938–943, 2001.
- [100] Hyvarinen A, “Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis,” *IEEE Trans. Neural. Networks*, vol. 10, pp. 626–634, 1999.
- [101] Hutchins G. D., Schwaiger M., Rosenspire K. C., Krivokapich J., Schelbert H. R., and Kuhl D. E.. “Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging,” *J. Am. Coll. Cardiol*, vol. 15, pp. 1032–1042, 1990.

- [102] S. C. Huang, B. A. Williams, J. Krivokapich, L. Araujo, M. E. Phelps, and H. Schelbert, "Rabbit myocardial Rb-82 kinetics and a compartmental model for blood flow estimation," *Am. J. Physiol.*, vol. 256, pp. 1156–1164, 1989.
- [103] R. Raylman, G. D. Hutchins, S. B. Beanlands, and M. Schwaigers, "Modeling of Carbon-11-Acetate Kinetics by Simultaneously Fitting Data from Multiple ROIs Coupled by Common Parameters," *J. Nucl. Med.*, vol. 35, pp. 1286–1291, 1994.
- [104] S. Chen, C. Ho, D. Feng, and Z. Chi, "Tracer Kinetic Modeling of ¹¹C-Acetate Applied in the Liver With Positron Emission Tomography," *IEEE Trans on Med Imag.*, vol. 23, pp. 1286–1291, 2004.
- [105] J. van den Hoff, W. Burchert, H.G. Wolpers, G.J. Meyer and H. Hundeshagen, "A Kinetic Model for Cardiac PET with [¹¹C]-Acetate," *J. Nucl. Med.*, vol. 37, pp. 521–529, 1996.
- [106] D Heckrman, "Bayesian networks for data mining," *Data Mining and Knowledge Discovery*, vol.1, pp.79–119, 1997.
- [107] W Du Mouchel, "Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System," *The American Statistician*, vol. 53, pp. 177–190, 1999.
- [108] N Friedman, M Linial, I Nachman, and D Pe'er, "Using Bayesian Networks to Analyze Expression Data," *Journal of Computational Biology*, vol.7, pp. 601–620, 2000.
- [109] PRESS James S, "Subjective and objective bayesian statistics : principles, models, and applications (2nd ed) , " WILEY 2002.
- [110] Box, G. E.P. and Tiao, G C Front, "Matter, in Bayesian Inference in Statistical Analysis," John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. 1992.
- [111] Hyvarinen A, Karhunen J, and Oja E, "Independent Component Analysis," John Wiley & Sons, 2001.
- [112] Hyvärinen A and Oja E, "Independent Component Analysis: Algorithms and Application," *Neural Networks*, vol. 13, pp. 411–430, 2000.

- [113] Calhoun V D, Adali T, Pearlson G D., and Pekar J J, "A Method for Making Group Inferences Using Independent Component Analysis of Functional MRI Data: Exploring the Visual System," *NeuroImage*, vol.13, p.88–96, 2001.
- [114] Stone J V, Porrill J, Porter N R, and Wilkinson I D, "Spatiotemporal Independent Component Analysis of Event- Related FMRI Data Using Skewed Probability Density Functions," *Neuroimage*, vol. 15, pp. 407–421, 2002.
- [115] Calhoun V. D., Adal T., Hansen L. K., Larsen J., and Peka J J, "ICA of functional MRI data : an overview," 4th International Symposium on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation (ICA2003), April 2003, Nara, Japan
- [116] Papoulis A, "Probability, Random Variables, and Stochastic Processes," McGraw-Hill 3rd edition, 1991.
- [117] S-I Amiri, "Natural gradient works efficiently in learning," *Neural computation*, vol. 10, pp. 251–276, 1998.
- [118] Kass M and Terzopoulos D, "Snakes active contour models," *Intern J of Comp Vision*; vol.1, pp.321–331,1988.
- [119] Mabrouk R, Bentabet L, Dubeau F, and Bentourkia M. "Input function extraction from small-animal gated PET images", 2010 Record Conference IEEE MIC (Knoxville). pp 2982–298.
- [120] Mabrouk R, Dubeau F , Bentourkia M, and Bentabet L, "Extraction of time activity curves from gated FDG-PET images for small animals' heart studies". *CMIG*, vol.36, pp.484–491, 2012.
- [121] Mabrouk R, Prevost S, Dubeau F, and Bentabet L, " Derived Blood Input Function from Dynamic Cardiac 18F-FDG PET Images in Rodents based on Generalized Gaussian Model-ICA", *ISBI*, pp.792–795, 2012
- [122] Bentourkia M, Boubacar P, Bérard V, van Lier J E, and Lecomte R, " Kinetic modeling of PET data and FDG continuous infusion in rat tumors simultaneously treated with PDT," *NSSC Record*, vol.5, pp.4035–4039, 2007.