

PERTURBATIONS ELECTRIQUES ET HYDRODYNAMIQUES INDUITES LORS DE L' ECOULEMENT DU SANG EN PRESENCE D'UN CHAMP MAGNETIQUE EXTERNE

Dima ABI-ABDALLAH[§], Stéphen OZANNE[#], Antoinette BENOIT-de-COIGNAC[#], Vincent ROBIN[&], Odette FOKAPU^{*}, Agnès DROCHON^{*}.

[§]Université Paris Sud 11 UMR CNRS 8081 Kremlin-Bicêtre France

[#]ENSEEIH Toulouse France

[&]UTC LMAC and ^{*}UTC UMR CNRS 6600 Compiègne France

Auteur pour correspondance : agnes.drochon@utc.fr

Le mouvement d'un liquide conducteur, comme le sang, en présence d'un champ magnétique statique externe, B_0 , est régi par les lois de la magnétohydrodynamique (MHD). Lorsque le corps est exposé à un champ magnétique, comme c'est le cas lors d'un examen par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), les particules chargées du sang sont déviées par la force de Lorentz. Il en résulte des courants et tensions induites dans les vaisseaux et les tissus environnants. Ces tensions perturbent l'électrocardiogramme (ECG) mesuré à la surface du thorax, et le processus de synchronisation des images basé sur l'ECG peut être faussé.

Pour un fluide newtonien incompressible, les équations de la MHD comportent un couplage des équations de l'électromagnétisme (équations de Maxwell associées à la loi d'Ohm) et des équations de l'hydrodynamique (équations de Navier-Stokes incluant la force de Lorentz). Lors d'un examen par IRM, l'effet MHD est le plus important dans la crosse de l'aorte. Une modélisation optimale de l'écoulement dans ce cas devrait donc prendre en compte la pulsativité de l'écoulement, la déformabilité et la conductivité de la paroi des vaisseaux, ainsi que les champs électrostatiques et électromagnétiques induits.

La résolution d'un tel problème est complexe. Nous avons donc proposé des solutions en considérant différentes hypothèses simplificatrices, de manière à étudier séparément l'influence de chacun des facteurs qui influencent l'écoulement. Dans [1], le vaisseau est considéré comme rigide et l'écoulement stationnaire; les champs induits ne sont pas négligés (solution exacte) et l'influence de la conductivité de la paroi est étudiée. Dans [2], une forme d'onde de pression physiologique est imposée à l'entrée du vaisseau. Le travail actuellement en cours [3] a pour but de prendre en compte la déformabilité de la paroi; un nouveau couplage est alors introduit dans les équations du problème: le couplage entre les équations du mouvement du fluide et celles du mouvement de la paroi.

Dans toutes ces solutions analytiques, on démontre que la présence du champ magnétique entraîne un ralentissement de l'écoulement et un aplatissement du profil de vitesse. Ces effets sont d'autant plus importants que l'intensité du champ est élevée, mais restent modérés dans la gamme des valeurs de B_0 utilisés pour les examens IRM ($B_0 < 10$ Teslas). Les potentiels induits sont en bon accord avec les perturbations sur l'ECG (élévation de l'onde T) mesurées expérimentalement. Dans l'étude de l'écoulement pulsé en conduite déformable, on démontre aussi que le champ B_0 influence la vitesse de propagation de l'onde de pression. Ce résultat est intéressant car la mesure de la célérité de l'onde est utilisée comme indicateur de l'altération des propriétés mécaniques des artères.

Les différentes solutions obtenues permettent ainsi de quantifier les conséquences de l'effet MHD et d'évaluer jusqu'à quelles valeurs de champs ces effets sont négligeables. Elles peuvent aussi servir à valider des codes de calcul 3D développés par d'autres équipes [4].

[1] Abi-Abdallah et al., Eur. Phys. Jour.-Appl. Phys., 2009.

[2] Abi-Abdallah et al., Comp. Methods in Biomech. and Biomed. Engin., 2009.

[3] Drochon et al., Congrès de la Société Française de Physique, Bordeaux, Juil. 2011.

[4] Martin et al., 6th International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart, New York, May 2011.

ELECTRIC AND HYDRODYNAMIC PERTURBATIONS RESULTING FROM THE FLOW OF BLOOD IN THE PRESENCE OF AN EXTERNAL MAGNETIC FIELD Dima

ABI-ABDALLAH[§], Stéphen OZANNE[#], Antoinette BENOIT-de-COIGNAC[#], Vincent ROBIN[&], Odette FOKAPU^{*}, Agnès DROCHON^{*}.

[§]*Université Paris Sud 11 UMR CNRS 8081 Kremlin-Bicêtre France*

[#]*ENSEEIHT Toulouse France*

[&]*UTC LMAC and* ^{*}*UTC UMR CNRS 6600 Compiègne France*

Corresponding author : agnes.drochon@utc.fr

The movement of a conducting fluid, such as the blood, in an externally applied magnetic field B_0 , is governed by the laws of magnetohydrodynamics (MHD). When the body is subjected to a magnetic field, as it is the case in Magnetic Resonance Imaging (MRI), the charged particles of the blood get deflected by the Lorentz force thus inducing electrical currents and voltages across the vessel wall and in the surrounding tissues. These voltages disturb the electrocardiogram (ECG) detected at the surface of the thorax, making the ECG-based image synchronization process inaccurate.

For a Newtonian incompressible fluid, the MHD equations are defined by a coupling of Maxwell's quasi-static electromagnetic equations and Ohm's law, on the one hand, and the Navier-Stokes equations including the Lorentz force on the other hand. During MRI examinations, the largest potentials are induced in the aortic arch, since it is perpendicular to the magnetic field and presents the highest flow rate. An optimal modelisation of blood flow in that case should thus include the pulsatility of flow, the deformability and conductivity of the vessel wall, together with the induced electrostatic and electromagnetic fields.

We addressed this quite complicated problem by studying separately the influence of each factor. In [1], we exposed solutions for magnetohydrodynamic flow of blood in the case where the vessel is considered as rigid and the flow as stationary, and discuss the influence of the wall conductivity and of the induced magnetic field (B_1). In [2], we presented a solution for pulsed MHD flow with a somewhat realistic physiological pressure wave imposed at the entrance of a rigid non-conducting vessel, with induced B_1 fields neglected (Note that even if B_1 is very small, the induced currents and voltages may be non negligible). The work under progress now [3] aims to include the vessel wall deformability by a coupling of fluid equations and equations for the motion of the wall in the case of simple sinusoidal flow, non-conducting wall and neglected inductions.

In all these analytical solutions, it is demonstrated that the presence of the magnetic field induces some flow reduction and velocity profile flattening, and that these effects heighten when B_0 increases. However, in the range of B_0 values used in routine MRI ($B_0 < 10$ Tesla), they remain moderate. The predicted induced potentials on the vessel walls and on the thorax surface are in good agreement with the experimentally registered ECG perturbations (T-wave elevation). In the study of pulsatile flow of blood in a deformable vessel, it is shown that high enough external magnetic fields also influence the pulse wave celerity. This result may have practical implications because the assessment of Pulse Wave Velocity (PWV) by MRI is used as an index of arterial stiffness and cardiovascular disease.

It is also hoped that such analytical solutions may be used to validate the 3D computational fluid dynamics codes developed by other groups [4].

- [1] Abi-Abdallah et al., Eur. Phys. Jour.-Appl. Phys., 2009.
- [2] Abi-Abdallah et al., Comp. Methods in Biomech. and Biomed. Engin., 2009.
- [3] Drochon et al., Congrès de la Société Française de Physique, Bordeaux, Juil. 2011.
- [4] Martin et al., 6th International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart, New York, May 2011.

**Plateforme d'Imagerie du Petit Animal Paris Descartes
AU PARCC-HEGP**

Gwennhael AUTRET, Daniel BALVAY, Olivier CLEMENT

LRI équipe 2, PARCC-HEGP, INSERM UMR 970, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 56 rue Leblanc, 75737 PARIS Cedex 15

La Plateforme d'Imagerie du Petit Animal (PIPA) de l'Université Paris Descartes fonctionne en réseau multi-sites correspondant aux différentes modalités d'imagerie. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) au sein de PIPA se situe au Centre de Recherche Cardiovasculaire de Paris - Hôpital Européen Georges Pompidou. Elle est ouverte à toute équipe de recherche, académique ou privée, après évaluation du projet scientifique.

L'aimant, de champ magnétique 4,7T et de diamètre interne 40cm (BioSpec Bruker), permet l'imagerie des animaux de la taille du lapin à la souris. Un système d'anesthésie et de monitoring complet de l'animal est également à disposition.

La plateforme IRM a été ouverte en janvier 2010 et nous avons depuis abordé de nombreux projets de recherche différents, allant de la visualisation de l'ouverture de la barrière hémato encéphalique par ultra-son chez le lapin à l'évaluation de la perfusion rénale par DCE (Dynamic Contrast Enhancement) dans un modèle d'insuffisance rénale chez la souris. L'intégration de la plateforme dans une unité dédiée à la thématique cardiovasculaire conduit la plateforme à développer également un axe important sur cette thématique.

Parmi les antennes disponibles, la cryosonde permet d'améliorer considérablement le signal sur bruit et donc d'atteindre une meilleure résolution, de l'ordre de quelques microns. Cette antenne est particulièrement intéressante en imagerie cellulaire.

Nous présenterons plusieurs exemples d'études réalisées avec cette cryosonde.

**PARIS DESCARTES SMALL ANIMAL IMAGING FACILITY
AT THE PARCC-HEGP**

Gwennhael AUTRET, Daniel BALVAY, Olivier CLEMENT

LRI team 2, PARCC-HEGP, INSERM UMR 970, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 56 rue Leblanc, 75737 PARIS Cedex 15

Small Animal Imaging Facility (PIPA) gathers multiple imaging teams on multiple sites of the University Paris Descartes. The magnetic resonance imaging (MRI) is located at the Cardiovascular Research Centre in Paris - Georges Pompidou European Hospital. It is open to research teams affiliated to Paris Descartes University, or to any group from academic institution or private industry, after evaluation of the scientific project.

The magnet, with a magnetic field of 4.7 T and an internal diameter of 40cm (Biospec Bruker), allows imaging rabbits to mice. Anesthesia system and complete monitoring of the animal is also available.

MRI platform was opened in January 2010 and have since covered many diverse projects, ranging from the visualization of the blood-brain barrier opening by ultrasound of the rabbit, to the evaluation of renal perfusion by DCE (Dynamic Contrast Enhancement) in a model of renal failure in mouse. The integration of the platform in a unit dedicated cardiovascular disorder also led the platform to develop more and more this thematic.

Among the available coils, the cryoprobe can significantly improve the signal to noise ratio and thus to achieve better resolution, of the order of a few microns. This coil is particularly interesting in cellular imaging. We will present several examples of studies with the cryoprobe.

IMAGERIE X ET GAMMA DE TRES HAUTE RESOLUTION PAR COMPTAGE DE PHOTONS UNIQUES AVEC DES CAPTEURS A PIXELS CMOS.

BACHAALANY Mario, BAUDOT Jerome et DULINSKI Wojciech

IPHC, Université De Strasbourg, CNRS/IN2P3, BP 28, F-67037 Strasbourg, France

Plusieurs auteurs [1, 2] ont remarqué les potentialités d'amélioration d'une image X ou gamma lorsque les photons sont détectés et localisés un par un, en comparaison de la méthode standard d'intégration de l'image. La localisation individuelle des photons avec un capteur pixélisé permet notamment d'augmenter la définition de l'image quantifiée par la fonction de transfert de modulation (MTF).

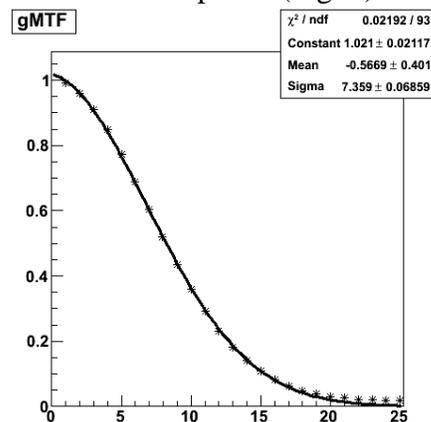
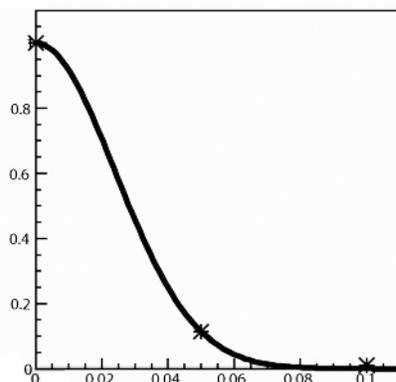
Cette technique requiert des capteurs sensibles aux événements uniques, granulaires et dont le temps de lecture reste très court afin de limiter la superposition des impacts des photons. Les capteurs à pixels CMOS développés pour la physique des hautes énergies possèdent ces trois propriétés. Ils présentent une excellente efficacité pour la détection des rayons X en dessous de 10 keV mais perdent leur sensibilité aux énergies plus élevées en raison de la faible épaisseur de leur couche sensible. Cette difficulté est contournée en utilisant un cristal scintillant dont l'épaisseur peut être ajustée pour la conversion efficace des photons à une énergie donnée. Le cristal est couplé au capteur après un traitement de ce dernier pour optimiser la détection des photons visibles émis par le cristal.

Les capteurs ayant une sensibilité de capter un photon unique existent déjà, mais les capteurs CMOS offrent une meilleure granularité que les capteurs hybrides [3] et une lecture plus rapide que celle des capteurs EMCCD [4] couplé à un scintillateur. Pour profiter au mieux de la granularité du capteur, le cristal doit être segmenté de manière comparable à la segmentation du capteur.

Dans ce travail, nous étudions les performances de la détection unique des rayons X avec le capteur Mimosa5 [5], un capteur conçu et testé dans notre laboratoire. Le cristal CsI(Tl) segmenté de chez Hamamatsu [6], est associé au capteur pour la détection indirecte.

Nous avons utilisé une source de ^{55}Fe (5,9 keV et 6,5 keV) pour calculer la résolution spatiale du capteur pour la détection directe. La figure (a) représente une MTF de 52 lp/mm (0,052 lp/ μm) calculé à partir d'une image du bord d'une feuille de tungstène couvrant une partie du capteur.

En utilisant une source ^{241}Am produisant des rayons X de 60 keV pour la détection indirecte, nous démontrons que notre appareil détecte effectivement des photons uniques. L'image du bord d'un masque de tungstène, nous a permis d'estimer une MTF de 15 lp/mm (Fig. b).



L'architecture ancienne du capteur MIMOSA 5 ne permet pas de dépasser 35 images par seconde pour les 2.8 cm² de surface sensible. Les capteurs de dernières générations [7] développés par l'IPHC atteignent 10 000 images par seconde pour 2 cm² et ouvre des perspectives d'exploitation à des flux de l'ordre de 10⁸ photons/cm²/s.

Référence :

- [1] M.S. Passmore *et al.*, Nucl. Instr. Meth. A 466 (2001)202-208.
- [2] F.J. Beekman and G.A. de Vree, Phys. Med. Biol. 50 (2005)N109-N119.
- [3] P.-M. Frallicciardi, J. Jakubek, D. Vavrik and J. Dammerb, Nucl. Instr. Meth. A 607(2009)221-222.
- [4] J.-P. Moy, Nucl. Instr. Meth. A 442 (2000) 26-37.
- [5] Y. Gornushkin *et al.*, Nucl. Instr. Meth. A 513 (2003)291.
- [6] Product ACS-HL16X16(200), information available at www.hamamatsu.com.
- [7] C.Hu-Guo *et al.*, Nucl. Instr. Meth. A [623 \(2010\) 480-482](#).

USE OF PIXELATED CMOS SENSORS FOR X AND GAMMA RAY IMAGING USING SINGLE PHOTON COUNTING MODE

BACHAALANY Mario, BAUDOT Jerome and DULINSKI Wojciech

IPHC, Université De Strasbourg, CNRS/IN2P3, BP 28, F-67037 Strasbourg, France

Previous authors [1, 2] have noticed that X-ray image quality could be improved when single photons are detected, with respect to standard image acquisition based on integration. Indeed, locating impacts one by one with a pixelated sensor enhances significantly the image definition which is quantified by the modulation transfer function (MTF).

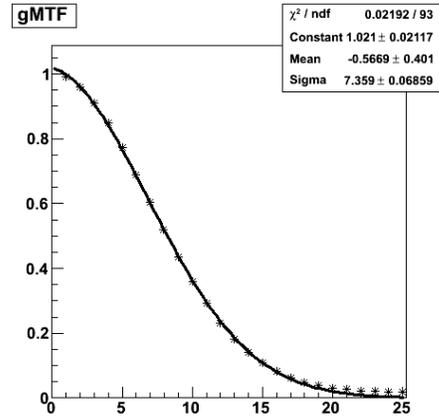
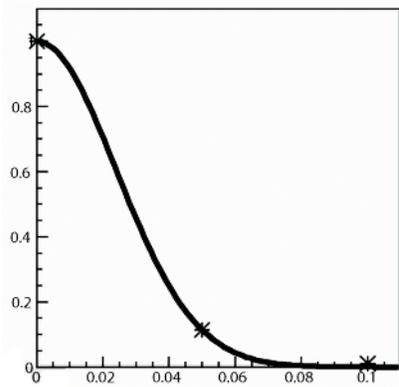
This technique requires sensors sensitive to single photons, highly granular and presenting a high frame rate in order to avoid the superposition of several photon impacts. Pixelated CMOS sensors initially developed for high energy physics match these specifications. They offer excellent detection efficiency for x rays with energies lower than 10 keV, but their sensitivity degrades for higher energies due to the low thickness of the sensitive layer in the sensor. The use of a scintillating crystal to convert the photons above 10 keV with a good efficiency alleviates this difficulty. The thickness of the crystal can be adjusted according to the energy of the incident photons for better detection efficiency. In this indirect illumination detection, the CMOS needs a special treatment (back-thinning) to optimize the collection of the light emitted by the crystal.

Obviously other devices reach single X-rays sensitivity but CMOS pixel sensors offer finer pixel compared to hybrid pixel detectors [3] and faster readout (hence larger counting rate) than EMCCD coupled to scintillator [4]. Nevertheless to take advantage of the small CMOS pixel size, the crystal has to be highly segmented with a similar granularity.

In this work we investigate the performances of a home-designed back-thinned CMOS sensor called Mimosa-5, for single X-rays detection. A columnar structure CsI(Tl) crystal from Hamamatsu is coupled to the sensor for indirect photon detection.

We used a ^{55}Fe source (5.9 keV and 6.5 keV) to calculate the spatial resolution of the sensor for direct detection. Figure (a) shows an MTF of 52 lp/mm (0.052 lp/ μm) calculated from the image of a tungsten sheet edge covering part of the sensor.

Using a ^{241}Am source producing 60 keV X-rays, we demonstrate that our device can actually detect single photons indirectly. The same technique as previously allowed us to estimate the spatial frequency at 15 lp/mm (for MTF=10%) illustrated in figure (b).



Being a first generation sensor, the readout architecture of MIMOSA-5 does not exceed 35 frames per second for a sensitive area of 2.8cm^2 . The latest generation of sensors [7] developed at IPHC laboratories can reach 10 000 frames per second for 2cm^2 and opens a wide variety of applications with flux up to $10^8\text{photons/cm}^2/\text{s}$.

Reference:

- [1] M.S. Passmore *et al.*, Nucl. Instr. Meth. A 466 (2001)202-208.
- [2] F.J. Beekman and G.A. de Vree, Phys. Med. Biol. 50 (2005)N109-N119.
- [3] P.-M. Frallicciardi, J. Jakubek, D. Vavrik and J. Dammerb, Nucl. Instr. Meth. A 607(2009)221-222.
- [4] J.-P. Moy, Nucl. Instr. Meth. A 442 (2000) 26-37.
- [5] Y. Gornushkin *et al.*, Nucl. Instr. Meth. A 513 (2003)291.
- [6] Product ACS-HL16X16(200), information available at www.hamamatsu.com.
- [7] C.Hu-Guo *et al.*, Nucl. Instr. Meth. A [623 \(2010\) 480-482](#).

Effets de L'électroperméabilisation sur les cellules tumorales et les vaisseaux sanguins : suivi par microscopie de fluorescence conventionnelle et multiphotonique

BELLARD Elisabeth^{1,2}, PELOFY Sandrine^{1,2}, PAGANIN-GIOANNI Aurélie^{1,2}, GOLZIO Muriel^{1,2}, TEISSIE Justin^{1,2}

¹ IPBS-CNRS, ² Université Paul Sabatier, UMR 5089, 205 Route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France

L'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) développe des activités de recherche dans le domaine des sciences de la vie. Sa forte activité en cancérologie couvre de nombreuses études. Notre groupe (Biophysique Cellulaire) analyse les mécanismes *in vivo* de délivrance de médicaments lors de l'électrochimiothérapie.

Pour répondre à ces questions, l'IPBS possède une plateforme d'imagerie optique qui couvre un large nombre d'applications, du suivi de particule unique à la visualisation « corps entier ». Les activités *in vivo* sont réalisées sur des systèmes spécifiques dédiés à la microscopie de fluorescence intravitale et non invasive du petit animal. Cependant, des limitations, en termes de profondeur et de résolution, nous ont amené à utiliser la microscopie multiphotonique pour améliorer la visualisation *in vivo*. En effet, cette technique, comparée à la microscopie de fluorescence conventionnelle (champ large), augmente significativement la profondeur d'observation dans les tissus et la résolution spatiale. De plus, l'utilisation de laser pulsé infrarouge réduit les problèmes d'absorption, de diffusion, d'autofluorescence et de photo-toxicité rencontrés dans les tissus éclairés par une source d'excitation dans le visible. Ainsi, la microscopie multiphotonique permet l'observation de processus cellulaires à l'échelle d'un organe, *in vivo*. Enfin, l'imagerie de durée de vie de fluorescence (FLIM) dans les tissus, obtenue avec une excitation multiphoton et un comptage multidimensionnel de photons corrélé dans le temps, conduit à une information sur l'environnement, un point critique dans la tumeur.

Nous utilisons la microscopie multiphotonique pour l'observation de cellules tumorales et de la vascularisation dans deux modèles : le sphéroïde et la chambre dorsale, en réponse à des champs électriques perméabilisants. Les champs électriques associés à la chimiothérapie sont utilisés pour potentialiser les effets des agents cytotoxiques et ainsi traiter les tumeurs cutanées. Ces champs électriques ont des effets sur les cellules tumorales, la vascularisation et le flux sanguin tumoral. Il est donc nécessaire d'avoir des données *in vivo* sur l'état des cellules tumorales et des vaisseaux perméabilisés. Par microscopie de fluorescence en champ large (Macroflu) nous avons démontré que la perméabilité des vaisseaux normaux (modèle 2D) était altérée transitoirement par les champs électriques. Les améliorations de pénétration et de résolution fournies par la microscopie multiphoton nous permettent d'observer et de quantifier en 3D, les effets intra tumoraux des champs électriques

Utiliser la microscopie multiphotonique pour l'observation intravitale était un challenge. L'utilisation du modèle de chambre dorsale permet de résoudre les problèmes de mouvements induits par la respiration de la souris par exemple. Sur la peau, ce modèle associé au FLIM nous permettra d'étudier les modifications environnementales (pH, Ca²⁺, concentration) induites par la tumeur avec une résolution spatiale égale à celle de l'imagerie d'intensité de fluorescence.

Ainsi, la combinaison multiphoton/chambre dorsale est un modèle efficace pour l'observation dans le temps et en profondeur des cellules tumorales, de la vascularisation et de l'environnement de la tumeur.

Remerciements: Oncomirs, PF, TRI, CPER, Ibisa

Effects of electropermeabilization on tumor cells and blood vessels: follow-up by conventional and multiphoton microscopy

BELLARD Elisabeth^{1,2}, PELOFY Sandrine^{1,2}, PAGANIN-GIOANNI Aurélie^{1,2}, GOLZIO Muriel^{1,2}, TEISSIE Justin^{1,2}

¹ IPBS-CNRS, ² Université Paul Sabatier, UMR 5089, 205 Route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France

The Institute of Pharmacology and Structural Biology (IPBS) develops research activities in Life sciences. Its strong activity in oncology covers numerous studies. Our group (Cellular Biophysics) investigates *in vivo* mechanisms of drug delivery during electrochemotherapy.

To address these questions, the IPBS develops an optical imaging platform that covers a large number of applications, from single particle tracking up to whole body visualization. The *in vivo* activities are performed on specific devices dedicated to intravital and non-invasive fluorescence microscopy on living animal. However, limitations in terms of depth and resolution, led us to use multiphoton microscopy to enhance visualization *in vivo*. Indeed, this technique, compared with conventional (wide field) fluorescence microscopy, increases significantly the spatial resolution and the observation depth in tissues. Furthermore, use of infrared pulsed laser reduces problems of absorption, scattering, autofluorescence and photo toxicity encountered in tissues illuminated with visible excitation. Thus, multiphoton microscopy allows the observation of cellular process at the level of an organ *in vivo*. Finally, fluorescence life time imaging (FLIM) in the tissues, obtained with multiphoton excitation and multidimensional time correlated single photon counting also leads to environment information, a critical point inside the tumor.

We use multiphoton microscopy for observation of tumoral cells and vascularization in two models: spheroid and dorsal skinfold chamber, respectively, in response to permeabilizing electric fields. Electric fields associated to chemotherapy are used to potentiate the effects of cytotoxic drugs and thus treat cutaneous tumors. These electric fields have effects on tumor cells, blood vessels, vascularization and tumor blood flow. There was therefore a need for *in vivo* data on tumor cells and vessels permeability states. By wide field fluorescence macroscopy (Leica Macrofluor), we demonstrated that permeability of normal vessels (2D model) was transiently altered by electric fields. Enhancements of penetration and resolution provided by multiphoton microscopy allow us to observe and quantify in 3D, intra tumoral effects of electric field.

Using multiphoton microscopy for intravital observation was a challenge. The use of dorsal skinfold chamber model allowed us to overcome the problems of movement induced by the mouse breathing for example. In the skin, this model associated with FLIM will allow us to study environmental modifications (pH, Ca²⁺, concentration) induced by the tumor with the spatial resolution of fluorescence imaging. Thus, the combination multiphoton/dorsal chamber is an efficient model for observation in time and depth of tumoral cells, blood vessels, vascularization and environment of tumor.

Acknowledgements: Oncomirs, PF, TRI, CPER, Ibisa

Imagerie acousto-optique 3D dans la fenêtre thérapeutique : vers la détection optique d'objets millimétriques en milieux diffusants épais

Emilie BENOIT**, Salma FARAHI, Jean-Pierre HUIGNARD, Alexander GRABAR*, François RAMAZ

*Institut Langevin - CNRS/ESPCI/INSERM - UMR7587
ESPCI, 10 rue Vauquelin - 75231 Paris cedex 05*

**Institute of Solid State Physics and Chemistry, Uzhgorod National University, 88000 Uzhgorod, Ukraine*

**corresponding author: emilie.benoit@espci.fr

L'utilisation de la lumière pour imager des tissus biologiques en profondeur se heurte au phénomène de diffusion dès que l'épaisseur dépasse quelques libres parcours de transport, à savoir quelques millimètres. Il faut de plus éclairer le milieu avec du rouge lointain ($\sim 800\text{ nm}$), qui est modérément absorbé. Comme le caractère balistique des photons est perdu, toute imagerie directe est exclue. Imager des organes superficiels tel que le sein impose alors des méthodes indirectes si l'on souhaite résoudre des contrastes d'absorption millimétriques à travers des dimensions de plusieurs centimètres. Une méthode originale développée au laboratoire consiste à conjuguer dans le milieu lumière et ultrasons. Ces derniers sont balistiques aux fréquences échographiques ($\sim\text{MHz}$), ils permettent de localiser l'information optique avec une résolution spatiale de l'ordre du millimètre, comparable à l'échographie. La lumière donne un contraste sur la nature de l'absorbant, sa fonctionnalité, selon la gamme spectrale envisagée. Le couplage lumière-ultrasons (effet acousto-optique) nécessite une détection interférentielle, mais la diffusion à travers le milieu crée en sortie un champ lumineux aléatoire (*speckle*) dont il est délicat d'extraire l'information.

Nous développons en parallèle deux méthodes de détection des signaux acousto-optiques à 780 nm:

- L'holographie adaptative avec un cristal photoréfractif de $\text{Sn}_2\text{P}_2\text{S}_6$, et un détecteur de grande surface ($\sim 1\text{ cm}^2$),

- L'holographie numérique hétérodyne hors-axe avec caméra rapide.

La deuxième technique offre un meilleur rapport signal à bruit que la première mais nécessite un traitement des images en vue de l'extraction du signal pertinent, ce qui est coûteux en temps. La technique d'holographie adaptative, un peu moins sensible, est bien plus rapide et permet de mesurer en temps réel des profils acousto-optiques à travers des milieux diffusants épais.

Grâce à l'utilisation d'un transducteur multi-élément, il est possible de cartographier en 3D le contraste optique de l'objet imagé. Cette sonde multi-élément, telle qu'on en utilise en échographie, est réceptrice et permet d'extraire également les propriétés mécaniques de l'objet issues du contraste acoustique. Nous proposons ainsi une technique d'imagerie multimodale, destinée par exemple à la détection de tumeur cancéreuse dans le sein, que nous envisageons de tester sur le petit animal.

Nous présenterons l'imagerie acousto-optique, illustrée par quelques résultats obtenus sur des échantillons de gels diffusants ou de blanc de poulet de quelques *cm* d'épaisseur.

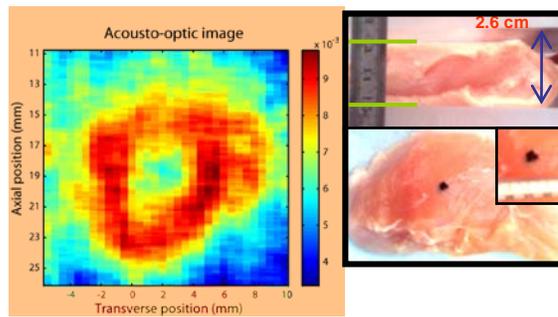


Figure 1 : Profil acousto-optique 2D obtenu par holographie photoréfractive à 780 nm d'un plan situé au milieu de 2.6 cm de blanc de poulet qui contient une inclusion absorbante de 3 mm.

Photorefractive acousto-optic imaging in thick scattering media at 790nm with a $\text{Sn}_2\text{P}_2\text{S}_6:\text{Te}$ crystal, S. Farahi, G. Montemezzani, A. A. Grabar, J.P. Huignard, and F. Ramaz, Opt. Lett., Vol. 35, No. 11, June 1 (2010)

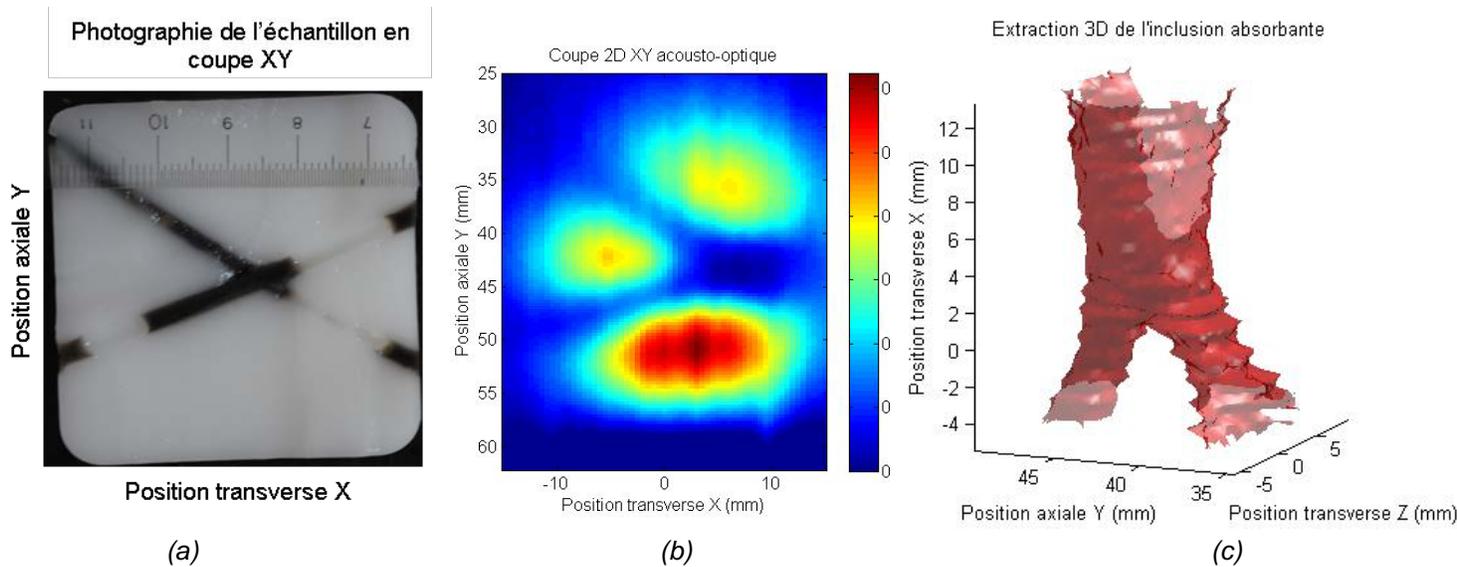


Figure 2 : (a) Photographie et (b) image acousto-optique 2D obtenue par holographie photoréfractive à 780 nm d'un plan situé au milieu de 3 cm de gel d'Agar et Intralipide 10% qui contient une inclusion absorbante en forme de croix dont les bras mesurent 3 mm de diamètre. (c) Image acousto-optique 3D de l'inclusion absorbante.

3D acousto-optic imaging in the therapeutic window: towards the optical detection of millimetric objects in thick scattering media

Emilie BENOIT**, Salma FARAH, Jean-Pierre HUIGNARD, Alexander GRABAR*, François RAMAZ

*Institut Langevin - CNRS/ESPCI/INSERM - UMR7587
ESPCI, 10 rue Vauquelin - 75231 Paris cedex 05*

**Institute of Solid State Physics and Chemistry, Uzhgorod National University, 88000 Uzhgorod, Ukraine*

**corresponding author: emilie.benoit@espci.fr

Light as a tool to image through biological tissues loses its interest as long as the thickness scales some transport mean free path l^* , namely a few millimetres. Moreover, it is necessary to use photons in the deep red ($\sim 800\text{ nm}$), that are moderately absorbed. As the ballistic nature of photons is lost, any direct imaging is excluded. As a consequence, the imaging of superficial organs like breast requires indirect methods in order to resolve absorption contrasts of millimetric size through several centimetres. An original method has been developed in our laboratory that couples light and ultrasound. The latter are ballistic in the MHz range and locate information with a millimetric resolution, as for echography. Light brings a contrast related to the nature of the absorber, its functionality, depending on the spectral range. The coupling between light and ultrasound (acousto-optic effect) requires an interferometric detection, but scattering through the medium creates a stochastic field at the output of the sample (speckle), that blurs information.

We develop at the same time two ways of detecting acousto-optic signals at 780 nm :

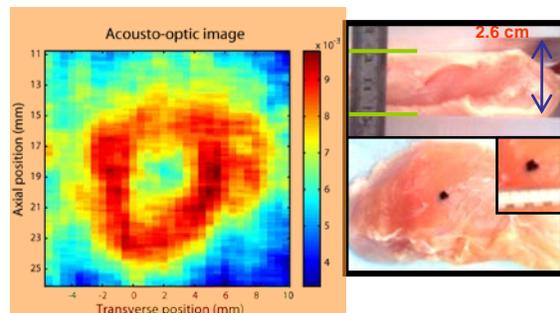
- Adaptive holography with a photorefractive $Sn_2P_2S_6$ crystal and a single detector with a large area ($\sim 1\text{ cm}^2$),
- Heterodyne off-axis digital holography with a fast camera.

The second technique enjoys a better signal to noise ratio compared to the first one but it requires image processing in order to bring out the relevant signal, which is time-consuming. Although adaptive holography is slightly less sensitive, it is faster and enables to perform real-time acousto-optic profiles through thick scattering media.

We have used a multi-element transducer to map in 3D the optical contrast of an object. The multi-element transducer is the same as used in echography so that the mechanical properties of the object can also be known from the acoustic contrast. Thus we propose a multimodal imaging technique, in order to detect breast tumour for example, that needs to be tested on small animals.

We will present acousto-optic imaging, illustrated by results obtained with scattering gels or dead tissues of several cm thick.

Figure 1 : 2D-acousto-optic profile obtained by photorefractive holography at 780 nm in a plane located at the middle of 2.6 cm of chicken breast, containing an ink inclusion of 3 mm .



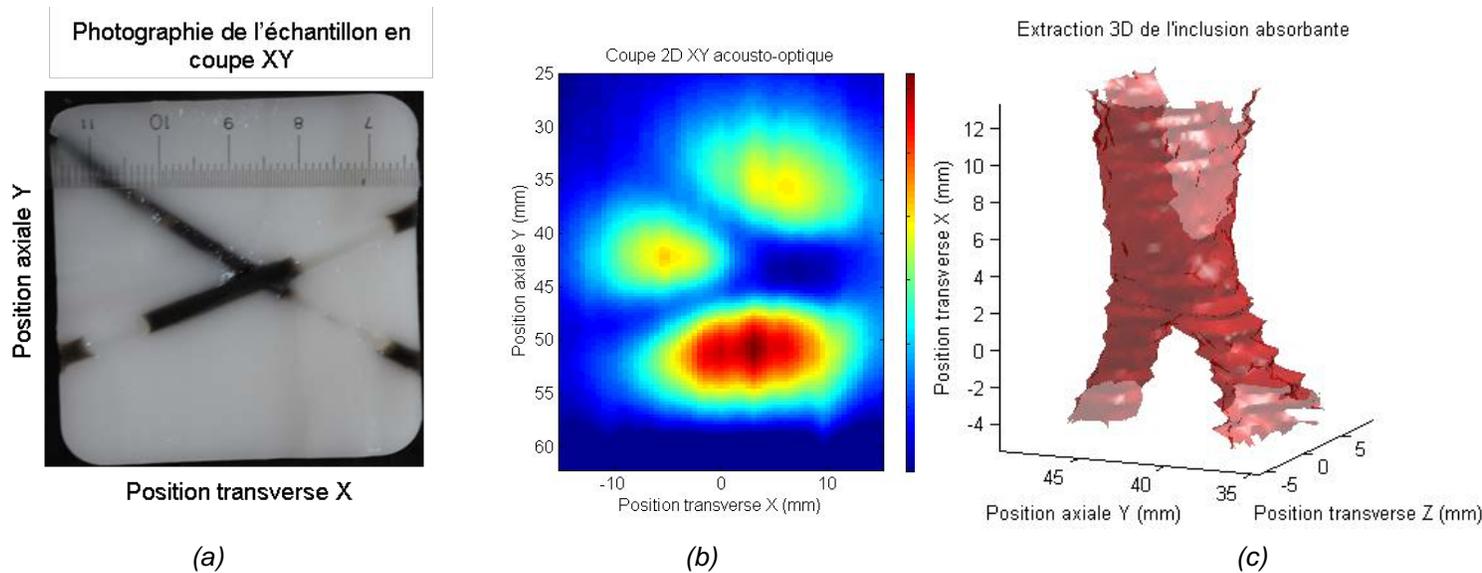


Figure 2 : (a) Photography et (b) 2D acousto-optic image obtained photorefractive holography at 780nm in a plane located in the middle of a 3-cm-thick Agar and 10% Intralipid gel, containing a cross-shaped black-inked inclusion with 3-mm-diameter arms. (c) 3D acousto-optic image of the absorbing inclusion..

Photorefractive acousto-optic imaging in thick scattering media at 790nm with a $\text{Sn}_2\text{P}_2\text{S}_6:\text{Te}$ crystal, S. Farahi, G. Montemezzani, A. A. Grabar, J.P. Huignard, and F. Ramaz, Opt. Lett., Vol. 35, No. 11, June 1 (2010)

MAY OPTICAL TOMOGRAPHY IMPROVE PROSTATE CANCER DIAGNOSIS ? A FEASIBILITY STUDY

Auteurs : BOUTET Jérôme¹, DEBOURDEAU Mathieu¹, HERVE Lionel¹, VRAY Didier²,
MESSINEO Odile³, NGUYEN DINH An³, GRENIER Nicolas⁴, DINTEN Jean-Marc¹

¹ CEA-LETI Minatec Campus, 17 av. des Martyrs, 38054 Grenoble, France

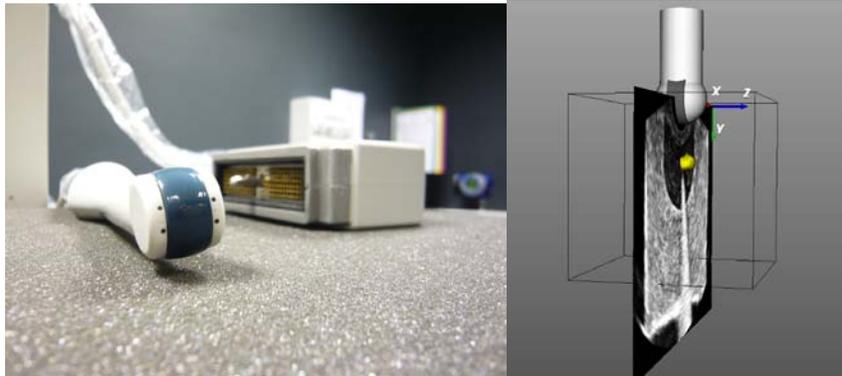
² INSA-Lyon CREATIS, 7 avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne, France

³ VERMON SA, 180 rue général Renault, 37038 Tours, France

⁴ Hôpital PELLEGRIN, Service d'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle de l'Adulte, Pl. A.
Raba-Léon, 33076 Bordeaux

Le diagnostic actuel du cancer de la prostate est basé sur le dosage de la PSA, le toucher rectal suivi par une biopsie guidée par ultrasons. Le manque de spécificité de cette méthode (difficulté d'identifier et de localiser les tumeurs malignes) impliquerait d'augmenter le nombre de biopsies nécessaires. Pour rendre cette approche plus efficace et moins invasive, nous proposons une nouvelle approche qui combine imagerie optique de fluorescence et échographique.

La source de lumière est un laser pulsée spécialement développé pour les besoins de l'imagerie de fluorescence dans un contexte médical. Il est basé sur une amplification par fibre dopée erbium, technologie provenant du domaine des télécommunications optiques. La sonde bimodale contient un transducteur ultrasonore similaire à celui des sondes endorectales traditionnelles mais également deux réseaux de fibres optiques [1]. Le premier réseau permet d'amener la lumière laser vers la prostate, et le second, de collecter la lumière diffusée et la fluorescence. Un système de détection résolu en temps permet d'acquérir simultanément l'intensité et le temps de vol moyen des photons détectés. A partir de ces données, une méthode de reconstruction basée sur la minimisation de l'écart entre la mesure et un modèle permet de remonter à la position de l'inclusion fluorescente [2].



A gauche : Sonde bimodale ultrasons/optique. A droite, exemple de co-localisation optique et ultrasonore d'une inclusion dans un fantôme de prostate.

Afin d'évaluer les performances du système dans un environnement représentatif de la prostate, nous avons conduit une série de tests sur fantôme et sur petit animal. En déplaçant une inclusion fluorescente dans un fantôme simulant les propriétés optiques et ultrasonores d'une prostate humaine, nous avons pu évaluer la résolution de la méthode à 1,5 mm, ainsi que la profondeur maximale d'investigation à 2,8 cm. La sonde a également été testée sur 3 souris porteuses de tumeurs TS/Apc (carcinome mammaire murin) marquées une nanoémulsion de Vert d'Indocyanine (ICG) [3] injectées 15H avant. Les résultats montrent une coïncidence entre la position réelle des tumeurs et leur localisation dans 75% des cas. Des artéfacts apparaissent

sur la souris témoin (saine). Une discussion est proposée sur les possibilités d'améliorer la profondeur d'investigation de la méthode, et la prise en compte des hétérogénéités du milieu. Ce travail a été cofinancé par l'ANR TECSAN et les INSTITUTS CARNOT.

Références :

- [1] Boutet J. et al., "Bimodal ultrasound and fluorescence approach for prostate cancer diagnosis", *Journal of Biomedical Optics* 14(6), 064001, 2009
- [2] Laidevant A. et al., "Fluorescence time-resolved imaging system embedded in an ultrasound prostate probe" *Biomedical Optics Express*, 2(1), 2011.
- [3] Texier I. et al, "Cyanine-loaded lipid nanoparticles for improved in vivo", *Journal of Biomedical Optics* 14(5), 054005, 2009

MAY OPTICAL TOMOGRAPHY IMPROVE PROSTATE CANCER DIAGNOSIS ? A FEASIBILITY STUDY

BOUTET Jérôme¹, DEBOURDEAU Mathieu¹, HERVE Lionel¹, VRAY Didier², MESSINEO Odile³,
NGUYEN DINH An³, GRENIER Nicolas⁴, DINTEN Jean-Marc¹

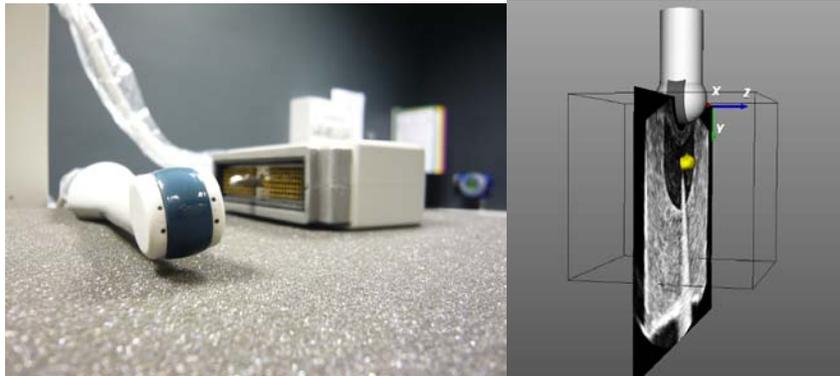
¹ CEA-LETI Minatec Campus, 17 av. des Martyrs, 38054 Grenoble, France

² INSA-Lyon CREATIS, 7 avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne, France

³ VERMON SA, 180 rue général Renault, 37038 Tours, France

⁴ Hôpital PELLEGRIN, Service d'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle de l'Adulte, Pl. A. Raba-Léon, 33076 Bordeaux

Prostate cancer diagnosis protocol is based on PSA determination and digital rectal examination, followed by trans-rectal ultrasound biopsy (TRUS). Its lack of specificity (difficulty to accurately identify and localize malignant tumors using only TRUS) may lead to a dramatic increase of biopsies collection. To make this protocol more efficient and less invasive, we recently proposed a bi-modal approach, combining fluorescence molecular optical imaging and ultrasound measurements [1]. The light source is a dedicated laser relying on Erbium doped fiber amplification. The bimodal probe encloses a standard ultrasound transducer similar to classic transrectal probes and 2 optical fiber networks. The first one drives the laser light to the prostate, and the second one, collects diffusion and fluorescence signal [1]. A time-resolved detection system allows simultaneous acquisition of intensity and photon time of flight. A matching pursuit algorithm which implements under sparsity conditions, which provides 3D spatial localization in less than one minute [2].



Left : Bimodal transrectal probe. Right : coregistration of US image and 3D optical localization of a fluorescing inclusion inside a prostate mimicking phantom.

To evaluate the overall performance of the system when dealing with a realistic prostate environment, measurements and reconstructions were conducted on a combination of phantoms and small animals with ovarian tumors. Experiments with a 45 μ L fluorescent inclusion of ICG in a prostate mimicking phantom have shown a spatial accuracy better than 0.15 cm in all directions and a precision around 0.1 cm. A similar comparison on mice with implemented tumors will be presented and discussed. The probe was also tested on 3 mice bearing TS/Apc tumors (murine mammary carcinoma) labeled with a nanoemulsion of Indocyanine Green (ICG) [3] and injected 15H before imaging protocol. Results show a coincidence between the exact tumor position and the reconstructed position. Artifacts appeared on the healthy mouse. We discuss the possibility of further developments to increase the investigation depth, and take into account the optical properties heterogeneities in the reconstruction process.

This work was supported by ANR TECSAN and CARNOT INSTITUTE.

References:

- [1] Boutet J. et al., "Bimodal ultrasound and fluorescence approach for prostate cancer diagnosis", *Journal of Biomedical Optics* 14(6), 064001, 2009
- [2] Laidevant A. et al., "Fluorescence time-resolved imaging system embedded in an ultrasound prostate probe" *Biomedical Optics Express*, 2(1), 2011.
- [3] Texier I. et al, "Cyanine-loaded lipid nanoparticles for improved in vivo", *Journal of Biomedical Optics* 14(5), 054005, 2009

IMAGE RECONSTRUCTION STRATEGY FOR AN AXIAL PET

BRARD Emmanuel, BEKAERT Virgile, BRASSE David

Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien

23 rue du Loess - BP28

67037 Strasbourg cedex 2

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une technique d'imagerie nucléaire utilisant des noyaux radioactifs. Ceux-ci décroissent en émettant un positron qui en interagissant avec les noyaux voisins produit deux photons gammas émis à 180°. Un scanner conventionnel est constitué de modules de détection entourant le patient et orientés de façon radiale. Cette approche géométrique est limitée puisqu'elle ne permet d'obtenir qu'une information 2D de l'interaction du gamma dans le module de détection. Cette incertitude sur la profondeur d'interaction entraîne une dégradation de la résolution spatiale dans les images TEP. Plusieurs approches ont été étudiées afin d'ajouter la coordonnée radiale. Les détecteurs mesurant la profondeur d'interaction ont été proposés. Cette approche utilise le plus souvent des modules multicouches rendant discret la mesure de la profondeur. Une alternative est l'utilisation de la géométrie axiale : les modules de détection sont alors orientés de façon axiale, parallèlement au patient. Cette géométrie permet une mesure de la profondeur d'interaction ainsi que de la position axiale grâce au couplage de deux photo-détecteurs à chaque extrémité.

Les récents développements en imagerie TEP du petit animal ont permis une mesure de l'information 3D de l'interaction à l'intérieure du module. Ceci améliore considérablement la résolution spatiale et donc la qualité de l'image. Plusieurs paramètres tels que le partage de lumière, l'électronique de lecture de la charge doivent être étudiés afin d'éviter une dégradation d'image. En dehors de l'instrumentation, la qualité de l'image dépend aussi de l'algorithme de reconstruction. Afin d'optimiser ces paramètres importants, une chaîne de simulation a été développée et deux stratégies de reconstruction mise à l'essai.

Le scanner est composé de 4 modules comprenant une matrice de 32x24 cristaux de LYSO:Ce de $1,5 \times 1,5 \times 25 \text{ mm}^3$ permettant d'atteindre une résolution volumétrique de 1 mm^3 .

Le scanner a été simulé à l'aide de Gate, un logiciel de simulation Monte-Carlo, à l'aide du système « PET cylindrique » avec les cristaux orientés axialement. L'installation a été choisie de telle sorte que chaque cristal soit individuellement lu par un photo-détecteur.

Le nombre de photons optiques atteignant chaque extrémité est ensuite généré hors-ligne grâce à la position et l'énergie de l'interaction gamma. La charge lue sur chaque photo-détecteur est calculée en utilisant un générateur de nombres aléatoires type gaussien à l'aide d'une calibration expérimentale. Ce processus reproduit la distribution optique ainsi que le comportement de l'électronique de lecture.

Deux algorithmes de reconstruction ont été développés, l'un basé sur l'utilisation d'une matrice système et l'autre basé sur le lancé de rayon, ce dernier permettant de préserver la mesure continue de la position axiale. Un fantôme de type Derenzo 2D a été simulé permettant de retrouver une résolution spatiale de 0,70mm. L'acquisition d'un fantôme voxelisé de cerveau de souris MOBY a aussi été simulée, d'une durée de 4 minutes pour une dose équivalente de 7 MBq. L'échantillonnage est de $256 \times 256 \times 75$

voxels de $0,15 \times 0,15 \times 0,29 \text{ mm}^3$. Les régions pertinentes d'émission sont les noyaux gris centraux et le cortex insulaire dans un rapport de 4.

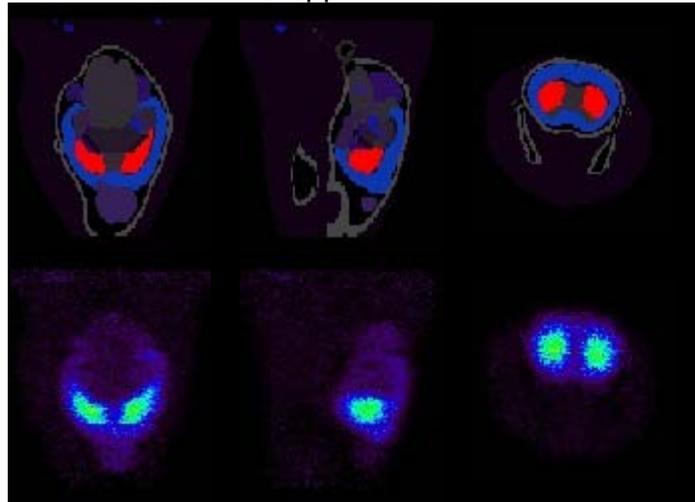


Fig.1 : De gauche à droite: vues coronale, sagittale et axiale du fantôme de la tête MOBY (haut), et image reconstruite (bas)

La figure 1 présente la reconstruction du fantôme MOBY où de petites structures biologiques telles que les striata peuvent être observés grâce à la géométrie axiale. En effet celle-ci permet d'obtenir une bonne résolution avec une bonne efficacité de détection.

A l'aide de cette chaîne de simulation/reconstruction, nous montrerons l'impacte de chaque paramètre sur la qualité de l'image d'un système TEP à géométrie axiale.

IMAGE RECONSTRUCTION STRATEGY FOR AN AXIAL PET

BRARD Emmanuel, BEKAERT Virgile, BRASSE David
Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien
23 rue du Loess - BP28
67037 Strasbourg cedex 2

Positron emission tomography (PET) is a nuclear imaging technique which uses radionuclides that decays by positron emission producing two back-to-back gamma rays when interacting with the nearby nuclei. The conventional scanner consists of detection modules surrounding the patient and oriented radially. This geometrical approach is limited because the module could only give 2D information of the gamma ray interaction. This uncertainty in depth of interaction leads to a loss of spatial resolution in PET images. Several approaches have been studied to add the third coordinate information. Depth encoding detectors has been developed using multi-layer detection modules but this approach was limited and therefore axial PET has been under investigation: the modules are arranged along the axial direction, parallel to the patient. This geometrical arrangement coupled with one photo-detector at each ends allows a measurement of the depth of interaction as well as the continuous axial position.

Recent developments in small animal PET scanners allow 3D photon interaction information measurements within the detection modules, which can improve the spatial resolution leading to better image quality. Several parameters such as the light sharing, the optical spread and the charge readout have to be studied to avoid image degradation. Along with instrumentation developments, image quality is also driven by the reconstruction algorithm. In order to optimize those important parameters, a simulation flow has been developed and two reconstruction strategies have been considered.

The axial PET system is based on 4 modules arranged around the animal. Each detection module comprises a matrix of 32x24 LYSO:Ce crystals of 1.5x1.5x25 mm³ each leading to a volumetric spatial resolution of 1 mm³.

Gate, a Monte-Carlo simulation framework, has been used to simulate the scanner using the standard cylindrical PET context with the crystals along the axial direction. The setup was chosen so that each individual crystal can independently obtain readout information such as the charges collected by the photo-detector channels.

The numbers of optical photons reaching both ends of each crystal are generated offline based on the position and the energy of the gamma interaction. The charge recorded on each photo-detector channel is computed using a random-Gaussian generator with the mean value and the standard deviation given by experimental data, and taking into account the simulated light spread on the photo-detector surface. This process emulates both the optical spread of the scintillating photons and the sequential electronic readout.

Two reconstruction algorithms have been developed: one based on system response matrix and the other one on ray-tracing list-mode reconstruction, the latter having the advantage of preserving the continuous axial position measurement. A 2D Derenzo phantom was simulated. Both reconstruction algorithms shows the 0.7 mm insert radius matching the geometrical resolution of the scanner in the transverse plane A voxelized Moby mouse brain phantom has also been simulated. The acquisition time was 4 minutes for an equivalent total injected dose of 7MBq. The phantom was sampled as a

256x256x75 voxels of $0.15 \times 0.15 \times 0.29 \text{ mm}^3$. The emitting regions were the striatum and the insula cortex with a ratio of 4 between these two areas.

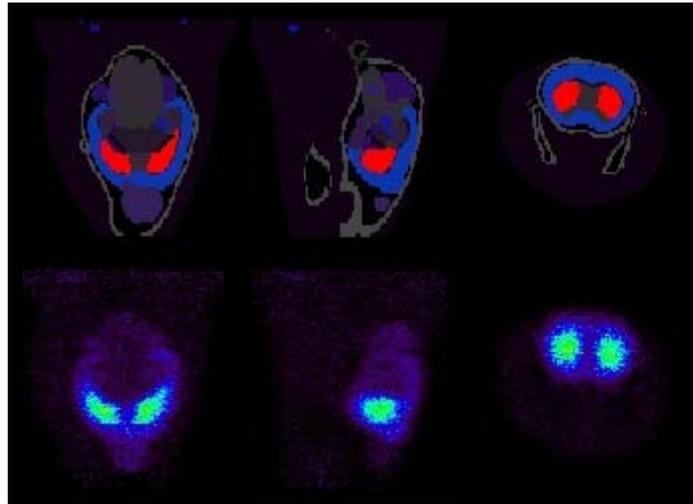


Fig.1: From left to right, coronal sagittal and axial view of the Moby phantom head (top) and the reconstructed image (bottom)

Fig1 presents the reconstruction of the voxelized Moby phantom where small biological structures such as striata can be observed thanks to the axial geometry allowing both fine resolution and good detection efficiency.

Using the simulation flow, we will show the impact of each parameter on image quality in case of an axial PET geometry.

UN NOUVEAU SCHEMA DE MARQUAGE DE SPINS ARTERIELS POUR LA MESURE DE PERFUSION MYOCARDIQUE PAR IRM

CAPRON Thibaut, TROALEN Thomas, COZZONE Patrick et KOBER Frank

*Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM)
UMR CNRS n°6612, Faculté de médecine, Aix-Marseille Université*

Introduction

Le marquage de spins artériels (ASL) est une méthode d'IRM qui, contrairement aux techniques alternatives, permet d'évaluer la perfusion de façon totalement non-invasive, quantitative, et répétable. Néanmoins, les mesures ASL dans le cœur ont de sérieuses limitations : les artéfacts de mouvement dus à la contraction du myocarde et à la respiration, et un faible rapport signal sur bruit. Les mesures de perfusion myocardique par ASL ont été développées avec succès en imagerie du petit animal [1, 2], mais restent très limitées chez l'homme [3]. La technique la plus utilisée dans le cœur est la méthode Look-Locker FAIR. Elle consiste à mesurer le retour à l'équilibre de l'aimantation du cœur après une inversion unique globale, et après une inversion unique sélective en coupe. Dans le cas de l'inversion sélective, le myocarde est approvisionné avec du sang non-inversé, et son aimantation dépend directement du flux de perfusion. La perfusion est obtenue à partir de la différence des intensités des images globale et sélective. Cette méthode pulsée a une très bonne efficacité d'inversion, mais est limitée par la relaxation de l'aimantation du sang marqué pendant l'expérience: le signal atteint un maximum au temps T_1 , puis s'annule. De plus, il faut attendre la relaxation complète avant de répéter la mesure, ce qui mène à de longs temps d'acquisition.

Ici, nous présentons un nouveau schéma de mesure ASL pour l'évaluation de la perfusion myocardique, sous un angle théorique et avec une expérience prouvant le concept. L'utilisation d'une stratégie de marquage artériel pseudo-continue permet de maintenir le marquage magnétique dans les artères [4]. Nous proposons alors de combiner une imagerie continue simultanément à un marquage artériel pseudo-continu, afin d'atteindre un régime stationnaire qui dépend de la perfusion ; et qui ne nécessite plus de long temps de récupération. Ce schéma original améliore significativement la sensibilité de l'ASL, tout en étant compatible avec les contraintes liées aux mouvements en IRM cardiaque du petit rongeur.

Méthodes

Une technique d'imagerie Cine-FLASH rapide est répétée durant plusieurs cycles cardiaques, pour chaque ligne de l'espace des k . Cela assure une très bonne résolution temporelle, et permet une haute résolution spatiale. En remplaçant un écho de lecture par un module de marquage, le sang artériel est inversé sélectivement dans l'aorte à chaque cycle cardiaque, tout en conservant l'imagerie lors des phases cardiaques restantes (image Tag). Une image Control est réalisée avec une tranche de marquage symétrique par rapport à la coupe d'imagerie, située à l'extérieur du cœur. Nous montrons que l'évolution temporelle de l'aimantation dans cette séquence est gouvernée par deux équations maîtresses issues de l'équation de Bloch, et nous dérivons les solutions de ces équations, en tenant compte de l'efficacité d'inversion. Comme preuve de concept, l'expérience décrite a été appliquée sur des souris *in vivo*.

Résultats et Discussion

Nous démontrons qu'un régime stationnaire de la différence d'aimantations Tag et Control est rapidement atteint avec cette séquence, même pour un délai de récupération court. La figure 2 présente une carte typique de différence d'aimantation obtenue avec la méthode décrite, prouvant la sensibilité à la perfusion.

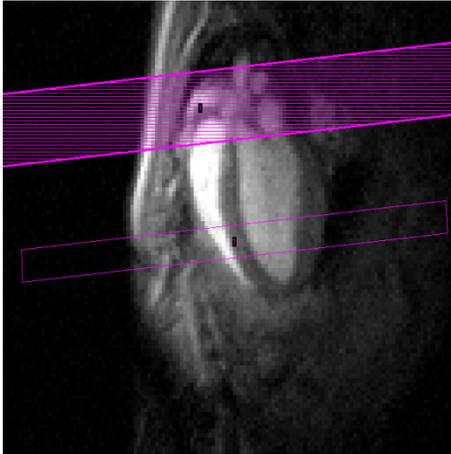


Fig.1-Géométrie d'imagerie

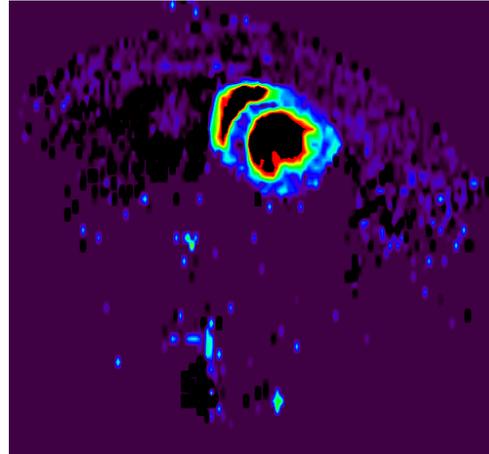


Fig.2-Carte de différence d'aimantation typique

Les calculs théoriques montrent que dans ce régime asymptotique, la valeur de l'aimantation stationnaire dépend explicitement de la perfusion, mais pas des détails dynamiques incontrôlés de l'expérience (fonction d'entrée artérielle, variations du rythme cardiaque...). De plus, ce régime stationnaire offre la possibilité d'augmenter le rapport signal sur bruit par une moyenne temporelle. La sensibilité de cette méthode prometteuse est démontrée supérieure comparée aux autres techniques d'ASL précédemment utilisées dans ce contexte.

[1] Belle V, Kahler E, Waller C, Rommel E, Voll S, Hiller KH, Bauer WR, Haase A. J Magn Reson Imaging 1998;8:1240-5.

[2] Kober F, Iltis I, Cozzone PJ, Bernard M. Magn Reson Med 2004;51:62-7.

[3] Zun Z, Wong EC, Nayak KS. Magn Reson Med 2009;62:975-83.

[4] Dai W, Garcia D, de Bazelaire C, Alsop DC. Magn Reson Med 2008;60:1488-97.

A NEW ARTERIAL SPIN LABELING MRI SCHEME FOR THE ASSESSMENT OF MYOCARDIAL PERFUSION

CAPRON Thibaut, TROALEN Thomas, COZZONE Patrick and KOBER Frank

*Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM)
UMR CNRS n°6612, Faculté de médecine, Aix-Marseille Université*

Introduction

Arterial Spin Labeling (ASL) MRI is a measurement method which, unlike alternative techniques, allows to assess perfusion in a fully non-invasive, quantitative and repeatable way. Nevertheless, ASL measurements in the heart have several key limitations: motion artifacts due to myocardium contraction and breathing, and a poor signal to noise ratio. Myocardial perfusion ASL measurements have been quite successfully developed and used in small animal imaging [1, 2], but are still very limited at the human level [3]. The most widely used technique is the Look-Locker FAIR method. It consists in measuring the magnetization recovery of the heart after a single global inversion and after a single slice-selective inversion. In the slice-selective case, the myocardium is supplied with non-inverted blood, and its magnetization is directly depending on tissue blood flow. Perfusion is then obtained from the difference between slice-selective and global image intensities or measured T_1 values. This pulsed ASL method provides a very good tagging efficiency, but is intrinsically limited by the fact that the tagged blood bolus magnetization relaxes during the experiment: the signal difference reaches a maximum after a time T_1 , and vanishes. In addition, full recovery of the magnetization is required between repetitions of the measurement, introducing a delay of several T_1 , during which no acquisition can be done.

Here, we present a new ASL measurement scheme for the assessment of myocardial perfusion, under a theoretical perspective and a proof-of-concept experiment. In brain studies, it has been shown that the use of a (pseudo-)continuous ASL strategy allows to maintain the magnetic labeling in the feeding arteries [4]. We propose to combine a continuous cine-MRI gradient echo readout simultaneously with pseudo-continuous arterial labeling, which leads to a perfusion-dependent stationary regime that obliterates the necessity of long recovery delays. This original scheme significantly improves ASL sensitivity while establishing compatibility with motion constraints in cardiac MRI in small rodents.

Methods

A fast Cine-FLASH imaging technique is repeated over several cardiac cycles for each line of k-space. This ensures high temporal resolution and allows for high spatial resolution. Replacing one single gradient-echo readout by a labeling pulse, the arterial blood is selectively inverted in the aorta and in the left atrium at each cardiac cycle while keeping the cine-readouts of the remaining cardiac phases (Tag scan). A Control scan is performed with a tagging slab positioned symmetrically to the imaging slice, *i.e.* outside the heart, to compensate for Magnetization Transfer effects. Interleaved Tag and Control scans are acquired for each k-space line. We show that in this situation, the magnetization time evolution is governed by two master equations stemming from the

Bloch equation, and we derive solutions of these equations, taking into account the tagging efficiency. For proof of concept, *in vivo* experiments were carried out on mice.

Results and Discussion

We demonstrate that a stationary regime is rapidly reached between tag and control scans, even with a short recovery delay. Figure 2 shows a typical magnetization difference map obtained with the proposed method, proving its sensitivity to perfusion.

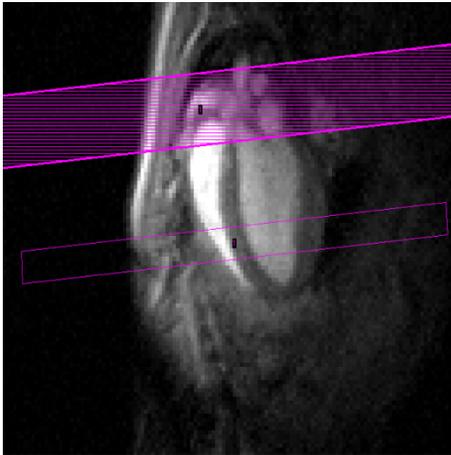


Fig.1-Schematic of the imaging geometry

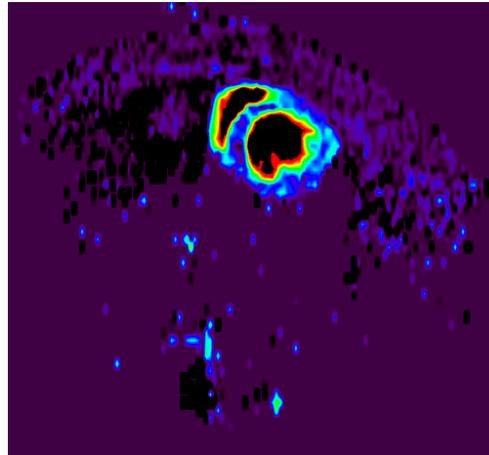


Fig.2-Magnetization difference map obtained in mice

The theoretical calculations show that in this asymptotic regime, the stationary magnetization difference depends explicitly on perfusion, and is independent of uncontrolled dynamic details of the experiment (arterial input function, heart rate variations...). In addition, the stationary regime offers the possibility to increase the signal to noise ratio by averaging over cardiac cycles. The sensitivity of this promising method is shown superior to previously used myocardial ASL techniques.

- [1] Belle V, Kahler E, Waller C, Rommel E, Voll S, Hiller KH, Bauer WR, Haase A. J Magn Reson Imaging 1998;8:1240-5.
- [2] Kober F, Iltis I, Cozzone PJ, Bernard M. Magn Reson Med 2004;51:62-7.
- [3] Zun Z, Wong EC, Nayak KS. Magn Reson Med 2009;62:975-83.
- [4] Dai W, Garcia D, de Bazelaire C, Alsop DC. Magn Reson Med 2008;60:1488-97.

SENSIBILITE DE LA MESURE D'ELASTICITE D'UN MILIEU POUR LA DETERMINATION DE SA MICROARCHITECTURE

Auteurs : CHATELIN Simon^{1,*}, JUGE Lauriane¹, LAMBERT Simon¹, CAI Xing², Sven Peter Näsholm², HOLM Sverre², Valérie Vilgrain¹, VAN BEERS Bernard¹, SINKUS Ralph¹

(1) IRM Physiologique et Pathologique de l'Abdomen, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, INSERM Centre de recherche Biomédicale Bichat Beaujon, CRB3 U773 75018 Paris, France

(2) Department of Informatics, University of Oslo, P.O. Box 1080, NO-0316 Oslo, Norway

* Corresponding author: simon.chatelin@gmail.com, Service de Radiologie, Hôpital Beaujon, 100 Bd du Général Leclerc 92100 Clichy

Résumé :

A ce jour, les effets de dispersion des ondes liée aux microstructures et leurs implications quant à la mesure des propriétés mécaniques d'un tissu biologiques restent très peu décrits. Cet aspect joue un rôle prépondérant quant à l'interprétation des propriétés physiologiques des tissus à partir des propriétés mécaniques mesurées par élastographie. Dans cette étude, nous nous intéressons à l'influence de la distribution en tailles de microparticules sur la dispersion d'ondes de cisaillement en fonction de leur fréquence de propagation.

Des simulations bidimensionnelles par éléments finis ont été réalisées sous le code de calcul Diffpack [3]. La propagation d'ondes de cisaillement est simulée dans un milieu viscoélastique macroscopique (20cm*20cm, résolution 390µm) contenant différentes tailles d'inclusions circulaires microscopique (390µm à 3.9mm de diamètre). La distribution en taille des microparticules (loi puissance $\#(r)=a.r^\gamma$ entre nombre $\#$ et rayon r des microparticules) est contrôlée. Cette distribution est garantie globalement mais également localement dans chacun des macro-pixels (résolution 12.5mm) de la reconstruction des paramètres mécaniques.

Des simulations ont été réalisées en faisant varier cette loi puissance régissant la distribution des microparticules. Pour toutes ces simulations, les modules de stockage, caractéristiques de l'élasticité, sont fixés respectivement à 6kPa et 600kPa pour matrice et microparticules, quel que soit leur taille. La viscosité dynamique de la matrice comme des microparticules, fixées à 1Pa.s, est considérée comme négligeable devant les valeurs d'élasticité. La matrice et les microparticules sont quasi-incompressibles, avec un coefficient de Poisson de 0.48 et une densité de 1. Ces ordres de grandeurs sont comparables à la littérature pour certains tissus biologiques. Le module de stockage (G_d) est mesuré macroscopiquement à partir du champ de déplacements bidimensionnels [4] en fonction de la fréquence de propagation des ondes de cisaillement (Fig. 1). L'élasticité obtenue pour ces différentes micro-distributions est comparée au cas d'un milieu homogène.

Il apparaît tout d'abord que, en présence comme en absence de microparticule, l'élasticité mesurée macroscopiquement suit une loi puissance $G_d(\omega)=\beta.\omega^P$ en fonction de la fréquence. Plus encore, en présence de microparticules, la puissance P de cette loi apparaît comme directement dépendante de la puissance γ de la loi de distribution $\#(r)=a.r^\gamma$ des microparticules. P diminue lorsque γ augmente, jusqu'au cas $\gamma=-2$ où P a la même valeur que pour un milieu homogène. Plus la distribution des microparticules est proche d'un milieu mono-taille et plus l'élasticité macroscopique présente une dépendance à la fréquence similaire à celle relevée dans un milieu homogène.

De plus amples simulations, toutes réalisées avec la même distribution $\#(r)=a.r^\gamma$ des microparticules, ont permis de mettre en avant un paramètre critique quant à la dépendance de l'élasticité mesurée avec la fréquence (Fig. 2) : P augmente avec le rapport d'élasticité entre matrice et microparticules, jusqu'à une valeur constante obtenue à partir d'un rapport de 100. Cette même observation a pu être effectuée quelle que soit la valeur de γ .

Cette étude a permis d'estimer dans quelle mesure distribution en taille et rigidité de microparticules pouvaient être mises en lien direct avec l'élasticité macroscopique. Ces conclusions représentent une étape importante dans la compréhension de l'influence des constituants microscopiques des tissus sur les propriétés mécaniques mesurées par élastographie.

[1] O'Doherty, RF, Anstey, NA, 1971. Reflections on amplitudes, Geophys. Prospect., 19, 430-458.

[2] Holm S, Sinkus R, 2010. A unifying fractional wave equation for compressional and shear waves, J. Acoust. Soc. Am. 127, 542-548.

[3] Langtangen HP, 1999. Computational Partial Differential Equations, Springer, 1999.

[4] Sinkus R, Tanter M, et al. 2005. Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography. Magn Reson Imaging, 23, 159 -165.

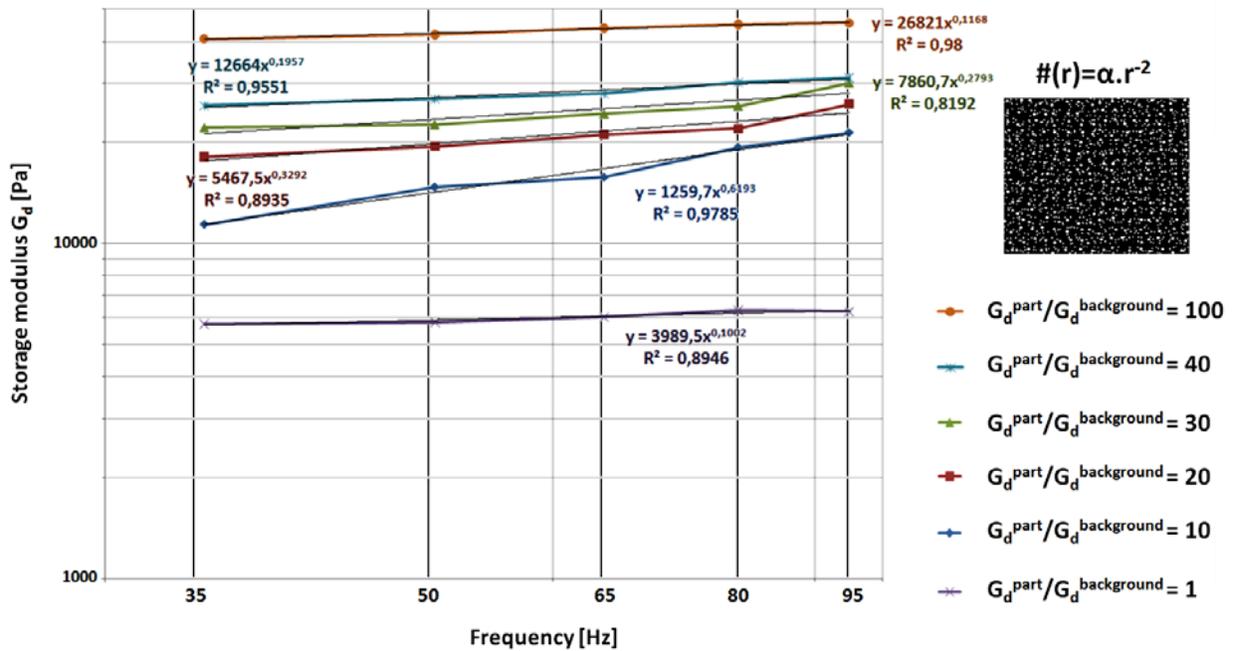


Fig 1. Dépendance en fréquence de l'élasticité pour différentes rigidités des microparticules.

SENSIBILITE DE LA MESURE D'ELASTICITE D'UN MILIEU POUR LA DETERMINATION DE SA MICROARCHITECTURE

Auteurs : CHATELIN Simon^{1,*}, JUGE Lauriane¹, LAMBERT Simon¹, CAI Xing², Sven Peter Näsholm², HOLM Sverre², Valérie Vilgrain¹, VAN BEERS Bernard¹, SINKUS Ralph¹

(1) IRM Physiologique et Pathologique de l'Abdomen, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, INSERM Centre de recherche Biomédicale Bichat Beaujon, CRB3 U773 75018 Paris, France

(2) Department of Informatics, University of Oslo, P.O. Box 1080, NO-0316 Oslo, Norway

* Corresponding author: simon.chatelin@gmail.com, Service de Radiologie, Hôpital Beaujon, 100 Bd du Général Leclerc 92100 Clichy

Abstract:

To date, the effects of wave scattering as well as their consequences on mechanical properties measurements remain poorly understood [1,2]. Nevertheless, scattering plays a major role in linking the physiological properties of a biological tissue and its mechanical properties measured by elastography. In this study, the influence of microparticle size distribution on wave scattering frequency dependence is investigated.

Bidimensional wave propagations have been simulated using Diffpack finite element code [3]. The macroscopic medium (20cm*20cm, 390 μ m in resolution) is supposed to be viscoelastic and contains cylindrical microparticles with different size (from 390 μ m to 3.9mm in diameter). The size distribution of the microparticles (power law $\#(r)=\alpha.r^\gamma$ between number $\#$ and radius r of the microparticles) is constrained. This distribution is not only applied on the global model but also on each of the macropixels (12.5mm in resolution) of mechanical properties reconstruction.

The first step consists in simulating wave propagations with different size distributions of the microparticles. For all the simulations, the storage moduli G_d (characteristic for elasticity) are 6kPa and 600kPa for surrounding matrix and microparticles respectively, independently of their size. Dynamic viscosity of matrix and microparticles is 1Pa.s and seen as negligible compared to the elasticity values. Both matrix and microparticles are quasi-incompressible, with 0.48 Poisson's ratio and density of 1. These orders of magnitude are similar to values proposed in the literature for biological soft tissues, such as the hepatic parenchyma. The storage modulus is calculated with respect to frequency from the 2D displacement fields of shear waves [4]. Elasticity values for the different microparticle size distributions are compared to those obtained from wave propagation in homogeneous medium.

As presented in Fig. 1, results show that macroscopically measured elasticity depends on the frequency, verifying a power law $G_d(\omega)=\beta.\omega^P$, whatever the presence of microparticles is. Moreover, in presence of microparticles, the P power coefficient of this law is directly dependent on the γ power coefficient of microparticle distribution law $\#(r)=\alpha.r^\gamma$. P decreases significantly when γ decreases. The limit case is obtained with $\gamma=-2$ where P has the same value as for the homogeneous case. Consequently, the closer the microparticles size distribution is from a mono-size configuration, the closer the frequency dependence of elasticity is from a homogeneous case.

Further simulations have been performed with an unique microparticle size distribution $\#(r)=\alpha.r^2$ (Fig. 2). Those have highlighted another crucial parameter for macroscopic elasticity frequency dependence: P increases with the elasticity ratio between microparticles and surrounding matrix to a constant value obtained from a ratio value of 100. The same observation has been performed for any given γ value.

This study shows the feasibility of linking size distribution and stiffness of microparticles with the macroscopically observed elasticity. These conclusions play an important role to understand the influence of microscopic physiological tissue components on mechanical properties as measured by elastography techniques

[1] O'Doherty, RF, Anstey, NA, 1971. Reflections on amplitudes, Geophys. Prospect., 19, 430-458.

[2] Holm S, Sinkus R, 2010. A unifying fractional wave equation for compressional and shear waves, J. Acoust. Soc. Am. 127, 542-548.

[3] Langtangen HP, 1999. Computational Partial Differential Equations, Springer, 1999.

[4] Sinkus R, Tanter M, et al. 2005. Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography. Magn Reson Imaging, 23, 159 -165.

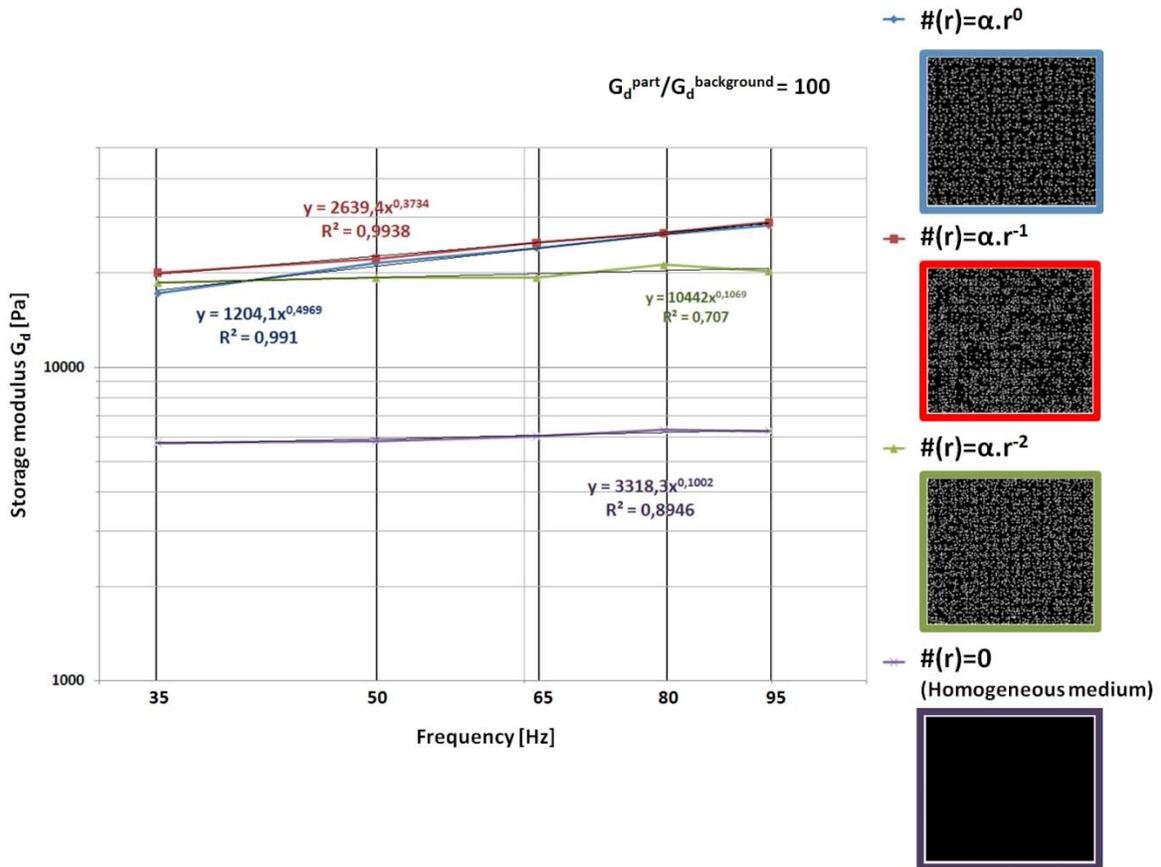


Fig 2. Dépendance en fréquence de l'élasticité pour différentes distributions de microparticules.

SIMULTANEOUS PET/MR IMAGING

DELMAS Florence

*Bruker BioSpin SA
34 rue de l'Industrie BP 10002
67166 Wissembourg Cedex*

Un prototype d'insert TEP de recherche s'insérant dans les IRM précliniques BRUKER et basé sur la technologie TEP Siemens a été développé en collaboration avec le groupe de Bernd Pichler (Université de Tübingen, Allemagne).
Cet insert permet d'acquérir simultanément des données IRM et des données TEP. Les résultats obtenus avec cette instrumentation de pointe, qui ne montrent aucun problème d'interférence entre les deux modalités, seront présentés.

SIMULTANEOUS PET/MR IMAGING

DELMAS Florence

*Bruker BioSpin SA
34 rue de l'Industrie BP 10002
67166 Wissembourg Cedex*

A research PET insert prototype for integration into BRUKER preclinical MRI systems based on Siemens PET technology has been developed in collaboration with the group of Bernd Pichler (University of Tübingen, Germany).

With this insert, PET data and MRI data can be acquired simultaneously.

Results obtained with this cutting edge instrumentation showing no interference between the two modalities will be demonstrated.

EVALUATION DES PERFORMANCES DE NOUVELLES CAMERAS A ENREGISTREMENT RAPIDE POUR L'IMAGERIE CARDIAQUE

Laëtitia IMBERT^{1,2,3,4}, Sylvain POUSSIER³, Didier WOLF¹, Alain NOEL¹, Gilles KARCHER^{3,4},
Pierre Yves MARIE^{3,4}

¹CRAN, Nancy-Université, CNRS UMR 7039, ²Centre Alexis Vautrin, ³Plateforme d'imagerie expérimentale Nancyclotep, ⁴CHU de Nancy, Service de Médecine Nucléaire

La plupart des gamma-caméras disponibles dans les services de médecine nucléaire utilise le principe des détecteurs à scintillations mis au point par Anger dans les années 1960. Récemment, d'importantes améliorations ont pu être proposées pour des caméras dédiées à la réalisation de tomoscintigraphies cardiaques et permettant de diminuer le temps d'acquisition et/ou les activités injectées. Ces améliorations reposent sur de nouvelles géométries de collimateur et de nouvelles méthodes de reconstruction, qui peuvent être utilisées avec des détecteurs à scintillations ou bien avec de nouveaux systèmes de détection à semi-conducteurs. Cependant, il n'y a encore que très peu d'études de comparaison entre ces nouvelles caméras.

Le but de cette étude était d'évaluer les performances des principales caméras « à enregistrement rapide » de ce type, par comparaison à une caméra conventionnelle.

Matériels et Méthodes :

Nous avons évalué les 2 caméras à semi-conducteurs CZT actuellement commercialisées pour la réalisation de TSM : 1) la caméra Discovery NM 530c (General Electric), utilisant un système de collimateurs pinholes fixes, et 2) la caméra DSPECT (Spectrum Dynamics), qui utilise un système de balayage par des collimateurs larges et mobiles. Nous avons aussi évalué un système appelé IQSPECT utilisant une caméra d'Anger double tête (Symbia T, Siemens) et qui permet d'accroître la sensibilité de détection grâce à des collimateurs convergents (Smartzoom) et une technique de reconstruction spécifique. Le système conventionnel (Conv-SPECT) était constitué de la même caméra d'Anger équipée de collimateurs à canaux parallèles.

Les performances de ces 4 caméras ont été évaluées en utilisant les conditions d'enregistrement et les paramètres de reconstruction préconisés par les constructeurs.

La sensibilité et le rapport contraste/bruit ont été déterminés à partir de l'acquisition tomographique d'un fantôme de ventricule gauche dont les parois étaient remplies avec environ 10 MBq de Tc-99m.

La sensibilité a été exprimée par le rapport de l'activité mesurée sur les TSM reconstruites (coups par seconde d'enregistrement) sur l'activité effective du fantôme (Becquerel).

Le rapport contraste/bruit a été calculé à partir de deux régions d'intérêt positionnées sur la paroi du fantôme (Paroi) et dans une zone de bruit de fond (BDF), en mesurant les activités moyennes (MOY) et les déviations standards (DS) dans chacune de ces 2 régions et en utilisant la formule : $(MOY_{\text{Paroi}} - MOY_{\text{BDF}}) / (DS_{\text{Paroi}}^2 + DS_{\text{BDF}}^2)^{0,5}$.

La résolution spatiale a été évaluée par la largeur à mi-hauteur des profils d'activité obtenues avec 3 sources linéaires de Tc-99m.

La résolution en énergie a été mesurée, sur une source ponctuelle de Tc99m, par la largeur à mi-hauteur du pic d'absorption totale divisée par l'énergie pour laquelle l'absorption est maximale.

Résultats :

Tous les paramètres de performances s'avèrent nettement supérieurs pour les 2 caméras à semi-conducteurs, mais avec des différences sensibles. Par comparaison à ce qui est obtenu avec la Conv-SPECT : 1) la résolution spatiale est légèrement détériorée avec l'IQSPECT et améliorée d'un facteur 1,8 avec la DSPECT et d'un facteur 2,3 avec la NM 530c et 2) la sensibilité de détection est améliorée d'un facteur 3 avec l'IQSPECT, d'un facteur 4 avec la NM 530c et d'un facteur 7 avec la DSPECT.

	Sensibilité	Rapport Contraste/Bruit	Résolution spatiale (mm)	Résolution en énergie (%)
NM 530c	455,0	11,5	6,7	5,7
DSPECT	852,0	12,1	8,4	5,5
IQSPECT	377,0	9,7	16,9	9,0
Conv-SPECT	119,1	7,2	15,3	8,9

Conclusion :

Les performances des 2 caméras à semi-conducteurs sont supérieures à celles des caméras à scintillations, même lorsque ces dernières sont équipées de systèmes modernes à collimateur convergent. Cependant, les 2 caméras à semi-conducteurs ont des performances différentes puisque la résolution spatiale est meilleure avec la NM 530c et la sensibilité de détection est nettement plus élevée avec la DSPECT.

EVALUATION OF PERFORMANCES OF HIGH SPEED SPECT IN NUCLEAR CARDIOLOGY

Laëtitia IMBERT^{1,2,3,4}, Sylvain POUSSIER³, Didier WOLF¹, Alain NOEL¹, Gilles KARCHER^{3,4},
Pierre Yves MARIE^{3,4}

¹CRAN, Nancy-Université, CNRS UMR 7039, ²Centre Alexis Vautrin, ³Plateforme d'imagerie expérimentale Nancyclotep, ⁴CHU de Nancy, Service de Médecine Nucléaire

Most gamma-cameras available in the nuclear medicine department use the principle of the scintillations detectors developed by Anger in the years of 1960. Recently, important improvements have been developed for nuclear myocardial perfusion imaging so allowing a reduction of scan time reduction and/or the injected activity. These improvements are possible with a new geometry of collimator and new reconstruction methods, which could be used with scintillations detectors or with a novel cadmium-zinc-telluride (CZT) solid-state detector technology. However, there aren't many studies of comparison between these new cameras.

The objective of this study is to evaluate the performances of the principal high speed SPECT in comparison with a conventional camera.

Materials and Methods :

We evaluated the 2 CZT cameras actually available for the TSM acquisition : 1) the Discovery NM 530c camera (General Electric), with pinhole collimation, and 2) the DSPECT camera (Spectrum Dynamics) that has a sweep system with moving large collimators. We also studied a system called IQSPECT used with a conventional dual-headed camera (Symbia T, Siemens) which consists of three components : an astigmatic collimator, an optimized organ-of-interest centered acquisition, and iterative reconstruction. The collimator (Smartzoom) is designed to increase the sensitivity of detection. The conventional system (Conv-SPECT) was constituted of the same conventional camera equipped with parallel-hole collimators.

The performances of these 4 systems were evaluated according to acquisition and reconstruction parameters recommended by the constructors.

The sensitivity and the contrast/noise ratio were calculated from the tomographic acquisition of a cardiac phantom filled with about 10 MBq of Tc-99m.

The sensitivity was expressed by the ratio of the measured activity (counts by second) on the effective activity in the phantom (Becquerel).

The contrast/noise ratio was calculated from two regions of interest positioned on the wall of the phantom (Wall) and in the background area (BG), in measuring the mean activities (MEAN) and the standard deviations (SD) in each of these two regions. It was determined as follows : $(\text{MEAN}_{\text{Wall}} - \text{MEAN}_{\text{BG}}) / (\text{SD}_{\text{Wall}}^2 + \text{SD}_{\text{BG}}^2)^{0.5}$.

The spatial resolution was evaluated with the full-width half-maximum of the activity profiles from three linear sources of Tc-99m.

The energy resolution was measured, in using a source of Tc-99m considered as punctual, with the full-width half-maximum of the photoelectric peak divided by the maximum energy of the photopic.

Results :

All the evaluated performances are clearly superior for the two semi-conductors cameras but there are some differences between them. In comparison with the results of the Conv-SPECT : 1) the spatial resolution is lightly deteriorate with the IQSPECT and improved by a factor of 1,8 with the DSPECT and a factor of 2,3 with the NM 530c and 2) the photon sensitivity is improved by a factor of 3 with the IQSPECT, a factor of 4 with the NM 530c and a factor of 7 with the DSPECT.

	Sensitivity	Ratio Contrast/Noise	Spatial resolution (mm)	Energy resolution (%)
NM 530c	455,0	11,5	6,7	5,7
DSPECT	852,0	12,1	8,4	5,5
IQSPECT	377,0	9,7	16,9	9,0
Conv-SPECT	119,1	7,2	15,3	8,9

Conclusion :

The performances of the two semi-conductors cameras are clearly superior to those of the conventional cameras, even when the last are equipped with an astigmatic collimator. However, the two CZT cameras have different performances because the spatial resolution is better with the NM 530c and the photon sensitivity is clearly higher with the DSPECT.

DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SPECTROSCOPIE PROTON FILTRE CARBONE ^{13}C *IN VIVO* CHEZ LA SOURIS POUR L'ETUDE DU METABOLISME CEREBRAL

Nicolas Joudiou¹, Sandra Mème¹, William Mème¹, Frederic Szeremeta¹,
Bich Thuy Doan², Joël Mispelster³, Jean Claude Beloeil¹

¹ *IRM, signaux, images et expression des gènes*, CBM, CNRS, UPR 4301, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans cedex

² *UPCG-ENSCP, CNRS UMR8151, 11, rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris cedex 05*

³ *INSERM Unité 759, Institut Curie - recherche, Laboratoires R. Latarjet CU Bat 112, 91405 Orsay cedex*

INTRODUCTION

La spectroscopie par résonance magnétique est une méthode de choix pour l'étude *in vivo* du petit animal. En utilisant un produit endogène tel que le glucose marqué au carbone ^{13}C et une technique de spectroscopie des protons liés aux carbones ^{13}C on peut avoir accès à des informations sur la dynamique du métabolisme cérébral. Cette technique a été développée sur le rat au sein de l'équipe[1]. Nous nous attachons actuellement à la transférer à la souris. Pour cela il est nécessaire d'adapter à la fois le matériel et les protocoles.

MATERIELS ET METHODES

Les acquisitions ont été réalisées sur un spectromètre imageur horizontal 9,4T (Bruker Biospec USR 94/21).

La sonde utilisée est composée d'un système de deux bobines circulaires concentriques. L'une de 13mm de diamètre, résonnant à la fréquence des protons, pour l'excitation et la réception du signal, l'autre de 18mm, qui résonne à la fréquence des noyaux de carbones ^{13}C , pour les impulsions de découplage [2].

Tests Préliminaires

Avant d'effectuer toutes expériences sur la souris des acquisitions préliminaires ont été réalisées sur gel d'agarose. Ce gel contient de l'acétate marqué au carbone ^{13}C (1mM) et de la créatine (1mM). Cette phase de test sur fantôme permet de procéder au réglage de l'impulsion de sélection des hydrogènes liés au carbone ^{13}C ainsi que l'impulsion de découplage dans la séquence POCE-PRESS.

Nous avons également effectué une série de mesures de température sur un gel d'agarose contenant du TMDOTP⁵⁻ [3]. Ce produit possède un spectre RMN qui est température dépendant. Nous avons appliqué à ce fantôme de gel le protocole expérimental établi pour la souris. A l'issue du protocole un spectre du produit est acquis afin de mesurer la variation de température causée par les impulsions électromagnétiques.

Acquisition *in vivo*

L'injection du glucose se fait via l'artère fémorale. La pose du cathéter se fait sous chirurgie avec anesthésie gazeuse (isoflurane 2%, N₂ 0,7L.min⁻¹, O₂ 0,7L.min⁻¹). La chirurgie est d'une durée de 45min environ.

Le glucose utilisé contient 99,9% de carbone ¹³C. La concentration de la solution de glucose utilisée pour l'injection est de 3M. L'injection se fait en deux étapes. Au début de l'expérience on procède à un bolus d'une durée de 2min à un débit de 864μMol.kg⁻¹.min⁻¹. Le débit de glucose est ensuite fixé à 300 μMol.kg⁻¹.min⁻¹ pendant tout le reste de l'expérience.

L'animal est maintenu sous anesthésie durant toute la durée des acquisitions (isoflurane 2%, N₂ 0,7L.min⁻¹, O₂ 0,7L.min⁻¹). On effectue un monitoring de la respiration et de la température de l'animal. Le protocole expérimental comprend une acquisition qui sert de référence pour le placement du volume d'intérêt (voxel 3*3*3mm³ centré sur le striatum). Après avoir effectué le bolus de glucose on acquiert la séquence POCE-PRESS (nombre de répétition 256, durée d'acquisitions 34min) sous perfusion constante de glucose.

RESULTATS

Les expériences réalisées sur le gel d'agarose ont permis de bien ajuster les valeurs des impulsions de sélection et de découplage. On peut voir que le signal de l'eau disparaît complètement sur les spectres lorsque la sélection est activée, cela est signe d'une sélection de qualité. Le découplage est, lui aussi, bien réalisé.

Les mesures de température sur l'échantillon contenant du TMDOTP⁵⁻ ont montrées qu'il n'y a pas d'élévation significative de la température (de l'ordre de 0,2°C). Le protocole mis en place est donc compatible avec des études *in vivo* sur la souris.

Les premières acquisitions sur la souris nous ont permis de réaliser un suivi de la métabolisation du glucose sur une durée de 2h.

CONCLUSION

Cette étude est à notre connaissance la première étude *in vivo* chez la souris en utilisant une méthode d'acquisition proton filtrée carbone ¹³C.

References

- [1] B.T. Doan, JMR, Vol. 198, pp. 94-104, 2009.
- [2] J. Mispelter, M.Lupu, A. Briquet, Imperial College Press, 2006.
- [3] C.S. Zuon, JMR, Vol. 133, pp. 53-60, 1998.

DEVELOPMENT OF A ^1H - ^{13}C FILTERED METHOD OF MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY FOR *IN VIVO* STUDY OF MICE METABOLISM

Nicolas Joudiou¹, Sandra Mème¹, William Mème¹, Frederic Szeremeta¹,
Bich Thuy Doan², Joël Mispelter³, Jean Claude Beloeil¹

¹ *IRM, signaux, images et expression des gènes*, CBM, CNRS, UPR 4301, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans cedex

² *UPCG-ENSCP, CNRS UMR8151, 11, rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris cedex 05*

³ *INSERM Unité 759, Institut Curie - recherche, Laboratoires R. Latarjet CU Bat 112, 91405 Orsay cedex*

PURPOSE/INTRODUCTION

Magnetic resonance spectroscopy of ^{13}C -labelled glucose is a well known method for investigation of rat's cerebral metabolism [1]. Transferring this method to mice required to adapt materials and protocols.

SUBJECTS AND METHODS

Studies have been made on Bruker Biospec 9.4 Teslas, using Paravision 4.1.

The sequence POCE-PRESS (Proton Observed Carbon Edited Point RESolved Spectroscopy) [2] is an homemade sequence, it consists on a classical PRESS sequence for localization and two additional pulses. One for the selection of ^{13}C -labelled proton and one for the signal decoupling.

We build a probe compose by two circular coils, one for carbon editing (18 mm diameter), one for the proton emission and reception (13 mm diameter)[2].

For preliminary test we use a phantom of agarose gel (2%) with creatine (1mM) and ^{13}C -labelled acetate (1mM).

We also proceed to thermometric measurements. For this part we used a phantom of agarose with TmDOTP⁵⁻ (20mM) [3]. The spectrum of this lanthanide complex is temperature dependant. For this test we apply the protocol established for mice to the phantom. At the end of the protocol we measured the variation of temperature.

Experiences were made on C57Bl/J6 mice. For surgery, animals were anesthetized by an injection of Xylazine and Ketamine. A femoral arterial line was implanted for injection of ^{13}C -labelled glucose (3M). We start the experience with a bolus of 21,6 $\mu\text{Mol}/\text{min}$ flow during two minutes. Then during all the acquisition the flow was maintained to 7,5 $\mu\text{Mol}/\text{min}$ flow. The flow was control using an intravenous administration sets. During MRS acquisition animals are anesthetized by isoflurane (1.5 %) and a mixture of $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ (0.7 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ / 0.7 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$).

Results

Preliminary test on agarose phantom shown a good selectivity of ^{13}C -labelled proton and a good decoupling of the signal.

Thermometric study doesn't show an important temperature increase (0,2°C) between the beginning and the end of the protocol. It can be done on living animals.

Test on agarose phantom containing ^{13}C -labelled acetate (1mM) and creatine (1mM) show a good selectivity of the signal from ^{13}C -labelled proton and also a good decoupling of the signal.

We proceed to a series of test on mice. For each mice we acquired 5 spectrums, every 34min, 30min after the bolus of glucose, from a $3\times 3\times 3\text{mm}^3$ voxel, centered on left cerebral hemisphere.

Discussion/Conclusion

As far we know it is the first study of cerebral metabolism by ^1H - ^{13}C filtered MRS. We demonstrate the possibility of signal detection and quantification of spectrum. The acquisition with a time resolution of 34min offer good perspective for dynamic study of cerebral metabolism.

References

- [1] B.T. Doan , Simultaneous two-voxel localized ^1H -observed ^{13}C -edited spectroscopy for in vivo MRS on rat brain at 9.4 T: Application to the investigation of excitotoxic lesions, *JMR*, Vol. 198, pp. 94-104, 2009.
- [2] J. Mispelter, M.Lupu, A. Briquet, *NMR Probeheads for biophysical and biomedical experiments*, Imperial College Press, 2006.
- [3] C.S. Zuon, NMR Temperature measurements using a paramagnetic lanthanide complex, *JMR*, Vol. 133, pp. 53-60, 1998.

L'imagerie en écho-volumaire "single-shot" pondérée en diffusion à 7Tesla

Auteurs: KEZELE Irina, LE BIHAN Denis, MANGIN Jean-François, et POUPON Cyril
NeuroSpin, CEA-Saclay, Gif Sur Yvette

Objectif / Introduction. Récemment, de nouvelles idées sur l'utilisation de l'IRM de diffusion (IRMd) pour étudier l'activation cérébrale neuronale ont émergé [1,2]. Il a même été suggéré que l'IRMd pourrait s'avérer plus rapide et plus précise que l'IRMf [2] concernant les sources directes de l'activation neuronale. En parallèle, l'émergence de la microscopie IRMd (μ IRMd) [3] a ouvert la possibilité d'analyser la microstructure des tissus, de façon non invasive. Pour atteindre une échelle de temps courts dans le cadre d'études fonctionnelles, ainsi que pour permettre l'acquisition d'un grand nombre de mesures nécessaires dans le cadre de μ IRMd (notamment in vivo), les techniques d'imagerie ultra-rapide, comme l'imagerie « single-shot » écho-volumaire (EVI) [4] sont envisagées.

L'apparition de l'IRM à haut champ a apporté des améliorations considérables en résolution d'image, en contraste des tissus, et en sensibilité à l'activation fonctionnelle, mais le taux d'absorption spécifique (DAS) est élevé et limite le dépôt total en puissance RF. Pour exploiter le potentiel du haut champ tout en gardant le faible DAS, nous avons récemment mis en place une séquence 3D EVI single-shot (3D-SS EVI) sur un système 7T humain. Ici, nous introduisons une extension du 3D-SS EVI pour définir le protocole 3D-SS de diffusion EVI (dEVI). L'échelle de temps du protocole est conforme à la fonction de réponse hémodynamique, et de forts gradients nous permettent de capter de petits changements dans le signal de diffusion et de mesurer de petites tailles cellulaires. La séquence est conçue de façon modulaire et permet de choisir un bloc de diffusion optimale pour l'application donnée.

Les expériences ont été effectuées avec la technique PGSE [5] sur des asperges, qui ont des temps de relaxation T1/T2 et des propriétés microscopique semblables à ceux de la matière blanche [6,7].

Méthodes. Nous gardons la même polarité du gradient d'encodage de phase dans tous les plans d'espace-k [8]. La séquence dEVI se compose des blocs suivants : l'excitation, l'encodage de diffusion, y compris une impulsion RF-refocusing de 180° avec le gradient de sélection et les gradients « crushers », de pré-encodage, et la lecture (Fig. 1). Les images ont été acquises sur un système humain 7T (Magnetom, Siemens, Erlangen). La magnitude maximale des gradients a été fixée à 50mT/m pour tous les gradients sauf gradients de diffusion, et à 70mT/m pour les gradients de diffusion; le temps de montée minimale était $5\mu\text{s}/\text{mT}/\text{m}$. Les RFs d'excitation à 90° et du refocusing à 180° ont été conçus après la méthode de la phase minimale Shinar-Le Roux (SLR) [9], caractérisée par un faible dépôt d'énergie RF tout en fournissant une sélectivité spatiale élevée : durée = 6ms, bande passante = 1KHz, produit temps-bande de transition = 1.263241, le nombre d'échantillons = 250. Les images ont été acquises le long des 64 directions, répartis uniformément sur la sphère [10]. La reconstruction d'image a été développé dans le PTK toolkit, intégré dans logiciel Brainvisa [11].

Résultats. La tige principale était orientée le long de l'axe principale de l'aimant. Le champ de vue (FOV) était de 150mm, la largeur de bande de lecture a été 4010 Hz / pixel, et la matrice de $32 \times 32 \times 16$, avec 5mm d'épaisseur de partition, TE/TR = 177/3000ms. Les paramètres de pondération de diffusion étaient : magnitude de gradient/durée/séparation $G = 70\text{mT}/\text{m}$, $\delta = 10\text{ms}$, $\Delta = 50\text{ms}$, le nombre de directions=64. Chaque acquisition a été répété trois fois et moyennée. En outre, nous avons acquis une image SE-EPI à haute résolution (FOV=150mm, bande passante de lecture=2000Hz/pixel, matrice=128x128, épaisseur de coupe 5mm, 16 coupes, TE /TR = 82/4000ms). Un champ des q-balls [12] a été estimé à partir des données dEVI. La SE-EPI à haute résolution, la reconstruction dEVI et le champ des q-balls analytique superposées sur l'image SE-EPI sont présentés sur la Fig. 2.

Discussion / Conclusion. Les travaux futurs comprendront la parallélisation du processus d'acquisition pour réduire d'avantage le temps d'acquisition, mais aussi l'inclusion du Transmit SENSE pour permettre des excitations sélectives des régions 2D/3D. Nous allons également étudier le potentiel de dEVI pour étudier l'activation neuronale et cartographier la cytoarchitecture du cerveau humain.

Bibliographie Voir Fig. 3

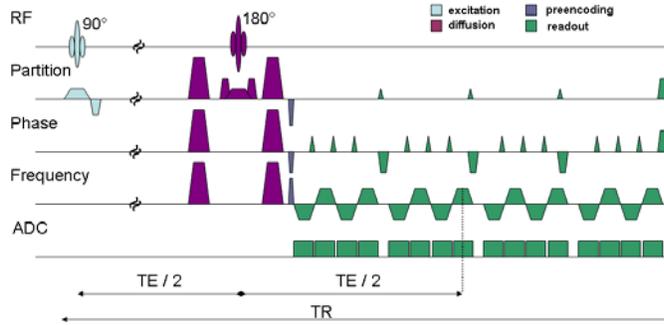


Figure 1. 3D-SS EVI sequence design.

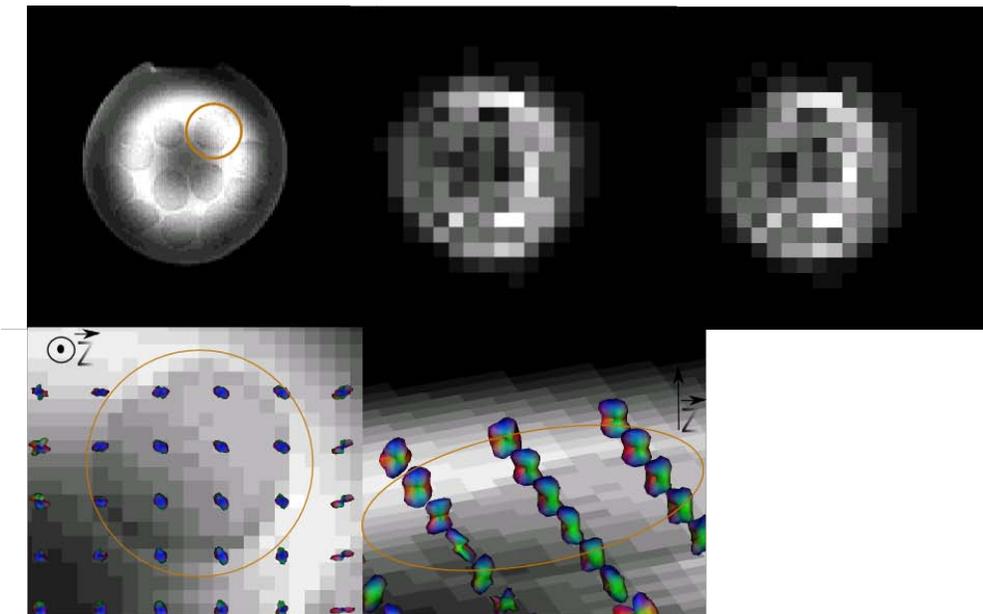


Figure 2. SE-EPI à haute résolution (à haut à gauche), la reconstruction dEVI à deux directions arbitraires (au milieu et à droite, première rangée), et le champ des q-balls analytique superposées sur l'image SE-EPI (en bas).

[1] Le Bihan, *Phys Med Biol*, 52(7):R57-90 (2007) [2] Aso et al., *NIMG*, 47(4):1487-95 (2009). [3] Callaghan, Oxford (1991) [4] Mansfield, *J Phys E* 22:324-330. [5] Stejskal and Tanner, *J Chem Physics*, 42:288-292 (1965). [6] Menzel, et al., *J Plant Nutrition Soil Sci*, 170:24-38 (2007) [7] Lätt et al., *MAGMA*, 20(4), 213–222 (2007) [8] Cointepas et al., In *Proc. 7th HBM*, S98 (2001) [9] Descoteaux et al., *MRM* 58:497–510 (2007) [10] Dubois, et al., *MAGMA*,19(3):134-43 (2006) [11] Pauly et al., *IEEE TMI* 10:53–65 (1991) This work was supported by a French national research agency (ANR) grant, number ANR-09-EMER-006.

Figure 3. Bibliographie

Single-shot diffusion weighted echo-volumar imaging at 7Tesla

Authors: KEZELE Irina, LE BIHAN Denis, MANGIN Jean-François, and POUPON Cyril
NeuroSpin, CEA-Saclay, Gif Sur Yvette

Purpose/Introduction. Recently, novel ideas on the usage of diffusion MRI (dMRI) to study the brain neuronal activation have emerged [1,2]. It has even been suggested that dMRI might prove more rapid and more specific about direct sources of neuronal activation than fMRI [2]. In parallel, the emergence of dMRI microscopy (μ dMRI) [3] brought in the potential to probe tissue microstructure, non-invasively. To approach the relevant timescales in functional (standard and diffusion-dfMRI) imaging, as well as to accommodate the large number of measurements needed in μ dMRI (especially in vivo), ultra-rapid imaging techniques, like single-shot echo-volumar imaging (EVI) [4] are addressed.

The appearance of high-field MRI brought in considerable improvements in image resolution, tissue contrast, and sensitivity to functional activation, but the specific absorption rate (SAR) is high and limits the total RF-power deposition. To exploit the high-field potential while keeping the SAR low, we recently implemented a 3D single-shot (3D-SS) EVI sequence on a human 7T system. Here, the developed 3D-SS EVI sequence was accommodated for the 3D-SS diffusion EVI (dEVI) acquisition protocol. The protocol timescale complies with diffusion-hemodynamic response function, and strong gradients boost the sensitivity to small changes in diffusion signal and measurement of small cellular sizes. The designed sequence is modular and allows to choose an application-optimal diffusion block.

The pivotal experiments were run with the PGSE technique [5] on German asparagus, shown to have T1/T2 relaxation times, and microstructure properties similar to those of the human white matter [6,7].

Methods and Materials. We keep the same phase-encoding gradient polarity in alternating k-space planes [8]. The dEVI sequence consisted of the following blocks: excitation, diffusion encoding including a 180° refocusing pulse with slab-selection and crusher gradients, pre-encoding, and readout (Fig. 1). The images were acquired on a human 7T system (Magnetom, Siemens, Erlangen, Germany). The maximum gradient strength was set at 50mT/m for all the gradient pulses except diffusion gradients, and at 70mT/m for diffusion gradients; the minimum rise time was $5\mu\text{s}/\text{mT}/\text{m}$. The 90° excitation and the 180° refocusing RF pulses were designed following the minimum phase Shinar-Le Roux (SLR) method [9], characterized by low energy deposition while providing accurate spatial selectivity: duration = 6ms, bandwidth = 1KHz, time-transition band product = 1.263241, number of samples = 250. The images were acquired along 64 directions, distributed uniformly on the sphere [10]. The image reconstruction pipeline was developed inside PTK toolkit, integrated into Brainvisa software package [11].

Results. The main stem orientation was along the main magnet's z-axis. The field of view was 150mm, readout bandwidth was 4010 Hz/pixel, image matrix $32 \times 32 \times 16$, partition thickness 5mm, TE/TR=177/3000ms. The voxel size was approximately isotropic. The diffusion weighting parameters were as follows: gradient strength/duration/separation $G = 70\text{mT}/\text{m}$, $\delta = 10\text{ms}$, $\Delta = 50\text{ms}$; direction number = 64. A total of three averages were acquired, including three T2 images with no diffusion weighting. In addition we acquired a high-resolution SE-EPI image (FOV = 150mm, readout BW = 2000Hz/pixel, in-plane matrix = 128×128 , slice thickness 5mm, 16 slices, TE/TR = 82/4000ms). An analytic q-ball field [12] was estimated from the reconstructed dEVI data. The high resolution reconstructed SE-EPI, reconstructed dEVI data and the analytic q-ball field superimposed onto the SE-EPI image are presented in Fig. 2.

Discussion/Conclusion. Future work will include parallelisation of the acquisition process to reduce further the acquisition time, and inclusion of transmit sense RF to enable region zooming by employing 2D/3D selective excitations. We will investigate the potential of dEVI to study neuronal activation and map the human brain cytoarchitecture.

Bibliography and Acknowledgments. [1] Le Bihan, *Phys Med Biol*, 52(7):R57-90 (2007) [2] Aso et al., *NIMG*, 47(4):1487-95 (2009). [3] Callaghan, Oxford (1991) [4] Mansfield, *J Phys E* 22:324-330. [5] Stejskal and Tanner, *J Chem Physics*, 42:288-292 (1965). [6] Menzel, et al., *J Plant Nutrition Soil Sci*, 170:24-38 (2007) [7] Lätt et al., *MAGMA*, 20(4), 213-222 (2007) [8] Cointepas et al., In *Proc. 7th HBM*, S98 (2001) [9] Descoteaux et al., *MRM* 58:497-510 (2007) [10] Dubois, et al., *MAGMA*, 19(3):134-43 (2006) [11] Pauly et al., *IEEE TMI* 10:53-65 (1991) This work was supported by a French national research agency (ANR) grant, number ANR-09-EMER-006.

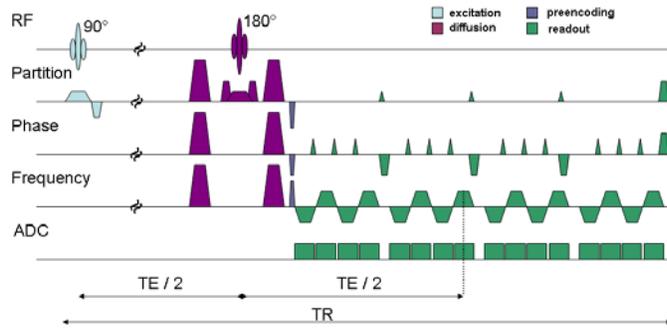


Figure 1. 3D-SS EVI sequence design.

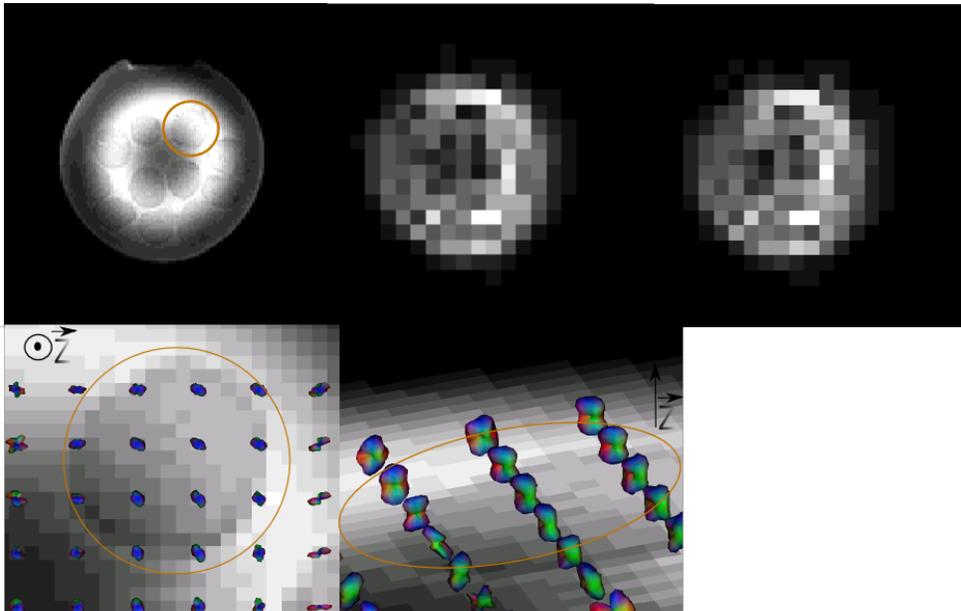


Figure 2. Results of the dEVI data analysis. First row: high resolution (128x128) T2 weighted SE-EPI image (left), and dEVI DW data in two arbitrary directions (middle and right). Second row: analytic q-balls estimated from the dEVI data. Shown is the axial view of an ROI inside one of the asparagus stems (left), and the corresponding 'sagittal' view of the same ROI (right). Immediately around the asparagus-stem ROI is water. The position of the ROI is also marked on the T2 image (upper-left). The z-axis direction is shown beside the ROI (second row).

***IN-VIVO* MAGNETIC RESONANCE MICROSCOPY OF *DROSOPHILAE* AT 9.4T:**

MÈME Sandra, DECOVILLE Martine, LOUAT Fanny, SZEREMETA Frédéric, JOUDIQU Nicolas,
LOCKER Daniel, BELOEIL Jean-Claude

Centre de Biophysique .Moléculaire, CNRS UPR4301, Orléans, France

Purpose

In preclinical research, genetic studies have made considerable progress as a result of the development of transgenic animal models of human diseases. The fruit fly *Drosophila melanogaster* has been a favorite experimental model for geneticists and developmental biologists for almost a century. Consequently, there is now a need for higher resolution MR imaging to provide greater detail for studies of very small animals (insects). One way to overcome this problem is to work with high magnetic field spectrometers (dedicated to small animal imaging) with strong magnetic field gradients. It is also necessary to develop a complete methodology (emit/receive coil, pulse sequence, fixing system, air supply, anesthesia capabilities...).

The aim of this study was to develop non-invasive, *in-vitro* and *in-vivo* protocols (from coil construction to image generation) for MR microimaging of very small insects (*Drosophila*) on a 9.4T spectrometer dedicated to small animals (rabbit, rat and mouse).

Methods and Materials

Coil construction

The scroll-coil is made of 4 turns. It is made of flexible isolating circuit, 35µm of copper deposited on a 50µm thin Kapton film (AN10, *C.I.F. Circuit Imprimé Français*, Bagneux, France). Teflon insulated wire (2,0mm outer diameter) was used to wound the coil.

Drosophila

The 3-4 years old flies were derived from the wild type *Drosophila melanogaster* strain Oregon-R-P2 obtained from Bloomington *Drosophila* Stock Center (Indiana University).

For in vitro protocol optimization, *Drosophilae* were put in a 1.6mm internal diameter glass capillary filled with a fluorinated oil.

For in vivo imaging, *Drosophilae* were anesthetized during about 2 hours to prevent movements. They were anesthetized with a controlled stream of CO₂.

MR acquisitions

MR experiments were performed on an imaging spectrometer equipped with a dedicated small-animal 9.4T horizontal shielded magnet (94/21 USR Bruker Biospec) with 2D T1-weighted Gradient-echo sequence (Flash)

Results

In vitro MRI protocol

Figure A presents 2D T1 FLASH sequences images. Head, thorax, abdomen, eyes and legs are well defined. Man can see some internal structures such as stomach and ovaries. Stomach

appears in hypo signal (dark gray) as it is filled with oil. *Drosophila* swallowed oil which was in the capillary.

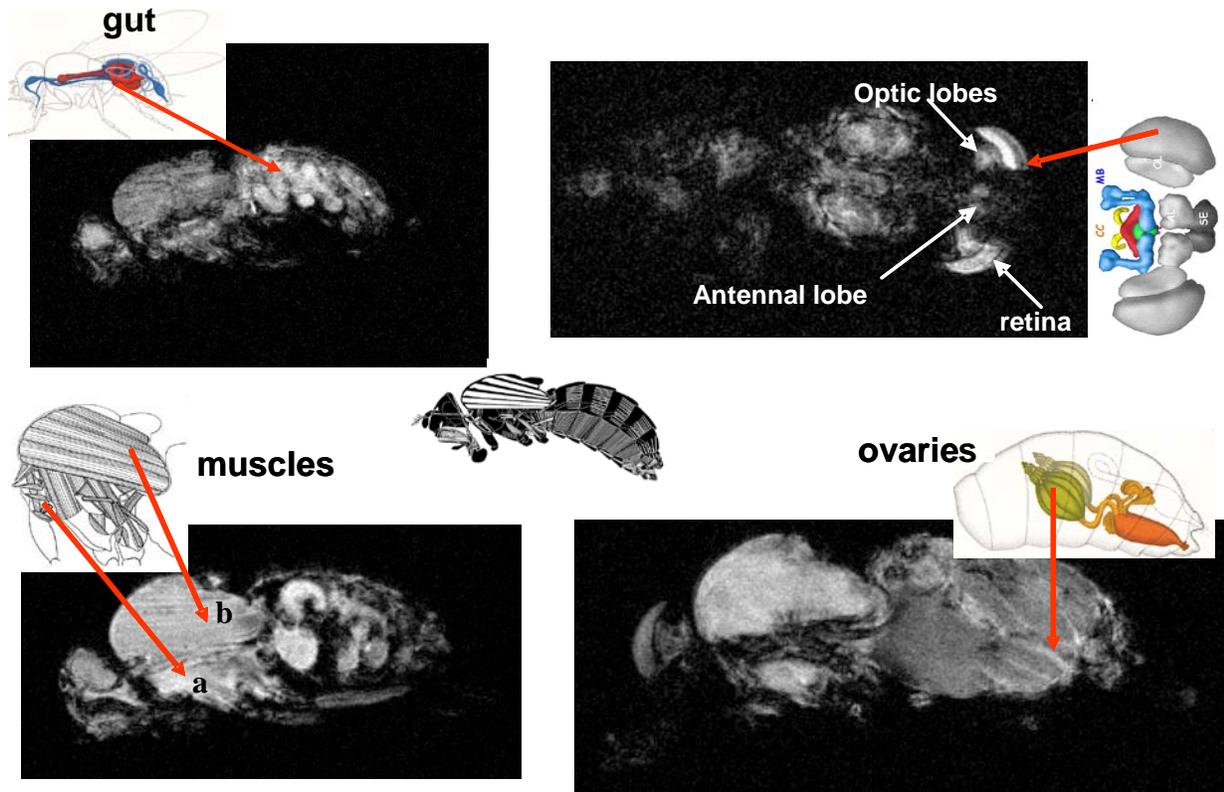


Fig. A: T1-weighted Flash MR images showing internal structures of the *drosophila* in a capillary containing fluorinated oil. The resolution is $10 \times 10 \times 80 \mu\text{m}$ for 1 hour and a half acquisition. a: transversal muscles, b: longitudinal muscles

In vivo optimized sequence validation

Figure B presents an MR image acquired on an alive *drosophila*. In this part of the study, the insect was placed in a capillary but this time without oil and was anesthetized with CO_2 .

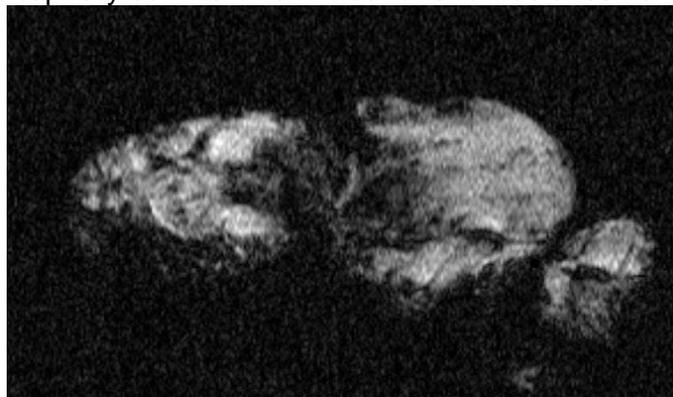


Fig. B: In vivo T1-weighted Flash MR images showing internal structures of the *drosophila* in a capillary without fluorinated oil. The resolution is $10 \times 10 \times 80 \mu\text{m}$ for 1 hour and a half acquisition. The *drosophila* is anesthetized with CO_2

Conclusion

In this study we have developed a protocol for *Drosophila* imaging at high field. We were able to obtain a resolution of $10 \times 10 \times 80 \mu\text{m}$ to visualize internal structures in the insect. Applications can now be performed for genetic studies (gene expression, pathologies follow up or pharmacological tests).

MICROSCOPIE IN VIVO DE DROSOPHILE PAR RESONANCE MAGNETIQUE A 9.4T

MÈME Sandra, DECOVILLE Martine, LOUAT Fanny, SZEREMETA Frédéric, JOUDIQU Nicolas,
LOCKER Daniel, BELOEIL Jean-Claude

Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR4301, Orléans, France

Introduction

En recherche préclinique, des études génétiques ont fait des progrès considérables en raison du développement de modèles animaux transgéniques de maladies humaines. La mouche *Drosophila melanogaster* est un modèle de choix pour les généticiens depuis presque un siècle. Par conséquent, il y a maintenant un besoin d'obtenir une meilleure résolution en IRM pour fournir plus de détails dans les études de très petits animaux (insectes). Une façon de surmonter ce problème est de travailler avec des spectromètres à haut champ magnétique (dédié à l'imagerie du petit animal) avec de forts gradients. Il est également nécessaire de développer une méthodologie complète (bobines, séquence d'impulsions, système de fixation, alimentation en air, anesthésie...).

L'objectif de cette étude était de développer des protocoles non-invasifs, in vitro et in vivo (de la construction de bobine à l'acquisition d'image) pour la microimagerie de très petits insectes (Drosophile) à 9.4T sur un spectromètre imageur dédié aux petits animaux (lapins, rat et la souris).

Matériels et méthode

Construction de la bobine

La bobine est constituée d'un enroulement de 4 tours. Elle est composée d'un circuit isolant souple, 35µm de cuivre déposé sur un film de Kapton d'épaisseur 50 µm (AN10, CIF circuit imprimé Français, Bagneux, France). Du fil de téflon (2,0 mm de diamètre extérieur) a été utilisée enrouler la bobine.

Drosophiles

Les mouches âgées de 3-4 ans étaient issus de la souche sauvage de *Drosophila melanogaster* (Oregon-R-P2) obtenue auprès du Bloomington *Drosophila* Stock Centre (Université de l'Indiana).

Pour l'optimisation du protocole in vitro, les drosophiles ont été placées dans un capillaire de verre de diamètre intérieur de 1,6 mm c rempli d'une huile fluorée.

Pour l'imagerie in vivo, les drosophiles ont été anesthésiés avec un flux contrôlé de CO₂ pendant environ 2 heures afin d'éviter les mouvements.

Acquisitions IRM

Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un spectromètre imageur 9.4T (94/21 USR Bruker Biospec) équipé d'un aimant blindé dédié à l'étude des petits animaux à l'aide d'une séquence 2D d'écho de gradient (Flash) pondérée T1.

Resultats

Protocole in vitro

La figure A présente des images 2D pondérées T1. La tête, le thorax, l'abdomen, les yeux sont bien définis. On peut distinguer quelques structures internes telles que l'estomac, les ovaires, l'intestin et les muscles. L'estomac apparaît en hyposignal (gris foncé), car il est rempli d'huile. Drosophile ingestion d'huile qui était dans le capillaire.

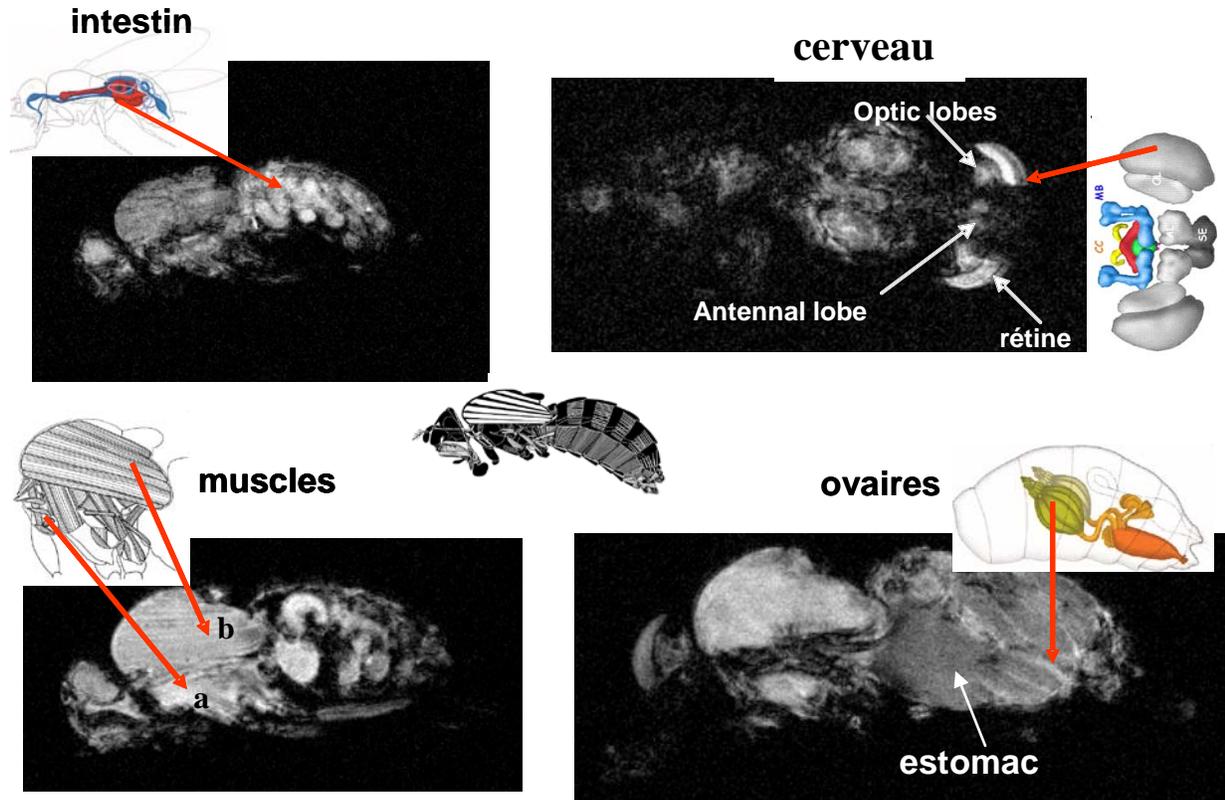


Fig. A: Images in vitro pondérées T1 montrant les structures internes de la drosophile. La résolution est de $10 \times 10 \times 80 \mu\text{m}$ pour 1 heure $\frac{1}{2}$ d'acquisition
a: muscles transversaux, b: muscles longitudinaux

Validation du protocole in vivo

La figure B présente une image IRM acquise in vivo. Dans cette partie de l'étude, l'insecte a été placé dans un capillaire, mais cette fois sans huile et a été anesthésié avec du CO_2

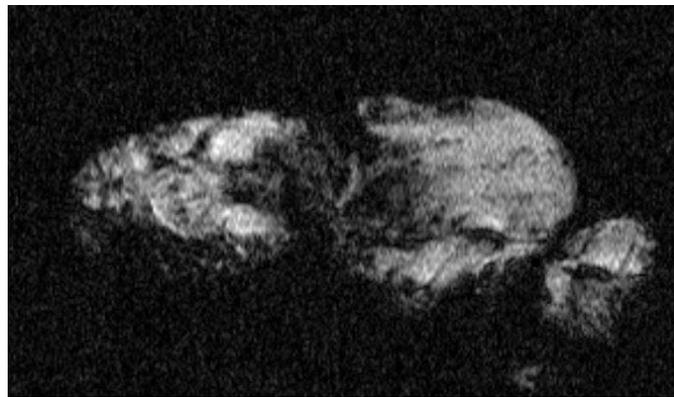


Fig. B: Image pondérée T1 réalisée in vivo dans les mêmes conditions que l'étude in vitro. La résolution est de $10 \times 10 \times 80 \mu\text{m}$ pour 1 heure $\frac{1}{2}$ d'acquisition

Conclusion

Dans cette étude, nous avons élaboré un protocole pour réaliser de la microimagerie par IRM de la drosophile à haut champ. Nous avons obtenu une résolution de $10 \times 10 \times 80 \mu\text{m}$ permettant visualiser les structures internes de l'insecte pour une durée d'acquisition compatible avec des conditions in vivo. Les applications peuvent désormais être effectuées pour des études génétiques (expression des gènes, suivi de pathologie ou de tests pharmacologiques).

ANALYTICAL SIMULATION OF A MICROCT SYSTEM

KOUBAR Khodor, Damien Vintache, Ziad El Bitar, Patrice Laquerriere, David Brasse

Université de Strasbourg, IPHC, CNRS/UMR 7178, 23 rue du Loess 67037 Strasbourg

En imagerie microCT, plusieurs approches ont été réalisées pour corriger les artefacts dus à des phénomènes dégradants l'image comme le durcissement du faisceau et la diffusion. Le but de notre étude est de développer un outil de simulation analytique fiable en prenant en considération la polychromaticité du spectre X et les défauts du détecteur. L'idée principale est de calculer la longueur de chaque rayon X traversant le matériau une fois pour toute, pour aboutir à une méthode parallélisable.

Le système microCT à faisceau conique a été construit à l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC). Ce système [1] consiste en une source de rayons X, un détecteur à rayons X (scintillateur CsI), et des phases de translations et de rotations 3D.

La simulation du tube à rayons X est effectuée en utilisant le modèle de Tucker, Barnes et Chakraborty (TBC). Deux modifications de ce modèle ont été considérées en tenant compte de la fenêtre de sortie en Béryllium du tube à rayons X et d'un filtre d'aluminium additionnel.

Les coefficients d'atténuation massique, μ/ρ , du scintillateur CsI dans la gamme d'énergie d'intérêt sont calculés en utilisant les données du NIST (National Institute of Standards and Technology). Tout d'abord, pour chaque valeur d'énergie, on calcule le nombre de photons absorbés dans les 200 μm du cristal CsI. Puis, on calcule la valeur de l'intégrale de chaque courbe de spectre obtenue. Dans le cas d'un objet à plusieurs matériaux (Tissu mou, Tissu adipeux, eau,...), on ajoute, pour chaque énergie, l'atténuation des photons dans les différentes épaisseurs traversées.

Chaque valeur du pixel du sinogramme acquis par le système CT peut être exprimée comme:

$$I(u,v) = I_0 \int_0^{E_{\max}} \mu_{\text{CsI}}(E) e^{-\mu_{\text{CsI}}(E) L} dE$$

Avec,

$$I_0 = \int_0^{E_{\max}} I_0(E) dE$$

$I_0(E)$: L'intensité du spectre source pour les énergies allant de 0 jusqu'à E_{\max}

$e^{-\mu_{\text{CsI}}(E) L}$: L'atténuation des rayons X due aux interactions dans l'objet.

$1 - e^{-\mu_{\text{CsI}}(E) L}$: L'absorption dans le détecteur.

Pour simuler une projection, il faut calculer la valeur de $\mu_{\text{CsI}}(E) L$ pour chaque énergie du spectre ainsi que pour chaque pixel. En premier lieu, on calcule $l = dL$ en utilisant un opérateur de projection. Une fois les distances connues, on est capable de simuler la projection pour un objet, en tenant en considération le spectre d'énergie.

Dans le cas de plusieurs matériaux, la valeur de l'intensité du pixel devient:

$$I(u,v) = I_0 \int_0^{E_{\max}} \mu_{\text{CsI}}(E) e^{-\sum_{\text{material}} \mu_{\text{material}}(E) l_{\text{material}}(u,v)} dE$$

Les profils des valeurs de pixels mesurés et simulés tout au long de la ligne médiane du détecteur sont montrés dans la figure 1, où l'objet est un cylindre rempli d'eau et contenant deux

petits cylindres, le premier est vide (contenant de l'air) et le deuxième contient de la poudre d'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, qui représente 85% de la phase minérale de l'os, figure 2. Ces profils montrent un accord entre la simulation analytique et les mesures expérimentales, et les erreurs relatives moyennes enregistrées sont inférieures à 5% pour différents voltages de tube X (40, 50, 60, 70, 80 and 90 kV).

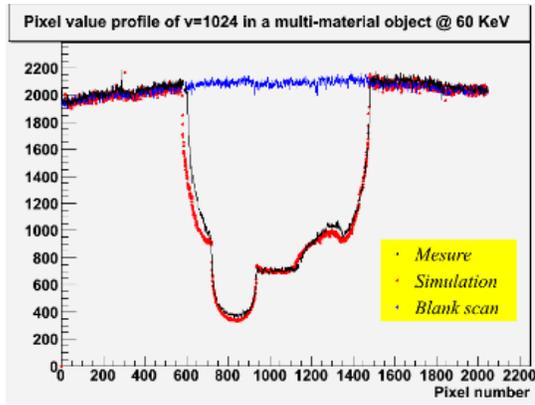


Figure 1. Profils des mesures et de la simulation

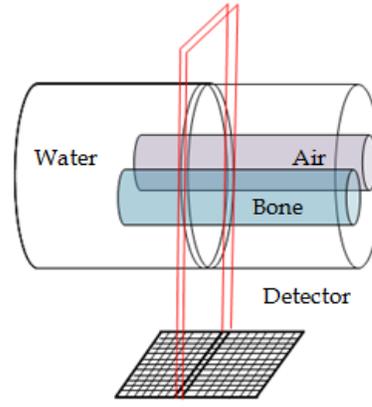


Figure 2. L'objet test

La comparaison entre les résultats de la simulation analytique et ceux des mesures indique que la simulation analytique peut être utilisée comme un outil fiable et utile pour modéliser toutes les projections du système d'imagerie microCT. Ces comparaisons peuvent aussi être une méthode pour tester le succès du modèle de prédiction du spectre X. L'implémentation du processus des rayonnements diffusés dans l'algorithme de projection et sa portabilité sur l'architecture GPU sont les sujets des futurs travaux.

[1] Brasse D., Humbert B., Mathelin C., Rio M.C. and Guyonnet J.L., *Towards an inline reconstruction architecture for micro-CT systems*, Physics in Medicine and Biology, 50, 2005, p.5799-5811.

ANALYTICAL SIMULATION OF A MICROCT SYSTEM

KOUBAR Khodor, Damien Vintache, Ziad El Bitar, Patrice Laquerriere, David Brasse

Université de Strasbourg, IPHC, CNRS/UMR 7178, 23 rue du Loess 67037 Strasbourg

In microCT imaging, many approaches have already been performed to correct artifacts due to degrading phenomena such as beam hardening and scattering. The aim of our study is to develop a reliable analytical simulation toolkit taking into account the polychromaticity of the source spectrum and the detector defaults. The main idea is to calculate the length of each X-ray going through the material once and for all, leading to a parallelizable method.

A cone beam microCT system has been constructed at the “Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien” (IPHC). This system [1] consists of an X-ray source, an X-ray detector (CsI scintillator) and 3D translation and rotation stages.

The simulation of the X-ray tube was carried out using the Tucker, Barnes and Chakraborty (TBC) model. Two modifications of this model were considered taking into account the Beryllium exit window of the X-ray tube and an additional Aluminium filter.

The X-ray mass attenuation coefficients, μ/ρ , of the CsI scintillator plate over the energy range of interest was calculated using data from NIST (National Institute of Standards and Technology). We first calculate, for each energy value, the number of photons absorbed in the 200 μm CsI cristal. Then we calculate the integral value of each spectrum curve obtained. In case where materials (soft tissue, adipose tissue or water...) are present, we add for each energy, the attenuation of photons in different thicknesses.

Each pixel value of a sinogram acquired by a CT system can be expressed as:

$$I(u,v) = \int_0^{E_{\max}} I_0(E) e^{-\mu_{\text{CsI}}(x,y,z,E)L} dE$$

With:

$$I_0(E) = \int_0^{E_{\max}} I_0(E) dE$$

$I_0(E)$: The source spectrum intensity for all energies from 0 to E_{\max}

$e^{-\mu_{\text{CsI}}(x,y,z,E)L}$: The X-ray attenuation due to the interactions in the object

$1 - e^{-\mu_{\text{CsI}}(x,y,z,E)L}$: The absorption in the CsI scintillator plate.

To simulate a projection, we have to compute the value of $\mu_{\text{CsI}}(x,y,z,E)L$ for each energy of the spectrum and each detector pixel. We first calculate $l = dL$ using a forward projection operator.

Once these distances are known, we are able to simulate the projection for an object, taking into account the energy spectrum.

In case of several materials, the pixel intensity value becomes:

$$I(u,v) = \int_0^{E_{\max}} I_0(E) e^{-\sum_{\text{material}} \mu_{\text{material}}(u,v) l_{\text{material}}(u,v)} dE$$

The measured and simulated pixel value profiles across the pixels midline of the detector are shown in Fig.1, where the object was a cylinder containing water and two small cylinders, the first contains air and the second contains hydroxyapatite powder $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, which represents 85% of the mineral phase of bone, Fig.2 . Good agreements are shown, and the

registered mean relative errors were less than 5% at various tube voltages (40, 50, 60, 70, 80 and 90 kV).

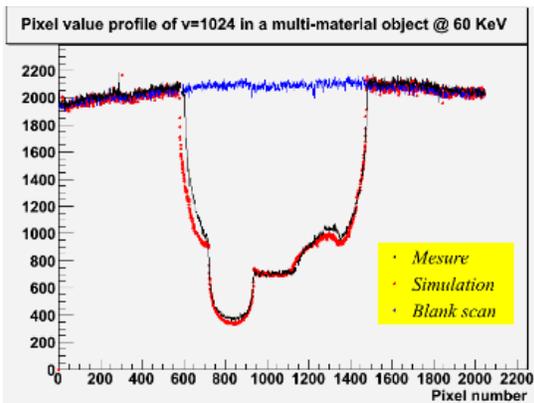


Fig.1. Simulations and measurements profiles

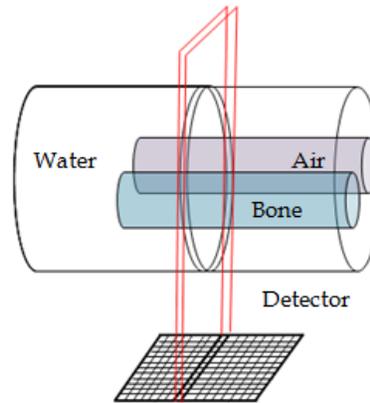


Fig.2. The Test phantom

Comparisons between the analytical simulation and measurements indicate that this analytical simulation could be taken as a useful and reliable toolkit to model all the projections for microCT imaging system. These comparisons could be also a way to test the success of the prediction model of the X-ray spectrum. The implementation of the scatter process into the projector algorithm and its portability on GPU architecture are subjects of future works.

[1] Brasse D., Humbert B., Mathelin C., Rio M.C. and Guyonnet J.L., *Towards an inline reconstruction architecture for micro-CT systems*, Physics in Medicine and Biology, 50, 2005, p.5799-5811.

EXTRACTION RAPIDE ET ROBUSTE DE COURBESACTIVITE TEMPS DANS DES IMAGES TEP CORPS ENTIER DE RONGEURS

MAROY Renaud, BOISGARD Raphael, COMTAT Claude, JAN Sébastien
CEA/SHFJ, Orsay, France

Contexte. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une modalité d'imagerie ayant démontré son utilité dans les études pharmacocinétiques chez le rongeur au cours de la phase préclinique du développement de médicament. L'effet de volume partiel (EVP) qui affecte les images TEP est le premier facteur limitant la précision de la quantification des Courbes Activité Temps (CAT). En effet l'EVP introduit un biais important de mesure de CATs, biais qui peut être corrigé au moyen d'une méthode correction d'EVP, comme la Geometric Transfer Matrix (GTM) [1] sont plus robustes au bruit mais demande une segmentation de l'image TEP, souvent sur une modalité morphologique. De telles images ne sont souvent pas disponibles en TEP ou montrent un faible contraste dans les tissus mous.

Matériel & méthodes. Nous proposons une méthode régionale de correction de CAT basée sur la méthode GTM, mais ne requérant pas une segmentation précise. Elle utilise la segmentation réalisée sur l'image TEP elle-même par la méthode Local Means Analysis (LMA) [2]. Celle-ci segmente automatiquement, en quelques secondes, l'image TEP en régions homogènes en termes de CATs. Elle renseigne également sur l'EVP local, permettant de choisir les voxels qui en sont les moins affectés, pour l'estimation des CATs à corriger par GTM.

Cette méthode de correction d'EVP, appelée LMA-GTM, a été validée sur des simulations réalistes du fantôme MOBY [3], et a été comparée à la méthode GTM et à la mesure moyenne des CATs dans les organes. 50 acquisitions TEP dynamiques ont été simulées sur un FOCUS 220 (Siemens). Les CATs injectée dans les compartiments du fantôme ont été utilisées comme CATs de référence pour la validation. Les données expérimentales incluait 16 souris avec des xénogreffes de tumeurs dans le péritoine. L'injection de 18F-FLT a été immédiatement suivie d'une acquisition sur le FOCUS 220. Les souris ont été sacrifiées à la fin de l'acquisition et l'activité comptée dans les organes extraits a servi de concentration d'activité de référence pour l'évaluation.

Les méthodes ont été comparées en termes d'erreur (ϵ) exprimée en pourcentage de la valeur de référence.

Résultats. Pour les images de fantômes, notre méthode de correction LMA-GTM a obtenu des résultats ($\epsilon=4.2\%$) significativement meilleurs que GTM ($\epsilon=18\%$), améliorant considérablement la précision de la quantification par rapport à l'absence de correction ($\epsilon=27\%$).

Pour les données expérimentales, des résultats similaires ont été obtenus. L'erreur la plus faible a été obtenue par la méthode LMA-GTM ($\epsilon=5.5\%$), suivie immédiatement par GTM ($\epsilon=9.7\%$), chacune améliorant la précision de l'extraction de CAT par rapport à l'absence de correction ($\epsilon=12\%$).

Conclusion. La combinaison de la méthode de segmentation LMA avec la méthode LMA GTM de correction d'EVP permet, en quelques minutes, d'extraire de manière précise et robuste les CATs en TEP chez le rongeur. La méthode LMA-GTM a été validée sur des données simulées comme expérimentales. Ces résultats suggèrent que l'usage combiné de LMA et de LMA-GTM pourrait efficacement améliorer la qualité de l'information retirée durant la phase préclinique du développement du médicament.

- [1] R. Maroy, *et al.*, "Quantitative organ Time Activity Curve extraction from rodent PET images without anatomical prior," *Med Phys*, vol. 37, no. 4, 2010, pp. 1507-1517.
- [2] R. Maroy *et al.*, "Segmentation of Rodent Whole-Body Dynamic PET Images: An Unsupervised Method Based on Voxel Dynamics," *IEEE Trans. Med. Imaging*, 27(3), 2008, 342-354.
- [3] W. P. Segars *et al.*, "Development of a 4D Digital Mouse Phantom for Molecular Imaging Research," *Mol. Imaging Biol.*, 6(3), 2004, pp. 149-159.

FAST AND ROBUST EXTRACTION OF TIME ACTIVITY CURVES IN RODENT WHOLE BODY PET IMAGES

MAROY Renaud, BOISGARD Raphael, COMTAT Claude, JAN Sebastien
CEA/SHFJ, Orsay, France

Context. Positron Emission Tomography is a useful tool for pharmacokinetics studies in rodents during the pre-clinical phase of drug and tracer development. The resulting Partial Volume Effect (PVE) that affects the PET images is the primary limitation for the precise quantification of Time Activity Curves (TAC) in rodents using PET. Indeed, PVE introduces a large bias in extracted organ mean TACs that can be corrected using PVE correction methods. Among the PVE correction methods, the region-based methods such as the Geometric Transfer Matrix (GTM) method [1] are more robust to noise but require a segmentation of the PET image into regions often performed on morphological images, which are however not always available for rodent PET images or show a low contrast in soft tissues.

Material & methods. The method proposed here is a region-based post-reconstruction correction method based on the GTM method that does not require a very precise segmentation. It uses the segmentation performed on the PET image itself by the Local Means Analysis (LMA) method [2]. The LMA method is automated and segments within few seconds the PET image into homogeneous regions in terms of TACs. It also provides information on the PVE for each voxel on the PET image, allowing the choice, for the estimation of the TACs of the voxels that are the least affected with PVE.

This PVE correction method, called LMA-GTM, has been validated and compared to the GTM method and to mean organ TAC computation on rodent realistic phantom dynamic images using the MOBY phantom [3]. Fifty PET 4D images of a mouse were simulated on a FOCUS 220 (Siemens) system. The TACs chosen to generate the images were used as reference TAC for validation. The experimental datasets included 16 mice with peritoneal tumors xenografts. The injection of ^{18}F -FLT was immediately followed by a PET acquisition on the FOCUS 220 (Siemens) PET system. The mice were sacrificed at the end of the acquisition and the activity counted in the surgically extracted organs was used as reference for the evaluation.

The methods were compared in terms of error (ε) expressed as percentage of the true value.

Results. For phantom images, our LMA-GTM correction (mean $\varepsilon = 4.2\%$) method outperformed significantly GTM (mean $\varepsilon = 18\%$), enhancing considerably the quantification accuracy as compared to no correction (mean $\varepsilon = 27\%$), and this despite segmentation errors.

For the experimental datasets, similar results were obtained. The lowest error was obtained using LMA-GTM ($\varepsilon = 5.5\%$), immediately followed by GTM ($\varepsilon = 9.7\%$), both enhancing the TAC extraction accuracy as compared to no correction ($\varepsilon = 12\%$).

Conclusion. Combining the LMA segmentation method with the LMA-GTM PVE correction method allows, within few minutes, the robust extraction of extremely precise TACs using PET in rodents. The LMA-GTM method was validated on simulated images as well as on experimental datasets. These results suggest that systematic use of both LMA and LMA-GTM could efficiently enhance the quality of the information extracted during the drug development preclinical phase.

- [4] R. Maroy, *et al.*, "Quantitative organ Time Activity Curve extraction from rodent PET images without anatomical prior," *Med Phys*, vol. 37, no. 4, 2010, pp. 1507-1517.
- [5] R. Maroy *et al.*, "Segmentation of Rodent Whole-Body Dynamic PET Images: An Unsupervised Method Based on Voxel Dynamics," *IEEE Trans. Med. Imaging*, 27(3), 2008, 342-354.
- [6] W. P. Segars *et al.*, "Development of a 4D Digital Mouse Phantom for Molecular Imaging Research," *Mol. Imaging Biol.*, 6(3), 2004, pp. 149-159.

EVALUATION DES PROPRIETES DE LA COQUE CORTICALE DU COL DU FEMUR PAR ULTRASON

Auteurs : NAULEAU Pierre, GRIMAL Quentin, MINONZIO Jean-Gabriel, LAUGIER Pascal
Laboratoire d'imagerie paramétrique, 15 rue de l'école de médecine 75006 PARIS
Collaboration : PRADA Claire, *Institut Langevin, 10 rue Vauquelin, 75005 PARIS*

Les fractures du fémur représentent une part importante des coûts associés à l'ostéoporose. Elles impliquent de plus une diminution de la qualité de vie des patients. La méthode de référence pour le diagnostic d'ostéoporose est la mesure de la masse osseuse (MO) par absorptiométrie biphotonique. Cependant, on a constaté que des patients avec une faible MO peuvent ne pas se fracturer et à l'inverse des patients avec une MO apparemment normale se fracturent. Cette observation s'explique par le fait que la qualité osseuse dépend à la fois des propriétés matérielles (MO, élasticité...) et des propriétés géométriques (épaisseur) de la partie corticale du col. Les méthodes ultrasonores présentent une alternative aux rayons X puisqu'en plus d'être non-irradiantes, elles sont intrinsèquement sensibles aux propriétés mécaniques et géométriques.

Pour évaluer la capacité des ultrasons à caractériser les propriétés du col fémoral, une étude en simulation numérique a été menée [1]. La propagation d'une onde ultrasonore à travers différentes sections, obtenues par scanner QCT a été simulée avec un logiciel de différences finies développé au laboratoire. Cette étude a permis d'analyser l'interaction de l'onde avec la structure osseuse : une partie de l'onde incidente est guidée dans la coque corticale et rayonne dans le fluide extérieur, Fig.1. Cette onde correspond au premier signal reçu en transmission et est donc relativement facile à mesurer. Une étude *ex vivo* a été menée sur 9 fémurs : premièrement, le temps de vol (TOF) de cette onde a été mesuré, puis la résistance mécanique (RM) de l'os a été évaluée lors d'un test mécanique destructif. Il a été constaté que RM était liée au TOF ($R^2=0.79$). Cette onde guidée contient donc des informations pertinentes vis-à-vis de la prédiction du risque de fracture.

Ce type de mesure au col fémoral est possible *in vivo* ainsi que l'a montré une étude clinique menée par un laboratoire partenaire [2]. Toutefois, les seuls paramètres calculés par ces méthodes (vitesse et atténuation) sont insuffisants pour déterminer les propriétés géométriques et matérielles de l'os. L'estimation de ces propriétés est supposée être utile pour la prédiction du risque de fracture ou le suivi de la réponse thérapeutique, par exemple à un traitement anti-ostéoporotique.

Une manière de caractériser les propriétés osseuses est d'exploiter les courbes de dispersion associées à l'onde guidée par la coque. En effet, l'allure de ces courbes dépend de l'épaisseur, de la densité ainsi que de l'élasticité dans le milieu. Une méthode d'obtention des courbes de dispersion existe déjà pour des problèmes simples (ex. tube d'acier rempli d'air [3]). Cette méthode, appelée méthode DORT, peut être décomposée en trois étapes : l'acquisition expérimentale de la fonction de transfert K du système, la décomposition en valeurs singulières de K et la repropagation numérique des vecteurs singuliers pour localiser les sources virtuelles associées aux différents modes. Etant données les particularités géométriques et matérielles du col du fémur, l'application de la méthode n'est pas directe. Une étude de faisabilité a donc été menée sur un premier fantôme d'os tubulaire constitué de fibres de verre incluses dans de l'époxy. Ses propriétés (diamètre, épaisseur, atténuation et élasticité) sont proches de celles du col fémoral humain. La méthode DORT a été appliquée à ce fantôme immergé dans l'eau et rempli d'air. Plusieurs branches de différents modes ont été obtenues expérimentalement, Fig.2. Les points obtenus présentent un bon accord avec les courbes de dispersion théoriques d'une plaque chargée d'un côté en eau et de l'autre en air. Ces branches de courbes peuvent servir de base à une procédure d'inversion pour évaluer les propriétés (épaisseur, densité et élasticité) du

fantôme. Cette méthode, prometteuse au vu de ces premiers résultats, doit être adaptée à la géométrie particulière du col.

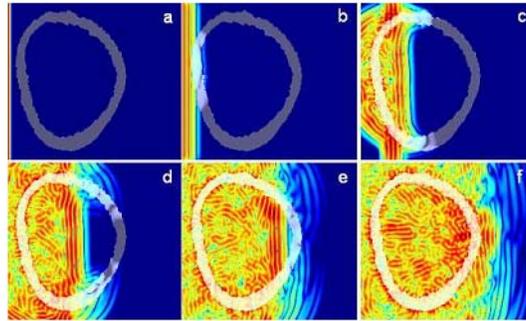


Figure 1 Simulations par différences finies montrant la propagation d'une onde dans la coque corticale du fémur. L'os est représenté en gris, l'eau en bleu. Une onde plane incidente arrive de la gauche et interagit avec l'os : une partie est réfléchiée et une autre est transmise. Cette partie transmise peut être séparée en deux contributions : une qui suit un trajet rectiligne, direct et une autre qui est guidée par la coque corticale et qui rayonne dans le fluide. Cette onde guidée correspond au premier signal reçu par un récepteur placé sur la droite de l'image. Le temps de vol de cette onde guidée est associée à des paramètres géométriques reflétant la résistance mécanique à la fracture.

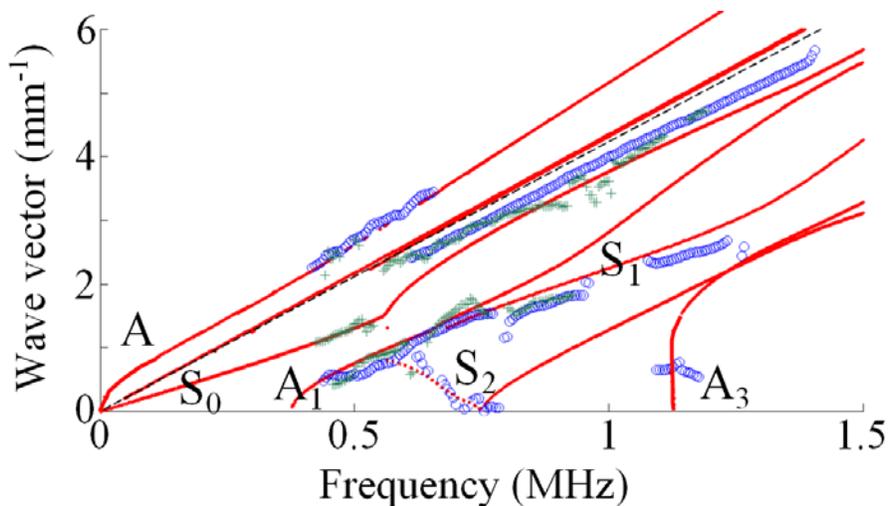


Figure 2 Courbes de dispersion expérimentales obtenues sur un fantôme d'os (ronds bleus). Elles sont superposées aux courbes théoriques pour une plaque (points rouges) et aux courbes obtenues par simulation analytique de l'expérience (croix vertes). Le trait pointillé noir correspond à l'onde dans l'eau. Les pointillés rouges correspondent à des valeurs de vecteur d'onde négatives.

1. Grondin, J., Q. Grimal, K. Engelke, and P. Laugier, *Potential of first arriving signal to assess cortical bone geometry at the hip with QUS: a model based study*. *Ultrasound Med. Biol.*, 2010. **36**(4): p. 656-66.
2. Barkmann, R., S. Dencks, P. Laugier, F. Padilla, K. Brixen, J. Ryg, A. Seekamp, L. Mahlke, A. Bremer, M. Heller, and C.C. Gluer, *Femur ultrasound (FemUS)--first clinical results on hip fracture discrimination and estimation of femoral BMD*. *Osteoporos. Int.*, 2009. **21**(6): p. 969-76.
3. Prada, C. and M. Fink, *Separation of interfering acoustic scattered signals using the invariants of the time-reversal operator. Application to Lamb waves characterization*. *J. Acoust. Soc. Am.*, 1998. **104**: p. 801-807.

EVALUATION DES PROPRIETES DE LA COQUE CORTICALE DU COL DU FEMUR PAR ULTRASONS

Auteurs : NAULEAU Pierre, GRIMAL Quentin, MINONZIO Jean-Gabriel, LAUGIER Pascal
Laboratoire d'imagerie paramétrique, 15 rue de l'école de médecine 75006 PARIS
Collaboration : PRADA Claire, *Institut Langevin, 10 rue Vauquelin, 75005 PARIS*

Femoral fractures represent an important part of osteoporosis-related costs. Moreover, a diminution of life quality is noticed for the fractured patients. The gold standard for the evaluation of the fracture risk is the measurement of bone mass density (BMD) using dual-energy X-ray absorptiometry. However, practitioners have remarked that patients with a low BMD do not fracture whereas patients with an apparently normal BMD fracture. Hence, the bone quality depends both on material properties (BMD, stiffness...) and geometry (thickness) of the cortical part of the neck. Ultrasounds are an alternative to X-ray since they are not only non-radiating but also intrinsically sensitive to this kind of properties.

To evaluate the potential of ultrasounds in characterization of the femoral neck properties, a numerical simulation study was conducted [1]. Propagation of an ultrasonic wave through 11 sections from QCT images of different femurs was simulated with finite-difference software developed in our laboratory. This study allows one to analyze the interaction of the wave with the bony structure: a part of the incident wave is guided in the cortical shell and radiates in the external fluid, Fig. 1. This wave corresponds to the first arriving signal in transmission and is, then, easily measured. An *ex vivo* study was performed on 9 femora: first, the time of flight (TOF) of this wave was calculated, and then the mechanical strength (MS) of bone was evaluated with destructive mechanical testing. MS was found to be correlated with TOF ($R^2=0.79$). Hence, this guided wave contains relevant information regarding the prediction of fracture risk.

This kind of measure can be performed *in vivo* as a previous clinical study conducted by a partner laboratory showed [2]. However, the two parameters measured with these methods (velocity and attenuation) are insufficient to enable determination of geometrical and material bone properties. Estimation of these properties is supposed to be useful for the prediction of fracture risk or the monitoring of therapeutic response, *e.g.* to an anti-osteoporotic treatment.

A way to characterize the bone properties consists in exploitation of the dispersion curves associated with the wave guided by the shell. Indeed, these curves depend on the thickness, the density and the bulk velocities of the medium. A method of experimental determination of the dispersion curves has been proven efficient in simple cases (*e.g.* a thin steel tube filled with air [3]). This method, called the DORT method, consists in three steps: experimental measurement of the transfer function K of the system, singular value decomposition of K and the numerical backpropagation of the singular vectors to locate the virtual sources associated with different modes. Since geometrical and material peculiarities of the femoral neck, the application of the method is not straightforward. A feasibility study was conducted on a first tubular bone phantom, made of fiber glasses included in epoxy. Its properties (diameter, thickness, attenuation and elasticity) are similar to those of human femoral bone. The DORT method was applied on this phantom immersed in water and filled with air. Several branches of different modes were experimentally obtained, Fig. 2. The experimental points are in good agreement with the theoretical dispersion curves, calculated for a plate loaded by water on one side and air on the other side. These branches of curves can be used as basis for an inversion scheme to evaluate phantom properties. This method, which seems promising, needs to be adapted to the peculiar geometry of the neck.

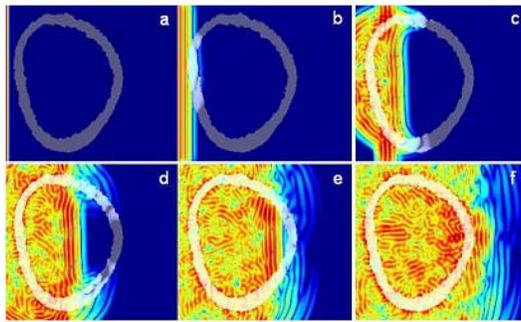


Figure 3 Simulations par différences finies montrant la propagation d'une onde dans la coque corticale du col du fémur. L'os est représenté en gris, l'eau en bleu. Une onde plane incidente arrive de la gauche et interagit avec l'os : une partie est réfléchiée et une autre est transmise. Cette partie transmise peut être séparée en deux contributions : une qui suit un trajet rectiligne, direct et une autre qui est guidée par la coque corticale et qui rayonne dans le fluide. Cette onde guidée correspond au premier signal reçu par un récepteur placé sur la droite de l'image. Le temps de vol de cette onde guidée est associée à des paramètres géométriques reflétant la résistance mécanique à la fracture.

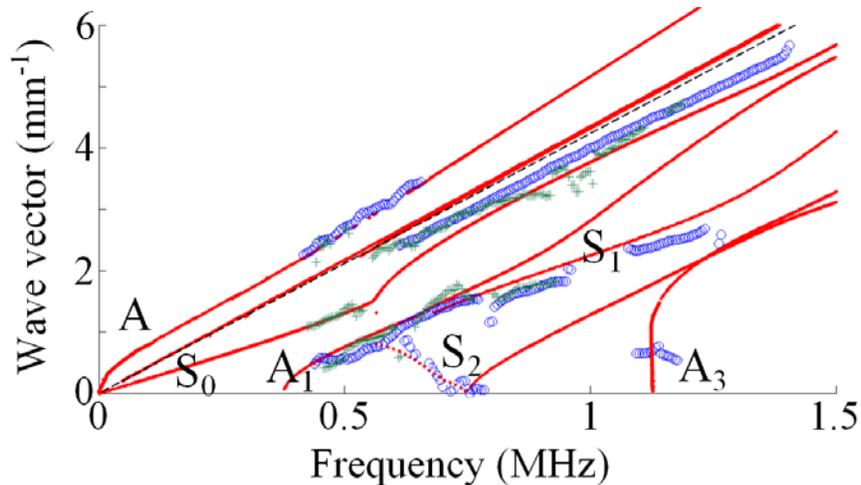


Figure 4 Courbes de dispersion expérimentales obtenues sur un fantôme d'os (ronds bleus). Elles sont superposées aux courbes théoriques pour une plaque (points rouges) et aux courbes obtenues par simulation analytique de l'expérience (croix vertes). Le trait pointillé noir correspond à l'onde dans l'eau. Les pointillés rouges correspondent à des valeurs de vecteur d'onde négatives.

1. Grondin, J., Q. Grimal, K. Engelke, and P. Laugier, *Potential of first arriving signal to assess cortical bone geometry at the hip with QUS: a model based study*. *Ultrasound Med. Biol.*, 2010. **36**(4): p. 656-66.
2. Barkmann, R., S. Dencks, P. Laugier, F. Padilla, K. Brixen, J. Ryg, A. Seekamp, L. Mahlke, A. Bremer, M. Heller, and C.C. Gluer, *Femur ultrasound (FemUS)--first clinical results on hip fracture discrimination and estimation of femoral BMD*. *Osteoporos. Int.*, 2009. **21**(6): p. 969-76.
3. Prada, C. and M. Fink, *Separation of interfering acoustic scattered signals using the invariants of the time-reversal operator. Application to Lamb waves characterization*. *J. Acoust. Soc. Am.*, 1998. **104**: p. 801-807.

LE PREMIER SYSTEME DE TOMOGRAPHIE DE FLUORESCENCE COMMERCIALISE POUR LES ETUDES PRECLINIQUES IN VIVO

PESNEL Sabrina

Bioscan Europe, Ltd., 58 avenue de Wagram, 75017 Paris, France

L'utilisation de l'imagerie de fluorescence s'est rapidement accrue au cours de ces dernières années du fait de l'importante augmentation des sondes fluorescentes, plus ou moins complexes, disponibles. De nombreux systèmes d'imagerie de fluorescence *in vivo* ont été développés ces dix dernières années avec une large variété d'utilisation et de champs d'application. Les chercheurs ont poussé les fabricants à améliorer les performances de leur système en termes de résolution spatiale, de sensibilité et de quantification.

Nous présentons le système FLECT™ (Fluorescence Emission Computed Tomography) développé par Bioscan. Il s'agit du premier système commercialisé de tomographie 3D pour la fluorescence ; il offre la possibilité d'imager de façon non-invasive et quantitative les changements de fluorescence dans les modèles murins, de la même manière que les approches traditionnelles avec les agents radioactifs. Contrairement aux autres systèmes existants, les détecteurs sont disposés sur une couronne autour de l'animal. Cette configuration à 360° permet d'obtenir à la fois plus de photons d'excitation et d'émission pour chaque position du laser d'excitation. Cette technologie est nécessaire pour améliorer la sensibilité et la résolution requises pour la quantification de foyers profonds. Par ailleurs, ce système offre un grand choix de lasers d'excitation (jusqu'à 12) et de filtres d'émission (jusqu'à 16) permettant aux chercheurs d'utiliser une grande variété de fluorochromes allant du vert au proche infra-rouge. Concernant la reconstruction 3D, elle est basée sur un modèle très précis de propagation de la lumière dans les tissus. Cet algorithme utilise une méthode d'éléments finis pour résoudre l'équation de transport. Grâce à cette méthode, la quantification est réellement améliorée (~1fM/mm³) ainsi que la capacité à obtenir une bonne résolution spatiale (~1mm) à l'intérieur de l'animal.

Pour évaluer les performances du système FLECT, plusieurs tests ont été réalisés avec des fantômes possédant différentes propriétés d'absorption et de diffusion. De plus, des études ont été réalisées *in vivo* chez la souris sur différents modèles de cancer et les résultats préliminaires sont présentés.

THE FIRST REAL 3D FLUORESCENCE TOMOGRAPHY SYSTEM FOR IN-VIVO PRE-CLINICAL STUDIES

PESNEL Sabrina

Bioscan Europe, Ltd., 58 avenue de Wagram, 75017 Paris, France

The use of fluorescence imaging has developed substantially in recent years due to the rapid increase in availability of fluorescent probes with varying complexity. Several pre-clinical fluorescent imaging in vivo systems have emerged over the past decade with a wide range of utilities and niche application areas. Researchers have pushed manufacturers to improve system performance in terms of spatial resolution, sensitivity and quantification.

We present the Bioscan's FLECT™ Fluorescence Emission Computed Tomography system. It is the first commercialized real 3D tomographic system on the market that offers the ability to non-invasively image and quantify temporal changes in fluorescence throughout the body of murine models, in a manner analogous to traditional approaches with radiolabeled agents. Unlike other existing systems, the detectors are placed on a ring that surrounds the animal in a 360-degree configuration. This methodology allows for much higher sampling of both excitation and emission photons for each position of the excitation laser. This technology is necessary to improve the sensitivity and the resolution required for accurate quantitation of deep foci throughout the animal. This system offers a large choice of excitation lasers (up to 12) and emission filters (up to 16) allowing researchers to utilize a wide variety of fluorophores ranging from green to near infrared (NIR) wavelengths. The 3D reconstruction is based on a more accurate Forward Model of light propagation in tissue. This algorithm uses a "finite difference" solution to the Transport Equation. Hence, quantification accuracy is much improved (i.e. ~ 1 fM/mm³) as well as the ability to achieve good spatial resolution (~ 1 mm) throughout the volume of the animal.

To assess the performance of the FLECT™ system, several tests were carried out on phantoms with different properties of absorption and scatter. Additionally, some studies were performed in vivo on mice with different cancer models and the preliminary results are presented.

CARTES PARAMETRIQUES DE PERFUSION TUMORALE EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE VERSUS HISTOLOGIE – PROJET MULTI-MODALITES MELIMAGE

Stéphanie PITRE-CHAMPAGNAT¹, Jean-Baptiste CASTAIGNE¹, Lucie CALMELS², Anne LEROY-WILLING², Pierre. PERRONNEAU¹, Ingrid LEGUERNEY¹, Jessie THALMENS¹, Géraud BEGUIN¹, Guillaume BONNIAUD¹, Nathalie LASSAU¹, Jérémy COULOT¹

Adresse :

(1) IR4M - Institut Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 VILLEJUIF CEDEX

(2) IR4M - Université Paris-Sud, bâtiment 220, 91405 Orsay

Objectif : L'imagerie multi-modale est un enjeu majeur en cancérologie pour le diagnostic et l'orientation des stratégies thérapeutiques. C'est dans ce contexte que le projet MELIMAGE vise à identifier des corrélations entre l'IRM, l'échographie de contraste et l'histologie dans l'évaluation de la perfusion tumorale. L'objectif du travail présenté est de confronter les informations issues de l'échographie de contraste avec l'analyse histologique à partir des outils méthodologiques spécifiquement développés.

Matériel et Méthode : Cette étude a été réalisée sur 26 souris nude porteuses de xénogreffes de mélanome humain B16F10 et sur 5 patients présentant des métastases ganglionnaires de mélanome. Pour l'étude pré-clinique, les images ont été acquises entre le 10^{ème} et 11^{ème} jour après la greffe tumorale, avec des volumes tumoraux de 0.2 à 0.9cm³. Les souris ont été sacrifiées le même jour pour réaliser l'examen histologique. Les images échographiques ont été réalisées avec un appareil Aplio (Toshiba, Japon) et une sonde de 7/14 MHz pour l'acquisition des données. La sonde échographique était fixée sur un bras mécanique assurant des acquisitions reproductibles et non dépendantes de l'utilisateur. L'échographie de contraste a été acquise en mode VRI (Vascular Recognition Imaging) pendant 3 minutes après l'injection d'un bolus de 0.1 ml de SonoVue® (Bracco, Italie). A partir des fichiers brut raw data, nous avons établi des cartes paramétriques issues de la modélisation de la courbe de perfusion tumorale brevetée par l'équipe. Les paramètres alors relevés sont l'aire sous la courbe de perfusion (AUC), le maximum d'intensité (PI), le temps de montée et le wash-out.

Pour l'étude histologique, chaque tumeur a été excisée et découpée en coupes de 5µm. Le nombre de microvaisseaux a été évalué en utilisant un marquage au CD34 (marqueur de l'endothélium des vaisseaux) de la coupe correspondant à la zone centrale de la tumeur. Pour l'analyse histologique, en plus de la détermination de la densité de vaisseaux (MVD : Micro Vascular Density), les critères qualitatifs suivants ont été relevés : taille des vaisseaux ; homogénéité de la distribution des vaisseaux et le taux de nécrose des tissus. Les données semi-quantitatives obtenues en échographie et en histologie ont été déterminées au sein de chaque tumeur dans 3 à 6 sections distinctes

Pour l'étude clinique, l'examen échographique se déroulait 1 à 15 jours avant l'intervention chirurgicale avec l'injection d'un bolus de 4.8ml de SonoVue®.

Résultats : Sur les 26 souris étudiées, nous avons des données exploitables dans 17 cas avec 67 sections analysées. La distribution spatiale des paramètres de perfusion tumorale sont corrélés de manière significative à la distribution de la MVD avec pour AUC et PI respectivement $R^2=0.54$ $p<0.0001$ et $R^2=0.63$ $p<0.001$. Dans 12 sections, des zones hypervascularisées en échographie de contraste sont associées à une faible MVD mais avec des vaisseaux de diamètre important. La corrélation est également significative (AUC : $R^2=0.69$ $p<0.001$ PI : $R^2=0.60$ $p=0.003$). Sur les 5 patients inclus, 4 ont pu être analysés avec une prise de contraste

de 30 à 100%. Les analyses histologiques sont en cours. Les résultats seront également présentés.

Conclusion : Notre étude montre une corrélation entre la distribution spatiale des paramètres de perfusion tumorale obtenus par échographie de contraste (l'AUC et le PI) avec la MVD associée à la taille des vaisseaux.

PARAMETRICS MAPS OF TUMORAL PERFUSION WITH DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND VERSUS HISTOLOGY - MULTI-MODALITIES MELIMAGE PROJECT

Stéphanie PITRE-CHAMPAGNAT¹, Jean-Baptiste CASTAIGNE¹, Lucie CALMELS², Anne LEROY-WILLING², Pierre. PERRONNEAU¹, Ingrid LEGUERNEY¹, Jessie THALMENS¹, Géraud BEGUIN¹, Guillaume BONNIAUD¹, Nathalie LASSAU¹, Jérémy COULOT¹

Address :

(1) IR4M - Institut Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 VILLEJUIF CEDEX

(2) IR4M - Université Paris-Sud, bâtiment 220, 91405 Orsay

Purpose : The multimodal imagery is a major stake in oncology for the diagnosis and the orientation of the therapeutic strategies, and many techniques are then under development. The project MELIMAGE aims at identifying correlations between dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US), MRI (DCE-MRI) and the histology in the assessment of the tumoral perfusion. The objective is to compare the information from DCE-US with the histological analysis using the specific methodological tools we developed.

Material and Method : This study is conducted on 26 nude mice xenografted with human melanoma model B16F10 and on 5 patients with metastatic node of melanoma. For the preclinical study, the images are acquired between the 10th and 11th day after the tumoral graft, with tumoral volumes of 0.2 to 0.9cm³. The same day the mice are sacrificed for the histological analysis. The DCE-US images were performed with a Aplio device (Toshiba, Japan) and a 7/14 MHz probe. The US probe was fixed on a mechanical arm to ensure user that acquisitions are independent of user and reproducible. The DCE-US exam is acquired in VRI mode (Vascular Recognition Imaging) during 3 min. after a 0.1ml bolus injection of SonoVue® (Bracco, Italy). From the uncompressed linear raw data, we established parametric maps using the mathematical model of the time intensity curve of tumoral perfusion patented by the team. The area under the curve of perfusion (AUC), the peak intensity (PI), the time to PI and the area under the wash-in (AUWI) are the four parameters then considered.

For the histological study, each tumour was excised and cut transversally of 5µm deep. The number of microvessels was estimated by using a CD34 immunostaining (marker of the vessel endothelium) of vessels) of the blade corresponding to the central zone of the tumour. For the histological analysis, in addition to evaluate the density of vessels (MVD: Micro Vascular Density), the qualitative criteria are also collected: vessel diameter; vessel distribution homogeneity and the rate of tissue necroses. These data were obtained within 3 to 6 distinct sections in each tumour and confronted to the parametric maps from DCE-US.

For the clinical study, the DCE-US exam with the 5cc bolus injection of SonoVue® is performed 1 to 15 days before surgery.

Results : From the 26 studied mice, we have exploitable data in 17 cases with 67 analyzed sections. Spatial distribution of AUC and PI were significantly correlated with MVD (respectively $R^2=0.54$ $p<0.0001$ and $R^2=0.63$ $p<0.001$). In 12 sections, hypervascularized sections from DCE-US corresponded to a weak MVD but with large vessel diameter. The correlation was also significant (AUC: $R^2=0.69$ $p<0.001$ PI: $R^2=0.60$ $p=0.003$). From the 5 patients included, 4 could be studied with a contrast uptake between 30 to 100%. The histological analyses are in progress. The results will be presented.

Conclusion : Our study shows a correlation between the spatial distribution of perfusion parameters (AUC and PI) and the MVD associated with the vessels size.

Towards a biochemical and structure specific quantitative analysis of the mouse brain using Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging at 11.7T

RATINEY Hélène(1), SDIKA Micha el(2), Olivier BEUF(1), LE FUR Yann(2), CAVASSILA, Sophie(1)

(1)Université de Lyon, CREATIS-LRMN; CNRS UMR 5220; Inserm U630; INSA-Lyon; Université Lyon 1, Villeurbanne, France,

(2)Université Aix-Marseille II, CRMBM, CNRS UMR 6612, Marseille, France

Knowing that progresses of knowledge in brain pathology mainly come from animal studies, accurate non-invasive MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) investigations of small animal brain diseases are of particular interest. Although MRS becomes to be widely used for the rat brain metabolic profiling, the number of mouse brain MRS studies is rather limited. In any case, spectroscopic imaging (MRSI) enabling, via multi-voxel acquisition, to reach spatially distributed spectroscopic information is rarely employed for small animal. This requires the joint development of high field (MRI and MRSI) acquisition protocols and advanced quantitative analysis methods. The present paper proposes a global methodology to reach biochemical and structure specific quantitative analysis of the mouse brain at 11.7T

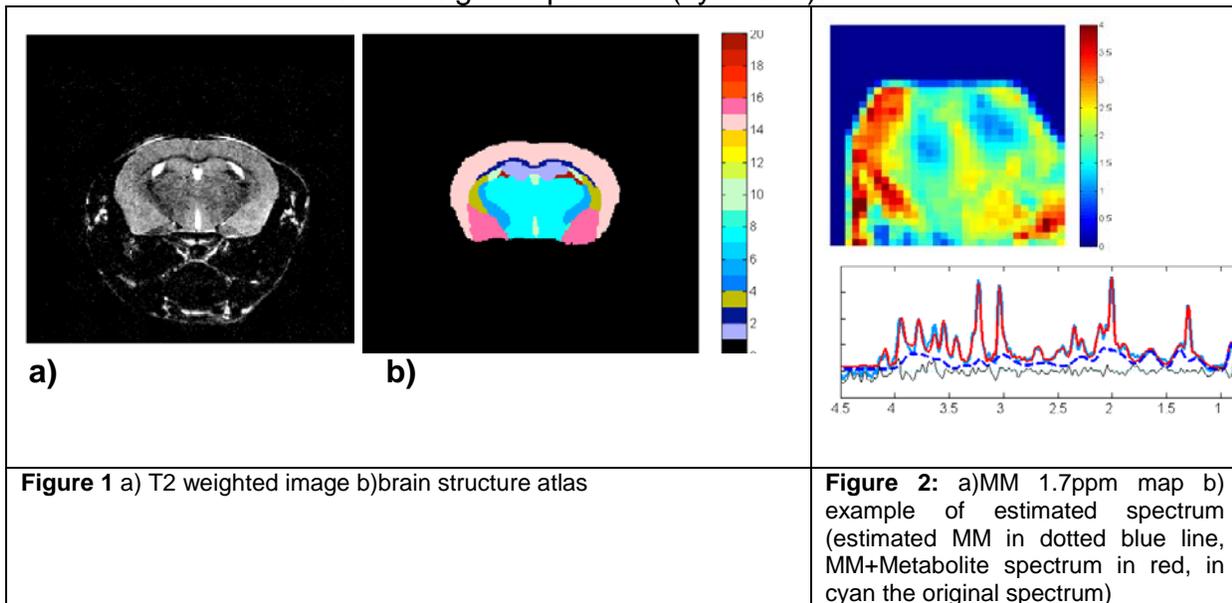
Material and Methods :

MR acquisitions: Experiments were performed on Swiss mice strain on a vertical 11.7T wide-bore system using a 25 mm micro probe (Bruker Biospin). A chemical shift imaging sequences were used to acquire the spatial distribution of short-echo time (SE) signals (TE=6.5ms) (TR/TE = 2500/6.5 ms, 20x20x2 mm³ FOV, 21x21 in-plane CSI matrix, 512 data-points, bandwidth of 8 kHz, Tacq = 40 min.) Signal from the outer volume was suppressed by six bands of spatial saturation pulses interleaved in the water suppression pulses(VAPOR). Shimming was adjusted using FASTMAP. T2-weighted RARE images (TR/TE=5500/64ms, slice thickness 0.24 mm, RARE factor=8, field of view=20.5x20.5 mm, matrix=256x256) were also acquired. The parameters of the T2-weighted images were optimized to enhance contrasts between the brain structures and enable the subsequent structure segmentation.

Quantification procedure: Preprocessing of SE time signals included frequency alignment, phasing and residual water suppression using HLSVD. SE time signals within each voxel were fitted using a non linear optimization which employs a metabolite basis set as prior knowledge. These basis signals were adjusted to actual data according to the time domain approach developed in HRQUEST [1] using Gaussian apodization, frequency shifts, and amplitude multiplicative factor. Macromolecular (MM) model were incorporated as prior knowledge into the model function either as individual components (12 resonating groups). Here, each MM component are adjusted during the fitting procedure according to constraints applied on their amplitudes (A_{MMi}) and frequency shifts f_{MMi} and expressed as follow: $A_{MMi}=r_i A_{MM1}$ with $0.6 < r_i < 1.4$ and $f_{MMi}= f_{MM1}+df_i$ with $-8\text{Hz} < df_i < 8\text{Hz}$ and $i=2\dots 12$, MM1 corresponding to the resonating group at 0.88 ppm. These constraints were chosen to allow little flexibility in the MM modeling and to account for voxel to voxel variation or within subject variations.

Image Analysis: The T2-weighted images were segmented using an atlas-based segmentation method. The image of the first mouse was considered as the atlas and its brain structures were manually segmented. This segmentation was then mapped on the other mouse images after nonrigid registration [2]. The CSI data were interpolated to 64x64 matrix to address partial voluming. The estimated masks took into account the spatial function response of the weighted k-space CSI acquisition.

Results: Figure 1, the segmentation based on atlas registration is illustrated. On Figure 2, the MM resonance at 1.7ppm is mapped. A fitted spectrum from a voxel picked in the middle of the mouse brain is presented: the blue dotted line corresponding to the macromolecular multi component model fit, the red line being the metabolite plus MM estimated fit overlaid on the original spectrum (cyan line).



Conclusion: Futur work will consist in making the data processing including spectroscopic imaging data analysis, image segmentation and structure specific metabolic profiling, fully automatic.

Reference:

[1] H. Ratiney, *et al.* "Semi-parametric time-domain quantification of HR-MAS data from prostate tissue", NMR in Biomedicine, vol. 23, no. 10, 2010
 [2] Sdika, M., A Fast Non-rigid Image Registration With Constraints on the Jacobian Using Large Scale Constrained Optimization, IEEE Transactions on Medical Imaging, 2008, Feb; 27(2):271 - 281

PROPRIETES DES IMAGES EN TEP POUR DIVERS ALGORITHMES ITERATIFS DE RECONSTRUCTION

STUTE Simon et COMTAT Claude

CEA/SHFJ, Orsay, France

Contexte. Deux facteurs limitent la qualité des images en tomographie par émission de positons (TEP) : le nombre restreint d'événements détectés et la résolution spatiale des détecteurs. Le premier facteur induit un bruit statistique important dans les images reconstruites et le second un effet de volume partiel qui affecte la précision de la quantification pour les petites structures. Les méthodes de reconstruction tomographique des images qui incluent un modèle réaliste de l'acquisition des données permettent de limiter ces deux effets par une meilleure prise en compte de la nature stochastique des données et de la fonction de réponse des détecteurs. Ces méthodes, en raison de la complexité du modèle utilisé, nécessitent l'emploi d'algorithmes itératifs d'optimisation.

L'algorithme itératif EM-ML est actuellement la méthode de choix en TEP. Bien qu'il produise des images de bonne qualité en termes de bruit et de résolution spatiale, il est connu pour donner des images avec un biais quantitatif lorsque les données sont très bruitées. A contrario, l'algorithme analytique FBP est non biaisé, mais produit des images plus bruitées et avec une moins bonne résolution spatiale. Le biais de l'algorithme EM-ML est lié à une contrainte de positivité : la concentration radioactive reconstruite ne peut être négative. Pour les zones de l'image avec une faible concentration radioactive et une forte variabilité statistique, cette contrainte va, en moyenne, tendre à surestimer le signal. Afin de garantir une bonne qualité d'image et l'absence de biais quantitatif, il est important de disposer du "bon" algorithme de reconstruction des images. Cette question est, à ce jour, encore ouverte.

Deux alternatives à l'algorithme EM-ML qui ne requièrent pas la contrainte de positivité ont été proposées récemment : les algorithmes itératifs NEG-ML [1] et AB-ML [2]. L'objectif de ce travail est d'évaluer leurs performances respectives et d'estimer si l'un des deux pourrait être l'algorithme de choix en TEP [3].

Matériel & méthodes. Afin d'isoler la contribution au biais provenant de la statistique de comptage, une technique de découpage temporel cyclique des données a été utilisée. Les données d'un examen sont distribuées temporellement de manière cyclique (la durée du cycle vaut 1 ms) en N sous-ensembles (dénommés *gates*) statistiquement indépendants mais possédant une même espérance. L'ensemble des données (image à haute statistique) ainsi que les N *gates* (images basse statistique) sont reconstruits indépendamment avec les algorithmes itératifs EM-ML, NEG-ML et AB-ML, ainsi qu'avec l'algorithme analytique FBP (3DRP). Le biais est donné par la différence entre l'image moyenne des N *gates* et l'image à haute statistique.

Résultats. Les données d'un examen cérébral d'une heure au [^{18}F]-FDG ont été traitées pour N variant entre 360 et 12, ce qui équivaut à des statistiques de comptage représentatives de durées d'acquisition variant entre 10s et 5mn. La Figure 1 illustre le biais de l'algorithme EM-ML. Il est positif pour les zones hypofixantes (matière blanche) et négatif pour les zones hyperfixantes (matière grise). La Figure 2 montre le biais des divers algorithmes pour une durée équivalente d'examen de 10s. L'algorithme

analytique FBP est non biaisé. Parmi les algorithmes itératifs, AB-ML donne systématiquement le biais le plus faible (< 1%).

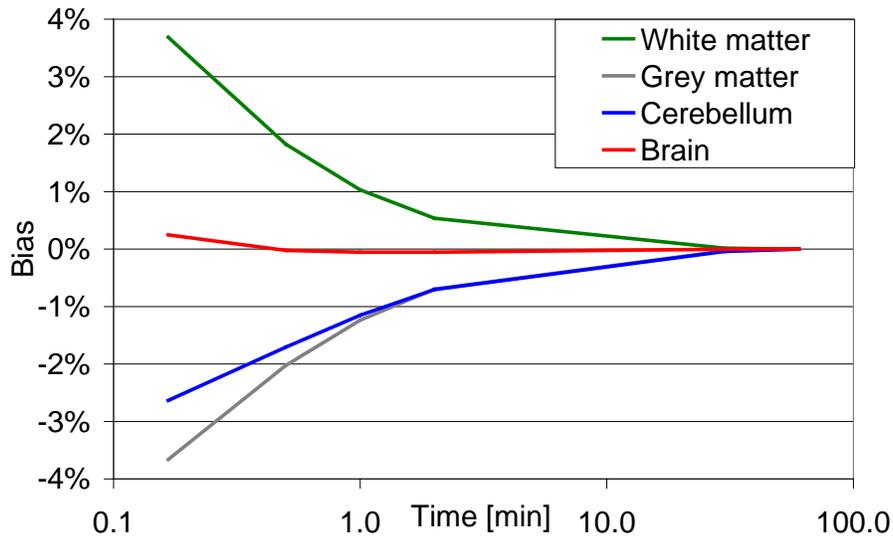


Fig. 1. Biais de EM-ML pour diverses régions anatomiques en fonction de la durée de l'examen.

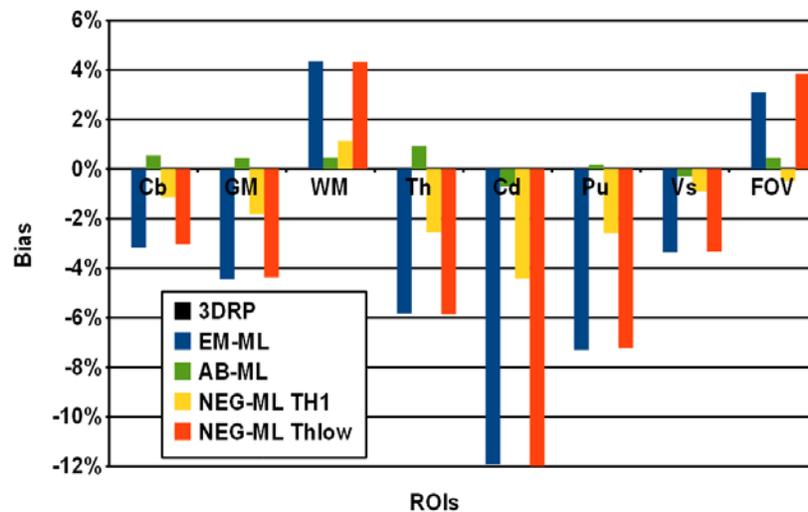


Fig. 2. Biais des reconstructions dans diverses régions anatomiques pour une statistique de comptage correspondant à une acquisition de 10s.

Discussion. Parmi les algorithmes itératifs testés, AB-ML donne les meilleurs résultats en termes de biais, significativement inférieurs à ceux d'EM-ML. Il est donc possible de disposer d'un algorithme de type ML présentant un biais très faible pour des données extrêmement bruitées, tout en conservant les avantages des algorithmes itératifs en termes de modélisation du dispositif d'acquisition.

IMAGES PROPERTIES IN PET FOR VARIOUS ITERATIVE RECONSTRUCTION ALGORITHMS

STUTE Simon et COMTAT Claude
CEA/SHFJ, Orsay, France

Context. They are two major limiting factors for image quality in positron emission tomography (PET): the low number of detected events and the spatial resolution of the detectors. The first factor leads to an important statistical noise in the reconstructed images and the second to the partial volume effect which affects the quantification accuracy in small structures. Tomographic image reconstruction methods that include a realist model of data acquisition allow for the mitigation of these two effects by taking into account the stochastic nature of the data and the detector response function. Because of the complexity of the model, these methods require the use of iterative optimization algorithms.

The iterative EM-ML algorithm is currently the method of choice in PET. Although it produces good quality images in term of noise and spatial resolution, it is known to give images with quantitative bias when the data are very noisy. On the other hand, the analytical algorithm FBP is bias free, but produces noisier images with degraded spatial resolution. The EM-ML bias is linked to its positivity constraint: the reconstructed activity cannot be negative. For the image regions with low activity levels and a high statistical variability, this constraint leads, in average, to an overestimation of the signal. In order to guarantee an unbiased good quality image, it is important to have the "good" algorithm. This question is, today, still open.

Two alternatives to EM-ML without the positivity constraint have been proposed recently: the NEG-ML [1] and AB-ML [2] iterative algorithms. The objective of this work is to evaluate their respective performances and to estimate if one of them might be the algorithm of choice in PET [3].

Material & methods. In order to isolate the contribution to the bias coming from the counts statistics, a cyclic temporal splitting method has been applied to the data. For a given exam, they are distributed in time over N gates of 1ms duration, resulting in statistically independent realizations of the same acquisition, thus sharing the same expectation. The total data (high statistics) and the N gates (low statistics) are reconstructed with the EM-ML, NEG-ML, AB-ML, and FBP (3DRP) algorithms. The bias for a certain reconstruction is given by the difference between the high statistics image and the average of the N gates.

Results. Data from a one hour [^{18}F]-FDG brain study were processed for a number N of gates varying between 360 and 12, corresponding to counts statistics typical of 10s to 5mn acquisitions. Figure 1 illustrates the EM-ML bias: positive for low activity regions (white matter) and negative for high activity regions (green matter). Figure 2 shows the bias of the various algorithms for a 10s acquisition. The analytical FBP algorithm is bias free. Among the iterative algorithms, AB-ML gives systematically the lowest bias (<1%).

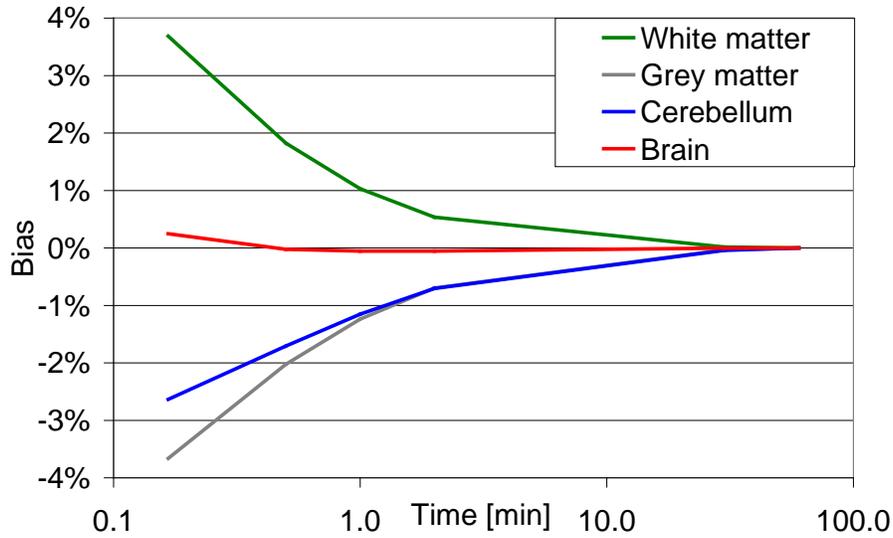


Fig. 1. EM-ML bias for various anatomical regions as a function of the acquisition duration.

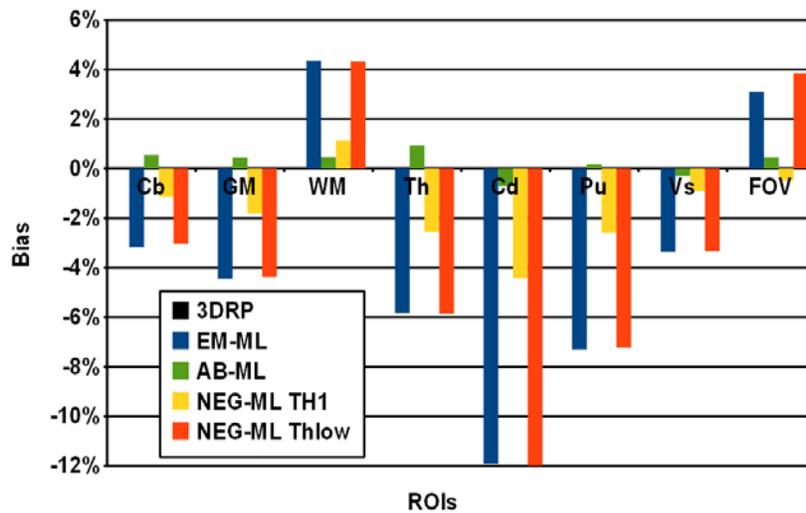


Fig. 2. Reconstructions bias for various anatomical regions for a 10s acquisition.

Discussion. Among the tested iterative algorithms, AB-ML gives systematically the best results in term of bias, significantly lower than for EM-ML. It is then possible to have a ML type algorithm with a very low bias for extremely noisy data, allowing in the same time for an accurate modeling of the acquisition system.

- [7] J.L. Nuyts *et al.*, Maximum-Likelihood Reconstruction Based on a Modified Poisson Distribution to Reduce Bias in PET, IEEE MIC 2011, Valencia, Spain.
- [8] K. Erlandsson *et al.*, Low-statistics reconstruction with AB-EMML," IEEE MIC 2000, Lyon, France.
- [9] S. Stute *et al.*, Image Properties of Various ML-Based Reconstructions of Very Noisy HRRT Data, IEEE MIC 2011, Valencia, Spain.

SYNTHÈSE EFFICACE D'UN RADIOTRACEUR ORIGINAL DE TYPE ^{18}F -RGD : NOUVELLES PERSPECTIVES POUR L'IMAGERIE TEP DES INTÉGRINES $\alpha_v\beta_3$

SZLOSEK-PINAUD Magali,^[a] AMIGUES Eric,^[a] SCHULTZ Jürgen,^[b] BRILLOUET Séverine,^[c]
SILVENTE-POIROT Sandrine,^[c] FOUQUET Eric,^[a] COURBON Frédéric,^[c] FERNANDEZ
Philippe^[b]

^[a]ISM, UMR5255, Groupe Synthèse – Molécules bioactives, Université Bordeaux1, 351, cours de la libération, Talence, F-33405, France

^[b]INCLIA, UMR5287, Université Victor Segalen, Bordeaux2, 146, Rue Leo Saignat, Bordeaux, F-33076, France

^[c]UMR 1037, CRCT, Institut Claudius Regaud, 20/24 rue du pont Saint-Pierre, Toulouse, F-31052, France

Le suivi non-invasif des processus moléculaires impliqués dans la cascade angiogénique présente à la fois un grand intérêt sur le plan fondamental et sur le plan clinique, car cela pourrait permettre de prévoir et de contrôler les thérapies antiangiogéniques mises en place. Parmi les cibles potentielles de ces thérapies les intégrines, et plus spécialement l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, constituent une classe majeure. Ainsi, des antagonistes $\alpha_v\beta_3$, en particulier, de type pentapeptides cycliques contenant la séquence arginine-glycine-acide aspartique (RGD), ont été développés. En effet, c'est le motif de reconnaissance utilisé par plusieurs protéines de la matrice extracellulaire, pour s'associer à un certain nombre d'intégrines, dont $\alpha_v\beta_3$. Parmi les outils de diagnostic de la médecine moderne, la Tomographie par Emission de Positons (TEP) permet une imagerie quantitative, hautement résolutive, de processus biochimiques *in vivo*, via la détection de la distribution caractéristique, au cours du temps, d'un biomarqueur radioactif.^[1] Ainsi, des peptides de type RGD radiomarqués peuvent permettre d'accéder au niveau d'expression de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ d'une tumeur donnée, avant toute administration d'antagonistes $\alpha_v\beta_3$, conduisant à une sélection appropriée des patients susceptibles d'être inclus dans les études cliniques et aidant également à la détermination de la dose optimale d'antagoniste à utiliser. A ces fins, différents peptides de type RGD radiomarqués ont été développés.^[2] Cependant l'essentiel des études les plus abouties ont été réalisées avec le ^{18}F -galacto-RGD,^[3] un pentapeptide cyclique glycosylé. Il a été ainsi démontré que ce composé permet une détermination du niveau d'expression d' $\alpha_v\beta_3$, et ceci aussi bien sur modèles murins de tumeurs^[4] que chez des patients.^[5]

¹ Haubner, R., Beer, A. J., Wang, H., Chen, X., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2010**, 37 s1, 86-103

² Haubner, R., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2006**, 33, S1, 54-63

³ Haubner, R., Kuhnast, B., Mang, C., Weber, W.A., Kessler, H., Wester, H.J., Schwaiger, M., *Bioconjug. Chem.*, **2004**, 15, 61-69.

⁴ Haubner, R., Wester, H.J., Weber, W.A., Mang, C., Ziegler, S.I., Goodman, S.L., Senekowitsch-Schmidtke, R., Kessler, H., Schwaiger, M., *Cancer Res.*, **2001**, 61, 1781-1785.

⁵ Beer, A.J., Haubner, R., Sarbia, M., Mang, C., Goebel, M., Luderschmidt, S., Grosu, A.L., Schnell, O., Niemeyer, M., Kessler, H., Wester, H.J., Weber, W.A., Schwaiger, M., *Clin. Cancer Res.*, **2006**, 12, 3942-3949.

Cependant, la synthèse de ce peptide, au même titre que d'autres également en essais cliniques,^[6,7] restent complexes et longues, rendant délicat le développement de synthèses automatisées. Ainsi, clairement l'utilisation en clinique des peptides de type RGD nécessite la mise au point de sondes plus faciles à radiomarquer. Le ¹⁸F-galacto-RGD restant, dans la plupart des cas, le meilleur radiotraceur pour l'imagerie de l'expression d' $\alpha_v\beta_3$, notre stratégie a été de concevoir une molécule conservant les avantages du composé original, mais en revisitant la synthèse initiale, *via*, en particulier la mise au point d'une méthode directe de fluoration en conditions douces. Récemment, plusieurs nouvelles stratégies plus performantes de marquage au ¹⁸F de peptides et autres macromolécules, ont été décrites et parmi celles-ci, une des plus prometteuses est celle basée sur l'introduction de groupements silylés.^[8] Par ailleurs, la "chimie Click", mettant en jeu une cycloaddition 1,3 dipolaire de Huisgen entre un alcyne terminal et un azoture, a été également développée pour préparer aisément d'autres [¹⁸F]fluoropeptides.^[9,10]

⁶ Kenny, L., Coombes, R. C., Oulie, I., Contractor, K. B., Miller, M., Spinks, T. J., McParland, B., Cohen, P. S., Hui, A.-M., Palmieri, C., Osman, S., Glaser, M., Turton, D., Al-Nahhas, A., Aboagye, E. O., *J. Nucl. Med.*, **2008**, *49*, 879-886.

⁷ Cho H.J.L.J., Park J.Y., Yun M. et al., *J. Nucl. Med.*, **2009**, *50*, S2 :1910.

⁸ a) Mu, L., Höhne, A., Schubiger, P.A., Ametamey, S.M., Graham, K., Cyr, J.E., Dinkelborg, L., Stellfeld, T., Srinivasan, A., Voigtmann, U., Klar, U., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4922-4925. b) Höhne, A., Mu, L., Honer, M., Schubiger, P.A., Ametamey, S.M., Graham, K., Stellfeld, T., Borkowski, S., Berndorff, D., Klar, U., Voigtmann, U., Cyr, J.E., Friebe, M., Dinkelborg, L., Srinivasan, A., *Bioconjug. Chem.*, **2008**, *19*, 1871-1879. c) Schulz, J., Vimont, D., Bordenave, T., James, D., Escudier, J.-M., Allard, M., Szlosek-Pinaud, M., Fouquet, E., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 3096-30100.

⁹ Marik, J., Sutcliffe, J.L., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6681-6684.

¹⁰ Glaser, M., Årstad, E., *Bioconjug. Chem.*, **2007**, *18*, 989-993.

Ainsi, nous décrivons ici une synthèse efficace d'un nouveau dérivé du RGD, marqué au ^{18}F , utilisant à la fois les avantages de la "chimie click" et ceux de la méthode de fluoration directe, *via* l'introduction d'un synthon silylé, nous présenterons également les premières images prometteuses sur un modèle murin de tumeur (mélanome) obtenues, avec ce radiotracteur, en TEP-TDM.

EFFICIENT SYNTHESIS OF AN ORIGINAL ^{18}F -LABELED RGD RADIOTRACER:
NEW PERSPECTIVES IN PET IMAGING OF $\alpha_v\beta_3$ INTEGRINS

SZLOSEK-PINAUD Magali,^[a] AMIGUES Eric,^[a] SCHULTZ Jürgen,^[b] BRILLOUET Séverine,^[c]
SILVENTE-POIROT Sandrine,^[c] FOUQUET Eric,^[a] COURBON Frédéric,^[c] FERNANDEZ
Philippe^[b]

^[a]ISM, UMR5255, Synthesis – Bioactive Molecules group, Université Bordeaux1, 351, cours de
la liberation, Talence, F-33405, France

^[b]INCLIA, UMR5287, Université Victor Segalen, Bordeaux2, 146, Rue Leo Saignat, Bordeaux, F-
33076, France

^[c]UMR 1037, CRCT, Institut Claudius Regaud, 20/24 rue du pont Saint-Pierre, Toulouse, F-
31052, France

Présentation souhaitée: Orale

Thème sélectionné: Les éléments récents en instrumentation, méthodologie et multimodalité

Non-invasive monitoring of molecular processes in the angiogenic cascade will be of great interest for basic science, as well as clinical settings where it could help in planning and controlling corresponding anti-angiogenic therapies. Among the potential targets of these therapies, the integrins and, in particular the $\alpha_v\beta_3$ integrin, represent a major class. Thus, great efforts are made to develop $\alpha_v\beta_3$ antagonist based on cyclic pentapeptides containing the tripeptide sequence arginine-glycine-aspartic acid (RGD). Indeed, this is a recognition motif used by several extracellular matrix proteins to bind a variety of integrins including $\alpha_v\beta_3$. Among the diagnostic tools in modern medicine, Positron Emission Tomography (PET) allows high resolution quantitative imaging of biochemical processes *in vivo* by detecting the distribution pattern of labeled biomarkers over time.^[11] Thus radiolabeled RGD-peptides may be of advantages to document of $\alpha_v\beta_3$ expression of the tumors prior to administration of $\alpha_v\beta_3$ antagonists allowing appropriate selection of patients entering clinical trials and determination of the optimal dose of $\alpha_v\beta_3$ antagonists. Therefore, different radiolabeled RGD-peptides have been introduced.^[12] At the moment, most efforts are been carried out using ^{18}F -galacto-RGD,^[13] a glycosylated cyclic pentapeptide. It has been demonstrated in murine tumor model^[14] as well in patient studies,^[15] that this compound allows determination of $\alpha_v\beta_3$ expression.

¹¹ Haubner, R., Beer, A. J., Wang, H., Chen, X., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2010**, 37 s1, 86-103

¹² Haubner, R., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2006**, 33, S1, 54-63

¹³ Haubner, R., Kuhnast, B., Mang, C., Weber, W.A., Kessler, H., Wester, H.J., Schwaiger, M., *Bioconjug. Chem.*, **2004**, 15, 61-69.

¹⁴ Haubner, R., Wester, H.J., Weber, W.A., Mang, C., Ziegler, S.I., Goodman, S.L., Senekowitsch-Schmidtke, R., Kessler, H., Schwaiger, M., *Cancer Res.*, **2001**, 61, 1781-1785.

¹⁵ Beer, A.J., Haubner, R., Sarbia, M., Mang, C., Goebel, M., Luderschmidt, S., Grosu, A.L., Schnell, O., Niemeyer, M., Kessler, H., Wester, H.J., Weber, W.A., Schwaiger, M., *Clin. Cancer Res.*, **2006**, 12, 3942-3949.

However, the synthesis of this ^{18}F -labeled peptide, and also other used in clinical trials,^[16,17] remained complex and time consuming, making development of a remote-controlled synthesis difficult. Thus, the clinical use of RGD peptides need clearly new probes less complex to radiolabel. ^{18}F -galacto-RGD remaining, in most cases, superior for imaging $\alpha_{\text{v}}\beta_3$ expression our strategy was to design a compound keeping the major advantages of the original galacto-RGD, but in revisiting the initial synthesis by using particularly a, one-step method for site specific ^{18}F -labeling under mild conditions. Recently, several new strategies for more efficient ^{18}F -labeling of peptides and other large molecules have been reported, among them, one of the most promising is the use of silicon-based building blocks.^[18] On the other hand, "click chemistry", which utilizes Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of terminal alkynes and azides, has been reported for an easy preparation of [^{18}F]fluoropeptides.^[19,20] Here we will report the efficient synthesis of a new ^{18}F -labeled RGD derivative using both advantages of "click chemistry" and the one-step labeling protocol applying the silicon-based building blocks strategy and the first promising PET-CT Images on murine tumor model (melanoma) obtained using this tracer.

¹⁶ Kenny, L., Coombes, R. C., Oulie, I., Contractor, K. B., Miller, M., Spinks, T. J., McParland, B., Cohen, P. S., Hui, A.-M., Palmieri, C., Osman, S., Glaser, M., Turton, D., Al-Nahhas, A., Aboagye, E. O., *J. Nucl. Med.*, **2008**, *49*, 879-886.

¹⁷ Cho H.J.L.J., Park J.Y., Yun M. et al., *J. Nucl. Med.*, **2009**, *50*, S2 :1910.

¹⁸ a) Mu, L., Höhne, A., Schubiger, P.A., Ametamey, S.M., Graham, K., Cyr, J.E., Dinkelborg, L., Stellfeld, T., Srinivasan, A., Voigtmann, U., Klar, U., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4922-4925. b) Höhne, A., Mu, L., Honer, M., Schubiger, P.A., Ametamey, S.M., Graham, K., Stellfeld, T., Borkowski, S., Berndorff, D., Klar, U., Voigtmann, U., Cyr, J.E., Friebe, M., Dinkelborg, L., Srinivasan, A., *Bioconjug. Chem.*, **2008**, *19*, 1871-1879. c) Schulz, J., Vimont, D., Bordenave, T., James, D., Escudier, J.-M., Allard, M., Szlosek-Pinaud, M., Fouquet, E., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 3096-30100.

¹⁹ Marik, J., Sutcliffe, J.L., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6681-6684.

²⁰ Glaser, M., Årstad, E., *Bioconjug. Chem.*, **2007**, *18*, 989-993.

DIFFUSION SPATIO-TEMPORELLE EN IMAGERIE TEP DYNAMIQUE

SPATIO-TEMPORAL DIFFUSION OF DYNAMIC PET IMAGES

TAUBER Clovis¹, STUTE Simon², CHAU Ming³, SPITERI Pierre⁴, CHALON Sylvie¹,
GUILLOTEAU Denis^{1,5}, et BUVAT Irène²

¹ *UMRS INSERM U930 – CNRS ERL3106 – Université François Rabelais, Tours*

² *IMNC, IN2P3, UMR 8165 CNRS-Universités Paris 7 et Paris 11, Orsay, France*

³ *ASA—Advanced Solutions Accelerator, Montpellier, France*

⁴ *IRIT—ENSEEIH, UMR CNRS 5505, Toulouse, France*

⁵ *CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, Service Méd. Nucléaire, Tours, France*

Objectifs: Les images de tomographie par émission de positons (TEP) ont un niveau de bruit souvent élevé. C'est particulièrement vrai en imagerie TEP dynamique où l'on doit utiliser des fenêtres temporelles courtes pour détecter le pic de concentration d'activité qui suit l'injection du radiotracer. Ces niveaux de bruits élevés peuvent biaiser l'analyse quantitative, car les modèles compartimentaux utilisés pour estimer les paramètres cinétiques y sont sensibles. Des filtres spatiaux ont été proposés pour réduire le bruit dans les images TEP, mais ils sont généralement basés uniquement sur l'activité contenue dans la fenêtre temporelle d'intérêt, qui ne représente pas forcément bien les phénomènes physiologiques sous-jacents. Il y a donc eu un intérêt croissant pour les méthodes utilisant les variations de l'activité au cours du temps. Contrairement aux précédentes méthodes 4D, nous proposons une méthode qui exploite à la fois les cohérences spatiales et temporelles des données et qui ne nécessite pas de modèle cinétique a priori. L'approche proposée est un nouveau filtre post-reconstruction pour améliorer le rapport signal-sur-bruit dans les images TEP dynamiques.

Méthode: La méthode proposée est une diffusion anisotrope spatio-temporelle robuste (STRAD) couplant toutes les fenêtres temporelles de l'image TEP dynamique. C'est un modèle de diffusion 3D de l'image vectorielle obtenue par la reconstruction de l'ensemble des données 4D acquises, où le vecteur associé à chaque voxel correspond à sa courbe temps-activité (TAC). Le coefficient de diffusion est adapté de la fonction de poids du M-estimateur de Tukey et basé sur une distance entre les TACs de chaque voxel. Les paramètres du modèle sont estimés automatiquement par une analyse statistique robuste. Pour valider la méthode, nous avons réalisé sur une plateforme GATE des simulations Monte Carlo de 15 images TEP 4D du fantôme Zubal Head, acquises sur un modèle virtuel du Philips Gemini GXL. Des images de 20 frames de 1 minute ont été reconstruites par OSEM 3D (5 itérations, 8 subsets) en voxels de 2.2x2.2x2.8mm³. Les performances ont été évaluées quantitativement par le rapport signal-sur-bruit (SNR) et la figure du mérite de Pratt (PFOM), qui mesure la qualité de préservation des contours après un filtre de Canny. Les résultats ont été comparés à la diffusion anisotrope spatiale (AD) (Perona et al, PAMI, 1990) et au filtrage Gaussien temporel (GTF), manuellement paramétrés pour obtenir le meilleur SNR possible.

Résultats: Notre approche a significativement amélioré les SNR de toutes les images dynamiques simulées, avec un facteur moyen d'accroissement de 10.6 par rapport aux images non filtrées. La PFOM a également été augmentée, passant de 0.19 ± 0.01 à 0.45 ± 0.02 en moyenne. Notre méthode a surclassé l'AD et le GTF avec des facteurs respectifs de 1.7 et 3.6 pour le SNR et de 0.11 ± 0.02 et 0.23 ± 0.01 en score de PFOM. La figure 1 présente des résultats représentatifs obtenus avec AD, GTF et STRAD sur une image simulée. Une comparaison visuelle confirme les performances quantitatives obtenues avec STRAD. Le niveau de bruit et les artéfacts ont diminués, avec des régions plus homogènes et presque constantes par morceaux comme l'était la vérité terrain. Les contours entre les régions sont mieux perceptibles et plus précis avec la méthode STRAD. La figure 2 présente le résultat de STRAD sur une image TEP réelle au $[18F]AV45$, sur une frame de 1 minute.

Conclusions: La diffusion anisotrope robuste 4D peut significativement améliorer le SNR dans les images TEP 4D. Elle est conçue comme une étape de pré-traitement avant une analyse cinétique ou une segmentation d'image. La méthode STRAD est basée sur la totalité de l'information temporelle disponible en chaque voxel. Ainsi, elle considère les phénomènes physiologiques sous-jacents plutôt que les organes anatomiques. Ce qui évite l'utilisation d'information anatomique possiblement mal recalée.

Figures

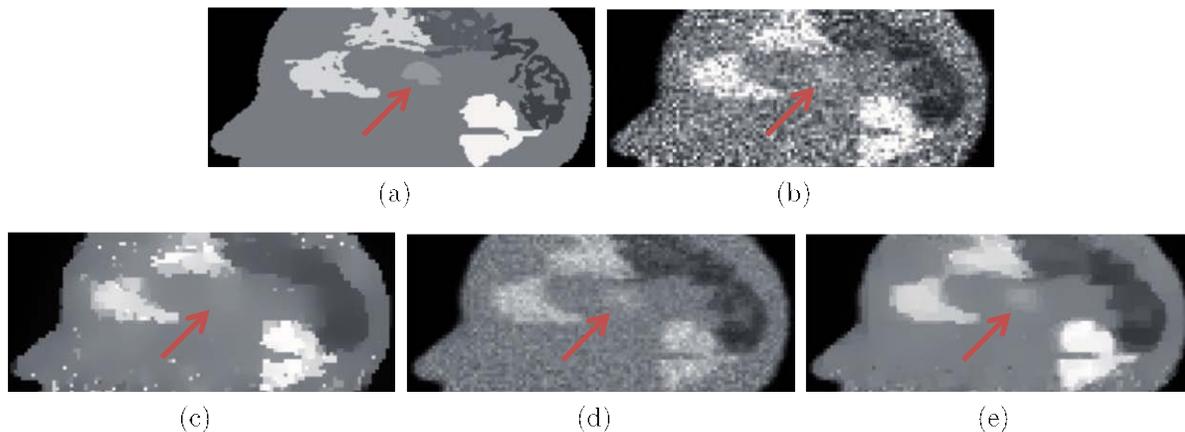
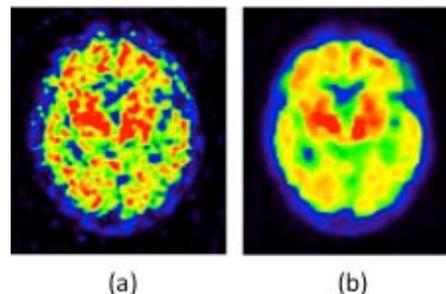


Figure 1. Résultats représentatifs sur une image simulée. a) vérité terrain, b) image simulée non filtrée, c) filtrage AD, d) filtrage GTF, e) filtrage STRAD.

Figure 5. Representative results on a simulated image. a) ground truth, b) unfiltered simulated image, c) AD filter, d) GTF filter, e) STRAD filter.

Figure 2. Résultat sur une image TEP réelle. a) frame 1min $[18F]AV45$, b) Filtrage STRAD.

Figure 2. Result on a real PET image. a) $[18F]AV45$ 1min frame, b) STRAD filter.



SPATIO-TEMPORAL DIFFUSION OF DYNAMIC PET IMAGES

TAUBER Clovis¹, STUTE Simon², CHAU Ming³, SPITERI Pierre⁴, CHALON Sylvie¹,
GUILLOTEAU Denis^{1,5}, et BUVAT Irène²

¹ *UMRS INSERM U930 – CNRS ERL3106 – Université François Rabelais, Tours*

² *IMNC, IN2P3, UMR 8165 CNRS-Universités Paris 7 et Paris 11, Orsay, France*

³ *ASA—Advanced Solutions Accelerator, Montpellier, France*

⁴ *IRIT—ENSEEIH, UMR CNRS 5505, Toulouse, France*

⁵ *CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, Service Méd. Nucléaire, Tours, France*

Objectives: Positron emission tomography (PET) images are corrupted by noise. This is especially true in dynamic PET imaging where short frames are required to capture the peak of activity concentration after the radiotracer injection. High noise results in a possible bias in quantification, as the compartmental models used to estimate the kinetic parameters are sensitive to noise. Spatial filters have been proposed to reduce noise in PET images. Yet, they are often based on voxel activity within a single time frame, which does not necessarily best represent the underlying physiological process. Consequently, there has been an increasing interest for methods making use of the signal change over time. Unlike previous 4D processing methods, we propose a method that takes advantage of both the spatial and temporal consistencies of the data and does not require a prior kinetic model. It is a new post-reconstruction filter to increase the signal-to-noise ratio in dynamic PET imaging.

Methods: Our approach is a spatio-temporal robust anisotropic diffusion (STRAD) in which all the frames of dynamic PET images are coupled in the filtering process. It is a 3D diffusion model of the vector-valued image obtained from the reconstruction of the entire 4D data, where the vector associated with each voxel corresponds to its time activity curve (TAC). The coefficient of diffusion is adapted from the weight function of Tukey's M-estimator and based on a distance between voxel TACs. The parameters are estimated automatically. To assess the method, we performed GATE Monte Carlo simulations of Gemini GXL PET 4D acquisitions. The Zubal brain phantom was considered with TAC generated based on a 3-compartment model (Kamasak et al, IEEE TMI, 2005). 15 PET images were reconstructed with 2.2x2.2x2.8mm³ voxels and 20 frames of 1 minute using fully 3D OSEM (5 iterations, 8 subsets), with a mean of 36 Mcounts per frame. For evaluation, we calculated Signal-to-noise ratios (SNR) and Pratt's figure of merit (FOM) which measures edge preservation quality after a Canny edge detector. Results were compared to spatial anisotropic diffusion (AD) (Perona et al, PAMI, 1990) and Gaussian temporal filtering (GTF), both manually parameterized to get maximum possible SNR.

Results: Our approach significantly improved the SNR of all images of the time series, by an average increase factor of 10.6 compared to the image obtained without any post-filtering. Average FOM also increased from 0.19±0.01 to 0.45±0.02. Our method outperformed both AD and GTF with respective mean increase factors of 1.7 and 3.6 in

SNR, and of 0.11 ± 0.02 and 0.23 ± 0.01 in FOM scores. Figure 1 presents representative results of AD, GTF and the proposed approach on a simulated image. A visual comparison confirms the quantitative performances obtained with STRAD. The level of noise and artifacts are decreased when using STRAD for which ROIs are more homogeneous and almost as piecewise smooth as the ground truth. Edges between ROIs are sharper and more precise with STRAD than with other filters, indicating good edge detection. Figure 2 presents the result of STRAD on a real $[18F]AV45$ image of 1 minute.

Conclusions: 4D robust anisotropic diffusion filtering can significantly improve SNR in 4D PET images. It is designed as a pre-processing step before kinetic modelling or image segmentation. STRAD is based on the TAC variations between voxels. The smoothing is controlled by a coefficient of diffusion that accounts for the duration of each frame and which can prevent inter-ROIs TAC diffusion. VRAD does not include any assumption about the location of the functional structures. This avoids the use of possibly mismatched anatomical boundaries that might also not necessarily be relevant to the underlying biochemistry. The filtering is based on the entire temporal information available in each voxel to account for the underlying physiological processes rather than anatomical organs.

Figures

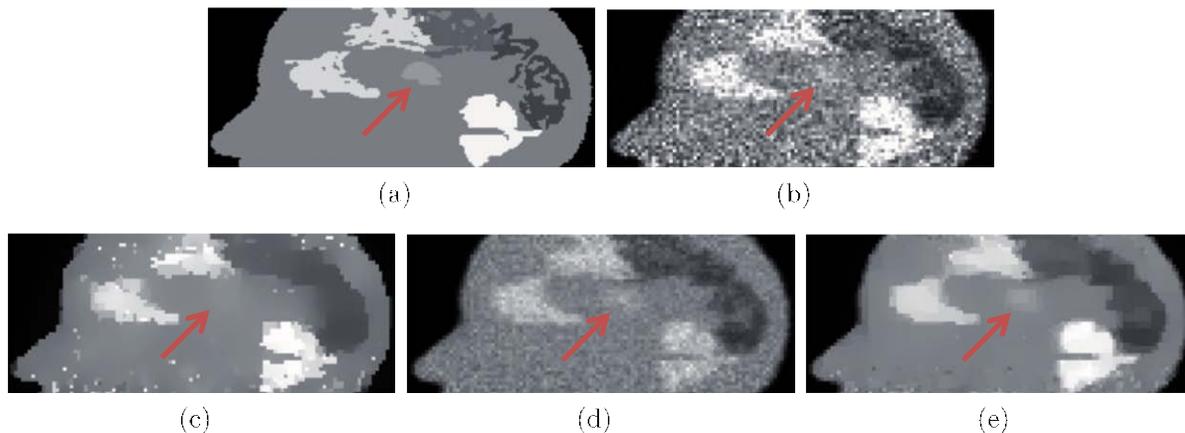


Figure 1. Résultats représentatifs sur une image simulée. a) vérité terrain, b) image simulée non filtrée, c) filtrage AD, d) filtrage GTF, e) filtrage STRAD.

Figure 6. Representative results on a simulated image. a) ground truth, b) unfiltered simulated image, c) AD filter, d) GTF filter, e) STRAD filter.

Figure 2. Résultat sur une image TEP réelle. a) frame 1min $[18F]AV45$, b) Filtrage STRAD.

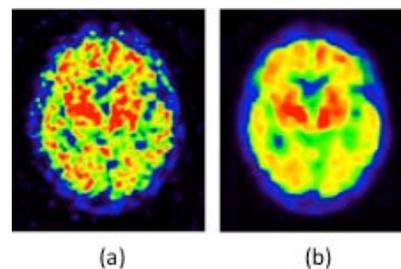


Figure 2. Result on a real PET image. a) $[18F]AV45$ 1min frame, b) STRAD filter.

CORRECTION DU BRUIT POUR L'IRM PARALLÈLE: UNE EXTENSION DU LMMSE AUX DISTRIBUTIONS χ NON CENTRÉES

Auteurs: BRION Véronique^{1,2}, POUPON Cyril^{1,2}, RIFF Olivier^{1,2}, AJA-FERNÁNDEZ Santiago³, TRISTÁN-VEGA Antonio³, MANGIN Jean-François^{1,2}, LE BIHAN Denis^{1,2}, POUPON Fabrice^{1,2}.

¹NeuroSpin, CEA, Saclay, France,

²IFR49, Paris, France,

³LPI, Universidad de Valladolid, Spain.

Présentation souhaitée: oral

Thème: les développements récents en instrumentation, méthodologie et multi-modalité

Introduction:

L'IRM parallèle produit des données entachées de bruit le plus souvent décrit comme ricien [1] ou χ non centré (χ -nc) [2-3]. Mais il existe très peu de méthodes de correction d'un bruit χ -nc. Ce débruitage, adapté au bon modèle de bruit, est pourtant essentiel, en particulier pour des données pondérées en diffusion (DW) à faible rapport signal à bruit (SNR). Nous proposons d'étendre un estimateur linéaire au sens des moindres carrés (LMMSE) [4], dédié à l'origine au bruit ricien, à la correction du bruit χ -nc. Nous démontrons que le LMMSE étendu surpasse le LMMSE d'origine sur des images entachées de bruit χ -nc.

Matériel & Méthodes:

En suivant un raisonnement similaire à [4], l'équation du LMMSE pour un bruit χ -nc estime le signal d'IRM sans bruit au carré:

$$\hat{S}^2 = \langle M^2 \rangle - 2n\sigma^2 + \left(1 - \frac{4\sigma^2(\langle M^2 \rangle - n\sigma^2)}{\langle M^4 \rangle - \langle M^2 \rangle^2} \right) \times (M^2 - \langle M^2 \rangle), \quad (1)$$

avec S^2 le signal sans bruit au carré, \hat{S}^2 son estimation et M le signal mesuré. n est le nombre de canaux utilisé pour l'acquisition et σ est l'écart-type du bruit. $\langle \cdot \rangle$ est une moyenne spatiale locale calculée sur un voisinage 5x5x5. Pour une acquisition à 1 seul canal (*i.e.* $n=1$), (1) se réduit à sa forme ricienne. En pratique, (1) ne nécessite que d'estimer σ . Nous avons choisi la méthode de [5]:

$$\hat{\sigma} = \left(\sqrt{2}(n)_{0.5} \right)^{-1} \text{mode}(\langle M_{bg}(\mathbf{v}) \rangle),$$

où $M_{bg}(\mathbf{v})$ est le signal mesuré pour le voxel \mathbf{v} dans le fond de l'image; $\text{mode}(\langle M_{bg} \rangle)$

est le mode de la distribution de $\langle M_{bg} \rangle$; $(n)_{0.5}$ est le symbole de Pochhammer.

Acquisitions:

Des données DW (résolution $1.7 \times 1.7 \times 1.7 \text{mm}^3$) ont été acquises sur un système d'IRM 3T (Siemens, Erlangen), en utilisant 60 directions de diffusion distribuées uniformément sur la sphère à $b=4500 \text{s/mm}^2$, et une accélération GRAPPA avec un couplage de 4x3 bobines induisant un nombre de canaux $n=4$.

Correction du bruit:

Nous avons appliqué le LMMSE adapté à un bruit ricien (LMMSE Rice) et notre extension à un bruit χ -nc (LMMSE χ -nc) sur les données, puis avons utilisé le modèle du Q-ball analytique [6] avec un ordre maximal des Harmoniques Sphériques $N=8$ et un facteur de régularisation de Laplace-Beltrami $\lambda=0.006$.

Résultats & Discussion:

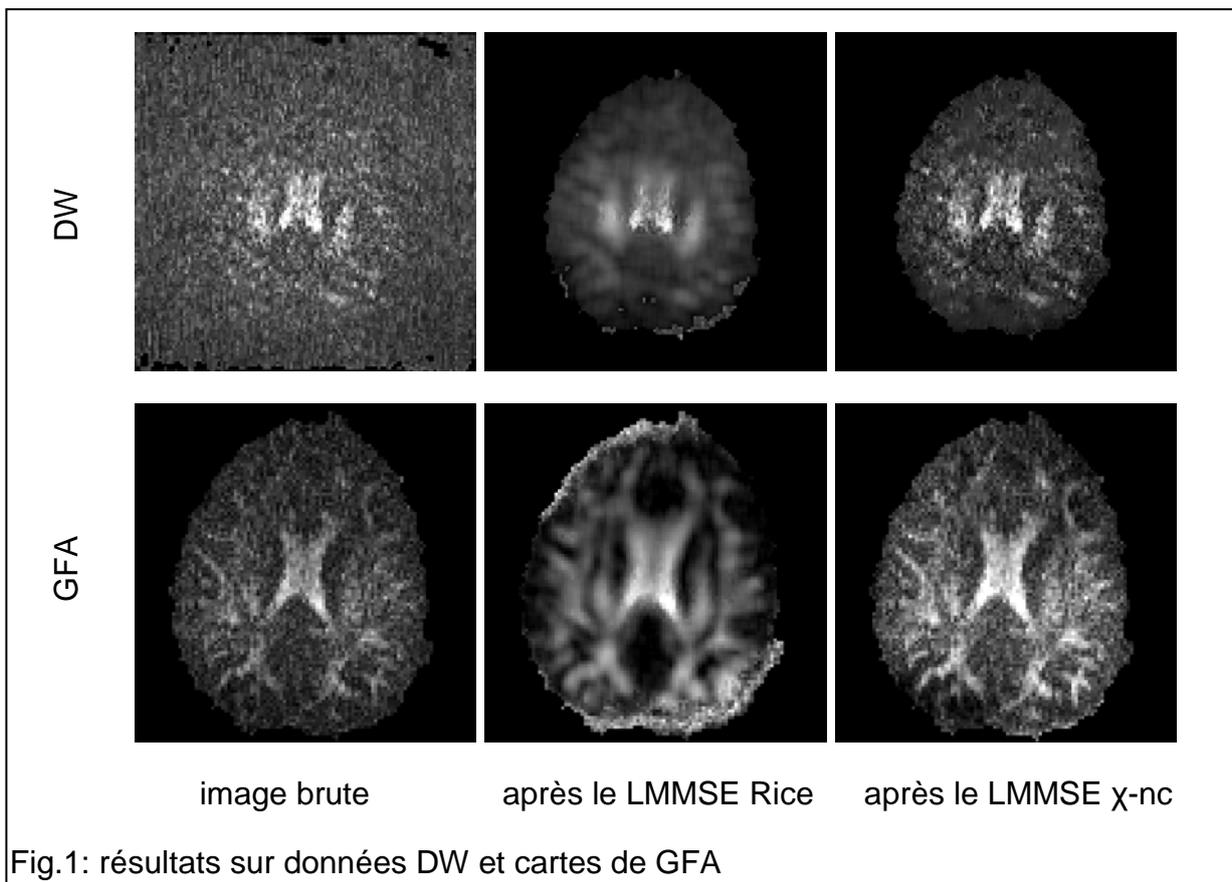
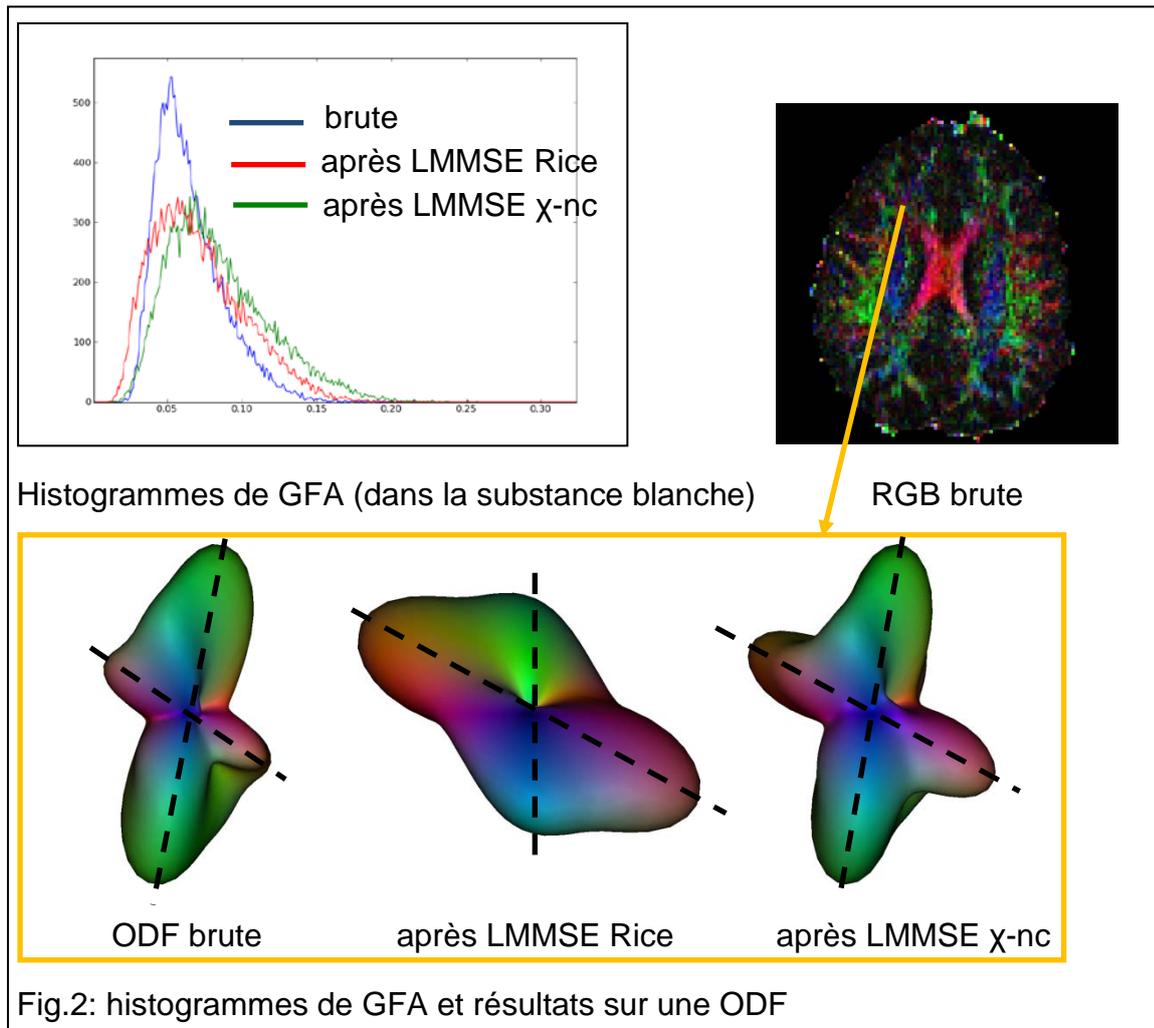


Fig.1: résultats sur données DW et cartes de GFA

La fig.1 met en évidence l'erreur faite en utilisant le LMMSE Rice sur des données corrompues par un bruit χ -nc: les images résultantes sont beaucoup trop lissées, perdant l'information brute. Au contraire, l'emploi du bon modèle de bruit dans la méthode de correction génère des images DW et des cartes d'Anisotropie Fractionnelle Généralisée (GFA) présentant des intensités et contrastes plus élevés. Les histogrammes de GFA (fig.2) révèlent une distribution plus large avec de plus grandes valeurs de GFA pour le LMMSE χ -nc. Enfin, les Fonctions de Distribution

des Orientations (ODFs) de la fig.2 montrent qu'après le LMMSE Rice on perd l'information de croisement, alors qu'elle est mise en valeur par le LMMSE χ -nc.



Conclusion:

Notre extension du LMMSE adaptée aux données provenant de l'IRM parallèle démontre que le choix du bon modèle de bruit est indispensable pour corriger des données DW, notamment pour de très fortes b-values où le SNR est très faible.

Références:

- [1]Dietrich *et al.* MRI, 2008, 26, 754-62
- [2]Constantinides *et al.* MRM, 1997, 38, 852-57
- [3]Aja-Fernández *et al.* MRM, 2011, 65, 1195-206
- [4]Aja-Fernández *et al.* IEEE Trans. on Med. Imaging, 2008, 27, 1389-403
- [5]Aja-Fernández *et al.* MRI, 2009, 27, 1397-409
- [6]Descoteaux, thèse, 2008

PARALLEL MRI NOISE CORRECTION: AN EXTENSION OF THE LMMSE TO NON CENTRAL χ DISTRIBUTIONS

Authors: BRION Véronique^{1,2}, POUPON Cyril^{1,2}, RIFF Olivier^{1,2}, AJA-FERNÁNDEZ Santiago³, TRISTÁN-VEGA Antonio³, MANGIN Jean-François^{1,2}, LE BIHAN Denis^{1,2}, POUPON Fabrice^{1,2}.

¹NeuroSpin, CEA, Saclay, France,

²IFR49, Paris, France,

³LPI, Universidad de Valladolid, Spain.

Preferred presentation format: oral

Theme: The recent developments in instrumentation, methodology and multi-modalities

Introduction:

Parallel MRI leads to magnitude data corrupted by a noise described in most cases as following a Rician [1] or a non central χ (nc- χ) [2-3] distribution. And yet, very few correction methods perform a nc- χ noise removal. However, this correction step, adapted to the correct noise model, is of very much importance, especially when working with Diffusion-Weighted (DW) MR data yielding a low SNR. We propose to extend the Linear Minimum Mean Square Error estimator (LMMSE) [4], originally dedicated to Rician noise, to deal with nc- χ distributions. We demonstrate on real data that the extended LMMSE outperforms the original LMMSE on images corrupted by a nc- χ noise.

Material & Methods:

Following the same process as in [4], the LMMSE equation for a nc- χ noise provides the noise-free squared magnitude:

$$\hat{S}^2 = \langle M^2 \rangle - 2n\sigma^2 + \left(1 - \frac{4\sigma^2(\langle M^2 \rangle - n\sigma^2)}{\langle M^4 \rangle - \langle M^2 \rangle^2} \right) \times (M^2 - \langle M^2 \rangle), \quad (1)$$

with S^2 being the noise-free squared magnitude, \hat{S}^2 being its estimation and M being the measured magnitude. n is the number of channels used in the acquisition and σ is the noise standard deviation. $\langle \cdot \rangle$ is a local spatial mean computed on a 5x5x5 neighborhood. For a single-channel acquisition (*i.e.* $n=1$), (1) simplifies into its Rician form. Practically, employing equation (1) only requires a good estimate of the noise standard deviation. We chose the estimation method proposed by [5]:

$$\hat{\sigma} = \left(\sqrt{2}(n)_{0.5} \right)^{-1} \text{mode}(\langle M_{bg}(\mathbf{v}) \rangle),$$

where $M_{bg}(\mathbf{v})$ is the measured magnitude at the voxel \mathbf{v} in the background region; $\text{mode}(\langle M_{bg} \rangle)$ is the distribution mode of $\langle M_{bg} \rangle$; $(n)_{0.5}$ is the Pochhammer symbol.

Acquisitions:

DW data (resolution $1.7 \times 1.7 \times 1.7 \text{mm}^3$) were collected on a 3T MRI system (Siemens, Erlangen), using a gradient sampling scheme of 60 orientations uniformly distributed on the sphere at $b=0/4500 \text{s/mm}^2$ and using GRAPPA with 4x3 coupled coils, yielding $n=4$.

Noise correction:

The LMMSE adapted for a Rician noise (Rice LMMSE) and our extended LMMSE (nc- χ LMMSE) were applied on the data, followed by the analytical Q-ball model [6] with the parameters: 5x5x5 neighborhood, maximum Spherical Harmonics order $N=8$ and Laplace-Beltrami regularization factor $\lambda=0.006$.

Results & Discussion:

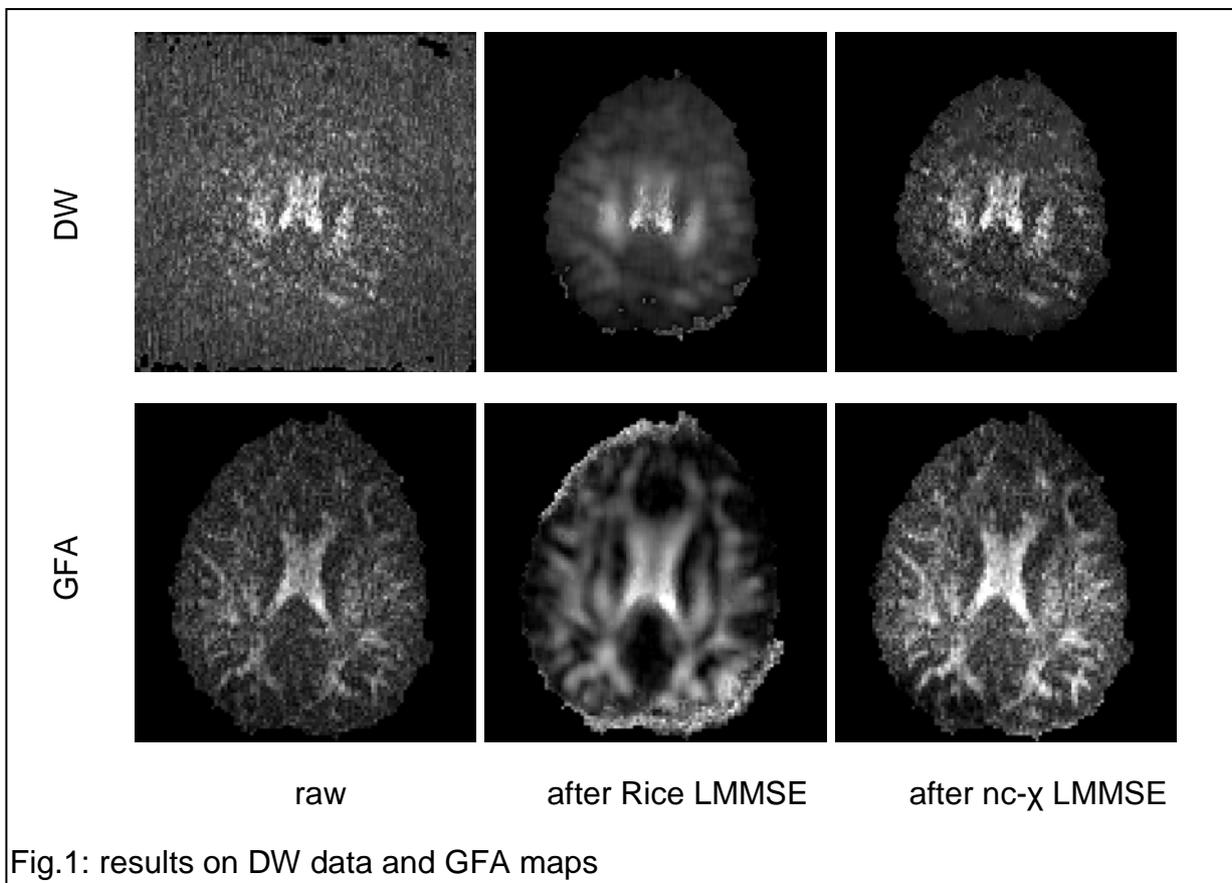
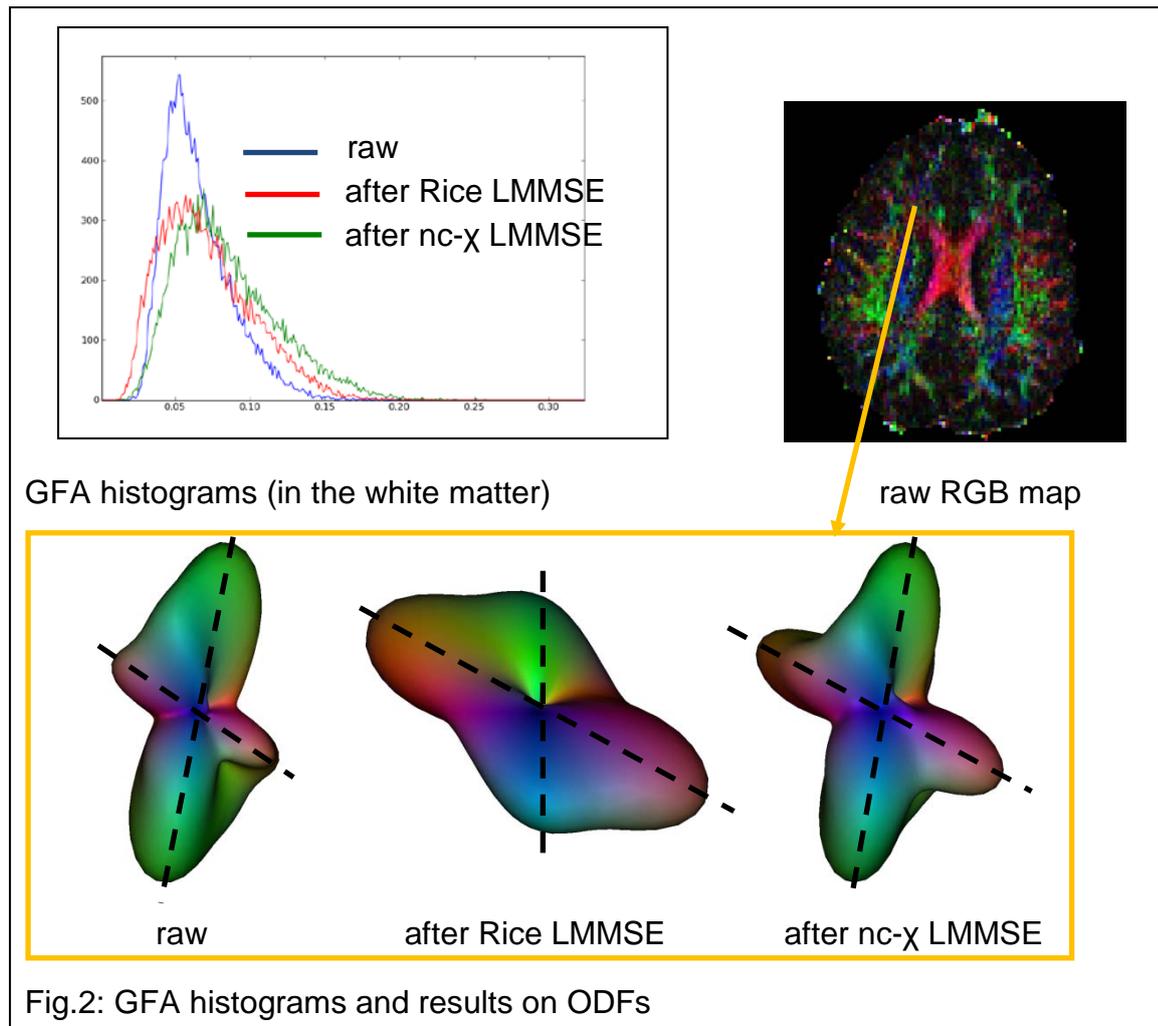


Fig.1: results on DW data and GFA maps

Fig.1 highlights the error made when using the Rice LMMSE for data corrupted by nc- χ noise: all resulting images are oversmoothed, making the raw information being overlooked. On the contrary, the use of the correct noise model leads to higher intensity and contrast in the DW image and the Generalized Fractional Anisotropy (GFA) map. The GFA histograms in fig.2 show wider distribution with higher GFA values for the nc- χ LMMSE. Finally on fig. 2, whereas the Orientation Distribution

Function (ODF) after the Rice LMMSE loses the raw crossing information, the ODF after the nc- χ LMMSE is sharper with decreased bias.



Conclusion:

Our LMMSE extension adapted to parallel MRI data demonstrated that choosing the right noise model is essential when correcting DW MR data, especially at very high b-values where the SNR is very low.

References:

- [1]Dietrich *et al.* MRI, 2008, 26, 754-62
- [2]Constantinides *et al.* MRM, 1997, 38, 852-57
- [3]Aja-Fernández *et al.* MRM, 2011, 65, 1195-206
- [4]Aja-Fernández *et al.* IEEE Trans. on Med. Imaging, 2008, 27, 1389-403
- [5]Aja-Fernández *et al.* MRI, 2009, 27, 1397-409
- [6]Descoteaux, PhD thesis, 2008

CORRECTION EN TEMPS RÉEL DU BRUIT χ NON CENTRÉ POUR L'IRM PARALLÈLE DE DIFFUSION EN TEMPS RÉEL

Auteurs: BRION Véronique^{1,2}, RIFF Olivier^{1,2}, MANGIN Jean-François^{1,2}, LE BIHAN Denis^{1,2}, POUPON Cyril^{1,2}, POUPON Fabrice^{1,2}.

¹*NeuroSpin, CEA, Saclay, France,*

²*IFR49, Paris, France.*

Présentation souhaitée: oral

Thème: les développements récents en instrumentation, méthodologie et multi-modalité

Introduction:

L'IRM de diffusion en temps réel (IRMd-tr) [1] permet d'afficher, pendant l'acquisition en cours, les cartes de diffusion à Haute Résolution Angulaire (HARDI). Mais, les données d'IRMd-tr sont très entachées de bruit ricien ou χ non centré (χ -nc) [2-3] pour de grandes b-values. Un algorithme de correction en temps réel (TR) du bruit existe et repose sur un filtre de Kalman (FK) [1] et un estimateur linéaire au sens des moindres carrés (LMMSE) [4]. Mais, il n'est dédié qu'au bruit ricien [5]. Nous proposons une correction TR du bruit χ -nc, en nous appuyant sur une extension du LMMSE aux distributions χ -nc [6]. Nous validons cette technique sur des données corrompues par un bruit χ -nc.

Matériel & Méthodes:

Le signal mesuré est injecté dans un LMMSE χ -nc, qui précède un FK affinant de manière itérative les coefficients de la décomposition du signal corrigé sur une base d'Harmoniques Sphériques (HS) modifiée (fig.1).

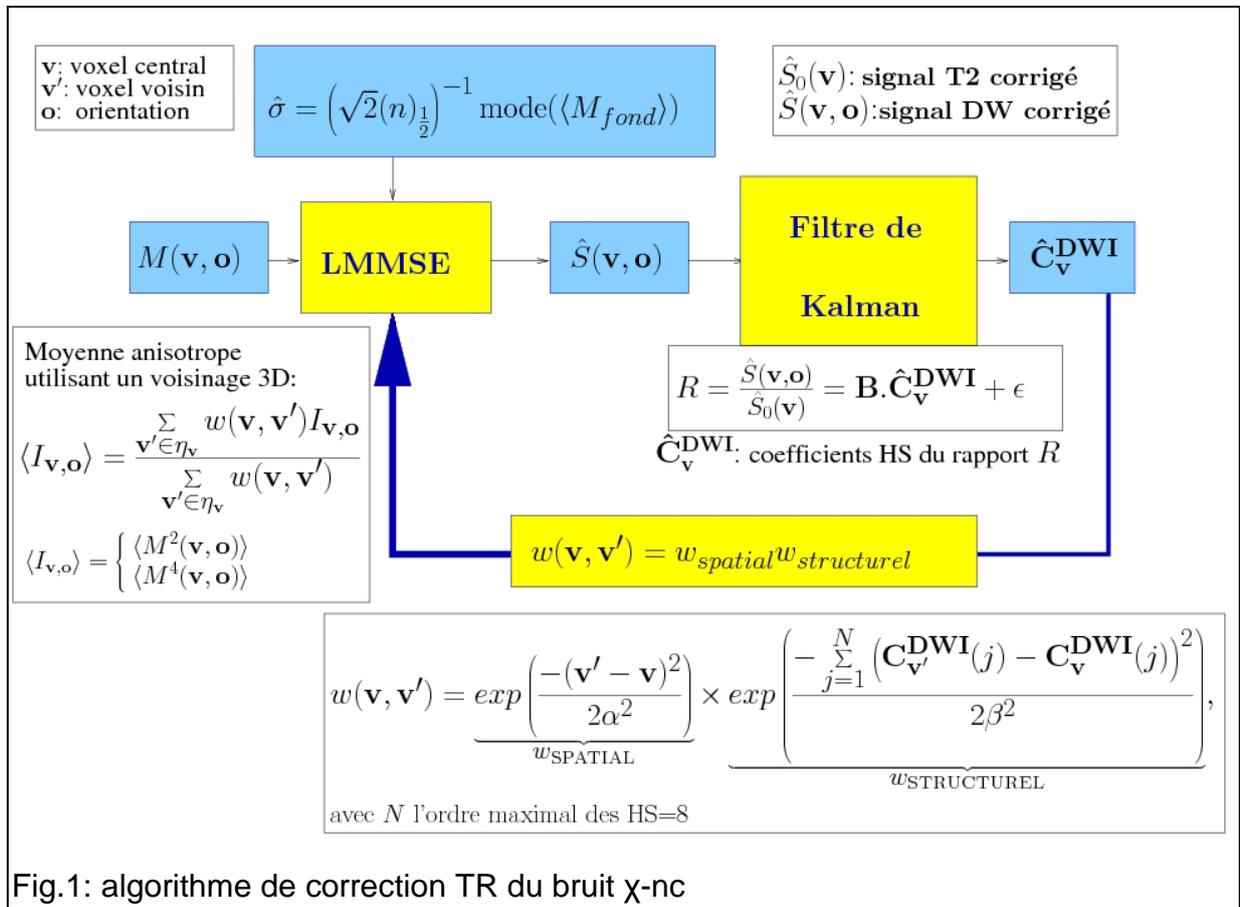


Fig.1: algorithme de correction TR du bruit χ -nc

Lors du traitement, les coefficients sont utilisés dans une boucle de rétroaction pour contraindre le LMMSE en donnant plus d'influence aux voisins les plus proches et de structure anatomique équivalente : cela limite les effets de lissage dus à des moyennes locales. α a été fixé à 2, créant un bon compromis entre précision et lissage. β a été optimisé pour que le poids varie sans tomber à 0: $\beta=0.1$ pour la correction du bruit ricien et $\beta=0.5$ pour celle du bruit χ -nc.

Acquisitions:

Un croisement de faisceaux de fibres a été simulé à $b=4500\text{s/mm}^2$ en utilisant un modèle de somme de gaussiennes avec ajout de bruit χ -nc.

Des données pondérées en diffusion (résolution $1.7 \times 1.7 \times 1.7 \text{mm}^3$) ont été acquises sur un système d'IRM 3T (Siemens, Erlangen), en utilisant 60 directions de diffusion distribuées uniformément sur la sphère à $b=4500\text{s/mm}^2$, et une accélération GRAPPA avec un couplage de 4×3 bobines induisant un nombre de canaux $n=4$.

Correction du bruit:

Nous avons appliqué les deux méthodes de correction TR sur les données, puis avons utilisé le modèle du Q-ball analytique [7] avec un ordre maximal des Harmoniques Sphériques $N=8$ et un facteur de régularisation de Laplace-Beltrami $\lambda=0.006$.

Résultats & Discussion:

Les résultats sur la simulation d'ODFs (fig.2) révèlent les effets contrastés des méthodes de correction TR. L'erreur $\varepsilon = \sum_{v=1}^M \left(\sum_{j=1}^N (C_v^{DWI}(j) - \tilde{C}_v^{DWI}(j))^2 \right)$, avec $C_v^{DWI}(j)$ le vecteur de coefficients HS du signal de diffusion (DW) sans bruit du voxel v (M étant le nombre de voxels dans l'image) et $\tilde{C}_v^{DWI}(j)$ le vecteur de coefficients bruité ou corrigé, a été obtenue minimale avec notre technique. Les autres résultats de la fig.3 confirment l'amélioration sur la carte d'Anisotropie Fractionnelle Généralisée (GFA) et sur une ODF.

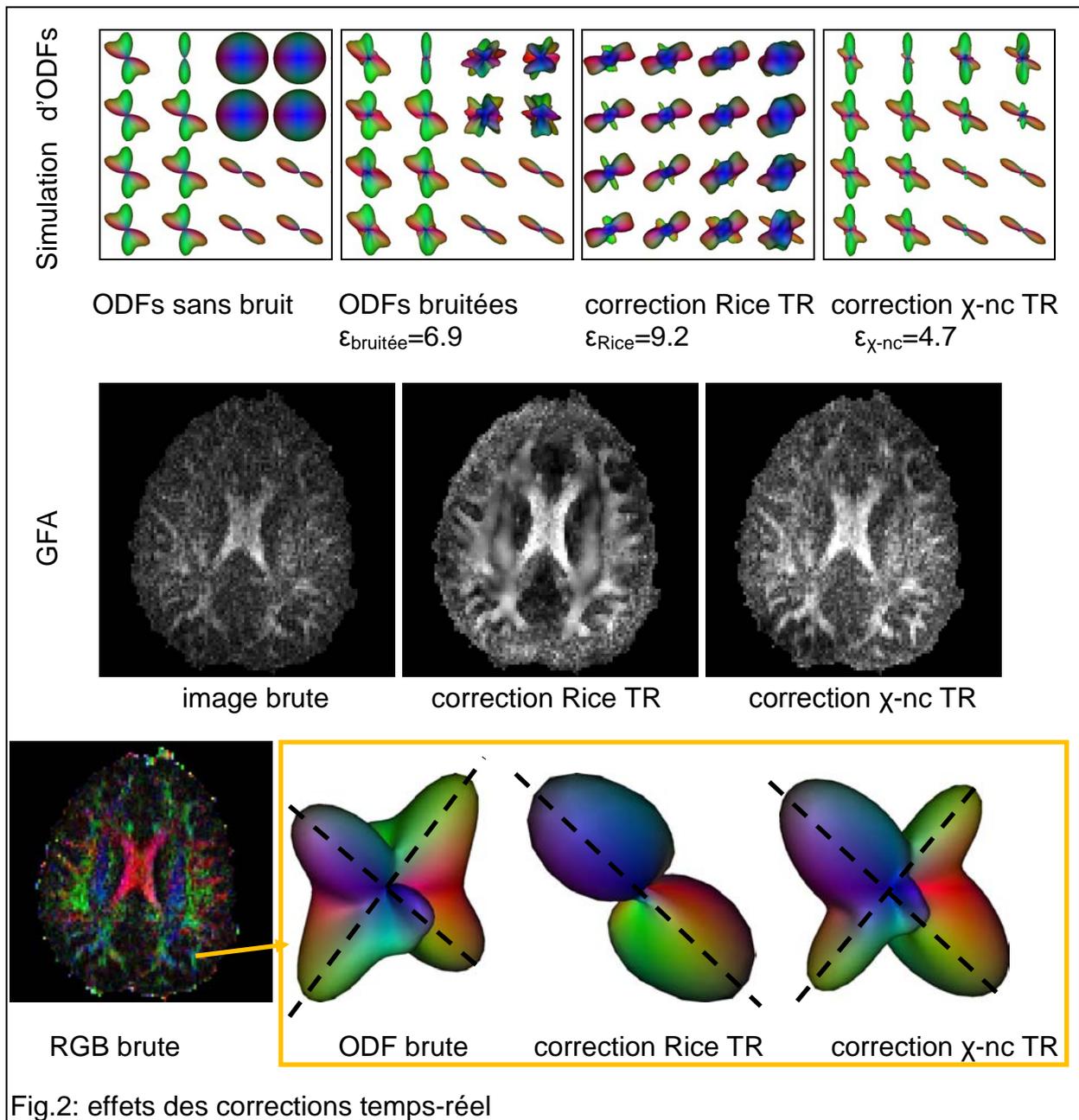


Fig.2: effets des corrections temps-réel

Conclusion:

Nous avons développé et validé une correction du bruit χ -nc, en temps réel, adaptée à l'IRMd parallèle.

Références:

[1]Poupon *et al.* *MedIA*, 2008, 12, 527-34

[2]Dietrich *et al.* *MRI*, 2008, 26, 754-62

[3]Aja-Fernández *et al.* *MRM*, 2011, 65, 1195-206

[4]Aja-Fernández *et al.* *IEEE trans Med Imag*, 2008, 27, 1389-403

[5]Brion *et al.* *ISMRM*, 2011, #1930

[6]Brion *et al.*, *MICCAI*, 2011, In press

[7]Descoteaux, PhD thesis, 2008

REAL-TIME NON CENTRAL χ NOISE CORRECTION ADAPTED TO PARALLEL REAL-TIME DIFFUSION-WEIGHTED MRI

Authors: BRION Véronique^{1,2}, RIFF Olivier^{1,2}, MANGIN Jean-François^{1,2}, LE BIHAN Denis^{1,2}, POUPON Cyril^{1,2}, POUPON Fabrice^{1,2}.

¹*NeuroSpin, CEA, Saclay, France,*

²*IFR49, Paris, France.*

Preferred presentation format: oral

Theme: The recent developments in instrumentation, methodology and multi-modalities

Introduction:

Real-time diffusion-weighted (DW) Magnetic Resonance Imaging (rt-dMRI) [1] allows doing High Angular Resolution Diffusion (HARDI) imaging during the ongoing acquisition. This technique, fully dedicated to clinical applications where the scan duration is a limiting factor, produces in real-time all maps stemming from any HARDI model. Unfortunately, dMRI data at high b-values are highly corrupted by Rician or non central χ (nc- χ) noise [2-3]. The current real-time framework based on the Kalman Filter (KF) [1] and the Linear Minimum Mean Square Error estimator (LMMSE) [4] is only dedicated to Rician noise removal [5]. We propose a more general real-time correction adapted to nc- χ noise, taking advantage of an extension of the LMMSE to nc- χ distributions [6]. We validate this technique on data corrupted by nc- χ noise.

Material & Methods:

The measured signal is processed through a nc- χ LMMSE followed by a KF that iteratively provides and refines the coefficients of the decomposition of the corrected signal on a modified Spherical Harmonics (SH) basis (fig.1).

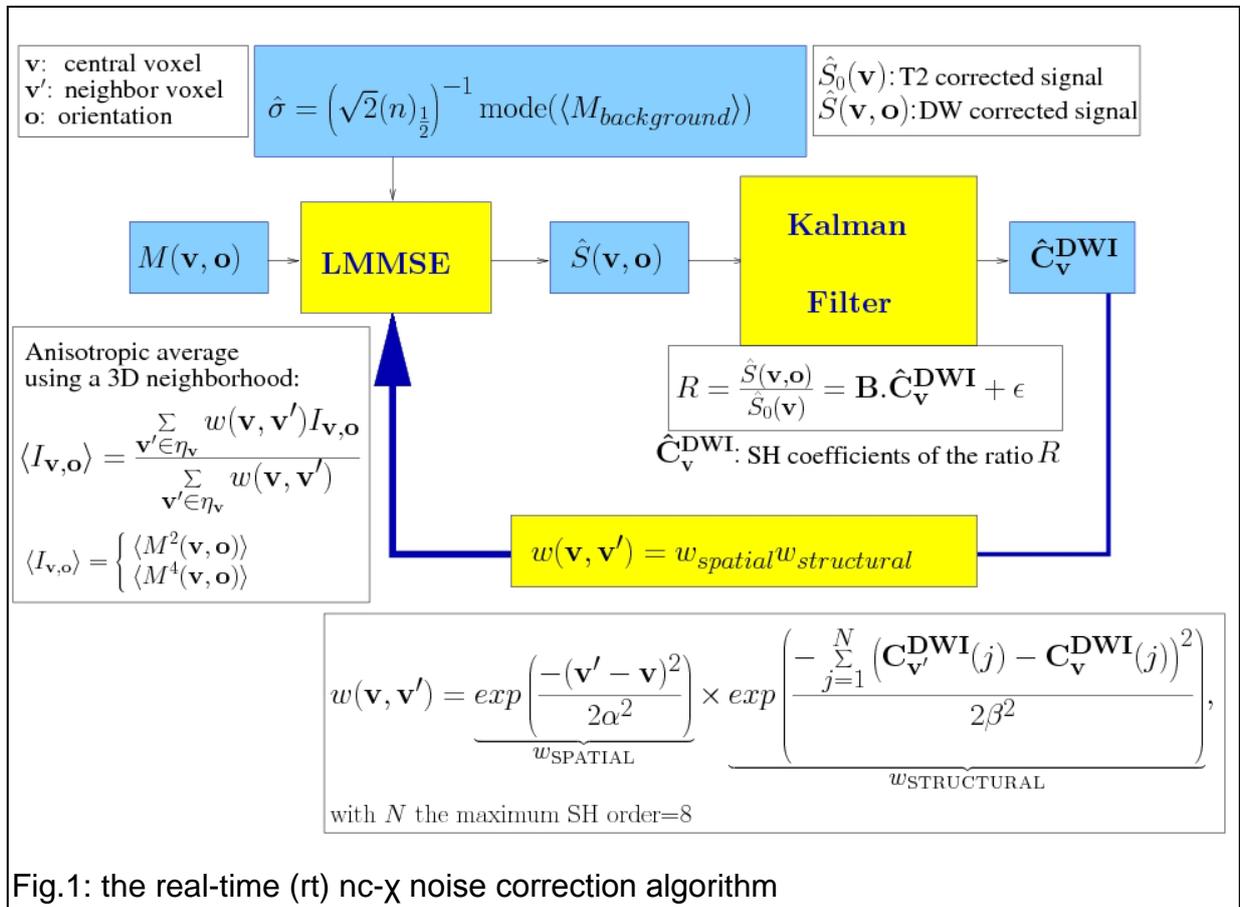


Fig.1: the real-time (rt) nc- χ noise correction algorithm

During the process, the coefficients are used in a feedback loop to constraint the LMMSE, giving more influence to the nearest neighbors sharing similar underlying structure, thus limiting smoothing effects induced by local averages. α was set to 2, producing a good trade-off between accuracy and smoothing. β was optimized so that the weight neither stays unaffected during the process nor becomes 0, yielding $\beta=0.1$ for the Rician noise correction and $\beta=0.5$ for the nc- χ one.

Acquisitions:

Crossing fiber bundles were simulated at $b=4500\text{s/mm}^2$ using a Gaussian mixture model with nc- χ noise addition.

DW data (resolution $1.7 \times 1.7 \times 1.7 \text{mm}^3$) were collected on a 3T MRI system (Siemens, Erlangen), using a gradient sampling scheme of 60 orientations uniformly distributed on the sphere at $b=4500\text{s/mm}^2$ and using GRAPPA with 4x3 coupled coils, yielding $n=4$.

Noise correction:

Both rt Rician and nc- χ noise corrections were applied on the analytical Q-ball model [7] with the parameters: 5x5x5 neighborhood, maximum Spherical Harmonics order $N=8$ and Laplace-Beltrami regularization factor $\lambda=0.006$.

Results & Discussion:

The results on the simulated ODFs (fig.2) highlight the contrasted effects of both rt corrections. The error $\varepsilon = \sum_{v=1}^M \left(\sum_{j=1}^N (C_v^{DWI}(j) - \tilde{C}_v^{DWI}(j))^2 \right)$, with $C_v^{DWI}(j)$ the SH coefficient vector of the noise-free DW signal of voxel \mathbf{v} (M being the number of voxels in the field) and $\tilde{C}_v^{DWI}(j)$ being either the noisy or the corrected coefficient vector, was found minimum with our technique. The other results on fig.2 confirm the improvement on the Generalized Fractional Anisotropy (GFA) map and on an ODF.

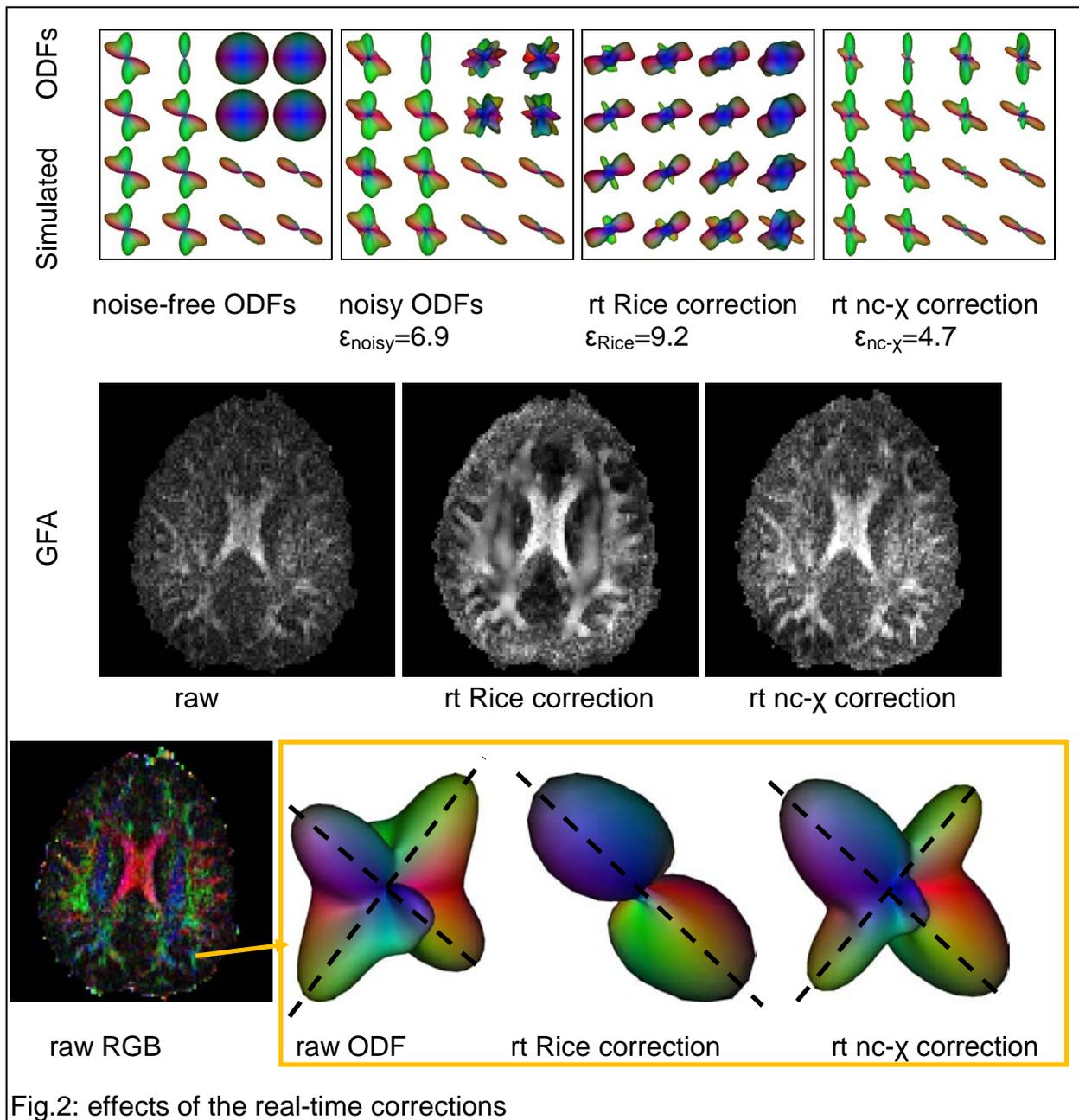


Fig.2: effects of the real-time corrections

Conclusion:

We developed and validated a real-time nc- χ noise correction adapted to parallel dMRI.

References:

- [1]Poupon *et al.* *MedIA*, 2008, 12, 527-34
- [2]Dietrich *et al.* *MRI*, 2008, 26, 754-62
- [3]Aja-Fernández *et al.* *MRM*, 2011, 65, 1195-206
- [4]Aja-Fernández *et al.* *IEEE TMI*, 2008, 27, 1389-403
- [5]Brion *et al.* *ISMRM*, 2011, #1930
- [6]Brion *et al.*, *MICCAI*, 2011, In press
- [7]Descoteaux, PhD thesis, 2008

THE POTENTIALITIES OF IMPLANTABLE MICRO-COIL FOR DETECTION OF BRAIN'S PROTON METABOLITES BY NMR MICRO-SPECTROSCOPY

KADJO Aziz¹, CONG TRUONG Tien¹, CESPUGLIO Raymond², GRAVERON-DEMILLY Danielle¹, FAKRI-BOUCHET latifa¹.

¹Laboratoire CREATIS, UMR CNRS 5220, INSERM U 630, Université Lyon 1, INSA de Lyon.3 rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne – France

²Université de Lyon, Lyon1, Laboratoire «Radicaux libres/substrats énergie et physiopathologie cérébrale.» EA 4170, Lyon Cedex 08, France

Présentation : Oral / poster

Thème : Les développements récents en instrumentation, méthodologie et multi-modalité.

Introduction:

Analyzing a small volume (microlitre) by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) requires a new generation of NMR instruments. To detect such small volumes we should be able to reach a sufficient sensitivity, so we propose two strategies: The improvement of spatial localization by implanting the micro-coil in the region of interest, and secondly, the improvement of the filling factor by miniaturization of the probe [1]. The feasibility to use this new generation of in vivo implantable micro-coils was presented in a recent study [2,3]. The aim of this work is the investigations of B1 radiofrequency (RF) field distribution of micro-coil, by simulation correlated with NMR imaging to define the region of maximal sensitivity. The micro-coil sensitivity in terms of limits of detection (LOD) [1] was also estimated and validated by a comparative study of performances of the micro-coil and a commercial surface-coil for cerebral metabolites MRS detection and determining the gain factor defined as $GF = LOD_{\text{surface-coil}} / LOD_{\text{micro-coil}}$.

Materials and methods:

The planar micro-coil (1000x500 μm^2 : four concentric turns, 20 μm trace width, 22 μm spacing between turns, quality factor $Q=24$) Figure 1-I. The 2D map of B1 distribution was obtained by Matlab simulation at a distance of 10 μm from the top of the copper strip to take into account the biocompatible layer. For signal distribution by NMR imaging the micro-coil was immersed in a water sample and MR images were acquired using a MSME sequence (FOV=1.19cm, TR/TE=1000/14 ms, isotropic resolution 172 $\mu\text{m}/\text{pixel}$, slice thickness 0.3mm).

MRS acquisitions, for comparison study, were carried out using a commercial surface-coil ($\Phi \sim 3.5\text{cm}$, for ^1H rat brain) was set on a phantom containing ten metabolites. The micro-coil was immersed in the solution. Both coils were used only for signal detection at same depth. RF transmission was performed using a birdcage coil ($\Phi = 7.2\text{cm}$) in active decoupling mode. Spectra were obtained using PRESS sequence (TR/TE=5000/20ms, excited voxel size 1.5x1.5x1.5 mm^3 , 256 acc, experiment duration 20mn). Observations and comparisons were focused on Choline

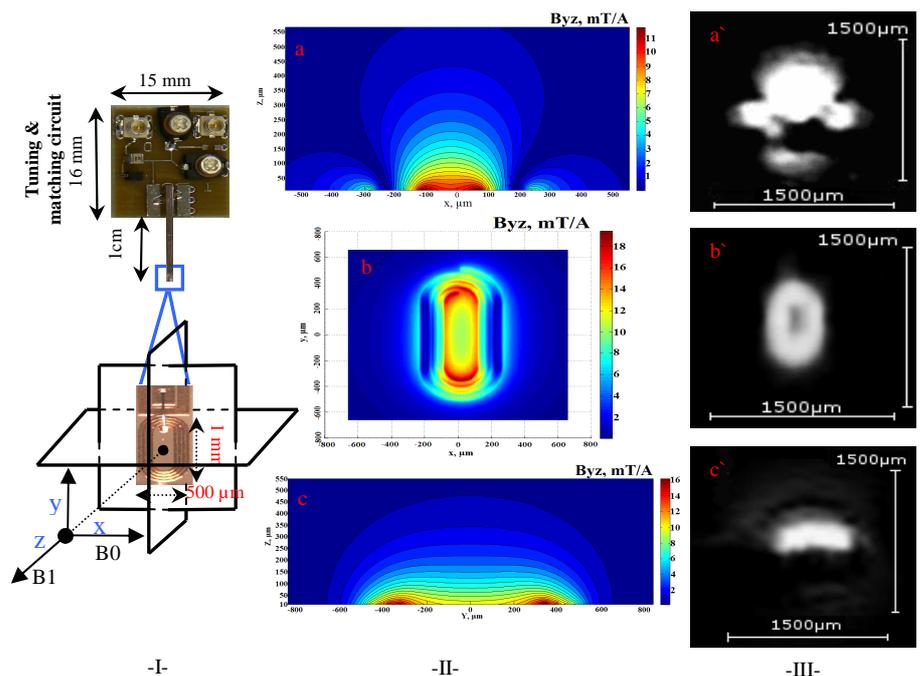


Figure 1: (I) Micro-coil with a focus on the active part with the three directions slices, (II: a, b, c) 2D map of B1 radiofrequency field sensitivity distribution, (III: a', b', c') signal distribution obtained by NMR imaging.

(Cho), N-Acetyl-aspartate (NAA), lactate doublet (Lac) and Creatine (Cr) with concentrations of 25, 50 and 100mM in buffered aqueous solutions. MRI and MRS experiments were performed using a 4.7T Bruker Biospec System.

Results:

Figure1-II shows the micro-coil's spatial sensitivity of the B1 map in three directions, simulated using a routine based on Biot-Savart law implemented in Matlab. The simulation results were correlated with the corresponding MR images Figure1-III. Active volume estimated from the MR images is about $V_{active}=2.07\pm0.06 \mu l$, calculated from the MR signal intensity (70 % of the maximum observed intensity). Figure 2: (a) shows a spectrum obtained using the micro-coil. Spectra were quantified using Bruker Top spin and also with jMRUI software and AMARES method [4]. The performances of the micro-coil were also studied by measuring the sensitivity and estimating limits of detection function of concentration LOD_c determined in all cases from signal to noise ratio measurement from spectra. The results were compared to those obtained with the commercial surface-coil. The GF showed that the micro-coil provide a more important sensitivity and a lower LOD_c than the surface-coil. GF is between 2 and 2.4, Figure 2:(b).

Conclusion:

The planar micro-coil investigation results, obtained first by simulation and then by MRI analysis, are in good concordance. An active volume of 2 μl was estimated from MR images. The values of sensitivity, LOD_c and GF show the advantage of the micro-coil, to detect and to analyze small metabolite concentration, opening thus, the way to a new kind of highly spatially resolved explorations on animal model.

Reference:

- [1] Lacey *et al*, Chem.Rev.1999.
- [2] Baxan *et al*, C.R.Chim.2008.
- [3] Kadjo *et al*, ISMRM 2010.
- [4] Vanhamme *et al*, JMR 1997.

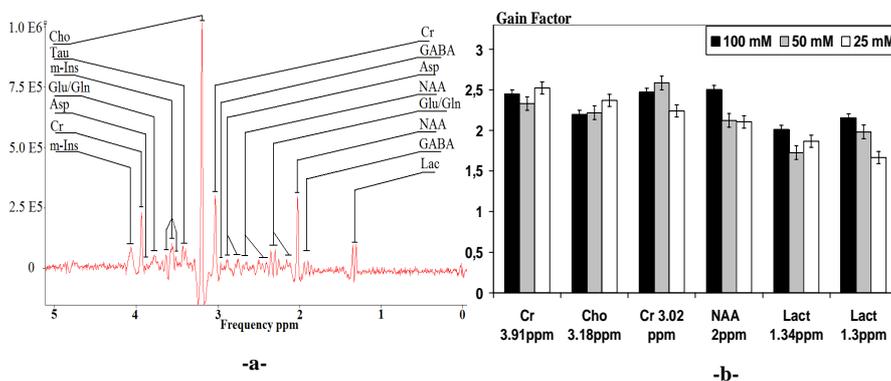


Figure 2: -a- Spectrum of 10 metabolites with 50mM concentration, **-b-** Gain factor for Cr, Cho, NAA and Lac with concentration 25 (white), 50 (grey), 100 (black) mM.

MICRO-ANTENNE IMPLANTABLE: POTENTIEL D'UTILISATION EN MICRO IMAGERIE ET MICROSPECTROSCOPIE RMN

KADJO Aziz¹, CONG TRUONG Tien¹, CESPUGLIO Raymond², GRAVERON-DEMILLY Danielle¹, FAKRI-BOUCHET latifa¹.

¹Laboratoire CREATIS, UMR CNRS 5220, INSERM U 630, Université Lyon 1, INSA de Lyon.3 rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne – France

²Université de Lyon, Lyon1, Laboratoire «Radicaux libres/substrats énergie et physiopathologie cérébrale.» EA 4170, Lyon Cedex 08, France

Présentation : Oral / poster

Thème : Les développements récents en instrumentation, méthodologie et multi-modalité.

Introduction:

L'analyse de très petits volumes (μl) par spectroscopie de résonance magnétique (SRM) exige l'emploi de nouvelles générations d'instrumentation RMN. Pour détecter ces petits volumes nous proposons deux stratégies: (I) l'amélioration de la localisation spatiale par l'implantation de la micro-bobine dans la région d'intérêt, (II) l'amélioration du facteur de remplissage par la miniaturisation du capteur [1]. La preuve de concept de cette nouvelle génération de micro-bobines implantable in vivo a été présentée lors de nos récentes études [2,3]. Le but du présent travail est l'étude de la distribution du champ de radiofréquence B1 de la micro-bobine, par simulation en corrélation avec des images RMN afin de définir la région de sensibilité maximale.

La sensibilité en termes de limites de détection (LODc) [1], a également été estimée et validée par une étude comparative avec une antenne de surface commerciale pour la détection de métabolites cérébraux par SRM et la détermination du facteur de gain $FG = \text{LOD}_{\text{surface-coil}} / \text{LOD}_{\mu\text{-bobine}}$.

Matériel et méthodes:

La Figure 1-I, montre la micro-bobine planaire ($1000 \times 500 \mu\text{m}^2$, quatre tours concentriques, largeur de piste: $20 \mu\text{m}$, inter spires: $22 \mu\text{m}$, $Q=24$). La cartographie 2D de la distribution du champ B1 a été obtenue par simulation Matlab à une distance de $10 \mu\text{m}$ à partir de la piste de cuivre tenant compte de la couche du vernis biocompatible. Les images RMN ont été acquises, à l'aide de la micro-bobine immergée dans une solution d'eau, en utilisant une séquence MSME (FOV = 1.19cm , TR/TE= $1000/14\text{ms}$, résolution isotrope $172 \mu\text{m}/\text{pixel}$, 0.3mm d'épaisseur de coupe).

Les acquisitions SRM, pour l'étude comparative, ont été réalisées en utilisant une antenne de surface commerciale ($\Phi \sim 3.5\text{cm}$), une solution contenant dix métabolites cérébraux. Les observations et les comparaisons ont porté sur la choline (Cho), le N-acétyl-aspartate (NAA), le doublet de lactate (Lac) et la créatine (Cr) avec des concentrations de 25, 50 et 100mM . Les deux bobines ont été utilisées uniquement en détection. L'émission a été réalisée par une bobine cage d'oiseau ($\Phi=7.2\text{cm}$) en mode découplage actif. Les

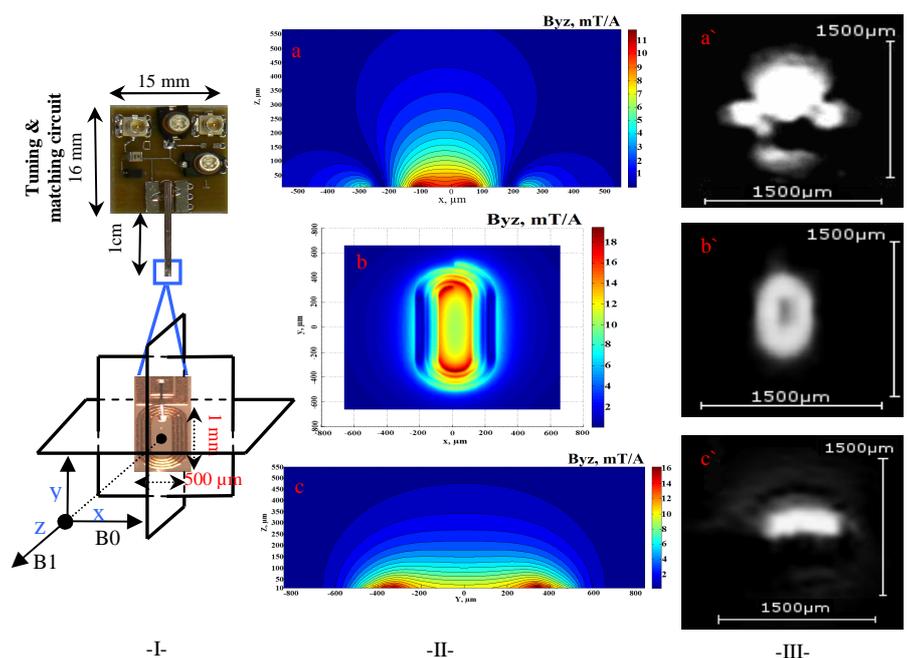


Figure 1: (I) Micro-antenne avec sa partie active dans les 3 plans de coupes, (II: a, b, c) Cartographie 2D du champ B1, (III: a', b', c') Distribution du signal par IRM.

spectres ont été obtenus à l'aide de la séquence PRESS (TR/TE=5000/20ms, voxel 1.5x1.5x1.5mm³, 256 acc, Texp=20mn). Les Expériences IRM et SRM ont été effectuées sur système Bruker 4,7 T.

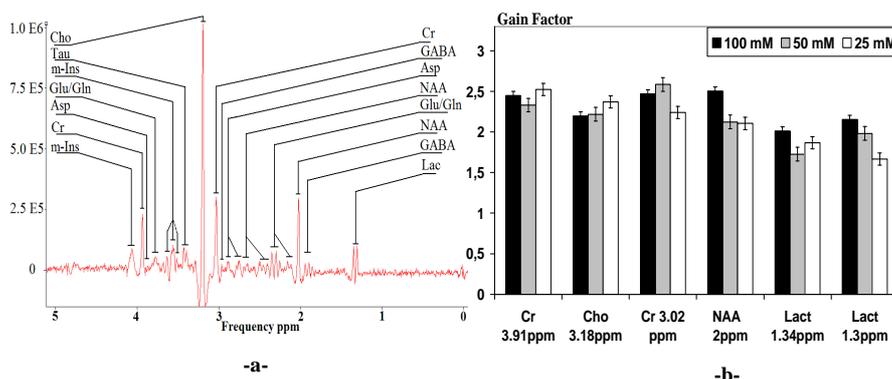
Résultats:

La Figure1-II, montre la sensibilité spatiale de la micro-bobine à l'aide de la cartographie du champ radiofréquence B1, simulée à l'aide d'une routine Matlab basée sur la loi de Biot-Savart. Les résultats des simulations sont en bonne corrélation avec les images IRM Figure1-III. Le volume actif estimé à partir des images IRM est d'environ 2.07 ± 0,06 µl, calculé à partir de l'intensité du signal IRM (70% de l'intensité maximale observée).

La Figure 2(a), montre un spectre obtenu en utilisant la micro-bobine. Les estimations des limites de détection LODc, pour les deux antennes, ont été déterminées à partir des spectres quantifiés à l'aide du logiciel Top Spin ainsi qu'à l'aide du logiciel jMRUI et la méthode AMARES [4]. Le Facteur de gain (FG) montre que la micro-bobine offre une sensibilité plus importante et une LODc plus faible que celle de la bobine la surface. Le facteur de gain FG obtenu est entre 2 et 2.4, Figure 2(b).

Conclusion:

Les résultats de la micro-bobine, obtenus d'abord par la simulation puis par IRM, sont en bonne concordance. Un volume actif de 2 µl a été estimé à partir des images IRM. Les valeurs de sensibilité en termes de limite de détection (LODc) et de facteur de gain (FG) montrent l'avantage de la micro-bobine, pour la détection et l'analyse de faibles concentrations de petites quantités de métabolites, ouvrant ainsi la voie à un nouveau type d'explorations à haute résolution spatial sur modèles animaux.



Reference:

- [1] Lacey *et al*, Chem.Rev.1999.
- [2] Baxan *et al*, C.R.Chim.2008.
- [3] Kadjo *et al*, ISMRM 2010.
- [4] Vanhamme *et al*, JMR 1997.

Figure 2: -a- Spectre de 10 métabolites, concentration de 50mM, -b- Factor de Gain pour Cr, Cho, NAA et Lac avec une concentration de 25 (blanc), 50 (gris), 100 (Noir) mM.

AN OPTIMUM CONFIGURATION FOR A REMOTE TUNING/MATCHING CIRCUIT OF A NMR PROBE

TREJO ROSILLO Josué, KADJO Aziz, Fakri-BOUCHET Latifa

Laboratoire CREATIS, UMR CNRS 5220, INSERM U 630, Université Lyon 1, INSA de Lyon. 3 rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne – France

Présentation : Oral / poster

Thème : Les développements récents en instrumentation, méthodologie et multi-modalité.

Introduction

In many nuclear magnetic resonance (NMR) applications, the receiving coil must be as close as possible to the region of interest (ROI) and this limits the access *in situ* to the settings of tuning and matching capacities. We develop a method showing that according to the work frequency, there is a suitable transmission line length and according to the features of the coil there is a suitable local tuning/matching circuit configuration (Fig. 1) [1-3].

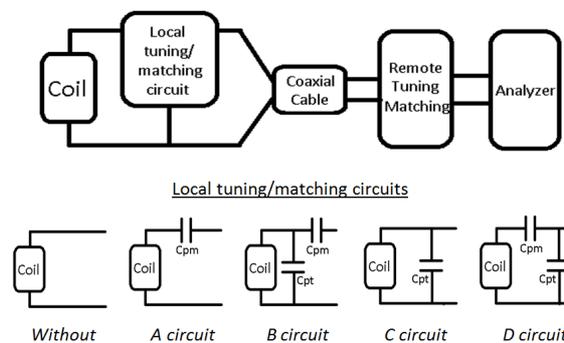


Figure 1: Diagram of the complete coil configuration and the different local tuning/matching circuits.

Methods

A specific transmission line length can be determined due to the natural modes of oscillation in a transmission line. This can be easily explained by considering that a coaxial cable is equivalent to lumped elements, hence to a resonant circuit. The fundamental length is given by the next expression [4], where u is the speed of light in a given material, f the frequency and l the fundamental length: $l = u / (2 * f)$. These theoretical considerations are the basis of the developed simulation method to find out the best configuration of the five parameters (coaxial cable length and the local and remote

capacities values) allowing the largest tuning/matching frequency band range with optimum S-Parameters (S(1,1) -20 dB).

Results

The simulation method has been applied on two different coils models designed for the proton at 4.7T. The results were correlated with test bench and validated by MRI and SMR results. The resulting bandwidth, about 30 MHz (Fig. 2), makes settings more comfortable and opens the possibility for tuning at different nuclei with very close resonant frequencies.

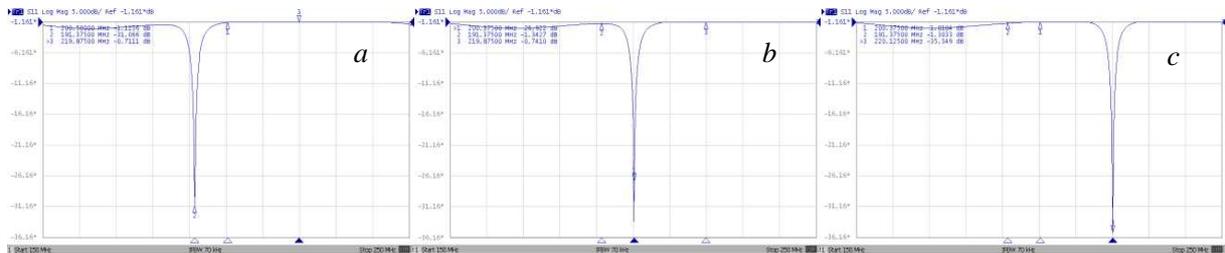


Figure 2: Parameter S(1,1) lower than 30 dB in a frequency band of 30 MHz (190 MHz (a), 200 MHz (b) and 220 MHz (c)); measured with an Agilent network analyzer E5071C.

Discussion

This work [5] is a compilation of all the parameters to be considered to achieve an optimal outset of the local tuning/matching circuit commonly used for NMR antennas. The obtained bandwidth with the local fixed circuit allows us an optimal outset of the tuning/matching circuit with variable capacities without deterioration of the quality factor nor loss of signal. This circuit facilitates the correction of the *in situ* frequency shift inferred by the biological sample and the static field. Furthermore, thanks to the wide frequency band, this method can be used to study the different nuclei having close resonant frequencies.

References

- [1] A. Rath. *Mag.Res.Med.* 370, (1990).
- [2] V.D. Kodibagkar and M.S. Conradi. *J.Mag.Res.* 53 (2000).
- [3] K. Chang. *Encyclopedia of RF and Microwave Engineering*, Wiley-Interscience, 2081 (2005).
- [4] G. Miano et al. *Transmission Lines and Lumped Circuits*, Chap 2, 64. Academic Press (2001).
- [5] J. Trejo Rosillo et al. *Sensor letters*, (2010).

MICRO CAPTEUR RMN DEPORTE: CONFIGURATION OPTIMALE DU CIRCUIT D'ACCORD ET D'ADAPTATION

TREJO ROSILLO Josué, KADJO Aziz, FAKRI-BOUCHET Latifa

Laboratoire CREATIS, UMR CNRS 5220, INSERM U 630, Université Lyon 1, INSA de Lyon. 3 rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne – France

Présentation : Oral / poster

Thème : Les développements récents en instrumentation, méthodologie et multi-modalité.

Introduction

Dans de nombreuses applications en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), l'antenne réceptrice doit être placée au plus près de la région d'intérêt (ROI), par voie de conséquence cela limite l'accès *in situ* aux réglages des capacités d'accord et d'adaptation. Nous avons développé une méthode montrant que, selon la fréquence de travail, il y a une longueur de ligne de transmission appropriée et que, d'après les caractéristiques de l'antenne, il y a une configuration optimale du circuit local d'accord/adaptation (Figure 1) [1-3].

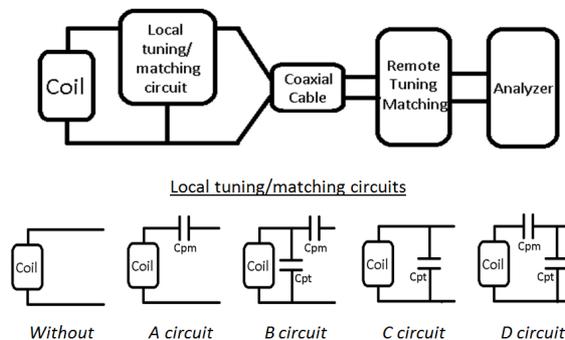


Figure1 : Diagramme complet de la configuration de l'antenne et les différentes configurations du circuit local d'accord/adaptation.

Méthodes

Nous pouvons déterminer une longueur de ligne de transmission spécifique en raison des modes naturels d'oscillation d'une ligne de transmission. On peut facilement expliquer ceci considérant qu'un câble coaxial est équivalent à un circuit résonant. L'expression suivante $l = u / (2 * f)$ donne la longueur fondamentale [4], où u est la vitesse de la lumière dans un matériel donné, f la fréquence de travail et l la longueur fondamentale. Ces considérations théoriques ont été à la base de la méthode des

simulations développées dans ce travail, où le but est la détermination de la meilleure configuration de circuit avec cinq paramètres à prendre en compte (la longueur du câble coaxial et les valeurs de capacités locales et déportées), conduisant à des paramètres S optimaux ($S(1,1) < -20$ dB) dans la plus grande plage fréquentielle d'accord/adaptation.

Résultats

La méthode de simulation a été appliquée sur deux modèles différents d'antennes et corrélée par des résultats obtenus sur banc de test et validée par des résultats expérimentaux obtenus par SRM et IRM. La largeur de bande fréquentielle résultante, environ 30 MHz (Figure2), rend possible et plus aisé l'accord/adaptation d'une antenne à distance, mais permet aussi d'ajuster une même antenne sur des fréquences de résonance très proches.

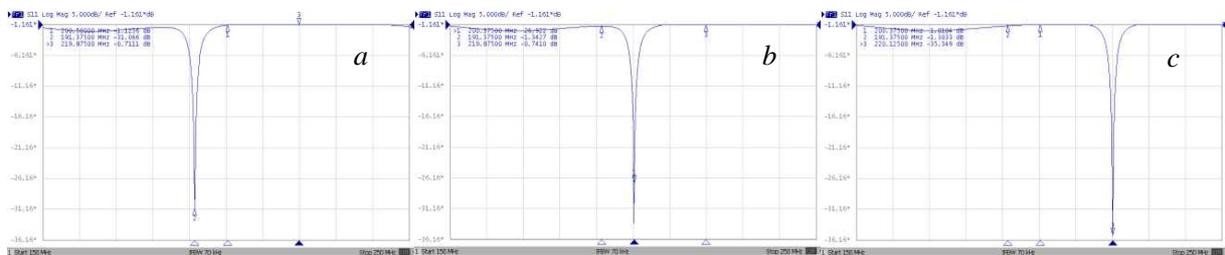


Figure 2 : Paramètre S (1,1) plus bas que 30 dB dans une bande de fréquences de 30 MHz (190 MHz (a), 200 MHz (b) et 220 MHz (c)); mesuré avec un analyseur de réseau Agilent E5071C.

Conclusion et Discussion

Ce travail [5] est un inventaire de tous les paramètres à prendre en considération afin de réaliser le déport optimal du circuit d'accord/adaptation utilisé généralement pour les antennes RMN. La bande fréquentielle, obtenue avec le circuit fixe en local nous permet un déport optimal du circuit d'accord/adaptation à capacités variables sans détérioration du facteur de qualité ni pertes de signal. Ce circuit facilite la correction de la variation de la fréquence de résonance *in situ*, induite par l'échantillon biologique et le champ statique. De plus, grâce à la large bande fréquentielle obtenue, cette méthode peut être utilisée pour étudier des noyaux différents ayant des fréquences de résonance proches.

Références

- [1] A. Rath. Mag.Res.Med. 370, (1990).
- [2] V.D. Kodibagkar and M.S. Conradi. J.Mag.Res. 53 (2000).
- [3] K. Chang. Encyclopedia of RF and Microwave Engineering, Wiley-Interscience, 2081 (2005).

[4] G. Miano et al. Transmission Lines and Lumped Circuits, Chap 2, 64. Academic Press (2001).

[5] J. Trejo Rosillo et al. Sensor letters, (2010).

FUNCTIONAL ULTRASOUND IMAGING OF THE BRAIN

Emilie MACE¹, Gabriel MONTALDO¹, Ivan COHEN², Michel BAULAC², Mathias FINK¹ and Mickael TANTER¹

1, Institut Langevin, ESPCI ParisTech, CNRS UMR7587, Inserm U979, Paris, France.

2, CR ICME, Inserm UMRS 975, CNRS UMR7225, CHU Pitié Salpêtrière, Paris, France

Functional imaging techniques such as fMRI are based on detecting the hemodynamic response to neuronal activity. Interestingly, Doppler ultrasound has never been applied to map brain activation even invasively because its poor sensitivity limited for now its use to major vessels. We aimed at developing a first functional ultrasound imaging technique based on sensitive μ Doppler sequence to follow hemodynamic changes in cerebral microvascularization and at applying it on rats for imaging task-evoked brain activation.

Functional ultrasound imaging consisted in repeating over time the acquisition of ultrasensitive Power Doppler images (one every 3s) (a). A Power Doppler image was reconstructed from 200 compound images acquired at 1 kHz, each being computed from 17 tilted plane wave emissions. The gain in sensitivity (45 times) was achieved by the combination of the high number of temporal samples and the high SNR of compound images for estimating the mean Doppler intensity for each pixel. For experimental validation, a μ Doppler sequence was performed using a 15 MHz linear probe controlled by an ultrafast scanner. Adult rats were anesthetized with isoflurane. The head was placed in a stereotaxic frame and a large cranial window was drilled to expose the somatosensory cortex. Physiological parameters were kept within the normal range. Whiskers were excited mechanically at a frequency of 12 Hz. The stimulation pattern consisted in 32 s on / 64 s off repeated 10 times.

A 10 to 20 % increase in the μ Doppler image was observed during stimulation in the contralateral barrel cortex (b). A map of brain activation was computed by calculating the cross-correlation coefficient between the stimulus pattern and the μ Doppler signal for each pixel. It showed a significant correlation ($r^2 > 0.6$) in the barrel cortex and the thalamus when all whiskers were excited (c). Moreover, the activation of an individual cortical column was also detected when stimulating a single whisker (d).

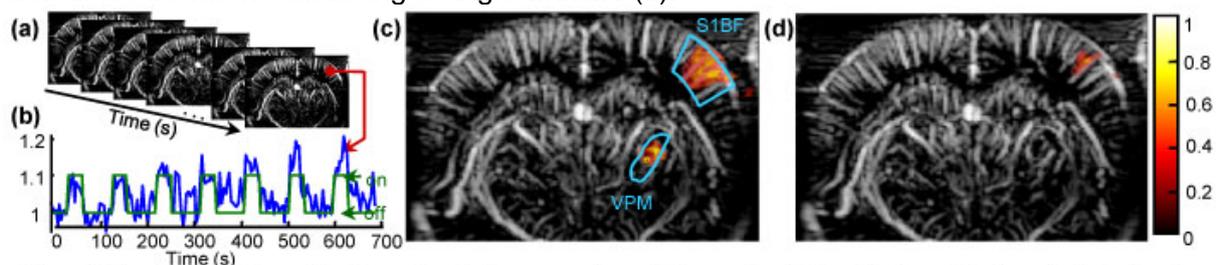


Figure. (a) Acquisition of ultrasensitive Power Doppler images over time. (b) Temporal evolution of the Power Doppler value in the barrel cortex (blue) during the stimulation pattern (green). Correlation map superposed on a Power Doppler image (c) when stimulating all whiskers (blue lines delineate the barrel cortex S1BF and the thalamus nucleus VPM) (d) when stimulating a single whisker

Functional ultrasound imaging (ufUS) successfully mapped a task-evoked hemodynamic response on the rat brain with sufficient sensitivity to detect single cortical column activation. Such a mode implemented on an ultrasound scanner paves the way for many applications in neuroscience research but also in clinics during neurosurgery or non invasively on newborns through the fontanel window.