

Identification de microbulles par la théorie de la décision pour l'imagerie par localisation ultrasonore

Alexandre CORAZZA¹ Pauline MULEKI-SEYA¹ Adrian BASARAB¹ Barbara NICOLAS¹

¹Univ Lyon, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UJM-Saint Etienne, CNRS, Inserm, CREATIS UMR 5220, U1294, F-69100, Villeurbanne, France.

Résumé – L'imagerie par localisation ultrasonore (ILU) permet de caractériser la microstructure vasculaire en détectant, localisant et suivant le déplacement de microbulles (MBs) qui circulent dans le réseau vasculaire. Afin de construire une cartographie de la microstructure vasculaire aussi complète que possible, des images ultrasonores doivent être acquises pendant plusieurs minutes. Afin de limiter le temps d'acquisition, il est alors important de maximiser le nombre de MBs détectées et suivies. Les méthodes de détection standards de ces MBs se basent sur un seuil d'intensité ou sur la forme de la fonction d'étalement du point (PSF). En pratique les intensités des MBs peuvent être inférieures à celle du bruit et leurs PSFs varient en fonction de l'espace et du temps, ce qui limite les performances de l'étape de détection en terme de nombre de MBs détectées, en particulier dans le cas d'un ratio signal à bruit (RSB) faible. Afin de pallier ce problème, une méthode de détection basée sur la théorie de la décision avec l'approche de Neyman-Pearson est proposée dans cet article. Ce détecteur est comparé à ceux de la littérature dans le contexte de l'ILU sur des données *in vivo*. Les résultats montrent que la méthode proposée permet de détecter plus de MBs de faible intensité et donc d'améliorer la reconstruction de vaisseaux.

Abstract – Ultrasound localization microscopy (ULM) allows the characterization of the vascular microstructure by detecting, localizing and tracking microbubbles (MBs) circulating in the vascular network. For this, ultrasound images must be acquired over several minutes. In order to limit the acquisition time, it is important to maximize the number of MBs detected and tracked. Standard detection methods are based on an intensity threshold or on the shape of the point spread function (PSF) of the MBs. However, in practice the intensity of some MBs can be lower than the noise and the PSFs vary with space and time, which limits the performance of the detection step in terms of the number of detected MBs, especially in the case of low signal to noise ratio (SNR). To overcome this challenge, a detection method based on decision theory and the Neyman-Pearson approach is proposed in this paper. This approach is compared to those used in the literature in the context of ULM on *in vivo* data. The results show that the proposed method allows to detect more low intensity MBs and thus to improve the vessel reconstruction.

1 Introduction

L'imagerie par localisation ultrasonore (ILU) est une méthode d'imagerie médicale relativement non-invasive pour caractériser la microstructure vasculaire avec une résolution meilleure que celle imposée par la limite de la diffraction [2]. Cette méthode permet de diagnostiquer des anomalies de vaisseaux sanguins de natures variées comme des tumeurs, des maladies cardiovasculaires, du diabète [3] ou encore des maladies cérébrales [6]. La chaîne de traitement de l'ILU est représentée sur la Fig. 1. La première étape consiste à injecter des agents de contraste sous forme de microbulles (MBs) dans le réseau vasculaire et à acquérir les signaux radiofréquences (RF) pendant plusieurs minutes avec une cadence d'imagerie généralement très haute de l'ordre de 1000 Hz. Des images ultrasonores sont ensuite reconstruites à partir de ces données RF par la méthode de formation de voies *delay and sum* (DAS) [13]. Ensuite, les tissus biologiques sont supprimés des images (Fig. 1a) à l'aide d'un filtre spatiotemporel [5] pour mettre en évidence les MBs en mouvement. Ces MBs sont alors détectées (Fig. 1b) par des méthodes basées sur un seuil d'intensité des pixels [10] ou sur la forme de la réponse impulsionnelle (PSF) d'une MB en utilisant l'intercorrélation normalisée [1]. L'étape suivante consiste à localiser les centres des MBs avec une précision de l'ordre du micromètre [8] (Fig. 1c). Plusieurs méthodes existent, dans cet article nous utiliserons celle basée sur la symétrie radiale de la PSF [11] car elle présente les meilleures performances en terme de précision et de temps de calcul [7]. À cette étape, l'algorithme dispose d'une liste de positions.

Le processus final repose sur leur appariement (Fig. 1d) afin de tracer les trajectoires de chaque MB au cours du temps. Pour cela, les méthodes classiquement utilisées sont celles du plus proche voisin ou de Kuhn-Munkres [9]. La carte du réseau vasculaire est finalement obtenue en accumulant toutes les trajectoires (Fig. 1e). Les méthodes de détection existantes basées sur l'intensité et sur la forme de la PSF sont respectivement mises en défaut dans les cas où les MBs sont de faibles intensités et où elles ont des PSF variables principalement à cause de leur position relative au plan d'imagerie. Afin de passer outre ces limites, nous proposons une nouvelle méthode basée sur la théorie de la décision et sur le critère de Neyman-Pearson. La première partie de cet article est une description de la méthode proposée. La méthode est ensuite appliquée à des séquences d'images ultrasonores *in vivo* afin de comparer les performances de cette méthode avec celles existantes.

2 Modèle de détection

Dans cette étude, une approche basée sur la théorie de la décision [4] pour la détection de MBs est proposée. Comme expliqué précédemment, le point de départ de l'ILU est une pile spatio-temporelle d'images ultrasonores. Notons $x_{i,j}(t)$ le signal temporel correspondant à un pixel de coordonnées spatiales (i, j) . Le principe de l'approche proposée est de calculer un seuil d'intensité adaptatif pour chaque pixel déterminant la limite entre le bruit et le signal d'intérêt correspondant au passage d'une MB à un instant t . Pour cela, nous modéli-

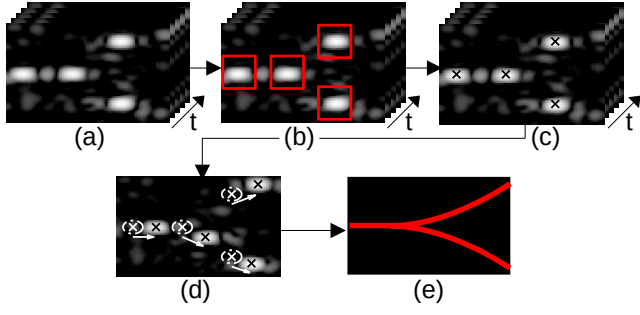


FIGURE 1 : Chaîne de traitement de l'imagerie par localisation ultrasonore. (a) Images ultrasonores acquises au cours du temps t et filtrées, (b) détection, (c) localisation, (d) suivi, (e) accumulation des trajectoires.

sons $x_{i,j}(t)$ par la somme d'une variable aléatoire Gaussienne $T_{i,j}(t)$ de moyenne $m_{i,j}$ et de variance $\sigma_{i,j}^2$, correspondant au mouvement des tissus et au bruit, et une valeur constante $B_{i,j}$ dépendant du pixel, correspondant au passage d'une MB. Considérons les hypothèses suivantes :

- H_0 : la valeur du pixel à un instant t correspond à un bruit T ;
- H_1 : la valeur du pixel à un instant t correspond au bruit T et au passage d'une MB B .

Avec ces hypothèses, la valeur d'un pixel (i, j) à un instant t peut s'écrire :

$$x_{i,j}(t) = \begin{cases} (x_{i,j}|H_0)(t) = T_{i,j}(t) \\ (x_{i,j}|H_1)(t) = B_{i,j} + T_{i,j}(t), \end{cases} \quad (1)$$

Le problème de détection de MBs est alors équivalent à un test binaire d'hypothèse, *i.e.* décider si $x_{i,j}(t)$ remplit les conditions de l'hypothèse H_0 ou H_1 . La règle de décision associée est la suivante [4] :

$$\Lambda(x_{i,j}) \triangleq \frac{p(x_{i,j}|H_1)}{p(x_{i,j}|H_0)} \underset{H_0}{\overset{H_1}{\gtrless}} \gamma_{i,j}, \quad (2)$$

avec Λ le rapport de vraisemblance, $p(X)$ la densité de probabilité d'une variable aléatoire X , et $\gamma_{i,j}$ un seuil propre à chaque pixel. La notation $\underset{H_0}{\overset{H_1}{\gtrless}}$ signifie que H_1 est décidée si $\Lambda(x_{i,j}) > \gamma_{i,j}$. Dans la suite, le rapport de vraisemblance Λ et le seuil $\gamma_{i,j}$ sont exprimés analytiquement. Pour des raisons de clarté, les indices i, j et t seront volontairement omis dans la suite. En se basant sur le modèle (1), le rapport de vraisemblance $\Lambda(x)$ s'exprime simplement par le rapport de deux fonctions Gaussiennes de mêmes variances mais de moyennes différentes :

$$\Lambda(x) = \frac{p(x|H_1)}{p(x|H_0)} = \frac{\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\frac{(x-(m+B))^2}{\sigma^2}}}{\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\frac{(x-m)^2}{\sigma^2}}}. \quad (3)$$

En réinjectant cette expression dans (2) et en isolant x , la règle de décision devient :

$$x \underset{H_0}{\overset{H_1}{\gtrless}} \frac{\sigma^2}{B} \ln(\gamma) + m + \frac{B}{2} \triangleq \eta. \quad (4)$$

Nous faisons apparaître ici un nouveau seuil η dépendant en particulier du seuil γ . Afin d'estimer ce seuil, le critère de Neyman–Pearson [4] est utilisé. Le principe de ce critère est d'introduire un taux de fausse alarme α_0 fixé par l'utilisateur, correspondant au risque de fausse détection d'une MB sur un pixel. Par définition, α_0 est donné par :

$$\alpha_0 \triangleq \int_{\eta}^{+\infty} p(x|H_0) dx. \quad (5)$$

En remplaçant p par la fonction Gaussienne et en utilisant la fonction d'erreur complémentaire ($1 - \text{erf}(X)$), avec $\text{erf}(X) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^X e^{-u^2} du$, nous obtenons :

$$\alpha_0 = \frac{1}{2} \left(1 - \text{erf}\left(\frac{\eta - m}{\sigma\sqrt{2}}\right) \right). \quad (6)$$

Ensuite, en utilisant la définition de η de (4) pour faire apparaître γ , il vient :

$$\ln(\gamma) = \frac{B}{\sigma^2} \left(\sigma\sqrt{2} \text{erf}^{-1}(1 - 2\alpha_0) - \frac{B}{2} \right). \quad (7)$$

En utilisant le résultat de (7) dans (4), la règle de décision devient :

$$x \underset{H_0}{\overset{H_1}{\gtrless}} \sigma\sqrt{2} \text{erf}^{-1}(1 - 2\alpha_0) + m \triangleq \eta. \quad (8)$$

Sachant que erf^{-1} est une fonction croissante, un taux de fausse alarme faible α_0 induit un seuil η haut, ce qui réduit la région de l'hypothèse H_1 et donc réduit la probabilité de classifier du bruit comme une MB. Le seuil η dépend de la moyenne m et de l'écart-type σ du bruit. Pour les estimer à partir des signaux complets $x_{i,j}(t)$, les formules empiriques ne sont pas une solution envisageable car elles donneraient des résultats biaisés pour les pixels où des MBs passent. Des estimateurs de la moyenne et de l'écart-type robustes pour ce problème sont respectivement la médiane et l'écart médian absolu (MAD pour *median absolute deviation*) [14] :

$$\text{MAD}(x) = \mu(|x - \mu(x)|), \quad (9)$$

avec $\mu(X)$ la médiane de X . L'écart type peut être déduit du MAD pour une distribution Gaussienne :

$$\sigma = \frac{1}{\sqrt{2}\text{erf}^{-1}(\frac{1}{2})} \text{MAD}. \quad (10)$$

La méthode de détection proposée peut désormais être appliquée aux séquences d'images ultrasonores pour construire une carte de détection C à partir des seuils η calculés pour chaque pixel :

$$C_{i,j}(t) = (x_{i,j}(t) - \eta_{i,j}) [x_{i,j}(t) \geq \eta_{i,j}], \quad (11)$$

avec $[\bullet]$ un test binaire valant 1 si la condition \bullet est vérifiée et 0 sinon. Le terme $(x_{i,j}(t) - \eta_{i,j})$ fournit une information sur la confiance de la détection : en effet, si la valeur $x_{i,j}(t)$ est très supérieure au seuil $\eta_{i,j}$, le risque d'erreur est faible.

3 Résultats et discussions

3.1 Données *in vivo* et paramètres

Les méthodes de détection sont appliquées à des données *in vivo* de cerveau de rat, disponibles en ligne à l'adresse <https://zenodo.org/record/4343435>. Seuls les 107 premiers blocs de 800 images, correspondant à une seule injection de MBs, sont utilisés. Ces images sont acquises à une cadence d'imagerie de 1000 Hz, ce qui augmente les performances des algorithmes de suivi des MBs. Les données sont traitées avec le code mis à disposition par une équipe du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB) de Paris sur GitHub <https://github.com/AChavignon/PALA> [7] qui fournit une chaîne de traitement du signal complète de l'ILU avec la méthode de détection basée sur l'intensité (INT). Pour cette étude, les méthodes de détections basées sur l'intercorrélation normalisée (ICN) et sur la théorie de la décision (TD) ont été ajoutées à ce code. La détection par intensité suppose que les structures les plus brillantes représentent les MBs. Son principe est alors de conserver les N plus forts maxima locaux. Le paramètre N est fixé à 100 comme il est recommandé dans [7] pour les données considérées. La détection par intercorrélation normalisée est paramétrée avec un noyau Gaussien dont l'écart-type est choisi à 1.75 pixels dans une fenêtre de 5×5 pixels et le seuil de corrélation à 0.7. Pour la théorie de la décision, un taux de fausse alarme α_0 de 0.1% a été retenu pour ces données.

3.2 Évaluation des méthodes de détection

Les cartes d'accumulation des détections sont présentées sur les Fig. 2a, c, e, pour chaque méthode de détection. Des zones de référence sont indiquées sur la Fig. 2a. La Fig. 2a met en avant les limites de la méthode de détection basée sur l'intensité qui concentre les détections dans les zones où la combinaison des nombreuses MBs induit une forte intensité, notamment dans la zone B. La détection par intercorrélation normalisée sur la Fig. 2c est indépendante de l'intensité des MBs, ce qui permet de ne plus détecter principalement les MBs d'intensités les plus fortes et ainsi de détecter plus de MBs dans certains vaisseaux (zones C et D). Sur la Fig. 2e, la théorie de la décision permet également de s'affranchir de l'intensité et de fournir les mêmes bénéfices que la méthode précédente. Cependant, cette dernière méthode présente quelques fausses détections en dehors des vaisseaux, qui induit un fond bruité en particulier sur la partie gauche de la carte. Ces erreurs ne se propagent pas sur l'image des trajectoires finales car l'étape de suivi des MBs sert également de filtre pour ne conserver que les trajectoires persistantes sur K images. Les résultats obtenus après l'étape de suivi pour $K = 10$ sont présentés sur les cartes de trajectoires des Fig. 2b, d, f. La Fig. 2f présente visuellement les meilleurs résultats avec le plus de MBs détectées. Ces observations sont quantifiées par l'histogramme de l'intensité des structures identifiées comme des MBs et conservées après l'étape de suivi sur la Fig. 3a. La seule zone sur l'histogramme où il y a plus de détections pour les méthodes par ICN et TD est celle des intensités inférieures à -45 dB. Or, sur les cartes de trajectoire des Fig. 2d et f, les vaisseaux des zones A, C et D présentent plus de MBs détectées que sur la Fig. 2b. Nous pouvons donc supposer que les nouvelles structures de basses intensités sur l'histogramme correspondent bien à des MBs.

La méthode par TD a le plus de détections pour des intensités inférieures à -45 dB : elle en comptabilise 3.15 fois plus que l'intensité, contre 1.45 pour l'ICN. Ceci peut notamment être observé notamment dans la zone A en comparant les Fig. 2d et f. Enfin, les statistiques des longueurs des trajectoires sur la Fig.3b permettent de quantifier la qualité des nouvelles détections. En effet, les MBs identifiées avec la méthode par TD sont suivies sur 10 images de plus en moyenne par rapport aux méthodes par intensité et par ICN. Cela renforce fortement la probabilité que les structures identifiées avec la méthode par TD correspondent à des MBs.

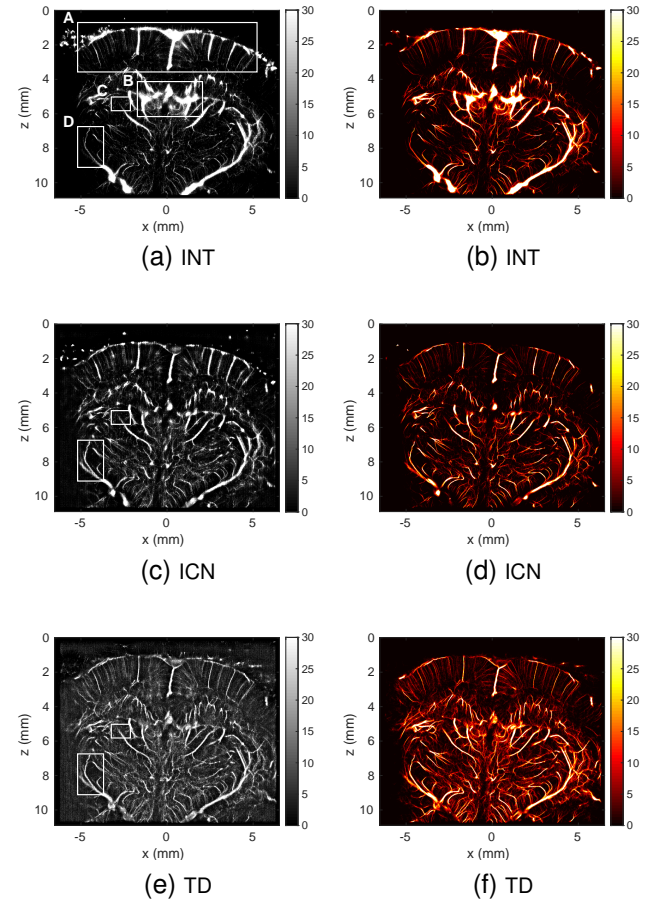


FIGURE 2 : (a), (c), (e) : Cartes d'accumulation de détections. (b), (d), (f) : Cartes de trajectoires. Unité en nombre de MBs détectées.

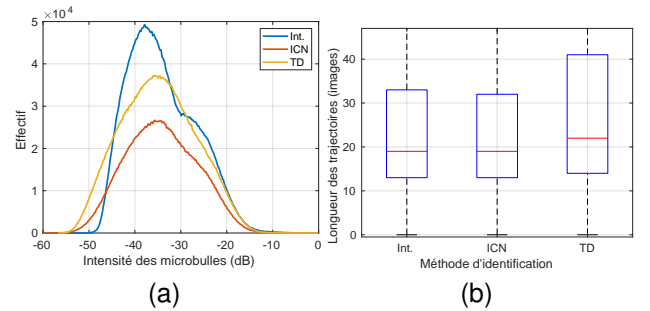


FIGURE 3 : (a) Histogrammes de l'intensité des structures identifiées comme des MBs et conservées après l'étape de suivi pour chaque méthode de détection. (b) Statistiques des longueurs des trajectoires.

3.3 Hypothèse des distributions statistiques

Afin de vérifier les hypothèses du modèle (1) sur la nature Gaussienne du bruit, T , et constante de l'intensité des MBs, B , pour chaque pixel, un test statistique de Kolmogorov-Smirnov est appliqué sur les signaux temporels des pixels. Les résultats sont représentés sur la Fig. 4 avec des risques d'erreur de rejeter l'hypothèse de normalité de 5% et 1%. Si l'hypothèse de normalité d'un signal temporel est validée, alors le pixel est blanc, sinon il est noir. Selon la Fig. 4a, peu de pixels suivent une loi Gaussienne, ce qui ne semble pas poser de problème pour l'étape de détection. Sur la Fig. 4b où le test est appliqué avec un risque d'erreur de 1%, la probabilité d'erreur est augmentée pour les pixels blancs, mais diminuée pour les pixels noirs. Ainsi, il est presque certain que les pixels noirs de la Fig. 4b ne suivent pas une loi Gaussienne. Nous pouvons remarquer que ces pixels sont majoritairement ceux où se trouvent des vaisseaux et donc où des MBs passent. Cette dernière observation implique que l'intensité des MBs par pixel n'est pas constante et suit une loi aléatoire inconnue. Une perspective d'amélioration est donc envisageable pour la modélisation du signal temporel du passage d'une MB.

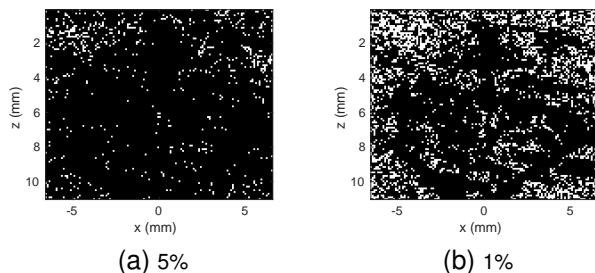


FIGURE 4 : Test de Kolmogorov-Smirnov dans la dimension temporelle des pixels avec des risques d'erreur de rejeter l'hypothèse de normalité de (a) : 5% et (b) : 1%.

4 Conclusion

Dans cet article, une méthode de détection de MBs sur des images ultrasonores basée sur la théorie de la décision et le critère de Neyman-Pearson est proposée. En la comparant avec les méthodes existantes sur des données *in vivo* de cerveau de rat, les résultats montrent que cette nouvelle méthode permet de détecter plus de MBs de faible intensité, ce qui conduit à des cartographies plus homogènes spatialement. Une perspective d'amélioration sur le modèle est mise en avant : l'utilisation d'outils en théorie de la décision qui ne nécessitent pas de faire d'hypothèse sur la distribution des signaux des MBs dans le cas d'un bruit Gaussien [12] pourrait améliorer les résultats.

Références

- [1] Chloé BOURQUIN, Jonathan PORÉE, Frédéric LESAGE et Jean PROVOST : In vivo pulsatility measurement of cerebral microcirculation in rodents using dynamic ultrasound localization microscopy. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 41(4):782–792, 2022.
- [2] Olivier COUTURE, Benoit BESSON, Gabriel MONTALDO, Mathias FINK et Mickael TANTER : Microbubble ultrasound super-localization imaging (musli). *2011 IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 1285–1287, 2011.
- [3] Olivier COUTURE, Vincent HINGOT, Baptiste HEILES, Pauline MULEKI-SEYA et Mickael TANTER : Ultrasound Localization Microscopy and Super-Resolution : A State of the Art. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 65(8):1304–1320, août 2018.
- [4] David DECLERCQ et André QUINQUIS : *Détection et estimation des signaux*. Traitement du signal. Hermès, Paris, DL 1996.
- [5] Charlie DEMENÉ, Thomas DEFFIEUX, Mathieu PERNOT, Bruno Félix OSMANSKI, Valérie BIRAN, Jean Luc GENNISSON, Lim Anna SIEU, Antoine BERGEL, Stéphanie FRANQUI, Jean Michel CORREAS, Ivan COHEN, Olivier BAUD et Mickael TANTER : Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(11):2271–2285, 2015.
- [6] Charlie DEMENÉ, Justine ROBIN, Alexandre DIZEUX, Baptiste HEILES, Mathieu PERNOT, Mickael TANTER et Fabienne PERREN : Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients. *Nature Biomedical Engineering*, 5(3):219–228, 2021.
- [7] B. HEILES, A. CHAVIGNON, V. HINGOT, P. LOPEZ, E. TESTON et O. COUTURE : Performance benchmarking of microbubble-localization algorithms for ultrasound localization microscopy. *Nat Biomed Eng*, 2022.
- [8] V. HINGOT, A. CHAVIGNON, B. HEILES et O. COUTURE : Measuring image resolution in Ultrasound Localization Microscopy. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2021.
- [9] Harold W. KUHN : *The Hungarian Method for the Assignment Problem*, pages 29–47. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2010.
- [10] Meaghan A. O'REILLY et Kullervo HYNYNEN : A super-resolution ultrasound method for brain vascular mapping. *Medical Physics*, 40(11):1–7, 2013.
- [11] Raghuveer PARTHASARATHY : Rapid, accurate particle tracking by calculation of radial symmetry centers. *Nature Methods*, 9(7):724–726, 2012.
- [12] Dominique PASTOR : Two results in statistical decision theory for detecting signals with unknown distributions and priors in white Gaussian noise. In *AMSDA'05 : International Symposium on Applied Stochastic Models and Data Analysis*, page ., Brest, France, mai 2005.
- [13] Vincent PERROT, Maxime POLICHETTI, François VARRAY et Damien GARCIA : So you think you can das ? a viewpoint on delay-and-sum beamforming. *Ultrasonics, Elsevier*, 111:106309, 2021.
- [14] T. PHAM-GIA et T. L. HUNG : The mean and median absolute deviations. *Mathematical and Computer Modelling*, 34(7-8):921–936, 2001.