

Simulations numériques en IRM de perfusion cérébrale : bruit log-ricien ou bruit gaussien ?

Mathilde GIACALONE¹, Carole FRINDEL¹, Marc ROBINI¹, Emmanuel GRENIER², David ROUSSEAU¹

¹Université de Lyon, CREATIS, CNRS UMR5220, INSERM U1044
Université Lyon 1, INSA-Lyon, 69621 Villeurbanne, France

²ENS Lyon/UCB Lyon/Inria Grenoble Rhône-Alpes, NUMED, UMPA-ENSL
Unité de Mathématiques Pures et Appliquées, 46 Allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France

¹prénom.nom@creatis.insa-lyon.fr, ²prénom.nom@ens-lyon.fr

Résumé – L'IRM de perfusion est un examen de référence en routine clinique pour le diagnostic de l'ischémie cérébrale. Pour tester et valider par simulation les algorithmes de post-traitement sur cette séquence, il est nécessaire de disposer de modèles de bruit réalistes. Nous discutons de la validité d'une approximation gaussienne de la distribution log-ricienne des données IRM via une approche statistique de bas niveau puis via l'extraction d'information de haut niveau dans la chaîne de traitement, telle que celle du flux sanguin cérébral.

Abstract – Perfusion MRI is a reference clinical routine examination for the diagnosis of cerebral ischemia. In order to test and validate post-treatment algorithm for MRI perfusion sequences by the means of simulation, we need to use realistic noise models. We discuss the validity of a gaussian approximation of the log-rician distribution of the MRI data, first via a low-level statistic approach, then via the extraction of high-level information with respect to the processing pipeline, such as the extraction of the cerebral blood flow.

1 Introduction

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de perfusion de type IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique (DSC) – que nous dénommerons simplement IRM de perfusion ici – est une modalité très utile dans le domaine médical pour recueillir des informations hémodynamiques sur les tissus [4, 6]. Elle renseigne sur l'état de la microcirculation et peut ainsi permettre de détecter les tissus anormalement perfusés. Dans le cas d'un accident vasculaire cérébral (AVC) par exemple, où des perturbations de la microcirculation du tissu cérébral peuvent causer l'apparition de lésions irréversibles, l'IRM de perfusion peut être utilisée pour guider la thérapie en identifiant le tissu cérébral à risque. Lors d'une IRM de perfusion, l'acquisition de séries temporelles d'images IRM est synchronisée avec l'injection intravasculaire d'un agent de contraste. Le signal avant, pendant et après le premier passage de l'agent de contraste est enregistré en chaque voxel. Le passage de l'agent de contraste crée une chute dans le signal IRM enregistré, avec un profil qui va dépendre de l'état de perfusion du tissu. Après post-traitement, des paramètres hémodynamiques, tels que le flux sanguin cérébral ou le temps de transit moyen, peuvent être extraits de ce signal. Pour ce faire, la résolution d'un problème inverse de déconvolution est réalisée afin de prendre en compte les différences inter-individus du volume et/ou de la dispersion du bolus d'agent de contraste au niveau de l'entrée artérielle. Pour tester, valider ou expérimenter de nouveaux algorithmes de déconvolution, il est important de pouvoir bénéficier d'une vérité terrain sur les paramètres hémodynamiques. Ceci est ac-

cessible via l'imagerie bimodale TEP/IRM qui est encore peu répandue. Une alternative consiste donc à mettre en oeuvre des simulations numériques. Cette tendance est d'ailleurs un courant actuel de développement en imagerie médicale et un des enjeux est d'apprécier le réalisme nécessaire à injecter dans les simulateurs pour assurer la robustesse des algorithmes testés lors du passage de la simulation vers les données réelles. Nous abordons dans cette communication un point non encore discuté dans les simulations : l'impact du réalisme du modèle de bruit utilisé sur l'estimation de cartes paramétriques hémodynamiques. Souvent, le bruit est considéré comme gaussien dans les modèles alors que le bruit natif est connu comme étant log-ricien. Nous commençons par étudier l'écart à la gaussianité du bruit log-ricien en fonction du rapport signal sur bruit, puis nous mettons en oeuvre un simulateur incluant deux modèles de bruit (log-ricien et gaussien) que nous testons avec un algorithme de déconvolution d'introduction récente [2].

2 Analyse statistique

2.1 Distribution log-ricienne du signal

Les images IRM sont acquises dans le domaine fréquentiel. Elles sont complexes et leurs parties réelles comme imaginaires sont corrompues par un bruit additif gaussien. Le bruit au niveau des parties réelles et imaginaires de l'image dans le domaine spatial peut ainsi être modélisé par un bruit additif gaussien de moyenne nulle et d'écart-type σ constant. Le module de l'image complexe dans le domaine spatial est ensuite

calculé et seul l'image module est considérée en IRM de perfusion. Le calcul du module n'étant pas une opération linéaire, le bruit dans les images de perfusion ne suit donc plus une distribution gaussienne. Comme montré dans [3], le signal IRM en un voxel v , $S_v(t)$, peut alors être modélisé comme la réalisation d'une variable aléatoire ricienne $S_v(t) \sim \text{Rice}(A_v(t), \sigma)$, où $A_v(t)$ est l'intensité du signal IRM en absence de bruit.

Afin d'extraire les informations hémodynamiques du tissu cérébral, la concentration en agent de contraste dans chaque voxel v , $D_v(t)$, est calculée à partir des signaux IRM. En supposant que la concentration en agent de contraste soit proportionnelle au taux de relaxation transverse et que l'intensité du signal pour une séquence pondérée en T2 ait une relaxation mono-exponentielle, la concentration en agent de contraste au temps t peut être exprimée en fonction du signal IRM correspondant par $D_v(t) = -\frac{1}{r_2 \text{TE}} \ln \left(\frac{S_v(t)}{S_v(0)} \right)$, où r_2 est le coefficient de relaxation transverse, TE le temps d'écho et $S_v(0)$ le niveau de référence du signal. La transformation logarithmique non-linéaire des signaux IRM change de nouveau la distribution du bruit, et en pratique, les courbes de concentrations tissulaires obtenues à partir de l'IRM de perfusion sont donc corrompues par un bruit log-ricien. Il serait intéressant d'avoir une expression analytique de la densité de probabilité d'une variable aléatoire log-ricienne. Cependant, la densité de probabilité ricienne est de la famille des densités de probabilité de la loi de Nakagami et, à notre connaissance, il n'existe aucune expression analytique exacte pour la transformation logarithmique des membres de cette famille.

2.2 Écart à la gaussianité du log-ricien

Afin de quantifier la déviation à la gaussianité du bruit dans les courbes de concentrations en agent de contraste en fonction du rapport signal sur bruit, nous proposons d'étudier les valeurs du coefficient de dissymétrie (moment d'ordre trois) et du kurtosis (moment d'ordre quatre) de la distribution de la concentration en agent de contraste. Le coefficient de dissymétrie et le kurtosis, qui correspondent respectivement à une mesure du degré d'asymétrie et de l'aplatissement de la densité de probabilité, sont tous deux égaux à zéro dans le cas d'une distribution gaussienne. Nous avons calculé par approche simulateur les valeurs des coefficients de dissymétrie et de kurtosis pour la distribution log-ricienne en fonction du rapport signal sur bruit en dB défini par $\text{RSB} = 20 \log_{10} (A_v(t)/\sigma)$. Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Maple 16 permettant d'obtenir une bonne précision numérique pour tout RSB grâce à de l'arithmétique émulée. Comme le montre la Fig. 1, le coefficient de dissymétrie et le kurtosis tendent vers zéro pour de grandes valeurs du RSB. À l'inverse, dans les régimes à faible RSB, le bruit est très éloigné de la gaussianité. Cette étude suggère que pour un RSB supérieur à 20 dB le bruit log-ricien peut être approximé par un bruit gaussien. Autrement dit, la transformation logarithmique $\ln S_v(t) \sim \ln (\text{Rice}(A_v(t), \sigma))$ est approximativement gaussienne pour $A_v(t) \geq 10\sigma$.

L'analyse de données d'IRM de perfusion, réalisée en routine clinique pour le monitorat d'un AVC aigu, donne une valeur

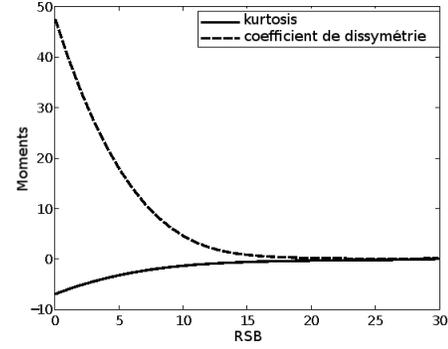


FIGURE 1 – Troisième et quatrième moments de la variable aléatoire $D_v(t)$, décrivant la concentration en agent de contraste, en fonction du rapport signal sur bruit.

moyenne pour le RSB de 22 dB avec $A_v(t)$ et σ estimés en utilisant la méthode d'estimation décrite dans [1]. Dans ce cas, où le régime du RSB est élevé, nous pouvons approximer la densité de probabilité de la variable aléatoire $D_v(t) = \ln S_v(t)$ - en considérant que $S_v(t)$ est approximativement gaussienne et en utilisant le développement limité d'ordre 1 de la fonction logarithme autour de $A_v(t)$ - par

$$D_v(t) = -\frac{1}{r_2 \text{TE}} \left(\ln \left(\frac{A_v(t)}{A_v(0)} \right) + \zeta_v(t) + \zeta_v(0) \right), \quad (1)$$

où $\zeta_v(t)$ une variable aléatoire gaussienne $\mathcal{N}(0, \sigma^2/A_v^2(t))$. Pour des données d'IRM de perfusion cérébrale typiques, l'étude de la distribution du bruit au niveau de la lésion ischémique—la région d'intérêt clinique—permet de conforter les résultats de la Fig. 1 qui prédisent que le bruit devrait être approximativement gaussien. En prenant un risque de première espèce de $\alpha = 0.5\%$, aucun des tests de Shapiro-Wilk réalisés pour chaque série temporelle ne rejette l'hypothèse de normalité.

3 Impact des modèles de bruit sur l'estimation de cartes hémodynamiques

Nous prolongeons l'étude statistique de l'impact du bruit gaussien/log-ricien en IRM de perfusion avec des mesures de plus haut niveau d'un point de vue de l'extraction d'information. Nous évaluons dans cette section l'impact des modèles de bruit lors de simulations numériques sur l'estimation d'un paramètre hémodynamique d'intérêt clinique estimé après déconvolution. Nous utilisons l'algorithme de déconvolution spatio-temporel proposé en [2] qui suppose un modèle de bruit gaussien pour définir son terme d'attache aux données.

3.1 Simulateur numérique

L'algorithme de déconvolution spatio-temporel que nous utilisons se base sur l'hypothèse que le tissu cérébral est homogène par morceaux ; il inclut un terme de régularisation spatial afin d'imposer une certaine cohérence spatiale au niveau du tissu. Il est donc de prime importance pour étudier le comportement d'un tel algorithme de simuler des modèles avec des formes de lésions réalistes. Le fantôme digital proposé par Kudo et al. [5]

pour l'étude de précision et de fiabilité des logiciels d'analyse d'IRM de perfusion est très riche mais ne prend malheureusement pas en compte cet aspect "forme". Nous reprenons leur méthode de simulation des courbes de concentrations en agent de contraste non bruitées puis modifions leur approche pour modéliser deux modèles de bruit différents (log-ricien/gaussien), une cohérence spatiale au niveau du tissu cérébral et une forme de lésion réaliste.

3.1.1 Image de concentration non-bruitée

L'image de concentration en agent de contraste non-bruitée simulée est une image 2D+temps homogène par morceaux de taille 128x128x57. Elle contient trois régions homogènes : une région correspondant aux tissus ischémiés (la lésion), une région correspondant aux tissus sains (le reste du cerveau), et un fond. Elle est simulée à partir des masques 2D réels (de taille 128x128) du cerveau et de la lésion d'un patient d'une base de données multi-centrique, en attribuant à chaque voxel un signal (de 57 échantillons) représentant $C_v(t)$, la concentration non-bruitée en agent de contraste au cours du temps typique du tissu considéré (une courbe pour les tissus sains, une autre pour les tissus ischémiés ; pour le fond, nous attribuons simplement à chaque voxel un signal nul).

La concentration tissulaire en agent de contraste $C_v(t)$ (mM) dans un volume élémentaire v , est modélisée comme étant proportionnelle à la convolution de la fonction d'entrée artérielle $C_a(t)$ (mM) et de la fonction résidu $R_v(t)$ (sans dimension), qui décrit la fraction d'agent de contraste toujours présente dans le système vasculaire au niveau du volume v et au temps t (s) :

$$C_v(t) = \kappa \cdot \text{CBF}_v \int_0^t C_a(\tau) R_v(t - \tau) d\tau, \quad (2)$$

où $\kappa = 1$ (g.mL⁻¹) est un paramètre positif dépendant de la valeur d'hématocrites dans les capillaires et artérioles ainsi que de la densité du tissu cérébral, et CBF_v (mL.g⁻¹.s⁻¹) désigne le flux sanguin cérébral au niveau du volume v , avec $\text{CBF}_v = 60$ mL/100g/min pour le tissu sain et $\text{CBF}_v = 20$ mL/100g/min pour le tissu ischémié (valeurs typiques de la substance grise). En pratique, nous estimons l'intégrale dans (2) avec la méthode des trapèzes. La fonction d'entrée artérielle $C_a(t)$ est modélisée par la fonction nulle pour $t \leq d$ et par $C_a(t) = a(t - d)^{b-1} c^b e^{-c(t-d)} / \Gamma(b)$ (une fonction de type loi Gamma) pour $t > d$, où $a = 4.1$ s.mM est le facteur d'échelle, $d = 3$ s le retard, $b = 4$ (sans dimension) le paramètre de forme et $c = 1/1.5$ s⁻¹ le paramètre d'intensité. Pour la fonction résidu, nous avons choisi d'utiliser une fonction de Heaviside, $R_v(t) = H(t - \text{MTT}_v)$, où MTT_v (s) est le temps de transit moyen dans le volume v , avec $\text{MTT}_v = 4$ s pour le tissu sain et $\text{MTT}_v = 9.9$ s pour le tissu ischémié (valeurs typiques de la substance grise). Cette forme de fonction résidu permet de modéliser la microvasculature par un réseau de capillaires branchés en parallèle, de même longueur et de temps de transit moyen identique.

3.1.2 Modélisation du bruit

À partir de l'image de concentration en agent de contraste non-bruitée simulée, des images corrompues par du bruit gaussien et log-ricien sont générées pour étudier le comportement de l'algorithme de déconvolution spatio-temporel face à ces deux distributions de bruit.

Bruit gaussien - Les courbes de concentrations sont corrompues par l'addition d'un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type σ_N . La valeur de σ_N est choisie de sorte à contrôler le rapport signal maximal sur bruit en dB défini par $\text{RSMB} = 20 \log_{10} (\max_{(t,v)}(C_v(t)) / \sigma_N)$.

Bruit log-ricien - Nous simulons directement la concentration en agent de contraste et il faut donc remonter la chaîne de traitement pour pouvoir simuler un bruit de type log-ricien. Soit $I(t)$ l'image complexe dans le domaine image au temps t en absence de bruit : $I(t) = A(t) \cos(\varphi(t)) + jA(t) \sin(\varphi(t))$ où $\varphi(t)$ correspond à l'image de phase et $A(t)$ à l'image module en absence de bruit, soit $A(t) = C(0)e^{-r_2 \cdot \text{TE} \cdot C(t)}$ avec $C(t)$ l'image de concentration en agent de contraste non-bruitée. Nous calculons l'image module bruitée de la façon suivante :

$$S(t) = \sqrt{A(t)^2 + (\varepsilon_r^2 + \varepsilon_i^2) + 2A(t) (\varepsilon_r \cos(\varphi(t)) + \varepsilon_i \sin(\varphi(t)))},$$

où $\varepsilon_r \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$, $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$, et $\varphi(t) = \frac{\pi}{4}$ radian pour tout t . À partir de $S(t)$ nous calculons ensuite l'image de concentration en agent de contraste bruitée $D(t)$ (en supposant $S(0) \simeq A(0)$). Le temps d'écho TE et le niveau de référence du signal $A(0)$ ont été fixés à 50 ms et 200 u.a. respectivement. Le coefficient de relaxation transverse r_2 a été choisi de sorte que la chute en signal lors du passage de l'agent de contraste atteigne les 40% dans le tissu sain. L'écart-type σ a été choisi de sorte qu'après ajout de bruit sur une image constante de valeur $\max_{(t,v)}(C_v(t))$, l'écart-type obtenu dans l'image de concentration en agent de contraste bruitée soit égal à σ_N .

3.2 Simulations

Nous simulons deux niveaux de bruit différents : $\text{RSMB} = 22.6$ dB ($\overline{\text{RSB}} \approx 32.3$ dB dans le cerveau), valeur in vivo type, et $\text{RSMB} = 2.5$ dB ($\overline{\text{RSB}} \approx 12.7$ dB dans le cerveau), valeur limite en dessous de laquelle il est très difficile de distinguer les différentes régions de l'image et où l'écart du bruit log-ricien à la gaussianité est important. Pour chaque modèle simulé, nous avons optimisé les hyper-paramètres de l'algorithme de déconvolution en minimisant l'erreur quadratique moyenne sur les cartes hémodynamiques du CBF. La carte de référence du CBF, ainsi que deux exemples de cartes obtenues après déconvolution de nos simulations bruitées, sont donnés à la Fig. 2.

Pour évaluer le comportement de l'algorithme de déconvolution spatio-temporel face aux différents modèles et niveaux de bruit, nous nous intéressons à différents descripteurs. Nous regardons, sur 50 réalisations de bruit, $\overline{\text{MSE}}_{\text{CBF}}$, la valeur moyenne de l'erreur quadratique moyenne obtenue sur les cartes du CBF au niveau du cerveau, et $\overline{\gamma}_r$, la valeur moyenne du ratio moyen au niveau de la région r entre le CBF obtenu et le CBF attendu, où r est soit le cerveau soit plus spécifiquement le tissu sain ou le tissu ischémié. Une valeur supérieure à 1 pour le des-

TABLE 1 – Résultats moyens obtenus après déconvolution sur 50 réalisations de bruit pour chacun des modèles et niveaux de bruit simulés.

	Gaussien 2.5 dB	Log-ricien 2.5 dB	Gaussien 22.6 dB	Log-ricien 22.6 dB
$\overline{\text{MSE}}_{\text{CBF}}$	33	32	0.86	0.74
$\overline{\gamma}_{\text{cerveau}}$	1.016	1.018	1.0124	1.0121
$\overline{\gamma}_{\text{ischémié}}$	2.02	1.84	1.129	1.099
$\overline{\gamma}_{\text{sain}}$	0.979	0.988	1.0082	1.0090
$(\overline{\Phi}_d/\Omega)$	0.9868	0.9853	0.8041	0.6572
$(\overline{\Phi}_s/\Omega)$	0.0108	0.0088	0.0300	0.0250

cripteur $\overline{\gamma}_r$ signifie qu'en moyenne le flux sanguin cérébral est sur-estimé dans la région r tandis qu'une valeur inférieure à 1 signifie qu'en moyenne le flux sanguin cérébral est sous-estimé dans la région r . Ces descripteurs permettent de quantifier la qualité des résultats obtenus en fonction du modèle et du niveau de bruit. Nous regardons également, en fonction du modèle et du niveau de bruit, l'importance prise par les différents termes de la fonction globale de coût utilisée par l'algorithme de déconvolution spatio-temporel, $\Omega = \Phi_d + \lambda_s \Psi_s + \lambda_t \Psi_t$, avec Φ_d le terme d'attache aux données, $\Phi_s = \lambda_s \Psi_s$ le terme de régularisation spatiale et $\Phi_t = \lambda_t \Psi_t$ le terme de régularisation temporelle. Pour cela, nous calculons la valeur moyenne sur nos 50 réalisations de bruit du descripteur Φ_i/Ω , avec $i \in \{d; s; t\}$, qui est proportionnel à l'importance prise par le terme Φ_i lors de la déconvolution. Plus Φ_i/Ω est proche de 1 et plus le terme Φ_i a un poids important lors de la déconvolution. Le tableau 1 résume les résultats obtenus sur nos simulations.

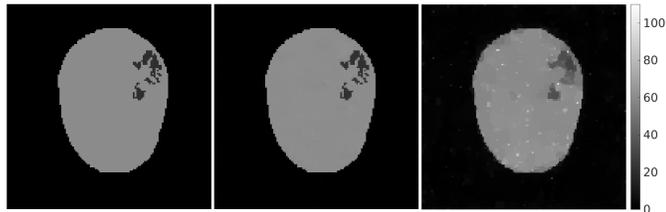


FIGURE 2 – Cartes du flux sanguin cérébral extraites à partir de la déconvolution d'une image bruitée avec un bruit log-ricien de 22.6 dB (au milieu) et de 2.5 dB (à droite). Carte de référence correspondante (à gauche) : en gris foncé la lésion ischémique, en gris clair le reste du cerveau, en noir le fond.

L'algorithme donne des cartes du CBF de qualité similaire que le bruit simulé soit gaussien ou log-ricien, et ce même à faible RSMB. Pour de faibles valeurs du RSMB, bien que l'algorithme de déconvolution spatio-temporel donne toujours un poids important au terme d'attache aux données qui suppose un modèle de bruit gaussien, les résultats restent similaires lorsque le bruit s'éloigne de la gaussianité. La qualité des cartes obtenues est meilleure dans le tissu sain que dans le tissu ischémié. Dans le tissu ischémié, qui correspond à une région petite et fragmentée par rapport au tissu sain dans le modèle de forme de lésion considéré ici, le CBF a tendance à

être sur-estimé. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans notre modèle de forme de lésion le tissu ischémié de CBF égal à 20 mL/100g/min est intégralement entouré de tissu sain de CBF bien plus élevé, égal à 60 mL/100g/min.

4 Conclusion

Le bruit log-ricien s'éloigne de la gaussianité lorsque le rapport signal sur bruit est faible. Pour un RSB inférieur à 20 dB, l'approximation gaussienne ne paraît plus justifiée. Cependant, après déconvolution avec un algorithme de type spatio-temporel, lorsque l'on s'intéresse à des paramètres d'intérêt clinique de haut niveau d'un point de vue de la chaîne de traitement de l'information—tel que le flux sanguin cérébral—l'écart à la gaussianité s'avère alors impacter peu sur la qualité des estimations. Ces résultats établissent quantitativement la validité d'un modèle de bruit gaussien pour la simulation en IRM de perfusion. Cette étude pourrait être étendue avec des simulations encore plus réalistes, qui pourraient notamment prendre en compte des entrées artérielles locales (dispersion et décalage temporel d'une entrée artérielle globale), la variabilité biologique des paramètres hémodynamiques, ainsi que d'autres sources de bruit au niveau de l'imageur, telles que des inhomogénéités de champs.

5 Remerciements

Ce travail a été réalisé grâce au soutien financier du LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063) de l'Université de Lyon, dans le cadre du programme "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Références

- [1] P. Coupé, J. V. Manjón, E. Gedamu, D. Arnold, M. Robles, and D. L. Collins. Robust Rician noise estimation for MR images. *Medical image analysis*, 14(4):483–493, 2010.
- [2] C. Frindel, M. C. Robini, and D. Rousseau. A 3-D spatio-temporal deconvolution approach for MR perfusion in the brain. *Medical Image Analysis*, 18(1):144–160, 2014.
- [3] H. Gudbjartsson and S. Patz. The Rician distribution of noisy MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(6):910–914, December 1995.
- [4] G.H. Jahng, K.L. Li, L. Østergaard, and F. Calamante. Perfusion magnetic resonance imaging : a comprehensive update on principles and techniques. *Korean Journal of Radiology*, 15(5):554–577, 2014.
- [5] K. Kudo, S. Christensen, M. Sasaki, L. Østergaard, H. Shirato, K. Ogasawara, M. Wintermark, and S. Warach. Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom. *Radiology*, 267(1):201–211, 2013.
- [6] L. Willats and F. Calamante. The 39 steps : evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR in Biomedicine*, 26(8):913–931, 2013.