



HAL
open science

Développements de méthodes d'acquisition et de traitement du signal robustes aux défauts du champ magnétique pour la spectroscopie localisée par RMN

Alejandro Bordelois Boizán

► **To cite this version:**

Alejandro Bordelois Boizán. Développements de méthodes d'acquisition et de traitement du signal robustes aux défauts du champ magnétique pour la spectroscopie localisée par RMN. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Rennes 1, 2013. Français. NNT : 2013REN1S066 . tel-00914306

HAL Id: tel-00914306

<https://theses.hal.science/tel-00914306>

Submitted on 5 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Traitement du signal

Ecole doctorale Matisse

présentée par

Alejandro Bordelois Boizán

préparée à l'unité de recherche INSERM UMR 1099
Laboratoire du Traitement du Signal et de l'Image

Développements de
méthodes d'acquisition
et de traitement du
signal robustes aux
défauts du champ
magnétique pour la
spectroscopie localisée
par RMN.

Thèse soutenue à Rennes
le 24 octobre 2013

devant le jury composé de :

Jean-Marc CONSTANS
PU-PH Université de Picardie Jules
Verne / rapporteur

Olivier BEUF
DR CNRS Université Claude Bernard
Lyon 1 / rapporteur

Carlos CABAL MIRABAL
PR Research Center for Genetic
and Biotechnology / examinateur

Hervé SAINT-JALMES
PU-PH Université Rennes 1 / directeur
de thèse

Fanny NOURY
MCF Université Rennes 1 / co-directeur
de thèse

Table des matières

Introduction	3
1 État de l'art	5
1.1 Le signal de Résonance Magnétique Nucléaire	5
1.2 Séquences d'imagerie	6
1.2.1 Séquence d'impulsions FLASH	7
1.2.2 Séquence d'impulsions TrueFISP	8
1.3 Séquences de spectroscopie localisée	9
1.3.1 La séquence PRESS	11
1.3.2 La séquence CSI	13
1.3.2.1 Correction du décalage de demi-voxel	14
1.3.3 Organisation d'une séquence de spectroscopie	14
1.3.4 Module de suppression du signal de l'eau	15
1.4 Méthodes d'identification et de quantification des données spectrales	16
1.5 Les défauts du champ magnétique. La susceptibilité magnétique	18
1.5.1 Simulations des défauts du champ magnétique	19
1.5.2 Influence des défauts champs sur la quantification	20
1.6 Corrections des défauts classiques du champ magnétique	20
1.7 Cartographie du champ magnétique \vec{B}_0	21
1.7.1 Acquisition par spectroscopie localisée	22
1.7.2 Acquisition par images de phase	22
1.7.3 Acquisition des artefacts de champ magnétique de la séquence TrueFisp	24
1.8 Spectroscopie sur des objets-test et <i>in vivo</i>	25
2 Développement d'outils spécifiques	27
2.1 Simulations des spectres : Introduction de défauts du champ magnétique	27
2.2 Le Rapport Signal sur Bruit (RSB) dans la simulation	29
2.3 Sélection de la méthode de cartographie du champ magnétique	30
2.3.1 Méthodes numériques et confrontation à l'expérience	30
2.3.2 Artefacts de champ magnétique de la séquence TrueFISP	32
2.3.3 Imagerie spectroscopique	34
2.3.4 Conclusion	34
2.4 Conception d'objets test modulaires pour la spectroscopie	35
3 Méthode de correction mono-voxel	37
3.1 La méthode de correction mono-voxel	37
3.1.1 La fonction et le coefficient de conservation du signal	38
3.1.2 Approches classiques	39

3.2	Solution pour un gradient linéaire du champ magnétique	40
3.3	Simulations	42
3.3.1	Matériel et méthodes	42
3.3.2	Résultats	43
3.3.3	Discussion	44
3.4	Validation expérimentale	44
3.4.1	Matériel et méthodes	45
3.4.2	Résultats	46
3.4.3	Discussion	49
3.5	L'extrapolation à d'autres formes du défaut de champ magnétique	49
4	Méthode SCLIN	51
4.1	La méthode SCLIN	51
4.1.1	Considération sur la localisation du signal	52
4.1.2	Correction des défaut du champ magnétique	53
4.1.3	Correction 1/2 voxel	53
4.2	Simulations	53
4.2.1	Matériel et méthodes	53
4.2.2	Résultats	55
4.2.3	Discussion	57
4.3	Applications sur objets-test	58
4.3.1	Matériel et méthodes	58
4.3.2	Résultats	60
4.3.3	Discussion	61
4.4	Conclusions	62
5	Méthode Moves-CSI	63
5.1	Méthode Moves-CSI	63
5.1.1	Optimisation de la séquence CSI	64
5.1.2	Reconstruction du spectre	65
5.1.3	Le RSB	66
5.2	Simulations	67
5.2.1	Matériels et méthodes	68
5.2.1.1	Simulations sans défaut de champ magnétique	69
5.2.1.2	Simulations avec défauts de champ magnétique	69
5.2.2	Résultats	71
5.2.2.1	Simulations sans défaut de champ magnétique	71
5.2.2.2	Simulations avec défauts de champ magnétique	73
5.2.3	Discussion	74
5.3	Applications dans un objet test	74
5.3.1	Matériels et méthodes	74
5.3.2	Résultats	76
5.3.3	Discussion	77
	Conclusion	79
	Annexes	81
	Bibliographie	91

Introduction

La spectroscopie localisée par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) a de nombreuses applications *in vivo*, car cette technique permet l'étude des métabolites endogènes. Grâce à l'utilisation de séquences d'impulsions spécifiques, il est possible d'acquérir le spectre de RMN dans un volume bien défini appelé le volume d'intérêt (VOI de son sigle en anglais, qui sera utilisé dans la suite du document). Ce VOI peut être placé librement à l'intérieur de l'objet d'étude, et sa taille modifiée sans réaliser aucune modification matérielle.

En effet, on peut obtenir le spectre total d'un VOI par l'utilisation de séquences mono-voxel, telle que la séquence PRESS, pour Point REsolved SpectroScopy. Mais il est aussi possible d'obtenir dans le même VOI la distribution spatiale des métabolites d'intérêt en utilisant des séquences multi-voxels, telle que la séquence CSI, pour Chemical Shift Imaging. Ces séquences multi-voxels augmentent l'information obtenue, mais au détriment du temps d'acquisition ou du rapport signal sur bruit (RSB).

D'autre part, une très bonne uniformité spatiale du champ magnétique est requise dans les études de RMN en général, et c'est également le cas de la spectroscopie localisée. Idéalement on espère avoir un champ parfaitement homogène, alors que dans la réalité, les défauts de champ magnétique sont toujours présents. La seule introduction de l'échantillon dans le champ \vec{B}_0 perturbe ce champ magnétique, en fonction de la susceptibilité magnétique propre de l'échantillon [1, 2]. Ces défauts de champ magnétique étant donc toujours présents dans l'échantillon, des systèmes de bobines et des méthodes de compensation du champ magnétique [3], ont été conçus pour réduire ces défauts au minimum. Ces protocoles de correction augmentent encore la durée de l'examen mais restent souvent insuffisants.

Cette thèse, composée de cinq chapitres, explore dans ce contexte diverses voies d'amélioration des données de spectroscopie. Le premier chapitre est dédié à l'état de l'art et apporte les éléments théoriques nécessaires à la compréhension de la suite du manuscrit, en particulier sur les séquences d'imagerie et de spectroscopie utilisées et les différentes méthodes de cartographies du champ magnétique testées.

Le deuxième chapitre décrit les méthodes de simulation que nous proposons, ainsi que la vérification et l'optimisation des protocoles expérimentaux. Les trois chapitres suivants (troisième, quatrième et cinquième chapitres) correspondent chacun à une nouvelle méthode développée pendant ce travail de thèse. Ces méthodes ont été validées par simulation puis par l'acquisition de données réelles sur objet-test.

La première méthode, présentée dans le chapitre 3, est une méthode de correction de spectre mono-voxel. Cette méthode prend en compte les défauts du champ magnétique

pour corriger les pertes de cohérence du signal.

La méthode SCLIN, est présentée dans le chapitre 4. C'est une méthode de reconstruction pour l'imagerie spectroscopique (CSI) s'appuyant sur la résolution d'un système d'équations linéaires au lieu de la transformation inverse de Fourier utilisée habituellement. Cette modification permet à notre méthode de prendre en compte les défauts du champ magnétique local, le décalage de demi-voxel (décalage spatial dû aux discrétisations de l'espace) ainsi que les contraintes spatiales (la localisation) du signal.

La méthode Moves-CSI est détaillée dans le chapitre 5. Elle constitue la méthode la plus complète développée durant ce travail de thèse. Ici, nous proposons de remplacer la séquence d'acquisition PRESS par une séquence CSI. Cette méthode trouve son utilité dans le cas d'un RSB trop faible pour permettre la quantification des signaux des métabolites dans chacun des voxels individuels de l'image CSI. Notre méthode Moves-CSI présente également un intérêt lorsque les défauts du champ magnétique sont importants dans le VOI de l'acquisition mono-voxel de type PRESS.

Chapitre 1

État de l'art

Dans ce chapitre, après une brève description du signal de RMN, nous décrivons les séquences d'imagerie adaptées à la mesure rapide du champ magnétique dans les applications *in vivo*. Il s'agit des séquences FLASH et TrueFISP. Les séquences de spectroscopie, particulièrement les séquences d'impulsions PRESS et CSI, sont ensuite présentées. Nous discuterons également des méthodes de quantification utilisées pour le traitement des données spectrales.

1.1 Le signal de Résonance Magnétique Nucléaire

Le signal de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) résulte de l'interaction entre le champ magnétique principal et le moment magnétique du noyau d'intérêt. Le théorème de Larmor stipule que la vitesse de précession angulaire du spin (ω_0) dépend de l'intensité du champ magnétique (\vec{B}_0) et du noyau selon la relation :

$$\omega_0 = \bar{\gamma} \cdot |\vec{B}_0| \quad (1.1)$$

où $\bar{\gamma}$ est le rapport gyromagnétique et est propre à chaque noyau (dans la suite nous exprimons ce rapport gyromagnétique en Hz/T soit par exemple pour le proton : $\bar{\gamma} = 42,5767 \text{ MHz/T}$). En effet, toute la RMN est étroitement liée à l'intensité du champ magnétique présente dans l'échantillon.

D'autre part, le signal de précession libre idéal mesuré après l'application d'une impulsion radio fréquence (RF), supposant un champ magnétique homogène, est :

$$FID(t) = A \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \cdot e^{i\omega_0 t} \quad (1.2)$$

où A est l'amplitude du signal de résonance, et T_2 est le temps de relaxation transversale. Cette expression est donnée dans le domaine temporel. L'application de la transformation inverse de Fourier permet d'obtenir son équivalent dans l'espace fréquentiel, c'est-à-dire le

spectre, qui est :

$$FID(\omega) = \frac{A \cdot T_2}{1 + (\omega_0 - \omega)^2 (T_2)^2} + \left(\frac{A \cdot (\omega_0 - \omega) \cdot (T_2)^2}{1 + (\omega_0 - \omega)^2 (T_2)^2} \right) i \quad (1.3)$$

La plupart des méthodes de quantification utilisent seulement la partie réelle du spectre (lorsque les résonances ont une phase nulle, comme c'est le cas ci-dessus). L'équation de cette partie réelle correspond à un pic lorentzien de largeur à mi-hauteur de $2/(\pi T_2)$.

1.2 Séquences d'imagerie

Les images de RMN sont obtenues à partir du signal des protons provenant principalement de l'eau ou de la graisse. L'acquisition des images de RMN est caractérisée par un ensemble de paramètres d'acquisition ajustables, tels que le temps d'écho (TE), le temps de répétition (TR), ou l'angle de basculement des impulsions radiofréquence. Les paramètres d'acquisition sont précisément ajustés en optimisant plusieurs critères de qualité tels que le contraste et le rapport signal sur bruit (RSB). Le contraste est une expression de la différenciation de diverses structures anatomiques dans l'image, et le RSB traduit la qualité de l'image en comparant le signal provenant des structures d'intérêt au bruit inévitable dans toute mesure physique. À partir de ces images peuvent être déterminées indirectement d'autres paramètres quantitatifs (un traitement des données est nécessaire pour les déterminer), tels que les temps de relaxation longitudinale (T_1) et transversale (T_2). Pour obtenir ces informations indirectes, habituellement plusieurs images sont requises, obtenues avec des combinaisons différentes des paramètres d'acquisition.

Les séquences d'imagerie sont utilisées dans les études de spectroscopie pour obtenir des images anatomiques de référence permettant le positionnement du voxel (ou ensemble de voxels, selon le type d'étude) dans le VOI.

Pour les applications *in vivo*, le temps d'acquisition est un paramètre déterminant, à cause de l'immobilisation d'organismes vivants. En conséquence, de toutes les techniques d'imagerie disponibles, nous avons dirigé notre choix vers les séquences rapides qui fournissent un bon RSB par unité du temps. De plus, ces séquences ont été optimisées pour réduire le temps d'acquisition au minimum, sans perte de la précision nécessaire à la mesure.

Quelque soit la séquence d'imagerie, pour réduire le temps d'acquisition il est nécessaire de réduire le nombre d'accumulations, ou le nombre d'acquisitions de l'espace k , ou encore de réduire le temps de répétition de la séquence. Le nombre d'accumulations est le nombre de fois où est répétée l'expérience pour gagner en RSB. Si l'image de référence est uniquement utilisée pour placer le VOI de la spectroscopie à réaliser, le RSB obtenu en une seule accumulation est généralement suffisant. Par contre pour déterminer des paramètres quantitatifs supplémentaires (comme le T_1 , le T_2 ou le champ magnétique), il est alors nécessaire d'augmenter le nombre d'accumulations pour augmenter le RSB. L'augmentation du nombre d'accumulations implique l'amélioration du RSB, mais implique aussi l'augmentation de la durée d'acquisition [4].

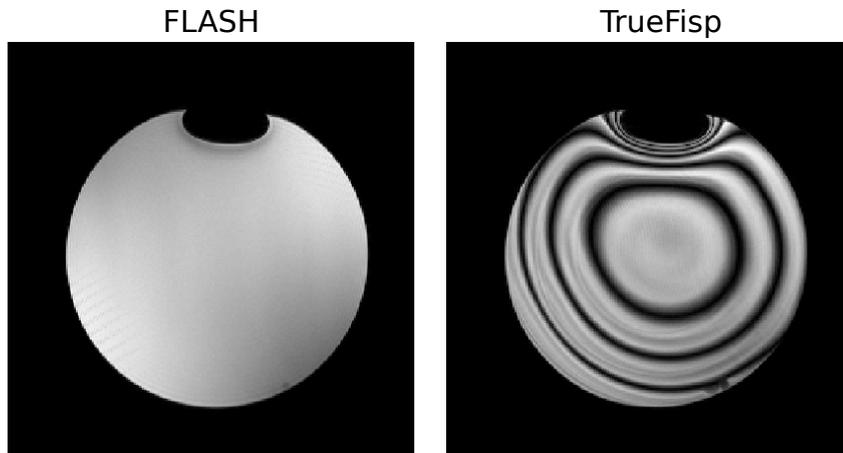


Figure 1.1: Images obtenues pour une sphère d'eau avec les séquences d'impulsion FLASH et TrueFISP. Pour l'image TrueFISP, on observe les artefacts dus à la variation du champ magnétique, ce qui se traduit par des oscillations de l'amplitude du signal alors qu'il devrait normalement être constant pour cet objet-test homogène.

D'autre part, la réduction du nombre de points (ou d'échantillonnage sélectif) dans l'espace k entraîne aussi la réduction du RSB de l'image, il s'agit malgré tout d'une option intéressante à condition que le RSB soit suffisant pour l'étude.

La réduction du temps de répétition a des conséquences sur le contraste de l'image, les moments magnétiques sont excités continuellement par des impulsions répétées avec une période TR courte devant le T_1 ou le T_2 . Donc, ils ne peuvent pas retourner à leur régime d'équilibre initial, ils tendent alors vers un régime d'équilibre dit dynamique. Ce sont les méthodes de type SSFP (Steady-State Free Precession)[5].

D'après l'étude des séquences d'acquisition rapide, et puisque notre travail est principalement lié à la cartographie du champ magnétique, nous avons utilisé des séquences qui permettent une reconstruction des cartes du champ magnétique de l'échantillon après l'acquisition du signal. Avec ces deux critères, deux techniques d'imagerie SSFP ont été utilisées : les séquences d'impulsions FLASH (Fast Low Angle Shot)[6, 7, 8] et TrueFISP (True Fast Imaging with Steady state Precession)[9, 5, 10, 11, 12, 13, 14]. Les images représentatives que nous avons obtenues à partir de ces deux séquences sont présentées dans la figure 1.1.

1.2.1 Séquence d'impulsions FLASH

La séquence d'impulsions FLASH [6, 7, 8] est une séquence rapide, en régime d'équilibre dynamique, utilisant de petits angles de basculement de l'aimantation. Pour cette méthode le signal est obtenu à partir de l'écho de gradient. La figure 1.2 détaille le chronogramme de la séquence d'impulsions FLASH.

L'utilisation des petits angles de basculement permet d'optimiser la sensibilité et de réduire le temps de répétition. Une impulsion 90° (prise comme référence) bascule entièrement l'aimantation longitudinale dans le plan transversal, et crée une aimantation transversale

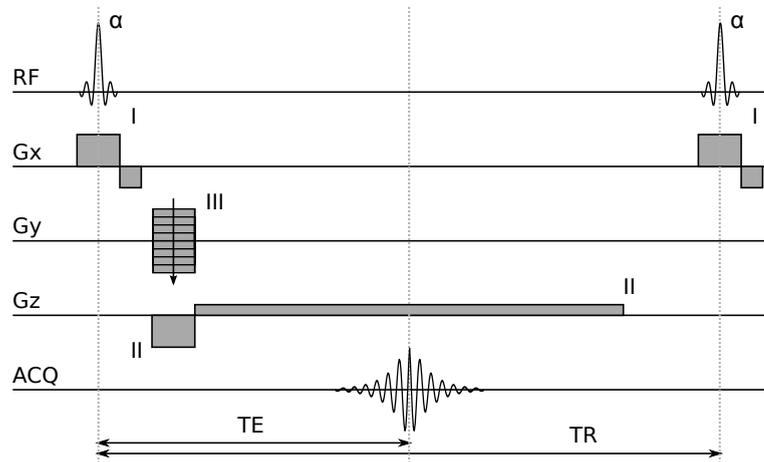


FIGURE 1.2: Chronogramme de la séquence d'impulsions FLASH 2D. Les impulsions RF (α) et les gradients (I) se combinent pour réaliser l'excitation d'un plan. Les impulsions de gradients (II) constituent le gradient bipolaire utilisé pour générer l'écho gradient. Cette deuxième impulsion est utilisée aussi comme gradient de lecture, et code la position en fréquence. L'impulsion de gradient variable (III) réalise le codage de la position dans l'espace k du troisième axe (codage par la phase).

maximale. Cependant, lorsque l'excitation est répétée rapidement par rapport au T_1 , l'aimantation transversale créée par chaque impulsion 90° est petite car l'aimantation longitudinale n'a plus le temps de se rétablir. L'intérêt d'une impulsion d'excitation de petit angle ($<90^\circ$) est de conserver après chaque excitation une grande partie de l'aimantation longitudinale, tout en projetant une partie importante de l'aimantation dans le plan transversal. La réduction de l'angle de basculement implique la réduction de la durée et/ou de l'amplitude de l'impulsion RF. De même que la réduction de la durée de cette impulsion réduit le temps nécessaire pour chaque cycle de codage, autrement dit, permet l'utilisation des TR plus courts.

Pour conserver le mode standard de codage spatial et d'acquisition des données (ceci signifie coder un axe de l'image en fréquence avec un gradient de lecture, et l'autre axe de l'image en phase avec un gradient de phase), la séquence d'impulsion FLASH utilise un écho de gradient au lieu de l'écho de spin. Pour générer un écho de gradient, deux impulsions consécutives de gradient opposées avec la même surface effective (cette combinaison de gradients est appelée aussi gradient bipolaire) sont nécessaires. La figure 1.3 présente le principe d'un gradient bipolaire.

1.2.2 Séquence d'impulsions TrueFISP

La seconde séquence d'imagerie abordée est la TrueFISP [9, 5, 10, 11, 12, 13, 14]. C'est également une séquence rapide, en régime d'équilibre dynamique. La caractéristique distinctive de cette séquence est l'artefact de défauts du champ magnétique, qui s'exprime comme une atténuation sélective de l'intensité du signal dans l'image (voir la figure 1.1). La présence fréquente de ces artefacts limite l'utilisation de cette séquence qui par ailleurs procure un excellent RSB par unité de temps. Ainsi le besoin constant de réduire le temps d'expérimentation et l'amélioration de l'homogénéité de champ magnétique, font que la séquence TrueFISP devient de plus en plus utilisée.

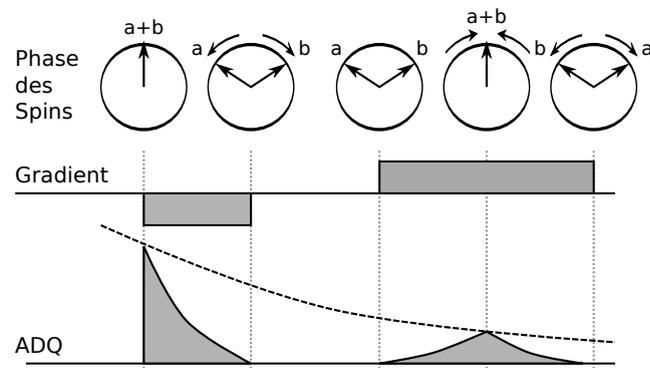


FIGURE 1.3: Principe de génération d'un écho de gradient. Initialement, les moments magnétiques arrivent en phase à la première impulsion de gradient, ce gradient les déphase en fonction de leur position dans l'espace. Donc, le signal perd sa cohérence et s'annule pratiquement. Le second gradient est alors appliqué dans le sens opposé et permet de rétablir la cohérence des moments magnétiques. Une fois la cohérence complètement rétablie l'écho de gradient est obtenu.

La figure 1.4 présente le chronogramme de cette séquence. Comme dans la séquence FLASH, une impulsion RF d'angle α (qui n'est pas nécessairement petit) est utilisée tous les TR, avec un cyclage de phase alternatif (elle prend les valeurs d'angle $+\alpha, -\alpha, +\alpha$). Le gradient bipolaire est aussi utilisé pour générer un écho gradient. Dans cette séquence la phase est recyclée, ce qui signifie que la phase des moments magnétiques est la même à début et à fin du cycle. En conséquence une troisième impulsion est ajoutée à la fin du gradient bipolaire, et une deuxième impulsion de codage, mais opposée, est ajoutée après l'acquisition.

En plus de l'angle α , l'introduction d'un décalage de fréquence dans la séquence TrueFISP correspondant à un deuxième angle, dit θ , permet de déplacer les artefacts de défauts du champ magnétique. Ainsi, des méthodes pour corriger ces artefacts de l'image à partir de plusieurs acquisitions avec différents angles θ ont été proposées [15]. Il est évident que le coût en temps est élevé dans ces méthodes.

A partir de toutes les considérations précédentes, il est légitime de se demander quel est l'avantage d'utiliser une séquence TrueFISP à la place d'une séquence FLASH qui ne présente pas d'artefacts de champ magnétique? Mais plusieurs études [9, 11, 16] ont démontré que le RSB de la séquence TrueFISP est supérieur à celui obtenu avec une séquence FLASH pour un même temps d'acquisition.

1.3 Séquences de spectroscopie localisée

Les séquences de spectroscopie localisée permettent l'obtention de spectres de RMN d'une région de l'espace (le VOI). Dans ce travail nous avons utilisé deux types de ces séquences, se différenciant principalement par le nombre de voxels compris dans le VOI. La première est la séquence PRESS, elle est de type mono-voxel et considère tout le VOI comme un seul élément. Ce type de séquence permet l'acquisition d'un spectre unique provenant du volume d'intérêt. La seconde est la séquence CSI, elle est du type multi-voxels et divise le VOI en plusieurs voxels pour acquérir autant de spectres que de voxels dans le VOI.

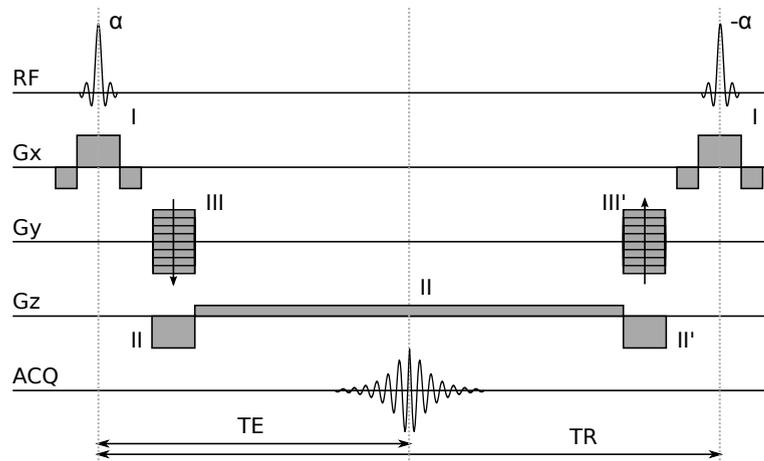


FIGURE 1.4: Chronogramme de la séquence d'impulsion TrueFisp. Des impulsions RF (α) et des impulsions de gradient (I, II et III) sont équivalentes aux impulsions de la séquence FLASH et remplissent la même fonction. La différence entre ces deux séquences est l'introduction d'une troisième impulsion à la fin du gradient bipolaire (II') et d'une impulsion de codage de phase inversée (III'). Ces nouvelles impulsions sont utilisées pour le recyclage de la phase.

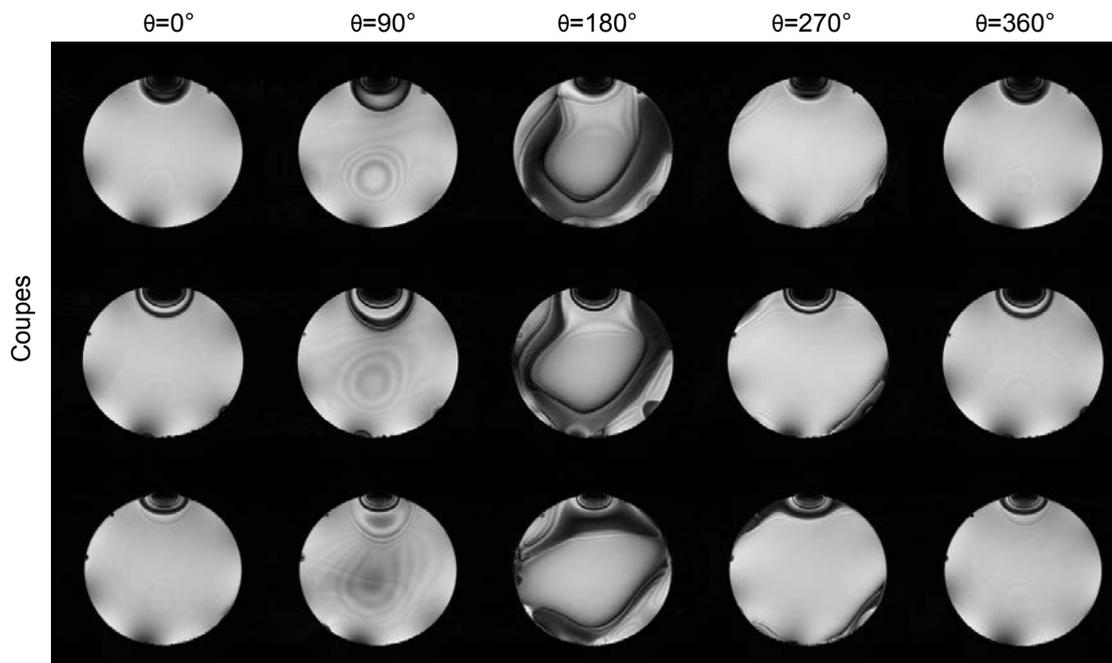


FIGURE 1.5: Déplacement des artefacts de défaut du champ magnétique à partir de la modification de l'angle θ . Une période de 2π en θ est retrouvée ici.

Il y a différents types de localisation mono-voxel en spectroscopie. Les séquences d'impulsions PRESS (Point Resolved Spectroscopy) [17] et STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) [18] sont les deux les plus utilisées. La séquence d'impulsions STEAM donne un voxel bien défini (elle minimise la contamination due au signal situé à l'extérieur du voxel) [19, 20], mais conduit à une perte de signal d'un facteur deux par rapport à la séquence PRESS. Comme ce travail vise des applications *in vivo*, pour lesquelles les signaux acquis sont faibles et le temps d'expérimentation limité, nous avons décidé d'utiliser la séquence d'impulsions PRESS.

Les acquisitions mono-voxel ont l'inconvénient de perdre toute information de localisation spatiale du signal à l'intérieur du VOI. En effet, tous les signaux locaux sont regroupés dans un unique spectre. La séquence d'impulsions multi-voxels CSI (Chemical Shift Imaging) [21] permet de résoudre ce problème. Cette séquence divise le VOI en un groupe de sous-voxels, et acquiert le spectre individuel de chacun de ces sous-voxels.

Les éléments de volume sont plus petits dans les expériences multi-voxels, en conséquence ils sont moins influencés par des perturbations locales (comme les défauts du champ magnétique ou de radio fréquence), mais ces expériences fournissent aussi un RSB plus faible que les expériences mono-voxel. L'objectif est ici de trouver un équilibre entre ces deux méthodes afin d'obtenir le maximum d'informations (plus grand nombre de spectres) avec la plus haute qualité possible (RSB élevé).

1.3.1 La séquence PRESS

La séquence de spectroscopie localisée PRESS a été proposée par Bottomley [17], et représente la séquence de spectroscopie de référence [19, 22]. Elle est basée sur l'utilisation de trois impulsions sélectives spatiales dans les trois directions orthogonales.

Les impulsions sélectives sont obtenues grâce à l'occurrence simultanée d'un gradient de champ magnétique et d'une impulsion RF. Une largeur de bande fréquentielle spécifique ΔF est excitée en fonction de la forme et de la durée de l'impulsion radiofréquence. La gamme des valeurs de champ magnétiques créées dans l'espace par l'application d'un gradient linéaire de champ magnétique G_X permet de sélectionner l'épaisseur Δx :

$$\Delta x = \frac{\Delta F}{\gamma \cdot G_X} \quad (1.4)$$

où G_X est l'intensité du gradient de sélection appliqué et ΔF est la bande passante de l'impulsion RF.

En appliquant le principe de la séquence PRESS on obtient le spectre d'un voxel de volume déterminé à partir d'un double écho de spin. La figure 1.6 montre le chronogramme de cette séquence.

Il y a deux problèmes fondamentaux avec cette séquence, qui seront discutés dans ce travail :
 1) l'excitation RF n'est pas uniforme causant des fluctuations de l'intensité du signal, et
 2) les inhomogénéités locales du champ magnétique déforment le contour du voxel [23].

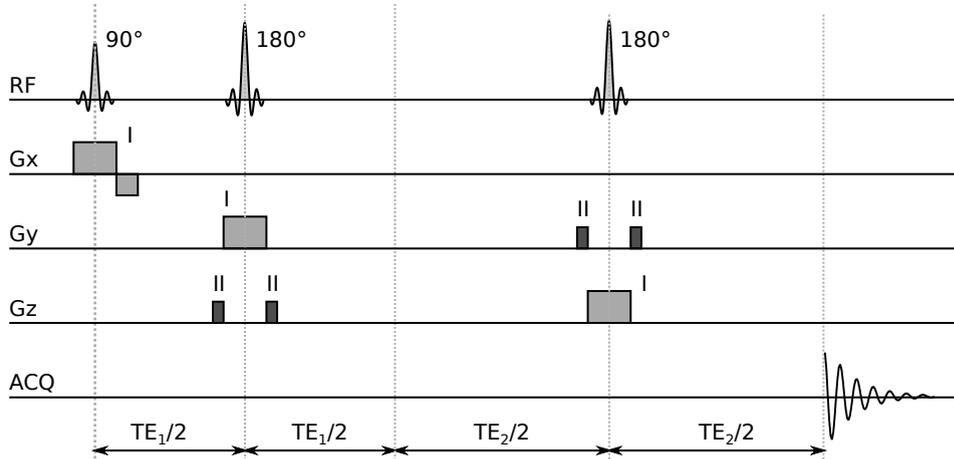


FIGURE 1.6: Chronogramme de la séquence d'impulsions PRESS (Point RESolved Spectroscopy). Cette séquence est composée d'un train d'impulsions RF (90° , 180° et 180°), chacune associée à un gradient de sélection de coupe (I) permettant la sélection du voxel. Les deux premières impulsions sont séparées par un temps $TE_1/2$. Le premier écho apparaissant au temps TE_1 , il n'est pas pris en compte dans la reconstruction du signal. L'application de la troisième impulsion RF à $TE_1 + TE_2/2$ induit l'apparition d'un deuxième écho au temps TE (et $TE = TE_1 + TE_2$). C'est le signal de cet écho qui est acquis pour la reconstruction du spectre. Les paires de gradient spoiler (II) placées autour des impulsions de refocalisation dispersent l'aimantation transversale non désirée.

Pour une excitation homogène du VOI des impulsions RF présentant un profil rectangulaire dans le domaine spatial sont nécessaires, mais en pratique ce n'est pas le cas lors de l'acquisition utilisant la séquence PRESS. Une impulsion parfaitement carrée présente la même réponse en fréquence tout au long de la bande passante effective, et une réponse nulle en dehors de la bande passante. Cette impulsion est obtenue à partir de la modulation par radiofréquence de la fonction $\sin(tx)/tx$. De nombreuses études dans la littérature [24, 25, 26, 27, 28] ont rapporté expérimentalement les profils caractéristiques obtenus par les impulsions sélectives des séquences PRESS et STEAM [26, 28], ainsi que de la séquence CSI [27]. Ces profils sont présentés dans la figure 1.7. Contrairement aux attentes, l'excitation n'est pas uniforme dans la bande passante sélectionnée, et il existe aussi des zones situées en dehors de cette bande passante qui sont excitées (bande de transition). Il est également rapporté dans la littérature que ces profils dépendent de l'amplitude de l'impulsion [25, 26], les profils des impulsions de 90° et 180° étant donc différents.

Le deuxième artefact produit par la séquence PRESS est que l'impulsion RF excite tous les moments magnétiques contenus dans le champ magnétique compris dans la bande passante effective. En supposant le champ \vec{B}_0 homogène et \vec{B}_{xx} linéaire (champ magnétique généré par la bobine du gradient x), la région interceptée est bien une frange rectangulaire. En revanche, même en supposant \vec{B}_{xx} linéaire, les inhomogénéités de \vec{B}_0 déforment les contours de cette bande et des régions disjointes de la frange principale peuvent même apparaître. L'excitation RF et la déformation des contours du VOI est donc la cause probable de la contamination des spectres.

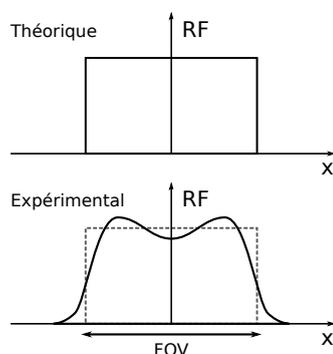


Figure 1.7: Profils d'excitation RF souhaité et obtenu. La figure supérieure montre le profil théorique, tandis que la figure inférieure montre la forme caractéristique du profil obtenu expérimentalement en utilisant les mêmes impulsions sélectives (par exemple avec une impulsion d'excitation de type Hermite). Pour mesurer de façon expérimentale ces profils on applique un gradient de lecture pendant l'acquisition du signal des séquences PRESS, STEAM ou CSI pour coder le signal en fréquence.

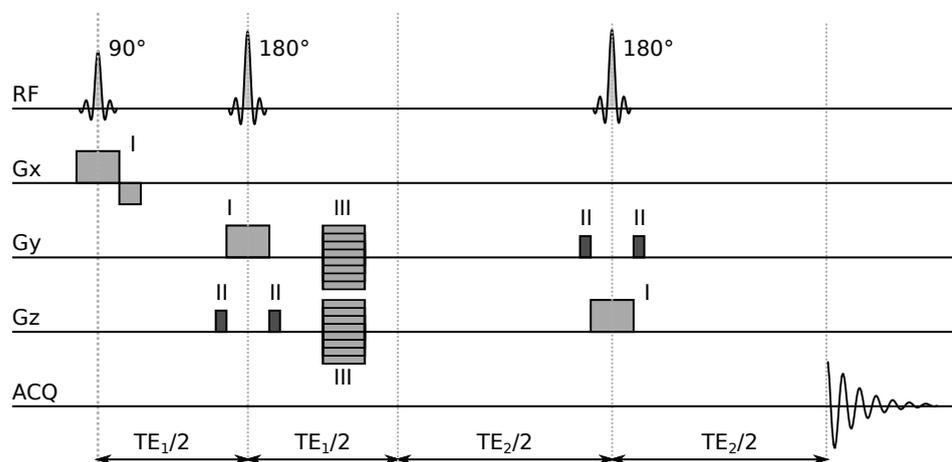


FIGURE 1.8: Chronogramme de la séquence d'impulsion CSI (Chemical Shift Imaging) en 2D. Les impulsions RF 90° et 180° , combinées aux gradients I et II correspondent au module de sélection du voxel de la séquence PRESS. Les impulsions de gradient variable III permettent de coder la phase du signal suivant les directions y et z pour récupérer l'information spatiale du spectre.

1.3.2 La séquence CSI

La séquence d'impulsions CSI a été proposée par Brown [21]. Cette séquence combine les techniques d'imagerie et de spectroscopie, ce qui permet d'obtenir des spectres localisés dans chaque voxel de l'image. A partir des spectres localisés, une cartographie de la répartition de chaque métabolite observable dans l'échantillon peut être reconstruite [29, 30].

La figure 1.8 présente la séquence CSI. Cette séquence nécessite l'acquisition de l'évolution du signal de RMN dans chaque point de l'espace k . La technique classique d'imagerie spectroscopique utilise l'encodage de phase dans deux ou trois directions orthogonales de l'espace selon le type d'image. La résolution spatiale désirée et l'échantillonnage de l'espace k déterminent directement le temps d'acquisition de l'étude.

L'utilisation d'un gradient de codage de phase (III) permet d'extraire des informations spatiales en utilisant ensuite la transformation de Fourier inverse, ainsi la localisation spatiale n'est pas influencée par les inhomogénéités de \vec{B}_0 . Cependant, étant donné que le motif de la séquence PRESS est utilisé pour sélectionner le voxel, les mêmes artefacts (l'excitation et la déformation hors des contours VOI) sont présents pour les données acquises avec la séquence CSI.

1.3.2.1 Correction du décalage de demi-voxel

Le décalage de demi-voxel est un phénomène connu [31], il est la conséquence directe de l'application du gradient du codage de phase. Il est exprimé comme un déplacement en position d'un demi-voxel entre l'objet et l'image (la grille CSI). Il est présent dans les séquences d'imagerie (qui utilisent un gradient de codage de phase) et dans la séquence CSI. La figure 1.9 montre une représentation graphique de ce phénomène.

Le décalage d'un demi-voxel est négligeable dans les séquences d'imagerie, mais ce n'est pas le cas pour les séquences d'imagerie spectroscopique (CSI). En effet, pour les séquences d'imagerie classiques (FLASH et TrueFISP par exemple), une grande résolution spatiale est généralement utilisée (au minimum 128×128 pour la matrice d'acquisition), mais pour les séquences d'imagerie spectroscopique, et dans cette thèse en particulier, une faible résolution est utilisée (au maximum 16×16 pour la matrice d'acquisition) donc un décalage d'un demi voxel se traduit par un défaut de localisation non négligeable.

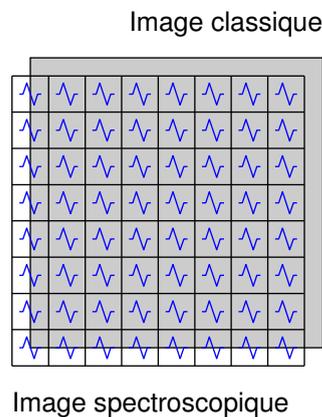


Figure 1.9: Décalage de la grille d'une séquence CSI 2D par rapport à l'objet d'étude.

1.3.3 Organisation d'une séquence de spectroscopie

Tant dans la séquence PRESS que dans la séquence CSI, nous pouvons diviser la séquence en trois blocs fonctionnels. En suivant l'ordre d'application, ces blocs sont : le bloc de préparation (qui peut comprendre la suppression de l'eau), le bloc de sélection du voxel (et de codage spatial s'il s'agit de la séquence CSI), et finalement le bloc d'acquisition du signal. La somme des temps employés dans chacun de ces blocs définit le TR minimum possible. En multipliant ce temps par le nombre de répétitions et/ou le nombre des codages par la phase on obtient la durée totale de l'expérience. Pour une acquisition typique dans un

champ magnétique de 4,7 T (qui est le \vec{B}_0 avec lequel nous avons principalement travaillé) le module de suppression de l'eau dure environ 600 ms par répétition. La durée du bloc de codage est égale au temps d'écho, et le temps d'écho peut être long ($TE > 100$ ms) pour quantifier des métabolites cérébraux [32]. Enfin pour avoir une résolution spectrale classique de 0,01 ppm (soit 2 Hz à 4,7 T pour le proton), il est nécessaire de mesurer le signal pendant 500 ms (T_{acq}). Ce qui nous donne au total un temps de répétition minimum de 1200 ms.

Dans ces conditions, si nous voulons obtenir une image CSI 2D de taille 8×8 voxels, pour couvrir la totalité de l'espace k (soit 64 échantillons), il faudra 1 minute 20 secondes d'acquisition au minimum. Mais, plusieurs accumulations sont généralement nécessaires pour améliorer le RSB, ainsi dans nos conditions, nous savons qu'au moins 4 accumulations sont nécessaires pour quantifier les métabolites *in vitro* (tubes de gel d'agarose contenant différents métabolites à des concentrations inférieures à 50 mM). Dans le même temps (environ 5 minutes 20 secondes) et dans le même volume, l'acquisition *via* la séquence PRESS au lieu de la séquence CSI, donne un spectre plusieurs fois supérieur en RSB, mais pour lequel l'information de la distribution spatiale aura été perdue. La différence de RSB obtenue selon les deux méthodes sera détaillée dans les chapitres suivants.

1.3.4 Module de suppression du signal de l'eau

Les concentrations des métabolites dans les tissus sont beaucoup plus faibles que la concentration de l'eau. Il est donc nécessaire de supprimer le signal de l'eau pour pouvoir détecter les signaux des autres métabolites contenus dans le spectre. Il existe deux techniques principales pour faire cette suppression : VAPOR et CHESS.

La technique VAPOR (VARIABLE Pulse Power and Optimized Relaxation delays) [33] est basée sur l'application d'impulsions sélectives en fréquence suivies de gradients de déphasage. Cette technique est idéale pour la spectroscopie localisée à temps d'écho court. Les durées entre les impulsions ainsi que les amplitudes relatives des différentes impulsions ont été optimisées pour minimiser le signal de l'eau à la fin du module, pour différentes valeurs de l'angle initial de basculement. Ceci permet d'obtenir une suppression plus efficace du signal de l'eau même dans le cas d'un volume d'intérêt de grande taille. Différentes versions ont été développées, selon le champ magnétique, pour prendre en compte les temps de relaxation T_1 et T_2 de l'eau.

La technique de suppression d'eau CHESS (CHEMical Shift Selective water suppression) [34] consiste à appliquer une impulsion, sélective en fréquence, pour faire basculer l'aimantation de l'eau dans le plan transverse, puis à déphaser cette aimantation par l'application d'un gradient intense. L'opération est répétée plusieurs fois avec des gradients appliqués dans différentes directions. Cette technique est assez efficace pour la spectroscopie localisée à temps d'écho long. Cependant, elle devient moins efficace lors de l'utilisation de temps d'écho courts et pour l'imagerie spectroscopique. En effet, à temps d'écho court, le signal de l'eau dont la relaxation transversale est lente, est moins atténué, les résidus du signal de l'eau deviennent alors importants. Pour l'utilisation en imagerie spectroscopique, la grande taille du VOI rend la méthode moins efficace à cause de sa forte sensibilité à la précision de l'angle de basculement des impulsions.

Dans notre travail, nous avons choisi le module de suppression de l'eau VAPOR, car nous allons faire de la spectroscopie avec des temps d'écho courts et des VOI de petites tailles.

1.4 Méthodes d'identification et de quantification des données spectrales

Une fois les spectres acquis en utilisant la séquence d'impulsions PRESS ou CSI (ou autre), il faut procéder à l'identification et à la quantification des métabolites. De nombreuses méthodes d'identification des métabolites à partir des spectres de RMN ont été proposées dans les deux dernières décennies [35].

Bien que notre méthodologie ait été développée initialement sur des objets test, l'objectif final de ce travail concerne les applications *in vivo*, afin de pouvoir déterminer et quantifier les différents métabolites dans une région d'intérêt soit dans des modèles animaux, soit en clinique.

Après l'acquisition de spectres, il est nécessaire de passer à l'étape de traitement de ces données, pour identifier et quantifier les concentrations des composants présents dans l'échantillon (des métabolites endogènes dans notre cas).

Les méthodes de détection et quantification sont appliquées dans l'espace fréquentiel (Lc-Model [36]) ou temporel (HLSVD [37], QUEST [38, 39] et AMARES [40]). Théoriquement, la quantification dans ces deux domaines est similaire en termes de performance, même si les méthodes dans le domaine temporel sont plus flexibles et s'adaptent bien aux différentes fonctions représentatives des résonances (gaussien, lorentzien, ...). Nous avons donc choisi l'espace temporel pour la suite dans notre travail.

L'identification consiste à associer les diverses résonances du spectre aux métabolites correspondants, en utilisant principalement le déplacement chimique. Malheureusement, lorsque les résonances de métabolites différents présentent des décalages chimiques similaires, on observe la superposition spectrale des composants individuels. Ce phénomène, très présent *in vivo*, complique l'identification des résonances. Dans ce cas, la connaissance *a priori* du métabolite est utilisée, cette connaissance est exprimée par le type de résonance (doublet ou singulet), le couplage J, et les différents ratios entre ces composantes. Ces méthodes se différencient par le nombre de composantes utilisées pour l'identification. Certaines méthodes identifient des composantes indépendantes (la méthode HLSVD), d'autres toutes les composantes des métabolites (les méthodes QUEST et AMARES). Plus récemment, une méthode utilisant une représentation parcimonieuse pour la quantification des spectres a également été proposée[41].

L'option de considérer toutes les résonances d'un métabolite est très efficace pour quantifier les mélanges de métabolites ou lorsque les composantes sont proches voire superposées. Mais pour appliquer cette méthode, il faut obtenir des profils précis de chaque métabolite, soit par simulation, soit expérimentalement afin de les utiliser comme une connaissance *a priori*. Pour la simulation, nous avons utilisé la méthode RMN-SCOPE [42] qui reconstitue le spectre à partir des propriétés quantiques du métabolite d'intérêt (décrites dans la littérature [32]), et des paramètres d'acquisition (\vec{B}_0 et séquence d'impulsion). Pour le

cas expérimental, il s'agit de construire un objet-test pour le métabolite d'intérêt et d'en acquérir le spectre.

Un autre problème dans l'identification et la quantification concerne la suppression des composantes de fond non caractérisées. La ligne de base, comme on l'appelle communément, est majoritairement constituée du signal de macromolécules, des lipides, et aussi du signal résiduel de l'eau. Une fois identifiées, ces composantes peuvent être supprimées. Malgré tout, ces composantes sont difficiles à identifier et de ce fait leur suppression entraîne également la suppression d'une partie du signal utile.

Toutes ces méthodes fournissent les paramètres principaux des résonances, qui sont : la fréquence, l'amplitude, la largeur et la phase. Chacun a sa signification physique, qui sera examinée dans les sections suivantes.

Une fois les métabolites identifiés, la prochaine étape est la quantification, consistant à traduire l'intensité du signal en une concentration, qui est exprimée en mM (milli-molaire ou milli-mole par litre) ou en d'autres unités de concentration équivalentes. Mais, le signal induit par les métabolites dans la bobine de réception est le produit de la concentration des métabolites recherchée par plusieurs termes [43], tels que le nombre de répétitions, le gain du récepteur, la fréquence d'acquisition, le volume du voxel, et est pondérée par les relaxations longitudinale et transversale, entre autres. Vu cette diversité, le calcul direct de la concentration en prenant seulement en compte l'intensité du signal n'est pas possible. Ainsi, une quantification relative est généralement réalisée par comparaison avec un signal de référence de concentration connue, la référence souvent utilisée étant l'eau [44, 45].

Pour réaliser la quantification, les différents paramètres du pic de résonance (l'amplitude, la largeur, la phase) sont regroupés dans un seul paramètre : l'aire sous la courbe. L'aire sous la courbe dans l'espace fréquentiel est l'une des premières méthodes utilisée pour la quantification des pics de résonance. L'avantage est qu'aucune hypothèse n'est faite concernant la forme du signal (lorentzien ou gaussien). Malheureusement, cette méthode ne permet pas de distinguer les composantes individuelles quand plusieurs résonances sont superposées. La présence d'une ligne de base résiduelle ou un RSB insuffisant accentuent les erreurs de quantification de cette méthode. Il est aussi nécessaire d'appliquer une correction de phase pour retenir seulement l'information contenue dans la partie réelle du spectre (qui est utilisée pour la quantification, voir section 1.1), ce qui est loin d'être trivial.

Plusieurs équations ont été proposées dans la littérature [46, 47, 45, 44] pour estimer la concentration des métabolites d'intérêt à partir du spectre. A titre d'exemple, dans le travail de Fayad [47], l'équation suivante est proposée pour déterminer la concentration de la choline dans les muscles squelettiques, à partir du signal de la résonance à 3,2 ppm et du signal de l'eau (à 4,7 ppm).

$$[Cho] = \frac{S_{Cho}}{S_{H_2O}} \times \frac{n_{H_2O}}{n_{Cho} \times NW_{H_2O}} \times \frac{fT1(H_2O)}{fT1(Cho)} \times \frac{fT2(H_2O)}{fT2(Cho)} \times CF_{H_2O} \times CF_{Lipid} \quad (1.5)$$

où S_{Cho} et S_{H_2O} sont les aires sous la courbe des résonances de la choline et de l'eau respectivement, qui sont obtenues à partir du spectre avec et sans suppression d'eau respectivement. Les paramètres n_{H_2O} et n_{Cho} sont les nombres d'atomes d'hydrogène dans

la substance correspondante, et NW_{H_2O} est la masse moléculaire de l'eau. Pour corriger les différences de T_1 et T_2 entre la choline et l'eau les fonctions $fT1$ et $fT2$ ont été utilisées, telles que $fT1 = 1 - \exp(-TR/T_1)$ et $fT2 = \exp(-TE/T_2)$. De plus deux facteurs de corrections ont été aussi ajoutés, CF_{H_2O} et CF_{Lipid} qui traduisent respectivement le contenu en eau du muscle et une pondération fonction de la fraction volumique des lipides dans le voxel. Dans cette équation la concentration de la choline $[Cho]$ est exprimé en mmol/kg.

L'équation 1.5 est présentée pour la résonance de la choline mais elle peut être étendue à d'autres métabolites. Elle montre parfaitement la complexité du problème, en termes de quantité des variables impliquées. Finalement, quelque soit la méthode choisie, le RSB reste un critère essentiel pour une quantification rigoureuse.

Tous les algorithmes d'analyse quantitative (HLSVD, QUEST, AMARES et RMN-SCOPE) que nous avons utilisé sont contenus dans le logiciel jMRUI (java Magnetic Resonance User Interface [48]), une interface de traitement de spectres dans le domaine temporel.

1.5 Les défauts du champ magnétique. La susceptibilité magnétique

Dans le cas idéal, le champ magnétique de l'appareil d'IRM serait parfaitement uniforme, dans la réalité ce n'est pas le cas. Les contraintes dans la conception de l'aimant principal induisent déjà des défauts du champ magnétique, qui se révèlent être encore plus importants après la construction, l'assemblage et durant l'exploitation de l'appareil. Des bobinages de compensation donc sont ajoutés à l'aimant principal. Ces bobinages, généralement au nombre d'une douzaine, permettent à l'aide de courants de compenser les premiers ordres du développement du champ. Des calibrations régulières ou même des ajustements effectués avant chaque expérimentation, de spectroscopie ou d'imagerie, permettent de minimiser les défauts du champ magnétique sans toutefois les annuler parfaitement.

De plus, à fort champ magnétique, les variations de la susceptibilité magnétique de l'objet d'intérêt sont souvent la principale cause des défauts du champ magnétique [2]. La susceptibilité magnétique est la capacité d'un matériau à s'aimanter, en conséquence à générer son propre champ magnétique, sous l'action d'un champ magnétique extérieur (\vec{B}_0 dans ce cas particulier). Pour la plupart des matériaux cette relation peut être écrite comme :

$$M(\vec{r}) = M_0(\vec{r}) + \chi(\vec{r})H(\vec{r}) \quad (1.6)$$

où $\chi(\vec{r})$ et $M_0(\vec{r})$ sont les fonctions de distribution de la susceptibilité magnétique et de l'aimantation intrinsèque du matériau respectivement. Le paramètre $H(\vec{r})$ est l'excitation magnétique appliquée, qui est liée au champ magnétique extérieur \vec{B}_0 , selon l'équation :

$$\vec{B}_0 = \mu(\vec{r})H(\vec{r}) \quad (1.7)$$

où $\mu(\vec{r})$ est la perméabilité magnétique du matériau, qui est :

$$\mu(\vec{r}) = \mu_0 \mu_r(\vec{r}) \quad (1.8)$$

où μ_0 est la constante universelle de perméabilité du vide ($\mu_0 = 4\pi 10^{-7} H/m$); et $\mu_r(\vec{r})$ est la perméabilité relative du milieu qui est liée à sa susceptibilité selon :

$$\mu_r(\vec{r}) = 1 + \chi(\vec{r}) \quad (1.9)$$

En combinant les équations 1.6, 1.7, 1.8 et 1.9 nous obtenons :

$$M(\vec{r}) = M_0(\vec{r}) + \frac{\chi(\vec{r}) \cdot \vec{B}_0}{\mu_0(1 + \chi(\vec{r}))} \quad (1.10)$$

Cette fonction peut être réduite en prenant en compte les considérations suivantes : nous utilisons des objets sans aimantation intrinsèque ($M_0(\vec{r}) = 0$); et les valeurs de susceptibilité magnétique des matériaux utilisés sont de l'ordre de 10^{-6} [2]. Donc, l'équation 1.10 peut se simplifier :

$$M(\vec{r}) = \chi(\vec{r}) \frac{\vec{B}_0}{\mu_0} \quad (1.11)$$

Pour déterminer le champ magnétique produit par cette distribution d'aimantation, nous devons déterminer le potentiel vecteur magnétique au point \vec{r} :

$$A(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int M(\vec{r}') \times \frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} d\vec{r}' \quad (1.12)$$

soit :

$$\vec{B}(\vec{r}) = \nabla \times A(\vec{r}) \quad (1.13)$$

Ainsi dans ce cas, le problème est complètement défini pour déterminer les défauts du champ magnétique.

1.5.1 Simulations des défauts du champ magnétique

Initialement, pour cette équation, des solutions analytiques ont été trouvées pour les modèles simples comme une sphère ou un cylindre infiniment long. Puis, des solutions numériques spatiales utilisant des méthodes de différences finies [49, 50, 51], en 2D et en 3D ont été développées. Récemment, des solutions numériques dans l'espace de Fourier ont

été proposées [52, 53], celles-ci exploitent la simplicité de l'équation exprimée dans l'espace fréquentiel. Les méthodes dans l'espace de Fourier nécessitent moins d'itérations que celles de l'espace direct et sont donc beaucoup plus rapides que les précédentes.

1.5.2 Influence des défauts champs sur la quantification

Nous l'avons vu, les défauts du champ magnétique provoquent des incohérences du signal, ce qui se traduit par une augmentation des largeurs des résonances dans le spectre. Le T_2^* est donc mesuré à la place du T_2 . Cette mesure de la largeur à mi-hauteur de la résonance de l'eau est largement mentionnée dans la littérature pour mesurer l'homogénéité du champ magnétique.

Lorsque cette largeur à mi-hauteur de la résonance de l'eau est importante, il devient donc nécessaire d'augmenter la bande de suppression. Les résonances des métabolites situées à proximité de celle de l'eau sont aussi supprimées, elles ne seront donc ni identifiées ni quantifiées.

Une autre difficulté importante en spectroscopie est la dérive temporelle du champ magnétique. Cette dérive, même faible, perturbe l'identification des spectres. Les temps d'acquisition des séquences PRESS et CSI sont parfois longs (supérieur à 10 minutes) et sont donc affectés par la dérive du champ magnétique, ce qui se traduit par des dérives de la fréquence et de la phase, qui provoquent donc une perte de cohérence du signal. Dans ce cas, ce n'est pas entre les signaux des différents points de l'espace (comme dans la section précédente) mais entre les diverses acquisitions d'un voxel (dans le cas de la séquence PRESS) ou de l'espace k (dans le cas de la séquence CSI) que les fluctuations existent.

1.6 Corrections des défauts classiques du champ magnétique

Les défauts de champ magnétique sont toujours présents dans l'échantillon et ceux-ci ont des conséquences négatives (perte du signal) pour les études de spectroscopie. Il est donc nécessaire d'appliquer différentes techniques de correction pour améliorer l'homogénéité du champ \vec{B}_0 .

Ces corrections peuvent être réalisées à partir de compensations passives, généralement réalisées à partir de petits éléments ferromagnétiques placés dans le tunnel de l'aimant par le constructeur une fois l'installation sur site réalisée. L'utilisateur ne peut pas modifier ces compensations.

La technique de référence pour réaliser des corrections modifiables par l'utilisateur est le système de bobinages de compensation. Ces bobines de compensation sont une matrice de boucles de courant idéalement placées de sorte que le champ qu'elles génèrent dans le VOI soit connu (généralement ce sont des fonctions d'harmoniques sphériques). Le nombre de bobines varie selon le constructeur. Avec un courant déterminé dans chacune des bobines, il est possible de compenser les champs locaux (produits par la susceptibilité magnétique

ou des inhomogénéités intrinsèques de \vec{B}_0) et ainsi de minimiser les défauts du champ magnétique dans l'échantillon.

Dans les applications de spectroscopie, ces méthodes de correction actives du champ sont systématiquement utilisées. Ces méthodes sont celles qui permettent de déterminer la valeur de courant pour chaque bobine de la matrice telle que le défaut de champ soit minimisé dans le VOI. La première de ces méthodes, qui est toujours utilisée, est la méthode manuelle dans laquelle l'utilisateur modifie les valeurs de courant à volonté, guidé principalement par l'expérience.

La méthode FastMap [3] est la méthode automatique actuellement la plus efficace pour corriger le champ magnétique, c'est avec cette méthode que nous avons significativement amélioré la qualité de nos spectres.

La technique d'adaptation de la susceptibilité est une autre approche qui permet de réduire les défauts du champ magnétique. Les variations spatiales de la susceptibilité magnétique sont la cause principale de ces défauts, ainsi un volume de susceptibilité constante générera peu de défauts. Pour y parvenir, il s'agit donc de réduire au maximum les différences de susceptibilité entre les différents objets contenus dans le champ magnétique observé, en changeant soit la susceptibilité de l'environnement soit celle de l'échantillon.

La modification de l'environnement est la plus utilisée, et consiste à placer des matériaux de susceptibilité similaire à proximité de l'échantillon. Par exemple, pour des acquisitions *in vitro*, plonger les tubes de RMN contenant les métabolites en solution dans un tube rempli d'eau est une solution efficace [54].

La deuxième option consiste à modifier l'échantillon, et a été proposée par Bakker [55]. L'inconvénient de cette technique est qu'elle modifie la composition chimique du composé à mesurer.

Les deux techniques ne sont pas mutuellement exclusives, ainsi pour des études *in vitro*, il est possible de les combiner pour obtenir de meilleurs résultats. C'est le principal inconvénient de la technique d'adaptation de susceptibilité, qui ne peut s'appliquer que sur les objets-test. L'application de cette technique *in vivo* est invasive et exclut le principal avantage de l'utilisation de la RMN.

1.7 Cartographie du champ magnétique \vec{B}_0

Dans une deuxième étape de ce travail, nous avons effectué une recherche et une validation des méthodes utilisées pour acquérir des cartographies du champ magnétique. L'objectif étant d'utiliser les informations fournies par ces cartes du champ magnétique pour améliorer la qualité des spectres.

Dans la littérature de nombreuses méthodes ont été proposées pour réaliser les cartes du champ magnétique [4, 43, 3, 56, 57, 58]. Nous avons identifié trois techniques différentes : par spectroscopie (mono-voxel et multi-voxels), par mesure de différence de la phase entre les images acquises dans différentes conditions avec la séquence FLASH, et par les interférences

créées par les défauts du champ magnétique dans la séquence TrueFISP.

1.7.1 Acquisition par spectroscopie localisée

En utilisant une séquence d'acquisition PRESS, il est possible d'obtenir le spectre d'un VOI donné. Les paramètres de base des fréquences de résonance existantes dans le voxel d'intérêt seront inévitablement affectées par les défauts de champ magnétique, tel que discuté à la section 1.5. L'utilisation d'une résonance de référence (eau généralement) avec des paramètres idéaux connus (précédemment déterminés dans un champ magnétique idéal) permettra d'estimer le niveau d'inhomogénéité.

Après avoir sélectionné la résonance de référence, il est possible de déterminer sa fréquence (c'est à dire le décalage chimique) et sa largeur. Les paramètres peuvent être obtenus simplement par la détermination de la position et de la mesure de la largeur à mi-hauteur du pic de résonance dans le spectre. Mais il est conseillé d'utiliser des méthodes avancées telles que la quantification AMARES ou HLSVD qui sont plus précises. Dans notre travail, nous avons toujours utilisé la résonance de l'eau comme référence et la méthode AMARES [40] pour la détermination de ces paramètres. Chacun de ces paramètres a une signification physique dans le voxel. La position en fréquence de la résonance correspond au déplacement chimique caractéristique auquel s'ajoute l'écart de fréquence produit par le champ magnétique local dans le voxel par rapport à \vec{B}_0 . La largeur de la résonance correspond elle au T_2^* , et est également un indicateur des défauts de \vec{B}_0 dans le voxel.

Il y a également deux autres paramètres qui peuvent être déterminés et qui sont indirectement liés à l'homogénéité du champ magnétique. L'amplitude du signal est proportionnelle à la concentration en eau, mais est aussi modifiée par l'homogénéité locale. L'autre paramètre est la phase, qui est une combinaison entre la carte de phase des bobines d'excitation et de réception (qui peut être la même), de la séquence utilisée (combinaison et position des impulsions RF), et du type de résonance (singulet, doublet ou multiplet).

En utilisant la séquence PRESS nous obtenons un seul spectre pour tout le volume, mais pour reconstruire une carte spatiale, plusieurs mesures dans le volume sont nécessaires. Il est donc naturel d'utiliser la séquence CSI, pour fournir cette cartographie en interprétant les paramètres des pics de résonance dans chaque sous-voxel de la même manière que dans le cas mono-voxel.

1.7.2 Acquisition par images de phase

Une seconde méthode de cartographie du champ magnétique est réalisée à partir des différences de phase entre deux images en écho de gradients acquises à différents temps d'écho (cf. par exemple Koch [57]). Pour appliquer cette technique nous avons besoin d'obtenir des images de phase. Les images sont représentées généralement par le module du signal dans le voxel, mais sont composées d'une partie réelle et d'une partie imaginaire, permettant également de déterminer la phase. La figure 1.10 montre les quatre types d'images que l'on peut obtenir.

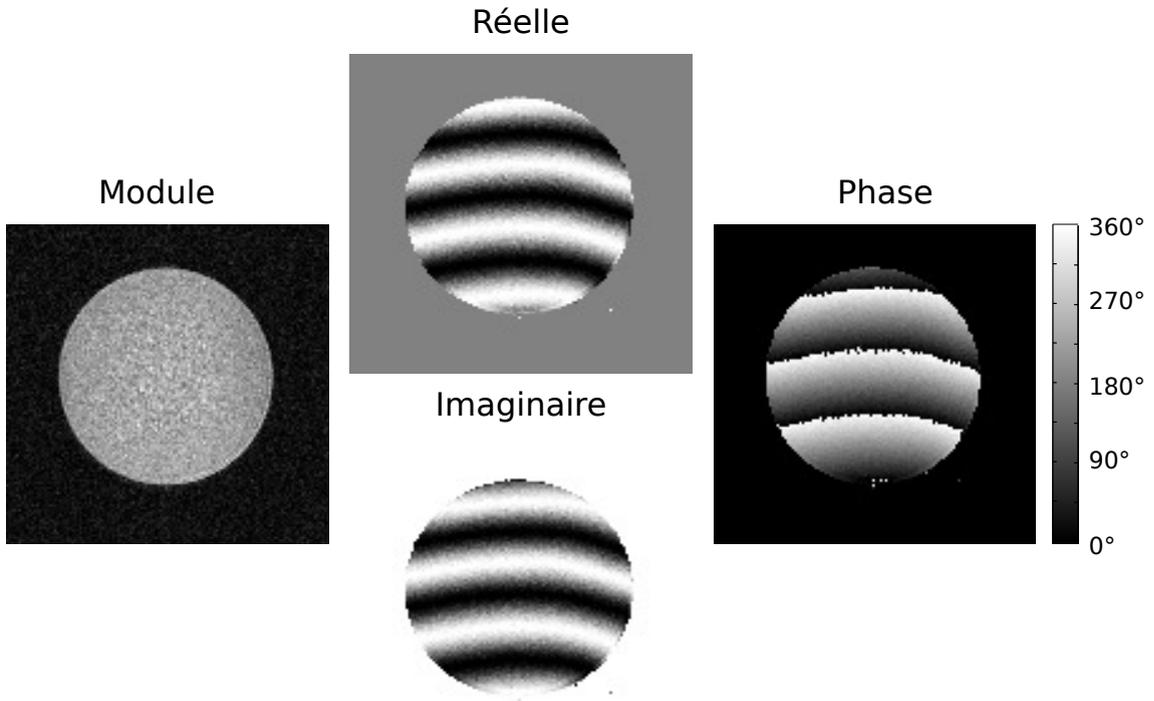


Figure 1.10: Les images de RMN sont présentées généralement comme des images en module (image de gauche) qui dépendent principalement des temps de relaxations T_1 et T_2 dans l'échantillon et des TE et TR sélectionnés. Toutefois, ces images sont calculées à partir d'une partie réelle et partie imaginaire (images centrales), qui permettent à leur tour la détermination de la phase (image de droite). La phase est liée à la valeur du champ magnétique local, aux déphasages introduits par les bobines de RF d'émission et de réception et dépend également du système d'acquisition.

Dans la méthode proposée par Koch, la phase ϕ dans chaque voxel est :

$$\phi = \phi_0 + \omega \cdot TE \quad (1.14)$$

où ϕ_0 est la phase initiale qui dépend de la phase d'excitation et de réception ; TE est le temps d'écho, exprimé en secondes ; et ω est la vitesse angulaire de précession :

$$\omega = 2\pi \cdot \bar{\gamma} \cdot \vec{B}_0 + 2\pi \cdot \bar{\gamma} \cdot \Delta\vec{B}_0 + \omega_{cs} \quad (1.15)$$

où les paramètres \vec{B}_0 et $\Delta\vec{B}_0$ correspondent respectivement au champ magnétique principal et à ses défauts, ω_{cs} est le décalage chimique équivalent.

Ainsi, pour obtenir la cartographie de champ magnétique, deux images de phase acquises à deux temps d'écho sont nécessaires. La différence de phase entre elles permet de déterminer le champ magnétique selon l'équation :

$$\Delta\vec{B}_0 = \frac{\delta\phi}{2\pi \cdot \tau} \quad (1.16)$$

où τ est la différence de temps d'écho entre les deux images ($\tau = |TE_2 - TE_1|$), et $\delta\phi$ est

la différence de la phase entre les deux images. Dans cette équation le paramètre $\Delta\vec{B}_0$ est exprimé en Hz.

Le paramètre ω_{cs} doit être pris en compte dans les simulations de spectroscopie par RMN, mais il prend également beaucoup d'importance en imagerie dans des environnements où plusieurs pics de résonance d'amplitude équivalente sont présents, comme dans le foie par exemple. Ici, les résonances de l'eau et de la graisse ont une différence de vitesse angulaire de 3,4 ppm (l'eau et la graisse présentent un décalage chimique de 4,7 et 1,3 ppm respectivement). Par conséquent, cette méthode n'est pas applicable dans le foie où cependant les cartographies par imagerie spectroscopie CSI d'eau sont parfaitement réalisables.

Étant donné que la phase est cyclique, il est impossible de distinguer deux valeurs de champ séparées en phase par 2π . Par conséquent, la variation maximale du champ magnétique qui peut être estimée de façon unique par cette méthode est la suivante :

$$\Delta B_{max[FLASH]} = \frac{1}{\tau} = \frac{1}{TE_2 - TE_1} \quad (1.17)$$

ce qui signifie que, pour augmenter la gamme de mesure il suffit de réduire la différence entre TE_1 et TE_2 et lorsqu'il s'agit de deux séquences indépendantes cet aspect n'est pas problématique.

Nous avons validé expérimentalement cette méthode de cartographie du champ magnétique. La séquence d'imagerie FLASH [7, 6, 8] a été sélectionnée pour sa rapidité. Nous avons utilisé deux images FLASH acquises avec les mêmes paramètres à l'exception du temps d'écho. Le protocole a été optimisé de telle sorte que le temps d'expérimentation soit minimal. Enfin, nous avons préféré la version 2D car elle plus rapide que la version 3D.

1.7.3 Acquisition des artefacts de champ magnétique de la séquence TrueFisp

Comme nous l'avons signalé dans la section 1.2.2, la séquence TrueFISP est affectée par les défauts de champ magnétique. Ces défauts entraînent une variation de l'intensité sur les images (alternance de bandes de faible et de forte intensité), qui correspondent à des valeurs spécifiques de champ magnétique, et permettant donc d'obtenir un autre type de cartographie de champ magnétique.

La séparation de valeurs de champ magnétique entre deux bandes consécutives est [5] :

$$\Delta B_{[TrueFISP]} = \frac{1}{TR} \quad (1.18)$$

avec $\Delta B_{[TrueFISP]}$ exprimée en hertz et TR le temps de répétition de la séquence exprimé en secondes.

Ces bandes sont l'équivalent de franges d'interférences, la difficulté première consiste donc à déterminer la frange centrale. La méthode la plus simple consiste à limiter le nombre de

zones à 1. Conformément à l'équation ci-dessus il s'agit d'augmenter la séparation entre les zones, et de réduire au minimum le TR.

Il y a deux façons d'identifier les artefacts dans l'image acquise avec la séquence TrueFISP. D'abord en utilisant comme référence une image sans artefact, acquise par exemple en utilisant la séquence FLASH. Dans ce cas il est nécessaire d'utiliser les mêmes TE et TR pour maintenir le contraste de l'image. La seconde option consiste à obtenir plusieurs images en décalant la position (fréquence) de l'artefact, dans laquelle on fait varier l'angle θ de la séquence (voir la section 1.2.2). En combinant ces images, il est également possible d'obtenir une image sans artefacts[15].

Après avoir identifié les zones de faible intensité il faut assigner des valeurs de champs magnétiques correspondantes.

1.8 Spectroscopie sur des objets-test et *in vivo*

Il existe des différences importantes entre ces deux types d'application de la spectroscopie, qui modifient les conditions expérimentales et les contraintes rencontrées. Ainsi différents facteurs expliquent que les spectres obtenus lors d'études *in vitro* présentent un meilleur RSB que ceux obtenus *in vivo*.

Les concentrations des métabolites d'intérêt sont faibles *in vivo*. Par exemple, dans le cerveau la concentration de choline est de l'ordre 2 mM [32]. Au contraire, dans un objet test il est possible d'augmenter cette concentration jusqu'à sa limite de solubilité, qui pour la choline est de l'ordre de 1000 mM à 25°C [59]. Une concentration plus élevée en métabolites donnera donc un meilleur RSB, et il sera plus facile de réaliser leur détection et leur quantification.

Certaines structures anatomiques sont de très petite taille, d'autant plus sur des modèles animaux tels que le rat et la souris. Cela oblige l'expérimentateur à sélectionner de petits volumes d'observation alors qu'*in vitro*, il est possible de choisir les dimensions de l'objet-test pour avoir un volume d'observation suffisant. Réduire les dimensions du voxel, provoque donc également une réduction de RSB [1].

Enfin, certaines structures sont situées en profondeur de l'organisme. Il est donc impossible de placer une bobine de réception RF de surface à proximité de la source du signal.

L'expérimentation *in vivo*, à la différence des études *in vitro*, doit tenir compte des artefacts de mouvement. En effet, la respiration, les battements cardiaques et d'autres mouvements musculaires involontaires ou péristaltiques peuvent modifier la position de la zone observée. Dans ce cas, il est nécessaire d'utiliser des protocoles de synchronisation, réduisant les artefacts de mouvements mais au prix d'une augmentation de la durée de l'expérience.

De plus, la durée d'expérience est très différente entre les deux méthodologies. Elle est plus limitée *in vivo* car dépend notamment du type de patient, de l'anesthésie utilisée, des protocoles de sécurité (par exemple, la puissance du RF maximale appliquée au patient). Alors que les expériences *in vitro*, en considérant seulement l'échantillon, peuvent durer

plusieurs heures si nécessaire.

Finalement, les applications *in vitro* sur objets-test sont plus aisées, puisque beaucoup des contraintes et difficultés rencontrées *in vivo* peuvent être éliminées, comme les problèmes d'artefacts de mouvements, d'inhomogénéité entre les différents tissus, et de limite du temps d'acquisition et du RSB.

Mais les acquisitions *in vivo* et *in vitro* sont complémentaires, les acquisitions *in vivo* nécessitant très souvent des études préliminaires sur objets-test. En effet, l'absence de techniques parallèles non invasives (pour déterminer la composition chimique) empêche la corroboration des résultats. Une validation préalable des méthodes de spectroscopie sur objets-test, pour lesquels la composition est connue et modifiable à souhait, est donc très utile.

Chapitre 2

Développement d'outils spécifiques

Avant de présenter les différentes méthodes de correction développées au cours de ce travail de thèse, nous allons détailler dans ce chapitre les outils de simulation développés ainsi que les méthodes de cartographies du champ magnétiques utilisées.

2.1 Simulations des spectres : Introduction de défauts du champ magnétique

Nous avons développé nos propres outils logiciels pour simuler des séquences de spectroscopie. Ceux-ci ont été écrits sous Matlab 7.12 (R2011a).

Les principales fonctionnalités de ces codes sont la capacité de simuler avec un seul outil une acquisition par les séquences PRESS et CSI, et de mesurer l'influence des défauts de champ magnétique.

Les systèmes d'équations suivants ont été utilisés pour simuler en trois dimensions les données obtenues par les séquences d'impulsions PRESS et CSI :

$$\begin{aligned} S_{t,n1,n2,n3} &= \sum_{m1=1}^{M1} \sum_{m2=1}^{M2} \sum_{m3=1}^{M3} Z_{m1,m2,m3} \exp\left(-\frac{t}{T2}\right) \cdot \dots & (2.1) \\ &\dots \cdot \exp(2\pi i t (f + \Delta f_{m1,m2,m3}) + 2\pi i \delta) + \text{bruit} \\ t &= 0, \Delta t, 2\Delta t, \dots, (T - 1)\Delta t \\ \forall n1 &= 1, 2, \dots, N1 \\ \forall n2 &= 1, 2, \dots, N2 \\ \forall n3 &= 1, 2, \dots, N3 \end{aligned}$$

où :

$$Z_{m_1, m_2, m_3} = A_{m_1, m_2, m_3} R_{m_1, m_2, m_3} \quad (2.2)$$

Pour faciliter la compréhension, nous divisons les paramètres de ces simulations en trois groupes selon leur fonction. Ces groupes sont les paramètres qui définissent l'objet simulé, la séquence d'acquisition et les perturbations externes.

Pour les paramètres définissant l'objet simulé nous avons M_1 , M_2 et M_3 qui sont la taille de la matrice utilisée pour décrire l'objet dans les trois dimensions de l'espace respectivement, pour un total de M points (où $M = M_1 M_2 M_3$). Ces paramètres sont utilisés pour définir la dimension de la matrice A qui donne la concentration du pic de résonance (ou métabolite simulé) dans l'objet simulé. Les termes T_2 et f représentent respectivement le temps de relaxation et le décalage chimique du pic de résonance simulé dans l'objet. Dans ces simulations nous considérons un décalage chimique, un temps de relaxation T_2 et une phase constants dans l'objet.

Pour définir la séquence d'acquisition, nous utilisons les termes T et T_{acq} représentant le nombre de points acquis et la durée d'acquisition respectivement. La séquence CSI est décrite par N_1 , N_2 et N_3 qui sont le nombre de voxels (et aussi le nombre d'éléments de l'espace k) dans chaque dimension de l'image, et N qui est le nombre total de voxels (où $N = N_1 N_2 N_3$). Le paramètre δ est le déphasage introduit par les gradients de codage de phase, tel que :

$$\delta = \frac{(n_1 m_1 + n_2 m_2 + n_3 m_3)}{M} \quad (2.3)$$

Pour simuler une séquence PRESS, le nombre total de voxel est égal à 1 ($N = N_1 = N_2 = N_3 = 1$), et le déphase est 0 ($\delta = 0$) parce qu'il n'y a pas de gradient de codage dans cette séquence.

Dans le troisième groupe, représentant les perturbations externes, nous introduisons la fonction $\Delta f_{m_1, m_2, m_3}$ pour simuler les défauts de champ magnétique et étudier leur influence sur le signal. La matrice R définit la non uniformité de l'excitation RF dans l'échantillon.

L'augmentation du nombre de points de l'objet virtuel améliore la précision des simulations, mais augmente le temps de calcul. Pour simuler la séquence CSI il est nécessaire de garantir que $M > N$, ce qui signifie qu'il y aura au moins un point dans chaque spectre simulé voxel.

Les résultats de simulation que nous avons obtenus sont : un spectre unique pour une séquence PRESS; et une matrice des spectres codés dans l'espace k pour une séquence CSI. Ce format de données est similaire à ce qui est obtenu expérimentalement.

2.2 Le Rapport Signal sur Bruit (RSB) dans la simulation

Le RSB dépend de paramètres intrinsèques à l'échantillon, du système de bobines de réception et du champ \vec{B}_0 [60]. Les paramètres liés à l'échantillon sont principalement la température et de la géométrie (qui va permettre de déterminer le facteur de remplissage). Les paramètres concernant le système de réception sont le facteur de qualité Q, la température et le volume de la bobine utilisée pour la réception, ainsi que la réponse au bruit du préamplificateur. Finalement, pour le champ magnétique de l'appareil, \vec{B}_0 , nous savons que l'augmentation de \vec{B}_0 améliore le RSB, ce qui explique bien la tendance à l'augmentation du champ pour les nouveaux systèmes d'IRM. Il faut également considérer le problème de dérive du champ magnétique principal, qui provoque des pertes en RSB, en particulier pour les acquisitions longues. Il est à noter aussi que la plupart de ces facteurs sont interdépendants.

Vu le nombre et la diversité des facteurs qui influencent le RSB, leur détermination est loin d'être triviale. Par contre, sous certaines strictes conditions expérimentales, il est possible de mettre en évidence des relations simples entre ces termes et le RSB [4]. Une de ces relations est la proportionnalité entre le volume du VOI et la quantité des moments magnétiques qui y sont contenus, et donc en conséquence l'augmentation proportionnelle du RSB. Une autre relation importante est que l'accumulation de n signaux, induit l'augmentation du RSB d'un facteur \sqrt{n} .

Nous avons besoin d'une méthode pour déterminer le RSB utilisant uniquement le signal simulé. La première étape consiste à séparer le signal du bruit, en répétant deux fois la simulation dans les mêmes conditions mais en ajoutant des réalisations différentes d'un bruit aléatoire de moyenne nulle et d'écart type fixé. Le signal sera donc la moyenne de ces études, et le bruit sera l'écart type de la différence entre elles (à un facteur $\sqrt{2}$ près [1, 61]).

Une fois que le signal et le bruit ont été déterminés, l'étape suivante consiste à déterminer la valeur du RSB.

Dans le domaine temporel :

$$RSB = \frac{\text{moyenne}(\text{signal})}{\text{écart type}(\text{bruit})} \quad (2.4)$$

Dans l'espace fréquentiel après transformation de Fourier (fft) :

$$RSB = \frac{\text{moyenne}(fft(\text{signal}))}{\text{écart type}(fft(\text{bruit}))} \quad (2.5)$$

Dans une portion de l'espace fréquentiel :

$$RSB = \frac{\text{moyenne}(fft(\text{signal}))|_{\omega_0}^{\omega_1}}{\text{écart type}(fft(\text{bruit}))|_{\omega_0}^{\omega_1}} \quad (2.6)$$

Ces trois représentations sont équivalentes d'après le théorème de Parseval.

2.3 Sélection de la méthode de cartographie du champ magnétique

Dans la section 1.7, nous avons présenté les équations qui permettent de déterminer les défauts du champ magnétique dus à la distribution de la susceptibilité magnétique dans l'échantillon puis présenté trois méthodes permettant d'obtenir cette distribution du champ magnétique par RMN : en utilisant l'imagerie des artefacts de défauts du champ magnétique (avec la séquence TrueFISP), l'imagerie de la phase (avec la séquence FLASH) et enfin par spectroscopie (avec la séquence CSI).

Dans la suite, nous allons valider et caractériser chacune de ces méthodes en prenant comme référence commune la méthode d'imagerie de la phase.

2.3.1 Méthodes numériques et confrontation à l'expérience

La détermination des défauts de champ magnétique générés par les différences de susceptibilité magnétique entre les tissus ou matériaux présents dans l'aimant ont été réalisées sous Matlab avec un code inspiré des travaux de Salomir *et al.* [53].

Nous allons comparer la détermination numérique des défauts du champ magnétique avec la carte de champ magnétique obtenue expérimentalement. Comme nous l'avons vu dans la section 1.5, il est théoriquement possible de prévoir les défauts de champ magnétique dans un volume à partir de la fonction de susceptibilité magnétique.

Pour cette expérience nous avons utilisé comme objet-test une sphère d'un diamètre de 40 mm. Elle est en verre fin (moins d'un millimètre d'épaisseur), et remplie d'eau distillée. L'ensemble des acquisitions a été réalisé sur un spectromètre-imageur d'un champ de 4,7 T (Bruker Bio-Spin 47/40). Avant l'acquisition, des réglages d'homogénéité standards ont été réalisés en utilisant uniquement le premier ordre de correction.

L'objectif de cette expérience est double : obtenir une cartographie tridimensionnelle du champ magnétique dans le volume étudié et également tirer parti de l'image en module pour extraire la géométrie de l'objet étudié et donc délimiter les interfaces entre l'eau et l'air environnant afin de construire la carte de susceptibilité.

Avec la méthode de phase détaillée précédemment, une carte du champ magnétique a été acquise. A partir de cette image 3D, un volume virtuel a été reconstruit.

Pour faire la carte du champ magnétique deux images 3D ont été acquises avec la séquence FLASH, aux temps d'écho 5,4 et 10,0 ms (pour un τ de 4,6 ms) respectivement. Le temps de répétition est de 30 ms. La taille du volume reconstruit est $128 \times 128 \times 128$, pour un temps d'acquisition de 6 minutes et 8 secondes par image.

En utilisant le volume image obtenu par la séquence d'impulsions FLASH 3D à temps

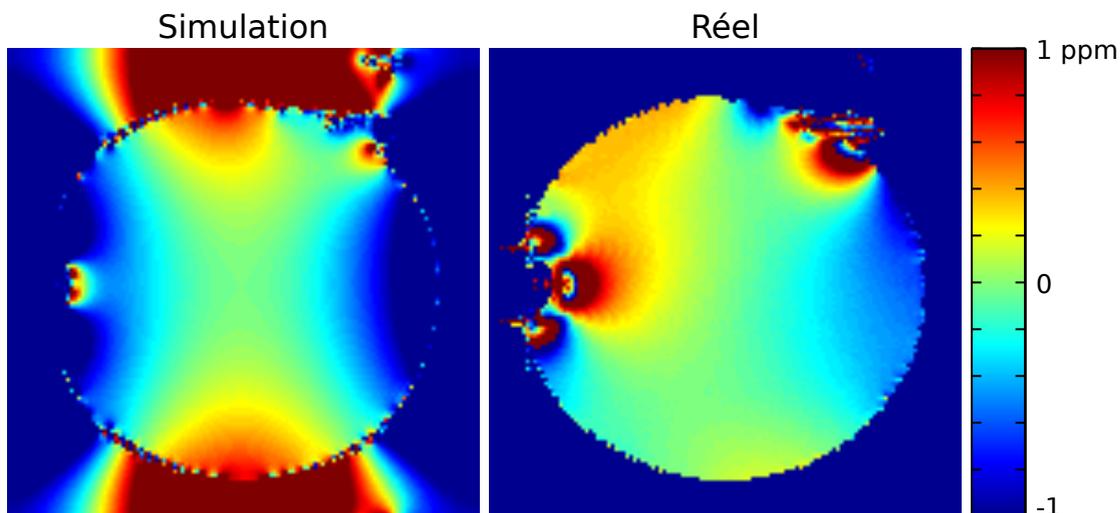


FIGURE 2.1: Résultats de la simulation et carte du champ magnétique expérimentale équivalente. Le champ magnétique principal \vec{B}_0 est orienté horizontalement dans ces images.

d'écho le plus court (le même que celui utilisé pour l'acquisition de la cartographie du champ magnétique) un volume virtuel est reconstruit. Les voxels ayant au moins 25% de la valeur maximale d'intensité dans le volume sont considérés comme de l'eau, les autres comme de l'air. Nous ignorons le verre de la sphère car il n'est pas vu par IRM, de plus il est très fin, de susceptibilité proche de celle de l'eau et donc ignoré dans la suite des calculs. Les valeurs de susceptibilités utilisées sont : $+0.36 \cdot 10^{-6}$ pour l'air et $-9.03 \cdot 10^{-6}$ pour l'eau [2].

La figure 2.1 montre la carte de champ magnétique dans l'objet-test obtenue par simulation et expérimentalement par la méthode des images de phase.

Dans l'air, l'absence de proton provoque un manque de signal qui empêche la mesure par RMN des valeurs de champ magnétique dans cette région. Pour la simulation, il est possible de quantifier toutes les valeurs de champ, dans tout le champ de vue de l'image. Les différences de susceptibilité entre les milieux (air et eau) produisent fondamentalement une variation du champ magnétique à l'interface. Les distorsions ainsi créées à l'extérieur de l'objet ne posent pas de problème pour acquérir les spectres puisqu'il n'y a pas de signal dans l'air.

Les ordres de grandeur observés dans les simulations et dans les données expérimentales sont corrects. On note une meilleure homogénéité dans le cas expérimental due à des corrections effectuées par la méthode de compensation du champ préalablement à l'acquisition. La ressemblance des cartes de champs montre effectivement que ce sont les différences de susceptibilité dans l'échantillon, qui sont la cause principale des distorsions du champ magnétique.

Ce type de détermination n'a pas été utilisé dans la suite de notre travail. D'une part, pour l'application de cette méthode, il est nécessaire d'obtenir une carte de la susceptibilité magnétique, ce qui signifie réaliser des acquisitions de données complémentaires à l'aide par exemple de méthodes décrites dans la littérature [62]. Mais le principal problème est que le défaut de champ magnétique déterminé par cette méthode (champ dû aux

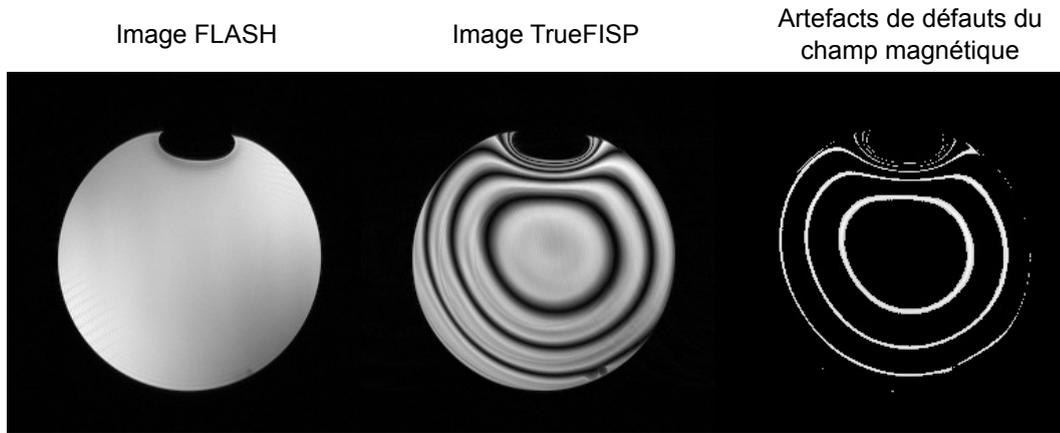


Figure 2.2: Détection des iso-contours du champ magnétique par comparaison des séquences.

différences de susceptibilité magnétique) n'est pas le seul présent, il y a également des défauts intrinsèques à \vec{B}_0 et aux champs générés par les bobines de compensation. Pour estimer le champ magnétique réel dans l'échantillon, il serait donc nécessaire de disposer de toutes ces autres cartes.

2.3.2 Artefacts de champ magnétique de la séquence TrueFISP

La seconde méthode de cartographie exploite les artefacts du champ magnétique présents dans la séquence TrueFISP. Pour évaluer cette méthode, nous avons, à nouveau, pris comme référence une carte de champ magnétique acquise à partir d'images de phase. Dans ce cas nous avons utilisée le même objet-test que dans la section précédente (une sphère d'un diamètre de 40 mm remplie d'eau distillée).

Pour construire cette carte du champ magnétique nous avons réalisé des d'acquisitions quasiment identiques : nous avons changé uniquement l'angle θ de 0 à 2π . Dans chaque image, les artefacts seront donc localisés dans des régions correspondant aux intervalles des défauts du champ magnétique connus.

La prochaine étape consiste à identifier l'artefact de champ magnétique (les voxels de l'image où il y a une perte considérable de l'intensité). Deux choix sont possibles, d'une part on peut utiliser une image similaire sans artefact de champ magnétique (telle que produite par la séquence FLASH) ou reconstruire une image de référence à partir des images TrueFISP acquises avec différents angles θ [15]. Nous avons choisi la première option justifiée principalement par la similitude entre les deux séquences. Les images TrueFISP et l'image de référence ont été normalisées avant de réaliser l'identification des artefacts.

Pour identifier les régions sombres, nous avons fait une détection d'atténuation du signal, les voxels de l'image où la perte est supérieure à 50% du signal de l'image de référence sont considérés appartenir à une courbe iso-champ. Cette méthode est illustrée à la figure 2.2.

Comme nous l'avons expliqué, les deux techniques de cartographie ont une gamme effective de mesure restreinte dans laquelle les valeurs obtenues seront correctes (la fonction reliant le signal aux valeurs de défauts n'est pas univoque car périodique). Ces périodes sont

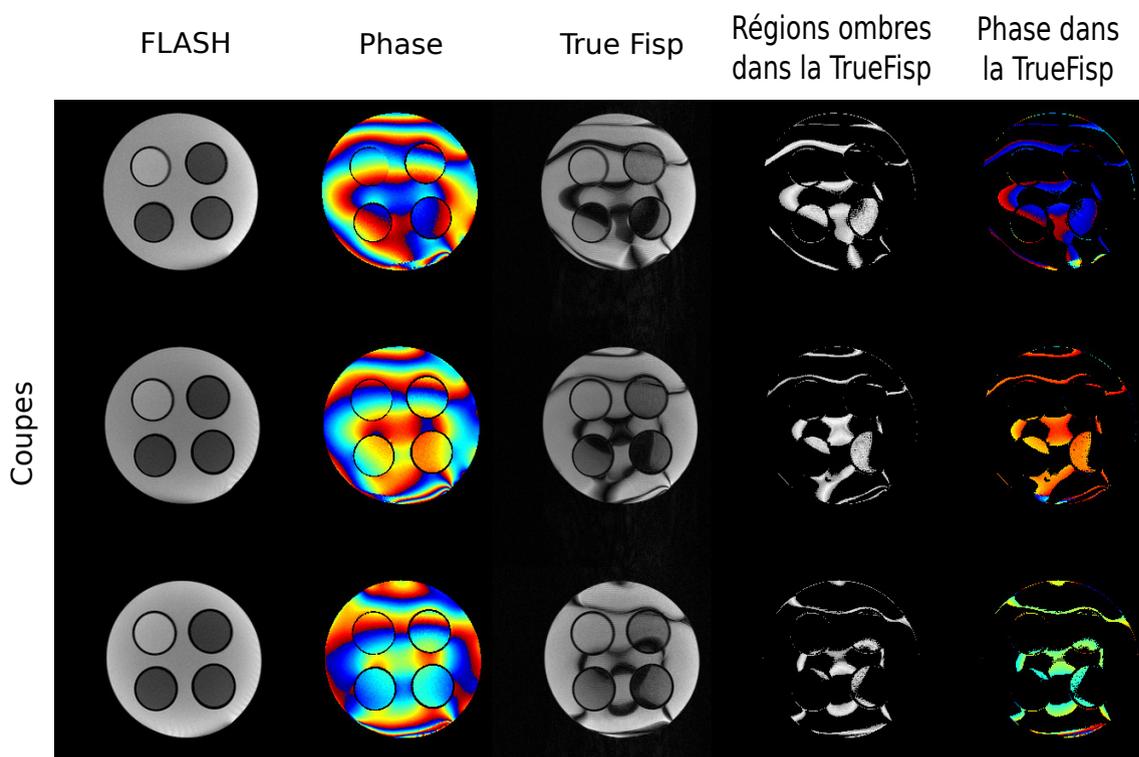


Figure 2.3: Cartographies du champ magnétique dans trois coupes successives obtenues par la méthode de la phase et par les interférences dans la séquence TrueFISP.

déterminées par les équations 1.17 et 1.18. Pour comparer ces deux séquences, on impose l'égalité des deux périodes. De cette façon on trouve le rapport suivant :

$$TE2_{FLASH} - TE1_{FLASH} = TR_{TrueFisp} \quad (2.7)$$

La figure 2.3 montre les résultats expérimentaux obtenus par les deux méthodes en prenant en compte l'égalité ci-dessus. Cette égalité produit des cartographies très similaires comme attendu (cf. colonnes 2 et 5 de la figure).

L'objectif de la méthode de mesure de champ magnétique est de maximiser l'intervalle de mesure de telle façon que la solution soit unique dans chaque point, cela signifie : diminuer la différence de temps d'écho des images FLASH, et diminuer le temps de répétition de l'image TrueFISP au détriment de la résolution fréquentielle.

Avec la réduction du temps de répétition dans la séquence TrueFISP, le nombre d'impulsions de gradients et de radiofréquence appliquées par unité de temps augmente. C'est un problème qui peut provoquer la surcharge des gradients. Dans le cas de la séquence FLASH, étant donné qu'il s'agit de deux séquences successives qui diffèrent seulement par leur temps d'écho, ce problème de surcharge n'existe pas.

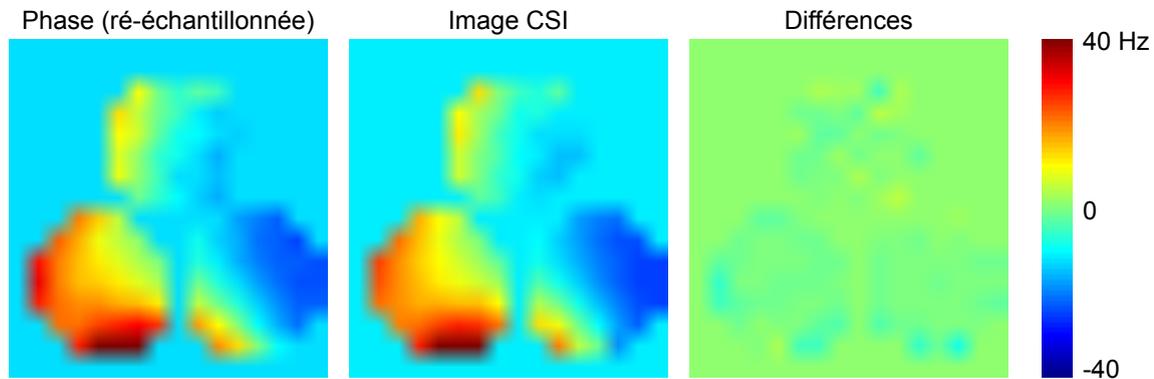


FIGURE 2.4: Comparaison entre les différentes cartes du champ magnétique. A gauche, la carte obtenue avec des images de phase, et au centre la cartographie acquise par la séquence CSI. L'image de différence entre ces deux cartes est présentée à droite.

2.3.3 Imagerie spectroscopique

Nous ne décrivons pas les détails de cette acquisition, qui seront détaillés au chapitre 3 section 4.3.1, car utilisée pour valider la méthode SCLIN. En résumé, nous avons utilisé comme objet-test un ensemble de trois tubes de gel d'agarose contenant différentes concentration de deux métabolites.

Sur cet objet, deux images ont été acquises en utilisant la séquence FLASH (à différents temps d'écho) avec une matrice 128×128 et la séquence CSI 2D avec une matrice de 16×16 , dans le même VOI. Les images FLASH ont été sous échantillonnées, pour obtenir la même résolution spatiale que l'image CSI. Dans la séquence CSI, le décalage en fréquence dans chaque voxel (qui est traduit le champ magnétique local) a été déterminé à partir de la résonance de l'eau. Aucune méthode de suppression du signal de l'eau n'a été donc utilisée pendant l'acquisition.

La figure 2.4 montre les cartes du champ magnétique obtenues par les méthodes FLASH et CSI et l'image de différence calculée à partir des deux premières. Les estimations de ces deux cartes sont similaires, la différence maximum trouvée est de 8,7 Hz par rapport à une excursion totale d'environ 80 Hz.

2.3.4 Conclusion

Nous avons vu l'intérêt limité en pratique de la détermination numérique des défauts de champ. De même, la séquence TrueFISP, bien qu'elle produise le meilleur RSB par unité de temps reste relativement difficile à exploiter en pratique. Ainsi, des quatre méthodes disponibles pour obtenir des cartes du champ magnétique nous en sélectionnons deux pour leur simplicité de mise en œuvre : la première réalisée à partir des images de phase (FLASH) qui procure une bonne résolution spatiale de la cartographie et la seconde à partir de la séquence d'imagerie spectroscopique CSI qui est échantillonnée sur la même grille spatiale que l'acquisition des métabolites et pourra donc être utilisée très simplement.

2.4 Conception d'objets test modulaires pour la spectroscopie

Les objets tests sont assez largement utilisés dans de nombreuses modalités d'imagerie médicale pour tester la qualité des images (respect de la géométrie, résolution spatiale, contraste et contraste sur bruit par exemple). En spectroscopie localisée (SRM), peu d'objets sont proposés certainement car cette modalité est en émergence, mais également parce que la réalisation de ces objets nécessite la manipulation et le dosage de produits chimiques. Malgré tout la validation des résultats fournis par un appareil d'IRM utilisé en mode spectroscopie est indispensable. En effet sur un appareil d'imagerie clinique, la sélection d'un volume est délicate, le rapport signal sur bruit est faible et enfin l'attribution automatique des pics peut être erronée et donc conduire à une mauvaise interprétation de la pathologie. Seule l'utilisation d'un objet de référence connu permet de valider ou non les spectres obtenus avec l'appareil. Les quelques objets tests cités dans la littérature sont réalisés sous forme d'un mélange de métabolites en concentration proche de celle de l'organe étudié (le cerveau en général). L'objet résultant est une sphère d'environ 0,2 m de diamètre [63]. Ce type de réalisation présente un inconvénient majeur que nous avons cherché à résoudre : une fois le mélange réalisé, il n'est plus possible de le modifier simplement (supprimer un métabolite ou en changer la concentration, rajouter un nouvel élément, ...) à moins de refaire une solution, ce qui n'est pas la portée des personnels du service d'imagerie d'un hôpital.

Pour résoudre ce problème nous avons proposé de créer un objet test modulable suivant les expériences, ne nécessitant pas de nouvelle préparation de relevant d'un laboratoire de chimie. En spectroscopie localisée, le spectre est mesuré sur un volume (VOI) cubique de grande dimension. En clinique ce VOI est de l'ordre de $20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$. Nous avons ainsi imaginé de réaliser un fantôme à partir de tubes standards de la RMN haute résolution de 5 mm de diamètre (pour limiter les artefacts de susceptibilité), chaque tube contenant uniquement un métabolite en forte concentration. Il est ainsi possible de composer un objet test contenant jusqu'à 42 tubes différents. Cet objet reconfigurable très simplement, par exemple, pour simuler le spectre de différents organes, est décrit exhaustivement dans l'annexe à cette thèse.

Chapitre 3

Méthode de correction mono-voxel

3.1 La méthode de correction mono-voxel

Prenons comme point de départ l'équation principale de la RMN, qui comme expliqué dans la section 1.1 relie la fréquence angulaire avec l'intensité du champ magnétique appliqué à l'échantillon ($\omega_0 = \gamma \cdot |\vec{B}_0|$) pour chaque noyau de l'échantillon. Ainsi, pour un champ magnétique imparfait présent dans l'échantillon (défini par la fonction $(\Delta B_0(\vec{r}))$), nous avons une répartition de la fréquence pour chaque groupe de moments magnétiques dans un volume donné (défini par la fonction $\Delta\omega_0(\vec{r})$) et liée par :

$$\Delta\omega_0(\vec{r}) = \bar{\gamma} \cdot |\Delta\vec{B}_0(\vec{r})| \quad (3.1)$$

où \vec{r} est le vecteur position.

Ces variations de la fréquence angulaire des moments magnétiques locaux impliquent un décalage en fréquence des signaux locaux obtenus après l'application d'une impulsion RF, soit :

$$fid(t, \vec{r}) = A \cdot e^{\frac{-t}{T_2}} \cdot e^{[\omega_0 + \Delta\omega_0(\vec{r})] \cdot t \cdot i} = FID(t) \cdot e^{\Delta\omega_0(\vec{r}) \cdot t \cdot i} \quad (3.2)$$

où $FID(t)$ est le signal d'induction libre généré dans le volume d'intérêt dans un champ magnétique parfaitement uniforme ($FID(t) = A \cdot e^{\frac{-t}{T_2}} \cdot e^{\omega_0 \cdot t \cdot i}$).

Pendant le processus d'acquisition, tous les signaux du VOI sont ajoutés pour obtenir le signal acquis, qui s'écrit :

$$F(t) = \int_{VOI} fid(t, \vec{r}) d\vec{r} = \frac{FID(t)}{V} \int_{VOI} e^{\Delta\omega_0(\vec{r}) \cdot t \cdot i} d\vec{r} \quad (3.3)$$

ce qui montre que la fonction acquise est la multiplication du signal local par une fonction intégrante dépendante de la variation du champ magnétique dans le VOI. La valeur V est le volume total du VOI.

3.1.1 La fonction et le coefficient de conservation du signal

Nous séparons l'équation 3.3 en deux termes. D'un côté la fonction $FID(t)$ et de l'autre la fonction intégrante que nous appellerons fonction de conservation du signal :

$$\eta(t) = \frac{1}{V} \int_{VOI} e^{\Delta\omega_0(\vec{r}) \cdot t \cdot i} d\vec{r} \quad (3.4)$$

À l'instant initial ($t = 0$) tous les spins sont en phase, et le signal est complètement conservé ($\eta(0) = 1$). Dans la séquence PRESS cet instant peut être considéré comme le départ de l'acquisition (voir la section 1.3.1). Pour $t > 0$ des incohérences de phase commencent à s'accumuler, induisant une diminution de la valeur de la fonction conservation du signal.

Ce qui montre que le signal idéal que l'on souhaite retrouver est le signal acquis divisé par la fonction de la conservation du signal, qui est liée à la distribution du champ magnétique dans le VOI.

$$FID(t) = \frac{F(t)}{\eta(t)} \quad (3.5)$$

Ainsi pour retrouver le signal d'induction libre idéal $FID(t)$, notre méthode de correction applique cette équation. Ce résultat, donné pour un signal de précession libre, peut être étendu à un signal d'écho.

Mathématiquement, pour retrouver le signal théorique sans défaut de champ magnétique, il faut donc diviser le signal acquis par la fonction de conservation du signal. Cela crée un problème supplémentaire, la présence de zéros (ou des valeurs proches à zéro) dans le dénominateur de la fonction introduit des indéterminations. Pour ces points critiques la valeur reconstruite est très élevée. D'un point de vue physique, cela correspond aux incohérences de phase élevées, qui provoquent l'annulation de signaux.

Ainsi, nous disposons d'un critère (l'absence de zéros dans la fonction de conservation du signal) qui nous indique si l'uniformité du champ magnétique est suffisante pour retrouver le signal théorique. Ce signal permettra en particulier d'estimer la valeur du temps de relaxation T_2 de l'échantillon étudié.

De plus, nous avons déterminé l'intégrale temporelle de la fonction de conservation du signal :

$$\Pi = \frac{1}{T_{acq}V} \int_{t=0}^{T_{acq}} \eta(t) dt = \frac{1}{T_{acq}V} \int_{t=0}^{T_{acq}} \int_{VOI} e^{\Delta\omega_0(\vec{r}) \cdot t \cdot i} dt \cdot d\vec{r} \quad (3.6)$$

où les limites de l'intégrale temporelle sont fixées pour couvrir la fenêtre d'acquisition de la séquence PRESS ou CSI. Ici les valeurs V et T_{acq} ont été ajoutées pour normaliser Π .

Le terme Π est le coefficient de conservation du signal, exprimant directement la quantité

de signal conservée en présence d'incohérences de phase du signal. Pour un bruit donné, ce coefficient représente la dégradation du RSB par rapport au système idéal (qui ne présente pas de défaut de champ magnétique).

En effet, la valeur absolue du coefficient Π est égale à 1 quand le champ magnétique est parfaitement homogène, dans ce cas $F(t) = FID(t)$. La présence de défauts de champ magnétique entraîne la diminution du coefficient Π .

L'idée proposée dans ce travail est d'utiliser les cartes de champ magnétique expérimentales pour déterminer la fonction de conservation du signal $\eta(t)$ dans le VOI et également estimer les pertes en signal grâce au coefficient Π . Il est ainsi possible de corriger le signal acquis et d'améliorer l'estimation du T_2 .

3.1.2 Approches classiques

Dans la littérature [43, pag. 21] la relation suivante est largement acceptée et utilisée :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (3.7)$$

où T_2' est un paramètre lié aux défauts locaux du champ magnétique.

Pour faire une analogie avec notre présentation, deux considérations sont nécessaires. Premièrement, la fonction de conservation du signal est approximée par :

$$\eta(t) \approx e^{\frac{-t}{T_2}} \quad (3.8)$$

où cette fonction est considérée comme une fonction mono-exponentielle, alors que dans la réalité il s'agit d'une somme de multiples exponentielles (voir l'équation 3.4). Autrement dit, il y aura autant de groupes exponentiels que de moments magnétiques dans le VOI de l'échantillon.

Deuxièmement, il est souvent supposé que le signal acquis est :

$$F(t) \approx e^{\frac{-t}{T_2^*}} \quad (3.9)$$

où encore une fois il y a une simplification à une seule fonction mono-exponentielle alors que dans la réalité il y en a généralement plusieurs.

L'approximation du signal acquis et de la fonction de conservation du signal par des fonctions mono-exponentielles conduit à des erreurs de quantification. Il s'agit d'un phénomène connu [43, pag. 21] et des erreurs sont commises dans les estimations. Dans ce travail, nous avons réalisé une simulation pour estimer ces erreurs de quantification.

3.2 Solution pour un gradient linéaire du champ magnétique

Pour déterminer la perte de signal en présence des défauts du champ magnétique et par simplicité, nous avons choisi le défaut de champ le plus simple possible (sans perdre de généralité car nous serons capables d'extrapoler à d'autres formes plus complexes de champ). Il s'agit d'un gradient linéaire que nous avons orienté dans la direction d'axe \vec{x} . L'équation des défauts du champ magnétique, exprimée en Hz, est de la forme :

$$\Delta f_0(x, y, z) = g_1 \cdot x + g_0 \quad (3.10)$$

Ici le paramètre g_1 est le gradient (ou le niveau des inhomogénéités) du champ magnétique exprimé en Hz/m (ou en Hz/voxel après la normalisation par rapport au VOI), et le paramètre g_0 est la valeur du champ magnétique à l'origine (0,0,0) exprimé en Hz.

Le VOI choisi est un voxel de dimensions unitaires placé à l'origine des coordonnées. La symétrie de la fonction $\Delta f_0(x, y, z)$ permet de réduire le problème à une seule dimension. Donc, la fonction de conservation du signal due aux défauts de champ magnétique est :

$$\eta(t, g_0, g_1) = \int_{-\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}} \exp(2\pi i (g_1 x + g_0) t) dx = \frac{\sin(g_1 \pi t) \cdot \exp(2\pi i g_0 t)}{T_{acq} g_1 \pi t} \quad (3.11)$$

Prenant en considération le fait que $|\exp(2\pi i g_0 t)| = 1$, le coefficient de la conservation du signal est :

$$\Pi(g_1) = \int_0^{T_{acq}} \frac{\sin(g_1 \pi t)}{g_1 \pi t} dt = \frac{1}{g_1 \pi} Si(g_1 \pi T_{acq}) \quad (3.12)$$

où $Si(x)$ est la fonction intégrale du sinus cardinal, et le paramètre T_{acq} est la durée d'acquisition du signal. La figure 3.1 montre la représentation graphique de ces équations.

La fonction de conservation du signal η est composée de trois termes. Le premier terme $\sin(g\pi t)$ est une fonction périodique. Il introduit des fluctuations et des zéros périodiques dans le signal. Pour les temps où le signal est nul, la phase des spins est complètement distribuée sur 2π (pour chaque moment magnétique, il en existe un autre déphasé à 180°). Dans ce terme le nombre de zéros est $g_1 T_{acq}$, donc plus les défauts de champ magnétique augmentent et plus il y a de points critiques dans la fonction, et moins il y a de signal utile.

Le deuxième terme $\exp(2\pi i g_0 t)$ est équivalent à un décalage en fréquence g_0 . Puisque sa valeur absolue est 1, il n'introduit pas de perte de signal.

Le troisième et dernier terme $1/(T_{acq} g_1 \pi t)$ est une fonction du temps monotone décroissante. C'est le terme qui prédomine pour les temps longs. Ce terme n'introduit pas non plus de zéro dans la fonction de conservation du signal, mais lorsque les temps deviennent plus longs, sa valeur tend vers zéro, donc ce terme devient prépondérant dans l'amplitude de la fonction de conservation du signal. De plus, lorsque les défauts du champ magnétique g_1 ou la durée de l'acquisition T_{acq} augmentent, l'influence de ce terme

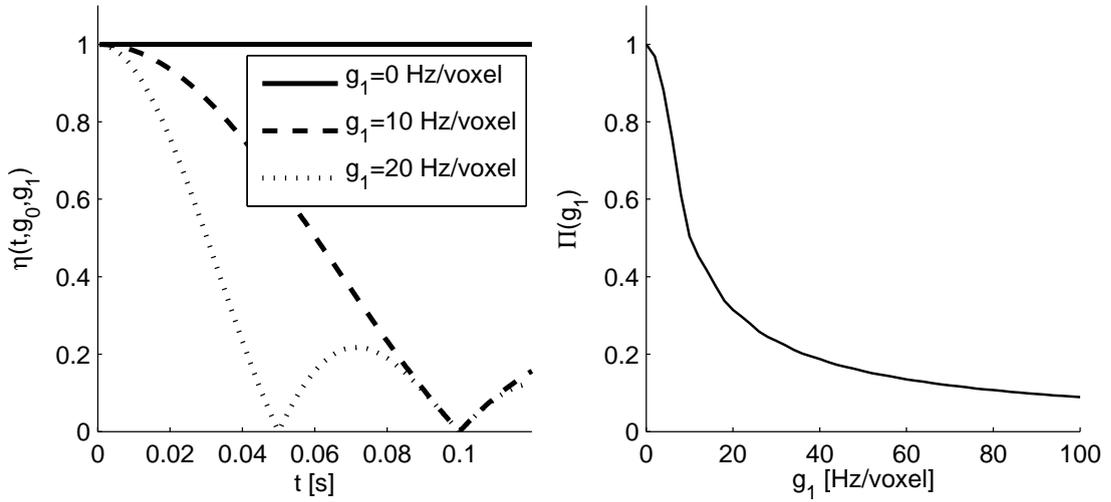


FIGURE 3.1: Fonction et coefficient de la conservation du signal. À gauche sont représentées les évolutions en fonction du temps de la fonction de conservation du signal $\eta(t, g_0, g_1)$ pour $g_0=0$ et trois niveaux de gradient g_1 (y compris le cas homogène $g_1=0$ Hz). À droite on observe la variation du coefficient de conservation du signal $\Pi(g_1)$ en fonction du niveau de gradient appliqué pour $T_{acq}=120$ ms.

augmente encore, ce qui correspond à une plus forte diminution de la fonction de correction du signal.

Ainsi, deux de ces trois termes introduisent des réductions dans le RSB quand le niveau des défauts augmente (exprimé par le paramètre g_1). Il s'agit d'un phénomène attendu, qui confirme cette représentation mathématique.

Pour le cas où le champ magnétique est homogène ($g_1=0$ Hz/voxel) il n'y a pas de perte du signal. Ici $\eta(t)$ est égal 1 à tout moment, et Π est aussi égale 1. C'est le cas idéal impossible à reproduire dans des conditions expérimentales réelles.

Lorsque l'intensité des défauts de champ magnétique augmente ($g_1 > 0$ Hz/voxel), la fonction de conservation du signal est inférieure à 1 pour les instants $t > 0$, sans être strictement décroissante au fil du temps (voir la figure 3.1, courbe $\eta(t, g_0, g_1)$ pour $g_1=20$ Hz/voxel). De son côté, l'augmentation des défauts du champ magnétique provoque la diminution du coefficient de conservation du signal, ce qui signifie des pertes plus élevées de RSB.

Nous avons déterminé la valeur de gradient de champ magnétique g_1 nécessaire qui correspond à la qualité du champ magnétique suffisante pour éviter l'apparition de zéros dans la fonction de conservation. Nous avons pris en compte le terme $\sin(g_1 \pi t)$ de l'équation théorique 3.11, qui est la cause principale de la présence de zéros dans la fonction de conservation du signal. Le premier zéro apparaît dans le signal quand :

$$g_{1c} = \frac{1}{T_{acq}} \quad (3.13)$$

Le terme g_{1c} représente le défaut de champ maximum acceptable. Quand $g_1 < g_{1c}$, il

n'y a pas de zéro dans la fonction de conservation du signal, car le premier zéro se situe après l'achèvement de l'acquisition. Par contre, pour des valeurs de gradients égales ou supérieures, la fonction de conservation présente au moins un point critique.

3.3 Simulations

Après avoir fait ce développement théorique, nous avons fait des simulations afin de déterminer la précision de l'estimation du temps de relaxation T_2 en présence de défauts du champ magnétique. Pour cela, nous avons fait varier l'intensité du gradient de champ magnétique externe, tandis que les autres paramètres restaient constants.

3.3.1 Matériel et méthodes

La fonction des défauts de champ magnétique utilisée dans la simulation est un gradient linéaire selon l'équation 3.10. Le coefficient g_0 a été fixe à 0 Hz, puisqu'il n'affecte pas la fonction de conservation du signal. Nous avons tout d'abord déterminé la valeur du gradient de défauts de champ magnétique maximum acceptable pour cette fonction de perturbation externe. En utilisant l'équation 3.13, nous avons déterminé que $g_{1c}=1,87$ Hz/voxel. Dans la simulation le niveau d'homogénéité g_1 a donc été varié de 0 à 4 Hz/voxel pour traiter les deux cas de figures envisageables.

Les autres paramètres de cette simulation sont :

Séquence :	
Type	PRESS
Temps d'écho (TE)	20 ms
Acquisition du signal :	
Bruit	2 %
Durée de la fenêtre d'acquisition (T_{acq})	512 ms
Nombre de points du signal d'acquisition (T)	256
Objet simulé :	
Taille ($M_1 \times M_2 \times M_3$)	$16 \times 16 \times 16$
Fonction de défauts champ magnétique (Δf)	gradient linéaire
Fonction d'excitation effective RF (R)	non inclus
Résonances :	
Nombre de résonances	1
Fréquences (f)	0 ppm
Amplitude (A)	1
Temps de relaxation (T_2)	166 ms
Phase	0°

La fonction de conservation du signal est déterminée à partir de l'équation 3.11 et de la valeur de gradient donnée dans la simulation. Cette fonction a été utilisée pour compenser la perte du signal due aux défauts champ magnétique, et en conséquence obtenir un signal corrigé équivalent à un système dénué de défaut de champ magnétique.

La quantification des temps de relaxation et des autres paramètres des pics de résonance a été effectuée avec la méthode HLSVD [37]. Pour appliquer cette méthode nous avons utilisé une seule composante spectrale. La quantification du temps de relaxation transversale a été faite comme suit. Le T_2^* est obtenu à partir du spectre résultant de la simulation. Le T_2' est obtenu à partir de la fonction de conservation du signal. Finalement le T_2 est obtenu à partir du signal corrigé pour valider la méthode de correction mono-voxel, ou en appliquant l'équation 3.7 pour valider l'approche classique.

La simulation a été répétée 8 fois avec des réalisations différentes d'un bruit aléatoire de moyenne nulle et d'écart type fixé pour estimer l'erreur de la mesure. Avec cette procédure, la valeur moyenne et la dispersion des paramètres T_2 et T_2^* ont été calculés avec la méthode classique puis avec la méthode proposée.

3.3.2 Résultats

En utilisant les mêmes données de simulation nous avons estimé le temps relaxation T_2 compte tenu des fonctions de conservation du signal et du signal acquis considéré comme une fonction mono-exponentielle. Les résultats sont présentés dans la figure 3.2. La courbe T_2^* se comporte comme prévu ; en diminuant au fur et à mesure que les défauts de champ magnétique deviennent plus intenses. Son comportement est indifférent au niveau g_{1c} . Comme attendu, la courbe représentant le temps de relaxation T_2 extraite à partir de l'équation 3.7 fournit des valeurs erronées de ce paramètre.

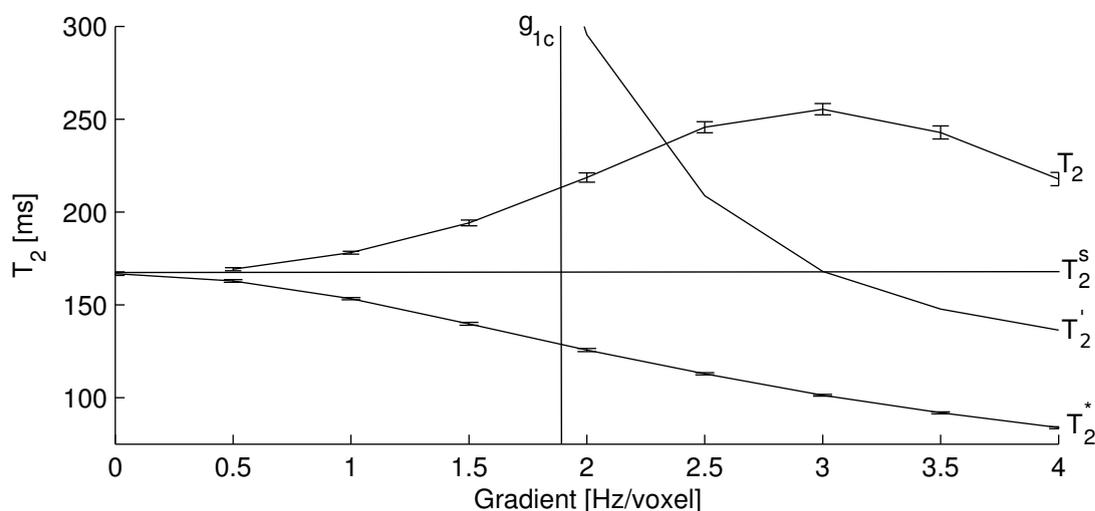


Figure 3.2: Résultat de l'estimation du temps de relaxation T_2 compte tenu du signal simulé et de la fonction de conservation de signal des fonctions mono-exponentielles. Le paramètre T_2^s est la valeur correcte attendue. Le paramètre g_{1c} représente le défaut du champ magnétique critique. Les courbes T_2^* et T_2' sont obtenues en ajustant le spectre simulé et la fonction de conservation du signal à une fonction mono-exponentielle respectivement. Avec ces deux valeurs, la courbe T_2 a été déterminée en appliquant la relation $1/T_2 = 1/T_2^* - 1/T_2'$.

Dans une deuxième étape, nous avons appliqué la méthode de correction mono-voxel. Nous avons donc corrigé le signal acquis avec la fonction de correction du signal obtenue à partir de la distribution du champ magnétique.

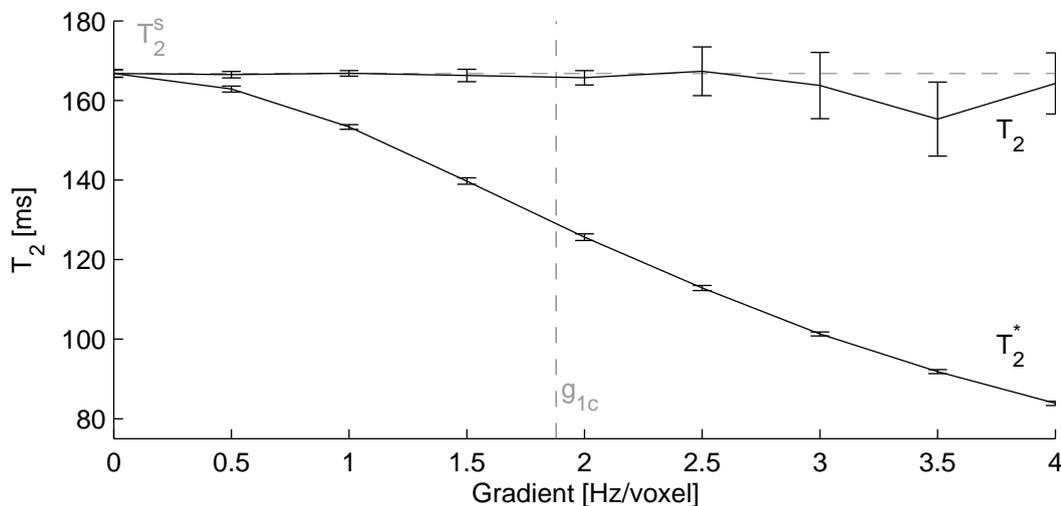


FIGURE 3.3: Estimation du T_2 en utilisant la méthode proposée. Les paramètres T_2^S , g_{1c} et la courbe T_2' sont les mêmes que dans la figure 3.2.

La figure 3.3 présente les valeurs des temps de relaxation estimées en fonction de la valeur du défaut de champ magnétique. Dans cette figure nous avons constaté que le comportement de l'estimation du temps de relaxation T_2^* ne dépend pas de la valeur du champ magnétique critique. Par contre l'estimation du même temps de relaxation T_2 , mais par la méthode proposée (courbe T_2 dans la figure 3.3) a un comportement différent en fonction de cette valeur critique. Ainsi pour le cas où $g_1 < g_{1c}$ la méthode retrouve la valeur correcte du T_2 . Mais dans le cas contraire $g_1 > g_{1c}$, l'incertitude sur l'estimation de T_2 augmente significativement et progressivement la courbe va tendre vers la courbe T_2^* .

3.3.3 Discussion

Dans la méthode proposée, nous avons noté des différences dans le comportement de l'estimation du temps de relaxation T_2 en fonction de la valeur de gradient critique. Ce comportement valide le critère d'estimation de défauts du champ magnétique que nous avons proposé.

Malheureusement, l'équation proposée pour déterminer la qualité nécessaire du champ magnétique (équation 3.13) est seulement valable pour des défauts du premier ordre. Dans les conditions expérimentales les défauts du champ magnétique sont généralement d'ordres supérieurs, malgré tout, hormis pour la présence de zéros, les allures des courbes η et Π restent similaires à celles calculées pour le défaut du premier ordre.

3.4 Validation expérimentale

Après avoir simulé la fonction et le coefficient de conservation du signal, nous les avons déterminés expérimentalement, pour corriger les signaux acquis et aussi valider notre méthode.

3.4.1 Matériel et méthodes

Le fantôme utilisé est une solution aqueuse de glycine à 50 mM. Ce métabolite a été choisi parce qu'il présente un singulet à 3,55 ppm, lequel a été l'objectif de notre quantification.

Deux expériences indépendantes ont été réalisées sur le même objet test, et dans un intervalle de temps court. La première expérience a été réalisée pour déterminer le T_2 de la résonance d'intérêt. La deuxième expérience a été réalisée pour valider la méthode développée dans ce chapitre, et mesurer les conséquences de l'approximation du signal acquis et de la fonction de correction du signal à des fonctions mono-exponentielles.

Avant de commencer les acquisitions des spectres, la méthode de compensation FastMap [3] a été calibrée. Cette calibration est nécessaire pour améliorer l'efficacité de la méthode dans un volume déterminé, de taille $4 \times 4 \times 4$ et $8 \times 8 \times 8$ mm³.

Cinq spectres ont été acquis avec la séquence PRESS, à des temps d'écho de 50, 100, 150, 200 et 250 ms ($TE_1 = TE_2$), un temps de répétition de 3000 ms, et 64 accumulations, ce que donne un temps d'acquisition de 3 minutes et 24 secondes pour chaque spectre. La taille du voxel PRESS est de $8 \times 8 \times 8$ mm³. La méthode AMARES a été utilisée pour identifier et quantifier la résonance d'intérêt.

Grâce à l'utilisation des bobinages de compensation installés dans notre système, cinq fonctions de défaut du champ magnétique ont été testées au total. Dans un premier scénario nous avons utilisé la méthode FastMap pour obtenir la meilleure homogénéité possible. Les scénarios suivants ont été obtenus en modifiant de manière arbitraire les courants circulants dans les bobinages de compensation, en partant toujours de la configuration optimale (obtenue par la méthode FastMap). Dans le dernier scénario nous avons fixé tous les courants des bobinages de compensation à zéro, et c'est donc le pire scénario validé. A chaque fois, après la modification de la fonction du champ magnétique, le même protocole d'acquisition des données a été appliqué.

Nous avons utilisé deux images de phase pour calculer la carte du champ magnétique dans l'échantillon pour les différents scénari validés. Les paramètres utilisés sont :

Cartographie :

Méthode	Images de phase
Type	FLASH 2D
Temps d'écho (TE_1 et TE_2)	3,2 et 8,2 ms
Temps de répétitions (TR)	350 ms
Nombre d'accumulations	4
FOV 2D	16×16 mm ²
Résolution de l'image reconstruite	128×128
Nombre de coupes	9
Séparation et épaisseur de coupes	1 mm
Durée d'acquisition par image	3 minutes

Les spectres ont été acquis avec la séquence PRESS, à un temps d'écho de 20 ms ($TE_1 = TE_2 = 10$ ms), un temps de répétition de 2500 ms, et 256 accumulations ont été utilisées, ce que donne un temps d'acquisition de 11 minutes. La taille du voxel PRESS

est $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$, qui est une des tailles que nous avons déjà calibrée pour la méthode FastMap. La technique de suppression d'eau VAPOR a été utilisée.

Les paramètres géométriques des séquences FLASH et PRESS ont été choisis pour optimiser la correspondance (la superposition spatiale) entre le voxel PRESS et les cartes de champ magnétique. En effet, le voxel PRESS a été centré et totalement inclus dans les images FLASH. Les paramètres pris en compte pour obtenir cette correspondance sont : la position et la taille du voxel dans la séquence PRESS; et la position, le nombre, la taille et la séparation des coupes dans la séquence FLASH.

3.4.2 Résultats

Dans la première acquisition à temps d'échos variables, nous avons calculé le T_2 de la résonance de glycine à 3,55 ppm qui est de : $1,77 \pm 0,07$ secondes. Dans une seconde étape, nous avons réalisé les cartographies de champ qui sont présentées à la figure 3.4 pour les 5 scénari.

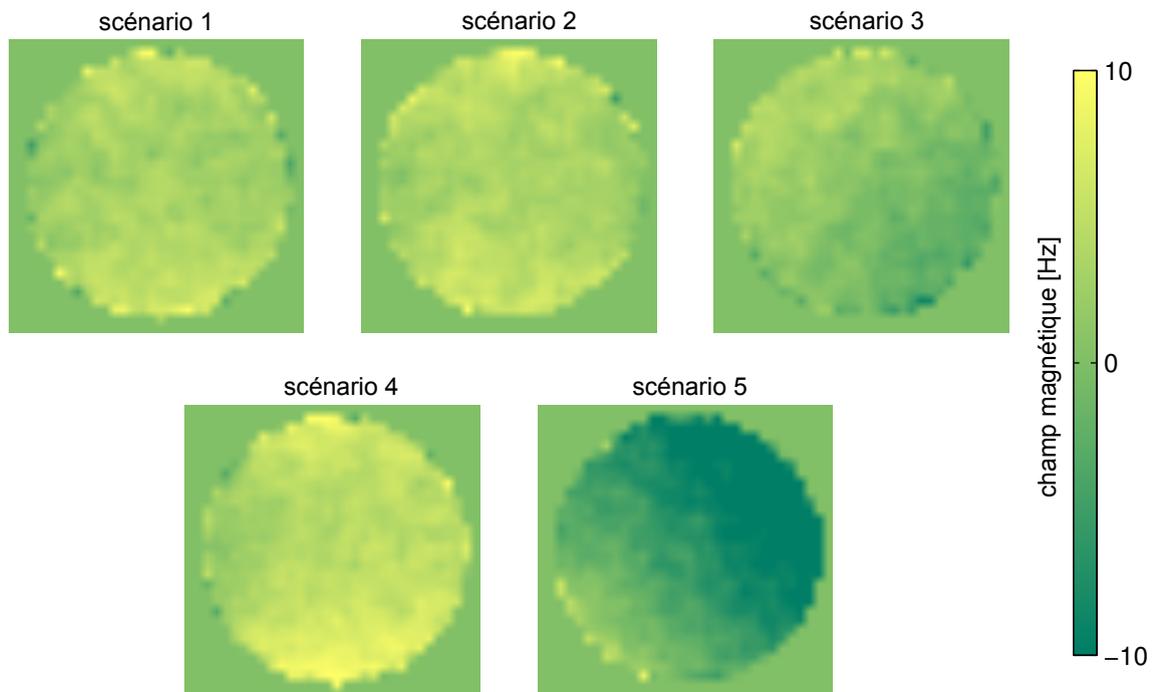


FIGURE 3.4: Cartographies du champ magnétique obtenues pour les cinq scénari.

En utilisant ces cartographies du champ magnétique, un volume 3D a été reconstruit, de taille $8 \times 8 \times 8$ voxels, placé dans la position du voxel PRESS, chaque élément ayant un volume de 1 mm^3 . Avec ce volume et l'équation 3.11 nous avons déterminé les fonctions de conservation du signal pour les différents scénari (voir la figure 3.5).

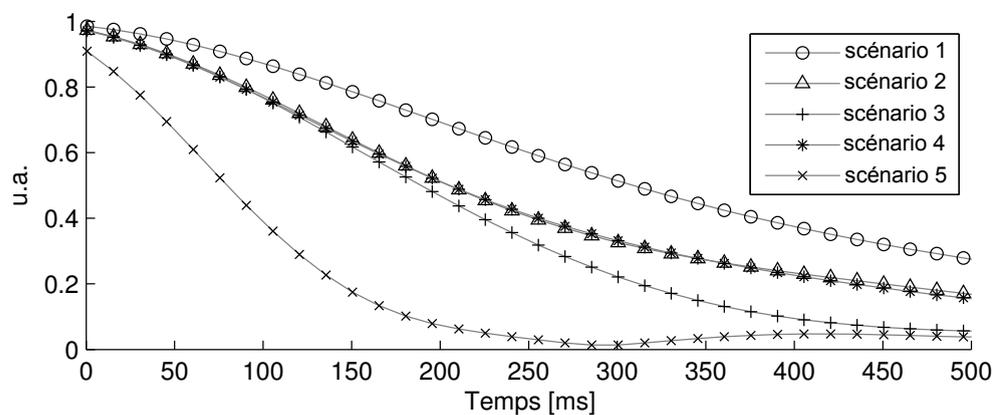


FIGURE 3.5: Fonctions de conservation du signal pour les cinq scénari.

Les valeurs des coefficients de conservation du signal pour chacun de ces scénari sont présentés dans le tableau 3.2. Après l'application de la méthode de correction de champ magnétique FastMap (scénario 1), la valeur du coefficient de conservation du signal est de 0,6, ce qui correspond à une perte de 40% du RSB dans le meilleur scénario possible. Dans le cas où les bobines ne sont pas utilisées (scénario 5) les pertes du signal s'élèvent à 80%. Ce résultat montre bien la nécessité d'utiliser les bobines de compensation du champ magnétique.

Tableau 3.2: Valeurs du coefficient de conservation du signal pour les cinq scénari.

scénario	1	2	3	4	5
II	0,608	0,478	0,403	0,471	0,190

Les spectres originaux et corrigés sont présentés à la figure 3.6. Les deux conséquences attendues sont visibles sur ces spectres : la largeur de la résonance est bien inférieure pour les spectres corrigés, mais le RSB correspondant est réduit.

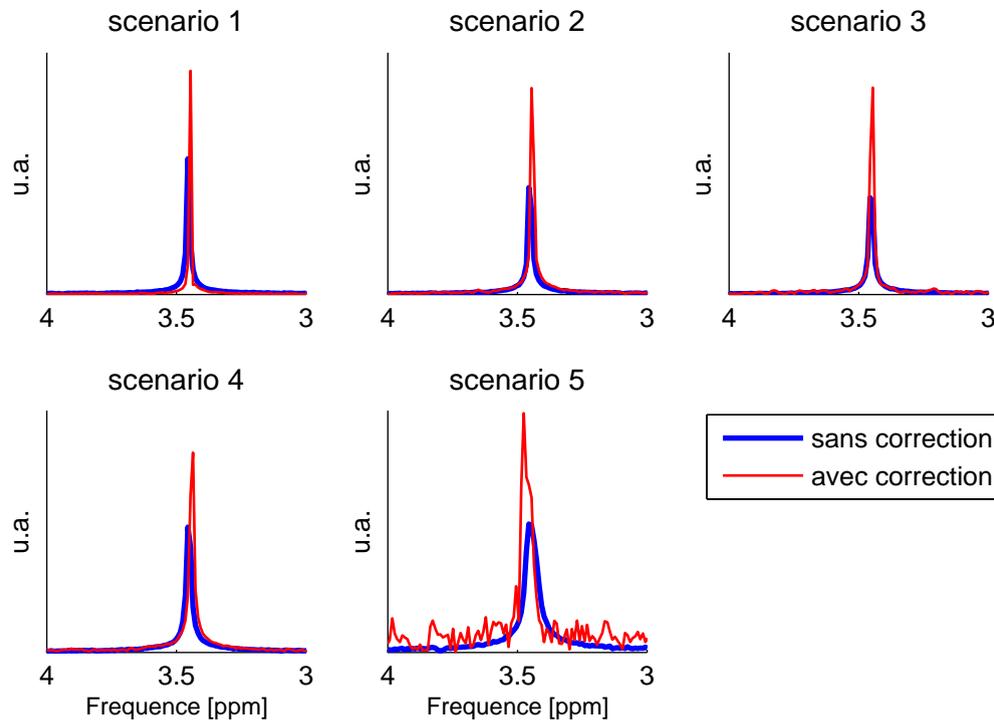


Figure 3.6: Résultats expérimentaux, la courbe bleue correspond au signal acquis, la courbe rouge correspond au spectre corrigé par la méthode proposée.

Le comportement de la courbe T_2 est identique à ce que nous avons obtenu dans la simulation quand les défauts du champ magnétique sont supérieurs au niveau critique. Si on fait une analogie avec la figure 3.3, et une extrapolation des résultats expérimentaux, nous trouvons que le niveau critique d'homogénéité du champ magnétique est d'environ 3,5 Hz de la largeur à mi-hauteur pour cette acquisition. On remarque que l'équation 3.13, n'est pas applicable car ce n'est pas un défaut de champ linéaire.

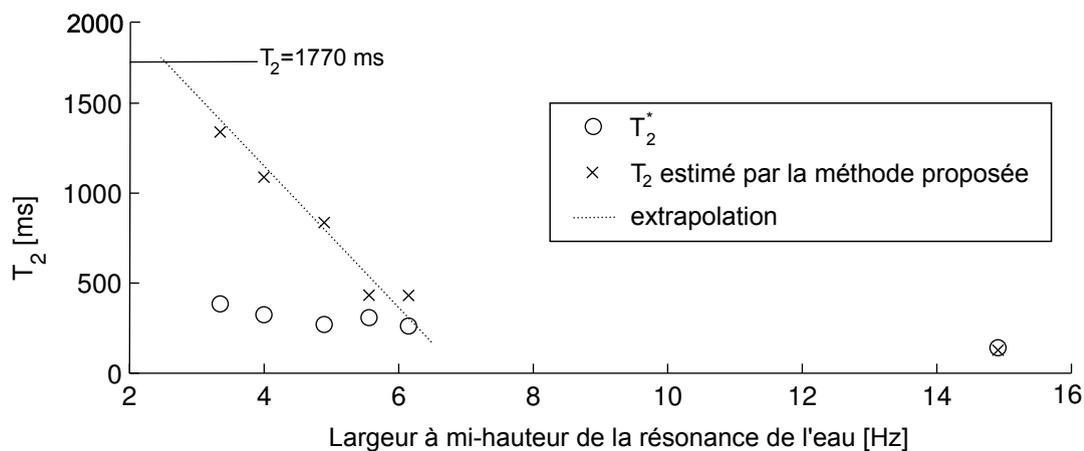


Figure 3.7: Estimation du temps de relaxation T_2 par la méthode de correction proposée et par la méthode classique. Le T_2 mesuré par la méthode multi échos est de 1770 ms.

3.4.3 Discussion

Parmi les deux méthodes retenues au chapitre 2 pour mesurer les défauts de champ magnétique dans l'échantillon, nous avons choisi d'utiliser les cartographies obtenues à partir des images de phase acquises avec la séquence FLASH. Nous préférons cette méthode à la méthode utilisant la séquence TrueFISP car elle est plus rapide et simple à mettre en œuvre. Nous rejetons aussi la méthode de cartographie par la séquence CSI, car sa résolution spatiale est insuffisante. De plus, si nous avions utilisé la cartographie du champ magnétique par la méthode CSI à la place des images de phase, nous aurions considérablement augmenté le temps d'expérimentation. Pour avoir le même volume de départ (de $8 \times 8 \times 8$ voxels) qui est indispensable pour déterminer la fonction de la conservation du signal, une séquence CSI de cette taille est nécessaire. Pour une acquisition complète de l'espace k , on acquiert 512 signaux, et pour un temps de répétition de 2500 ms, cela correspond à plus de 21 minutes. Si le RSB le permet, il est possible d'envisager une acquisition incomplète de l'espace k , ou de réduire le temps de répétition, et donc réduire ce temps total.

3.5 L'extrapolation à d'autres formes du défaut de champ magnétique

Nous avons utilisé un gradient linéaire pour déterminer l'influence des défauts du champ magnétique sur le RSB. Cette approche peut sembler élémentaire si l'on considère la diversité des formes du champ magnétique observées dans les simulations à partir de la susceptibilité magnétique et également dans nos expériences. Mais quelle que soit la forme du champ magnétique, nous obtenons des résultats similaires (au second et troisième ordre). Par ailleurs nous pouvons décomposer l'espace en petits volumes élémentaires, que nous pouvons ajuster avec l'équation 3.10. Pour chaque élément de cette décomposition les effets décrits ci-dessus sur les pertes du signal à cause des défauts sont présents.

Chapitre 4

Méthode SCLIN

Dans ce chapitre nous proposons une méthode de reconstruction pour l'imagerie spectroscopique (CSI). Cette méthode, nommée SCLIN, acronyme de "Spatially Constrained and LINear", résout un système d'équations linéaires au lieu d'effectuer la transformation inverse de Fourier utilisée habituellement. Cette modification permet à notre méthode de prendre en compte les défauts du champ magnétique local, le décalage d'un demi-voxel (décalage spatial dû aux discrétisations de l'espace) ainsi que les contraintes spatiales (la localisation) du signal.

4.1 La méthode SCLIN

L'idée d'utiliser l'information *a priori* sur la localisation du signal pour améliorer la reconstruction des images a été proposée par Liang [64]. Cette méthode a été initialement proposée pour des séquences d'imagerie, et Wear [65] l'a appliquée à la spectroscopie localisée, spécifiquement à la séquence CSI.

Classiquement pour faire la reconstruction des données acquises par la séquence CSI, il suffit d'appliquer une transformation inverse de Fourier suivant les directions spatiales pour chaque point du signal temporel [21]. L'équation de cette transformation est :

$$x_k = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} X_n \exp\left(2\pi i \frac{kn}{N}\right) \quad (4.1)$$

où X_n et x_k sont les fonctions dans l'espace spatial et fréquentiel respectivement, et N est le nombre de points décrivant ces fonctions.

Cette équation est résolue communément en utilisant la méthode de transformation rapide de Fourier. Mais cette relation entre les mesures effectuées dans le domaine temporel et leur représentation spatiale peut s'écrire sous la forme d'un système d'équations linéaires,

qui peut être représenté sous forme matricielle selon :

$$\mathbf{x} = \mathbf{B}\mathbf{X} \quad (4.2)$$

où les fonctions x_k et X_n deviennent les vecteurs \mathbf{x} et \mathbf{X} (de taille $N \times 1$) respectivement, et la matrice \mathbf{B} (de taille $N \times N$) est :

$$B_{k,n} = \frac{1}{N} \exp\left(2\pi i \frac{kn}{N}\right) \quad (4.3)$$

Ces deux représentations sont mathématiquement similaires et leur résolution permet de déterminer le vecteur \mathbf{X} . Mais, grâce à la représentation matricielle, on peut reconstruire l'image CSI en appliquant des méthodes spécifiques à la résolution des système d'équations linéaires.

Puisqu'il s'agit d'une méthode de reconstruction de données, pour l'appliquer il n'est pas nécessaire de modifier le protocole expérimental. Dans ces conditions le temps d'expérimentation reste donc invariant. Par contre, pour améliorer *a posteriori* l'identification et la quantification des résonances du spectre, il est possible d'ajouter au protocole d'acquisition une mesure du champ magnétique. Dans ces conditions le temps nécessaire pour faire cette magnéto-métrie doit être ajouté au temps d'expérimentation total. Dans tous les cas, cette méthode s'applique aux données acquises, une fois l'expérience achevée.

En revanche, la modification du problème mathématique augmente le temps du traitement du signal. Les méthodes de résolution des systèmes d'équations linéaires prennent en effet beaucoup plus de temps que la méthode de transformation rapide de Fourier.

Nous avons réalisé la reconstruction en utilisant la forme matricielle et la résolution du système d'équations linéaires. Ceci a permis d'introduire des corrections complémentaires, qui correspondent à des restrictions du signal utilisant les connaissances *a priori*, à des corrections de défauts de champ magnétique et à des corrections de décalage d'un demi-voxel.

4.1.1 Considération sur la localisation du signal

Le principal avantage de cette représentation est la possibilité d'introduire des conditions sur les solutions, comme :

$$X_j = 0$$

Cela signifie que dans le voxel j il n'y a pas de signal. Il est possible d'identifier ces voxels à l'aide d'une image de référence. L'application de cette correction réduit le nombre d'équations du système. Des trois corrections supplémentaires introduites dans la méthode SCLIN, c'est la seule qui ne peut être appliquée dans la méthode classique. En effet,

postérieurement à la reconstruction par transformation inverse de Fourier, la connaissance *a priori* peut être utilisée pour exclure les voxels vides de la quantification, mais ceci reste sans conséquence sur la quantification des voxels contenant un signal utile, à la différence de la méthode SCLIN où il y a une redistribution des signaux.

4.1.2 Correction des défaut du champ magnétique

Cette correction permet de prendre en compte les défauts de champ magnétique. La correction des défauts de champ magnétique dans la séquence CSI a déjà été présentée dans la littérature sans [66] ou avec [56] prise en compte d'une contrainte spatiale.

À la différence de la correction sur la localisation du signal, cette correction peut être appliquée avec la transformation inverse de Fourier. Il s'agit de faire la correction de fréquence dans chacun des voxels CSI après la reconstruction. Les décalages en fréquence nécessaires pour appliquer les corrections dans chaque voxel sont fournies par une carte du champ magnétique.

4.1.3 Correction 1/2 voxel

La correction d'un demi-voxel doit être réalisée sur la séquence CSI pour faire correspondre la grille avec celle d'une image classique (obtenue par une séquence d'impulsions FLASH ou TrueFISP dans le même VOI). Cette correction, comme la correction du champ magnétique, ne modifie pas la transformation inverse du Fourier, et peut être appliquée *a posteriori*. Ce phénomène a été détaillé dans la section 1.3.2.1. Cette correction est aussi applicable avec la transformation inverse de Fourier.

4.2 Simulations

Cette méthode de reconstruction d'images CSI a tout d'abord été validée par des simulations en utilisant la méthode présentée dans la section 2.1. Nous avons construit un objet virtuel contenant deux métabolites. L'objet d'étude se trouve en présence d'un champ magnétique non homogène pour valider l'influence des corrections de fréquence. Dans le même temps, des voxels vides ont été introduits dans les modèles pour vérifier l'avantage d'introduire des restrictions spatiales du signal.

4.2.1 Matériel et méthodes

La perturbation externe utilisée est un gradient de champ magnétique linéaire d'amplitude 100 Hz/voxel (ce voxel est le VOI), orienté dans la direction \vec{x} . À titre indicatif, la valeur du gradient critique dans cette simulation est $g_{1c}=1,91$ Hz/voxel, qui a été déterminée par l'équation 3.13 (où $T_{acq}=512$ ms). En conséquence, le niveau du gradient de défaut du champ magnétique choisi est suffisant pour que les pertes du signal soient visibles.

Les autres paramètres de cette simulation sont :

Séquence :	
Type	CSI 2D
Temps d'écho (TE)	20 ms
Taille du CSI ($N_1 \times N_2$)	8×8
Acquisition du signal :	
Bruit	0,5%
Durée de la fenêtre d'acquisition (T_{acq})	512 ms
Nombre de points du signal d'acquisition (T)	512
Objet simulé :	
Taille ($M_1 \times M_2 \times M_3$)	$64 \times 64 \times 64$
Fonction de défauts champ magnétique (Δf)	gradient linéaire
Fonction d'excitation effective RF (R)	non inclus

Pour reconstruire les matrices de décalage fréquentiel, d'amplitude, de largeur et de phase, l'objet virtuel a été divisé en trois régions, qui sont illustrées dans la figure 4.1. Les limites de ces régions ont été choisies pour les faire coïncider avec les limites des voxels de la séquence CSI à simuler, il n'y a donc pas de contribution partielle des pics des résonances (ils sont complètement inclus ou exclus) dans le voxel. Finalement, nous avons choisi un objet test avec des zones vides pour valider l'efficacité de la restriction spatiale dans la méthode SCLIN proposée.

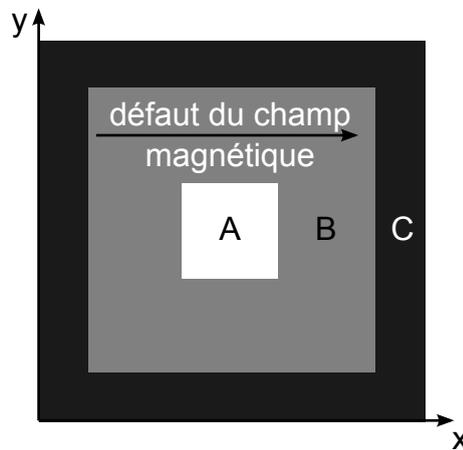


Figure 4.1: Objet virtuel conçu pour la validation de la méthode SCLIN par simulation. Il est divisé en trois régions, appelées A, B et C. Les régions A et B correspondent à deux signaux distribués (en simulant deux métabolites génériques), tandis que dans C il n'y a pas de signal (simulant l'air, ou tout composé libre de protons visibles en RMN). Le tableau 4.2 montre en détail la composition de chaque région. Un défaut de champ magnétique externe exprimé comme un gradient linéaire a été également simulé, la flèche montre sa direction.

Les deux pics de résonance ont été distribués dans l'objet (régions A et B), en simulant deux métabolites indépendants, leurs paramètres de base sont présentés dans le tableau 4.2.

Tableau 4.2: Distribution des résonances et détails des paramètres utilisés pour construire l'objet-test virtuel.

Résonances	Régions	Fréquence [ppm]	Amplitude [u.a.]	Largeur [Hz]	Phase [radians]
1 ppm	A	1	0,02	40	0
-1 ppm	A et B	-1	0,05	20	0

L'identification et la quantification des résonances dans les spectres obtenus, ont été réalisées par la méthode AMARES [40]. Nous avons choisi cette méthode parce qu'il s'agit d'une simulation, les valeurs et les décalages des paramètres des pics de résonance impliqués sont donc connus. Les valeurs initiales, nécessaires pour appliquer la méthode, sont les valeurs de départ de la simulation présentées dans le tableau 4.2. Les limites données au décalage chimique ont été de ± 1 ppm (équivalent à ± 200 Hz à 4,7 T) par rapport à sa valeur initiale, ce qui est suffisant pour considérer le décalage fréquentiel des résonances dû à des défauts de \vec{B}_0 . Les autres paramètres (l'amplitude, la phase et la largeur) ont été laissés libres.

Les paramètres reportés par la méthode AMARES ont été utilisés pour déterminer l'aire sous la courbe pour chaque pic de résonance. L'aire sous la courbe est proportionnelle à la concentration, avec cette grandeur nous avons déterminé directement les erreurs de quantification selon l'équation :

$$\epsilon_{simulation} = 100 \frac{A_{méthode} - A_{idéal}}{A_{idéal}} \quad (4.4)$$

où $A_{méthode}$ est l'aire sous la courbe déterminée dans la méthode de reconstruction correspondante. La surface sous la courbe $A_{idéal}$ est la valeur idéale attendue, qui est déterminée avec les paramètres de résonance présentés dans le tableau 4.2.

4.2.2 Résultats

Avec les données obtenues à partir de la simulation, des images et des spectres CSI ont été reconstruits en utilisant la méthode classique (par résolution de la transformation de Fourier inverse) et la méthode SCLIN (par la résolution d'un système d'équations linéaire). Une image de référence et les spectres CSI reconstruits par les deux méthodes sont présentés dans la figure 4.2.

À première vue, les différences entre les spectres obtenus par les deux méthodes ne peuvent être appréciées. Par conséquent, nous avons réalisé une quantification plus précise. Les erreurs de quantification obtenues sont détaillées dans la figure 4.3, elles ont été déterminées par l'équation 4.4.

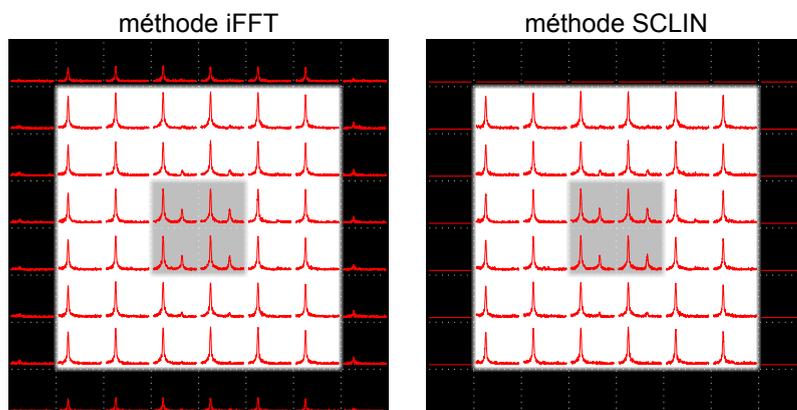


Figure 4.2: Reconstruction de l'image CSI utilisant la méthode classique (méthode iFFT) et la méthode présentée ici (méthode SCLIN). Les résultats sont similaires à l'intérieur de l'objet, les différences sont pratiquement invisibles à l'œil mais ont été vérifiées quantitativement. En revanche, dans la région vide (région C) la méthode classique présente visiblement une quantification erronée, contrairement à la méthode SCLIN proposée.

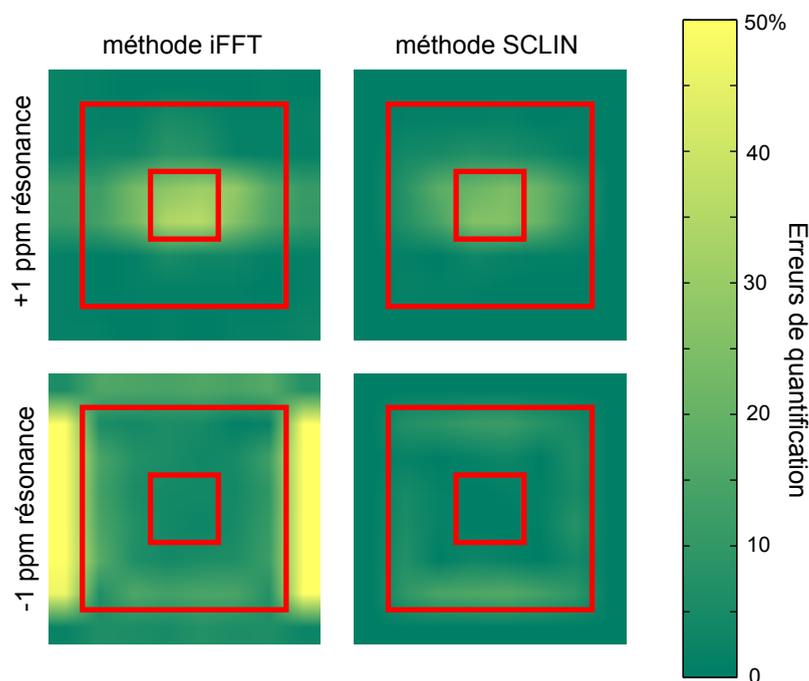


Figure 4.3: Image des erreurs de quantification obtenues par la méthode classique (méthode iFFT) et par la méthode développée (méthode SCLIN). Les cadres rouges représentent les limites des trois régions de l'objet (A, B et C).

Pour faciliter la compréhension, les résultats ont été classés en deux groupes. D'une part les voxels avec signal (régions A et B), et d'autre part les voxels sans source de signal (région C). Dans cette dernière région, les erreurs de quantification utilisées pour interpréter les résultats proviennent uniquement de la méthode classique, puisque, par construction, la méthode SCLIN n'introduit pas de signal ici, ce qui est cohérent avec la réalité.

Dans les voxels contenant du signal, les valeurs moyennes des erreurs sont indiquées

dans le tableau 4.3, regroupées par résonance. Ces résultats montrent que les erreurs de quantification sont plus faibles lors de l'utilisation de la méthode SCLIN par rapport à la méthode classique.

Tableau 4.3: Erreurs de quantification dans les régions A et B.

$\epsilon_{simulation}$	méthode iFFT	méthode SCLIN
1 ppm résonance	9,7 %	7,1 %
-1 ppm résonance	8,1 %	5,5 %

Finalement, nous avons repris les voxels de la région vide (région C), les valeurs des erreurs de quantification sont indiqués dans le tableau 4.4. Ces erreurs peuvent être considérées comme des contaminations. Ici, seules les erreurs de la méthode classique ont été prises en compte, parce que la méthode SCLIN, par construction, ne donne pas d'erreur.

Tableau 4.4: Erreurs de quantification dans la région vide (région C) obtenues par la reconstruction de la transformation inverse rapide de Fourier.

suyvants la direction	\vec{x}	\vec{y}
champ magnétique	avec défauts	sans défaut
1 ppm résonance	~20%	~3%
-1 ppm résonance	~50%	~12%

Ce tableau d'une part montre que dans la direction des défauts de champ magnétique, les erreurs sont plus élevées que dans la direction libre de défaut du champ magnétique (voir figure 4.1). D'autre part, et avec les résultats présentés dans le tableau 4.4, les erreurs sont plus faibles si la source du signal est plus éloignée. Ainsi, pour la résonance à +1 ppm, qui est limitée à la région A, les erreurs sont inférieures à celles obtenues pour la résonance à -1 ppm, qui est également présente dans la région B (voir figure 4.1 et le tableau 4.2).

4.2.3 Discussion

Les résultats des simulations montrent clairement que la quantification utilisant la méthode SCLIN est supérieure à la méthode classique. Par contre, cette amélioration (~3%) a été inférieure à ce que nous attendions.

La méthode classique attribue des signaux aux voxels où il est connu *a priori* qu'il n'y en a pas, ce n'est pas le cas pour la méthode SCLIN. Les signaux dans les voxels vides sont donc mal placés ce qui revient à augmenter les erreurs de quantification dans tout le VOI (même si nous avons exclu la région vide des déterminations d'erreurs). La méthode SCLIN provoque un regroupement du signal, qui finalement se traduit par une amélioration de la quantification.

Vu les erreurs de quantification obtenues dans la région vide, les défauts du champ magnétique provoquent des contaminations des spectres. Ces contaminations se réduisent lorsque la distance à la source du signal augmente. Ces conclusions sont en concordance avec le travail de Fu [67], même si ce travail est dévolu à la comparaison de deux méthodes

CSI, les contaminations de spectres sont présentes, et attribuées à des défauts du champ magnétique, et aux imperfections des profils des impulsions RF obtenues.

4.3 Applications sur objets-test

Après l'étape de simulation, nous avons validé la méthode SCLIN sur des données réelles, lors d'acquisitions sur objet test, pour valider la robustesse de la méthode.

4.3.1 Matériel et méthodes

Pour valider la méthode SCLIN expérimentalement, nous avons préparé trois tubes de gel d'agarose contenant des métabolites dissous à des concentrations connues. Nous avons utilisé trois tubes en verre de 10 mm et 12 mm de diamètre intérieur et extérieur respectivement, et 75 mm de longueur. La distribution spatiale et les concentrations utilisées sont présentées dans la figure 4.4.

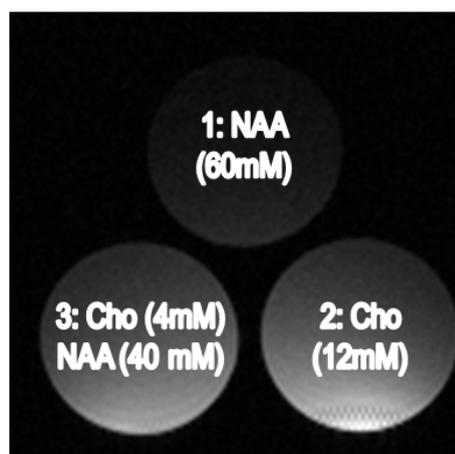


Figure 4.4: Coupe axiale des objets-test. Image obtenue par la séquence d'impulsions FLASH. Le gradient d'intensité observé dans l'image est le résultat de l'utilisation d'une bobine surface placée au-dessous des tubes pour acquérir les données. Le champ de vue de cette image ($2,5 \times 2,5 \text{ cm}^2$) a aussi été utilisé dans la séquence CSI.

Pour acquérir les spectres, deux images CSI de 16×16 voxels ont été utilisées, sans et avec suppression d'eau. Le champ de vue est de $2,5 \times 2,5 \text{ cm}^2$, avec 20 ms de temps d'écho et 2700 ms de temps de répétition. La méthode de suppression du signal de l'eau utilisée est la méthode VAPOR. Le temps d'acquisition pour chaque séquence CSI est de 11 minutes et 32 secondes.

Pour l'application de la méthode SCLIN, il est nécessaire d'obtenir une carte de champ magnétique. Alors que nous disposons déjà d'une cartographie (séquence CSI sans suppression du signal de l'eau), nous avons réalisé une seconde cartographie plus résolue par imagerie de phase, ce qui a permis une comparaison entre les deux techniques de magnéto-métrie. Ces résultats sont détaillés dans la section 2.3.3. Ces images ont été acquises

avec la même géométrie que la séquence CSI du protocole. Les paramètres utilisés sont :

Cartographie :	
Méthode	Images de phase
Type	FLASH 2D
Temps d'écho (TE_1 et TE_2)	4,8 et 6,8 ms
Temps de répétitions (TR)	111 ms
Nombre d'accumulations	1
FOV 2D	$25 \times 25 \text{ mm}^2$
Résolution de l'image reconstruite	128×128
Nombre de coupes	1
Durée d'acquisition par image	24 secondes

Comme l'échantillonnage spatial de la séquence FLASH est supérieur à l'échantillonnage de la séquence CSI, une étape intermédiaire de sous échantillonnage est nécessaire. À cette fin, une moyenne est effectuée sur un groupe de valeurs de champ magnétique mesurées à partir de la cartographie par l'image FLASH. Les voxels à moyenner ont été assignés selon la position de leur voxel correspondant dans l'image CSI.

La quantification a été effectuée en utilisant de façon combinée les méthodes RMN-SCOPE [42] et QUEST [38, 39]. Premièrement, en utilisant les paramètres de la séquence d'acquisition CSI (spécifiquement : TE, \vec{B}_0 , T_{acq} et T) les spectres individuels de chaque métabolite avec la méthode RMN-SCOPE ont été simulés. L'information pour construire la matrice de couplage (nécessaire pour la simulation des spectres avec cette méthode) a été extraite directement de la bibliographie [32]. Une fois les spectres simulés, dans une deuxième étape, la méthode QUEST a été appliquée afin d'identifier et quantifier les spectres expérimentaux.

Pour réaliser la quantification des concentrations de métabolites établie dans chaque tube, plusieurs méthodes ont été proposées dans la littérature [46, 47, 45, 44], par contre ces méthodes n'ont pas été utilisées dans ce travail à cause du protocole expérimental que nous avons choisi. Fondamentalement, nous avons acquis les spectres avec un unique TE et TR, alors que pour appliquer les méthodes de quantification de la littérature il est nécessaire de disposer de quelques spectres à différents TE et TR, pour déterminer les T_1 et T_2 des métabolites présents. En effet, les valeurs de T_1 et T_2 sont nécessaires pour appliquer l'équation de quantification 1.5 qui a été déjà présentée dans ce travail (page 17). Dans notre protocole expérimental, l'acquisition d'un spectre dure environ 12 minutes, on doit multiplier ce temps par le nombre de TE et TR nécessaires, ce que donnerait une acquisition très longue (supérieure à une heure).

A cause de cette impossibilité d'obtenir les concentrations réelles des métabolites à partir des images CSI, il n'est pas possible d'appliquer l'équation 4.4, utilisée pour valider les données des simulations dans la section précédente 4.2.1. Nous avons alors cherché des alternatives. Nous savons que la concentration de métabolites est homogène dans chaque tube, il est donc correct de supposer que la valeur de concentration (dans ce cas l'aire sur la courbe) soit égale dans tous les voxels CSI d'un même tube. Dans ce contexte nous

proposons le critère du qualité suivant :

$$\psi = \frac{\text{mean}(\{A_{real}\})}{\sigma(\{A_{real}\})} \quad (4.5)$$

où $\{A_{real}\}$ sont les aires sous la courbe obtenues pour le métabolite et le tube à valider. Les fonctions $\text{mean}(\{A_{real}\})$ et $\sigma(\{A_{real}\})$ sont la moyenne et l'écart type respectivement de ces voxels.

Cette équation peut sembler similaire à l'équation de détermination du RSB (voir l'équation 2.4, page 29), cependant les concepts sont différents. Pour le RSB il s'agit d'un signal temporel, et dans cette équation il s'agit de valeurs de concentrations spatiales. Toutefois les deux sont basées sur le même principe : maximiser l'amplitude (de signal ou de concentration) et minimiser la dispersion (de bruit ou d'écart de quantification).

4.3.2 Résultats

La figure 4.5 montre la carte du champ magnétique obtenue à partir de la méthode des images de phase, elle montre aussi le résultat du sous échantillonnage spatial (pour avoir la même position et résolution) que l'acquisition de données CSI.

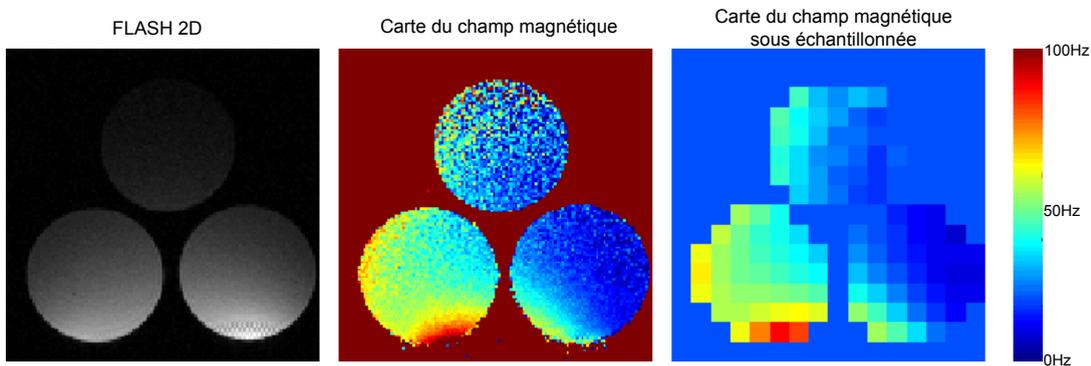


FIGURE 4.5: Obtention de la carte du champ magnétique de l'objet test. À gauche une des images obtenue avec la séquence FLASH 2D. Au centre, la carte de champ magnétique déterminée à partir des images FLASH 2D. Sur la droite, la même carte de champ magnétique, mais sous échantillonnée avec la même résolution que la séquence CSI.

Les résultats concernant l'aire sous la courbe de cette expérimentation sont présentés dans la figure 4.6. Dans ces résultats, pour la quantification par la méthode SCLIN nous voyons une délimitation claire des trois tubes, liée à l'utilisation de l'information *a priori* de l'origine du signal. Ici, pour faciliter l'interprétation, dans la reconstruction par la méthode classique nous avons exclu les voxels où le signal d'eau est faible. Le critère utilisé a été d'éliminer les voxels possédant une aire sous la courbe inférieure à 10% de l'aire sous la courbe maximale.

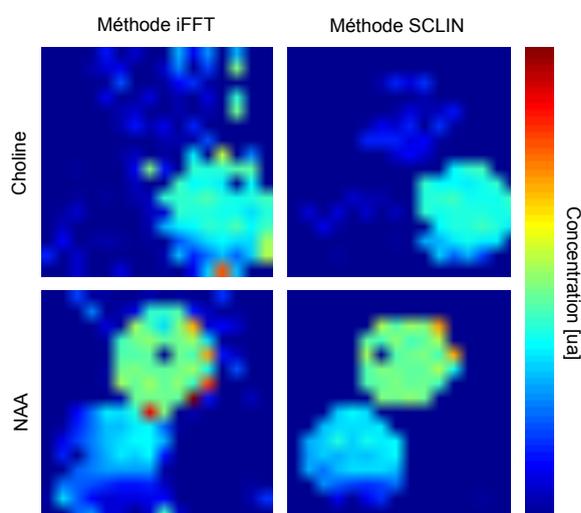


Figure 4.6: Aire sous la courbe obtenue après identification, quantification et normalisation des métabolites impliqués pour chacune des méthodes. Dans la méthode classique (à gauche) il y a détection de métabolites dans des régions vides. Les erreurs de quantification ont été éliminées par la méthode SCLIN dans les régions vides.

Le tableau 4.5 présente le signal total, la dispersion de la quantification et le critère de qualité choisi pour quantifier les résultats. Nous n'avons pas réussi à détecter la choline dans le tube 3 (placé dans le coin inférieur gauche), la concentration (4 mM) étant trop faible pour être mesurée dans notre protocole. Dans le tableau des résultats, la première chose qui est évidente est l'augmentation du signal total obtenu dans chaque tube.

Tableau 4.5: Critère de qualité pour les deux méthodes testées.

Tube	Métabolite	Concentration	signal		dispersion		critère de qualité	
			iFFT	SCLIN	iFFT	SCLIN	iFFT	SCLIN
1	NAA	60 mM	0,933	0,948	0,212	0,205	4,4	4,5
2	Choline	12 mM	0,713	0,723	0,181	0,161	3,9	4,5
3	NAA	40 mM	0,448	0,568	0,207	0,176	2,2	3,2
3	Choline	4 mM	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. pour non détecté.

Il y a une augmentation du signal, et aussi une diminution de la dispersion, ce qui se traduit par une plus grande valeur du critère de qualité. Ces valeurs montrent clairement que la méthode SCLIN améliore significativement la quantification.

4.3.3 Discussion

Les données réelles valident les résultats obtenus par simulation et mettent en évidence une quantification plus robuste obtenue par la méthode SCLIN par rapport à la méthode classique. Ces résultats sont similaires aux résultats obtenus pendant les simulations.

Nous constatons que dans la reconstruction par la méthode SCLIN il y a plus de signal que par la reconstruction classique. C'est le résultat d'un regroupement du signal dans la

reconstruction. Du point de vue du traitement des données, cette augmentation du signal améliore significativement l'identification et la quantification des résonances dans le spectre.

Nous avons validé cette méthode avec l'utilisation d'une antenne de surface pour l'acquisition de données. Ce sont des bobines parfois préférées pour des études spectroscopiques, qui placées plus près de la source donnent un plus grand RSB que d'autres types de bobines (ex : volumiques). Par contre, cette bobine introduit un gradient d'intensité du signal qui est observé dans les images classiques (de type FLASH) et les images de spectroscopie (de type CSI). En conséquence les cartes d'intensité et de phase sont loin d'être homogènes, le RSB est beaucoup plus faible loin de la bobine d'acquisition.

Nous avons utilisé un protocole qui prend 23 minutes pour l'acquisition des signaux de l'eau et des métabolites. La durée de l'expérience peut sembler excessive, même si dans cette expérience nous n'avons effectué aucune optimisation pour la réduire ce qui serait indispensable pour des applications *in vivo*. Les paramètres de taille de l'image CSI (il s'agit d'une séquence CSI de taille 16×16) et de temps de répétition (2700 ms) peuvent être optimisés pour réduire significativement le temps d'acquisition.

4.4 Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons présenté la méthode SCLIN, méthode utilisée pour la reconstruction d'images de spectroscopie CSI. Cette méthode a été validée à la fois par des simulations et l'acquisition de données réelles sur objets-test. La méthode de reconstruction classique, c'est à dire utilisant la transformation rapide inverse de Fourier, a été utilisée comme référence pour valider notre méthode.

Les résultats de simulation ainsi que les résultats sur données réelles montrent que la quantification est supérieure en utilisant la méthode proposée à la place de la méthode classique. Pour les simulations, cette affirmation a été vérifiée en utilisant directement les erreurs de la quantification, alors que pour les données réelles, un critère de qualité a été introduit.

Nous avons pu montrer que le principal avantage de la méthode SCLIN est que le signal est nul par construction dans les voxels situés à l'extérieur de l'objet, où il est connu *a priori* qu'il n'y a pas de source de signal. Ceci permet de limiter les contaminations des spectres des études CSI.

En ce qui concerne les contaminations de spectres dans les études CSI, les simulations ont montré qu'elles sont supérieures dans la direction des défauts champ magnétique et qu'elle sont plus élevées dans les voxels proches de la source du signal.

Toutefois, l'amélioration de la précision de quantification obtenue avec cette nouvelle méthode peut sembler faible. Par contre, nous considérons que pour les études *in vivo* cette amélioration sera significative, et justifie aussi l'augmentation du temps de traitement de données.

Chapitre 5

Méthode Moves-CSI

Dans ce chapitre nous présentons une méthode d'acquisition et de traitement des données de spectres que nous avons intitulée Moves-CSI, acronyme de MONo Voxel Spectroscopy with Chemical Shift Imaging. Il s'agit d'une séquence CSI dont l'acquisition des données est modifiée pour permettre de réduire la contamination entre les voxels CSI, et qui regroupe de manière cohérente le signal dans les voxels centraux. La méthode de traitement des données sera également modifiée, pour effectuer des corrections locales du décalage chimique (équivalent à des défauts du champ magnétique) et de phase. Finalement dans cette première version de la méthode, un seul signal de spectre sera obtenu, à l'identique de la séquence PRESS avec pour objectif d'améliorer l'identification et la quantification des métabolites dans les spectres par rapport à la séquence PRESS. Cette méthode est ensuite combinée avec la méthode SCLIN vue au chapitre précédent pour améliorer encore la localisation spatiale du signal.

5.1 Méthode Moves-CSI

Comme nous l'avons vu dans la section 1.8, le RSB dans les applications *in vivo* est souvent faible, il y a également des différences significatives entre les valeurs de susceptibilité magnétique des différents tissus d'un animal, ces différences se traduisent par des défauts de champ magnétique. Le temps d'expérimentation est également réduit, principalement à cause de la limitation de la durée d'anesthésie des modèles animaux. On ne peut pas donc faire d'acquisition longues pour améliorer le RSB.

Nous nous proposons d'optimiser une étude de spectroscopie localisée réalisée dans une région spécifique, qui peut être le cerveau, le foie ou le muscle par exemple. Les limites anatomiques de ces régions fixent déjà la taille maximale du VOI, donc il ne sera pas possible d'augmenter encore cette taille pour améliorer le RSB [1]. De plus, si on réalise une acquisition de type CSI, pour obtenir la distribution locale des métabolites, l'identification de chacun d'eux dans chaque voxel individuel ne sera généralement pas possible à cause d'un trop faible RSB. Ces limites résument les difficultés fréquemment rencontrées lors d'études *in vivo*.

Pour résoudre en partie ces problèmes tout en améliorant la précision de la localisation spatiale, nous proposons de remplacer la séquence PRESS par une séquence CSI modifiée : la méthode Moves-CSI. L'identification des métabolites dans chaque voxel unique sera rarement possible, comme vu précédemment. Cependant il est possible d'augmenter le RSB de ces spectres en les combinant pour obtenir un spectre global (équivalent à celui d'une séquence PRESS). De plus, grâce à cette méthode, il sera possible d'introduire des corrections de phase, d'intensité ou de fréquence (résultat des corrections des défauts de champ magnétique), aux signaux locaux (voxels individuels de l'image de CSI) avant d'additionner ces spectres individuels.

L'idée de remplacer la séquence PRESS par la séquence CSI a déjà été abordée dans la littérature par Sersa *et al.* [61], mais ce travail a été réalisé sur les objets test stables (leur composition ne change pas au cours de l'expérimentation), sans prendre en compte le temps d'expérimentation. Dans notre cas, nous avons privilégié les futures applications *in vivo*, avec un temps d'expérimentation court et un RSB faible. Nous apporterons également des modifications de cette séquence d'acquisition afin d'éliminer les effets de recouvrement afin d'obtenir une meilleure précision dans la localisation spatiale du signal. Dans cette acquisition CSI nous allons conserver le VOI et le temps d'acquisition identiques à ceux de la séquence PRESS originale.

5.1.1 Optimisation de la séquence CSI

Nous avons identifié dans la séquence CSI classique deux phénomènes qui empêchent l'application de notre méthode. D'un part, la sélection du VOI avec des impulsions sélectives provoque également l'excitation du signal indésirable à l'extérieur du VOI. D'autre part, l'utilisation d'un gradient de codage de phase est une source d'artefacts de recouvrement, qui provoque la superposition dans la reconstruction de signaux provenant de différentes régions de l'espace.

L'excitation en dehors du VOI et l'artefact de recouvrement se combinent avec les défauts du champ magnétique pour réduire le RSB. Par hypothèse, nous supposons que le signal est homogène dans le VOI et même au-delà (c'est ce qui est également implicitement supposé par la séquence PRESS dans le même VOI). Dans ces conditions, la superposition des signaux ne doit pas être un problème. Mais la présence de défauts de champ magnétique provoque des écarts de fréquence et de phase entre les signaux [66], qui réduisent encore le RSB de ces signaux déphasés. De plus la présence apparente de plusieurs résonances empêche l'identification et la quantification. Ce phénomène est encore plus critique pour les voxels placés au limites du VOI.

Pour résoudre le problème de recouvrement et de la contamination des spectres, nous avons modifié la fenêtre de codage par la transformation de Fourier. La figure 5.1 présente ce phénomène de recouvrement et la solution choisie pour le corriger, pour le cas où la fenêtre de codage de Fourier est doublée, ce qui signifie concrètement réduire de moitié l'amplitude du gradient de codage de phase.

Contrairement aux méthodes présentées précédemment dans ce travail, dans cette nouvelle méthode nous avons modifié la séquence d'acquisition. Notre nouvelle méthode est basée

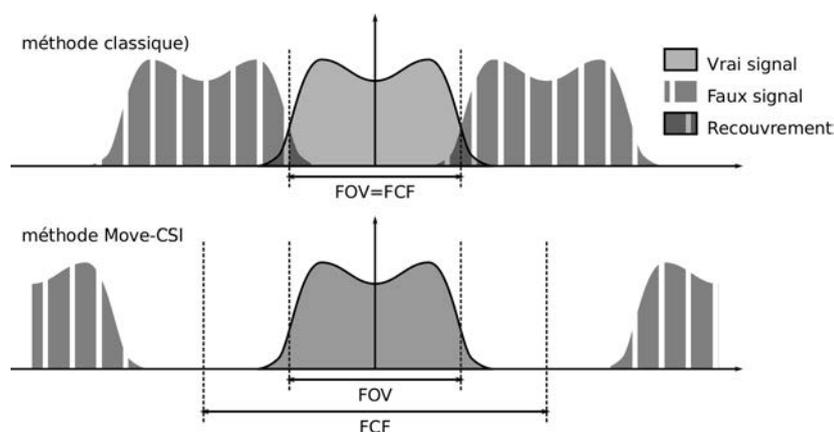


Figure 5.1: Artefact de recouvrement. Dans la séquence CSI classique la fenêtre de codage par Fourier (FCF) correspond au champ d'acquisition (FOV), en conséquence l'artefact de recouvrement est présent. Par contre avec la séquence CSI modifiée que nous avons utilisée dans la méthode Moves-CSI, la contrainte $FCF > FOV$ élimine l'effet de recouvrement.

sur une séquence de type CSI 3D classique, dans laquelle la position et l'intensité des trois impulsions sélectives de la séquence PRESS ont été conservées, de même que la position de l'impulsion de gradient de codage de phase, mais en modifiant l'amplitude maximale de ce gradient variable.

Il est nécessaire de garantir que les spectres obtenus par les deux séquences d'impulsions soient similaires, c'est à dire présentant les mêmes : contraste, temps d'expérimentation et modules de préparation. Afin de garantir le même contraste dans les spectres il est donc impératif de faire correspondre le TR et le TE, et d'utiliser les mêmes paramètres d'impulsion RF (même forme, durée et amplitude des impulsions RF et des trois gradients appliqués). Enfin, le seul module de préparation utilisé dans cette acquisition est la suppression du signal de l'eau (VAPOR), pour lequel nous avons garanti les mêmes paramètres dans les deux séquences.

Afin de garantir un temps d'acquisition total identique, car nous avons fait correspondre le TR et TE ; pour conserver un contraste identique dans les spectres, nous allons faire correspondre le nombre de répétitions de la séquence PRESS avec le nombre d'acquisitions nécessaires pour acquérir tout l'espace k de la séquence CSI soit $K_1 \times K_2 \times K_3$ voxels, pour obtenir un total de K voxels (où $K = K_1 K_2 K_3$). Il faut noter que, bien que la séquence PRESS acquiert toujours le même signal, la séquence CSI acquiert un signal différent à chaque fois.

5.1.2 Reconstruction du spectre

La méthode Moves-CSI, en plus de la modification de la séquence d'acquisition, nécessite une méthode de reconstruction d'image, qui peut être réalisée avec une transformation inverse de Fourier, mais également avec la méthode SCLIN, proposée dans le chapitre 4. Ces deux méthodes de reconstruction sont évaluées dans la suite.

La modification de la fenêtre de codage de l'espace de Fourier permettant d'éviter les

artefacts de recouvrement. Après avoir acquis une image CSI de référence, les signaux seront distribués dans tout le volume, en occupant les K voxels. Cependant, dans notre séquence CSI modifiée, le signal ne sera présent que dans les voxels $J_1 \times J_2 \times J_3$ de la région centrale du volume, avec un nombre total de J voxels ($J = J_1 J_2 J_3$). Évidemment J sera toujours inférieur à K , dans chacune des dimensions ($J_1 < K_1$, $J_2 < K_2$ et $J_3 < K_3$). Pour la reconstruction du spectre, seuls les voxels centraux seront utilisés.

À l'aide d'une carte de champ magnétique sous échantillonnée pour correspondre à l'espace de notre image CSI, les corrections de phase et de fréquence nécessaire ont été effectuées avant de sommer les informations. Parmi les deux méthodes d'acquisition de carte de champ magnétique disponibles (et présentées dans la section 1.7) seule la méthode par la séquence CSI sans suppression d'eau fournit les défauts de décalage de fréquence locale du champ magnétique, ainsi que l'information de phase dans le voxel. De plus l'utilisation des mêmes paramètres de positionnement, de taille et de nombre de voxels reconstruits, permet d'éviter d'effectuer tout ré-échantillonnage. L'aire sous la courbe de résonance de l'eau dans l'image CSI peut ensuite être utilisée pour réaliser la quantification des métabolites.

La dernière étape de la reconstruction est l'addition des signaux utiles. Une fois identifiés et corrigés, ces signaux sont additionnés pour obtenir un spectre unique par l'application de la méthode Moves-CSI. Ce spectre résultant ne possède plus d'information de localisation fine, et correspond à celui de la séquence PRESS. Par contre, ce signal est moins influencé par les défauts du champ magnétique présents dans l'échantillon.

5.1.3 Le RSB

L'optimisation du RSB est spécialement critique en spectroscopie localisée, dans ce paragraphe nous détaillons le RSB obtenu avec les trois méthodes envisagées : la séquence PRESS, la méthode proposée par Sersa *et al.* [61], et enfin la méthode Moves-CSI proposée dans ce travail. La figure 5.2 détaille les volumes d'intérêt respectifs des trois méthodes ainsi que leur contenu. Dans le travail de Sersa *et al.* tous les signaux CSI disponibles sont utilisés et combinés, en revanche nous utilisons uniquement les voxels centraux de notre acquisition CSI. Notre proposition diffère donc significativement de la méthode proposée par Sersa *et al.* [61]. Il faut noter que le VOI final est identique dans les trois méthodes (représenté en rouge dans la figure).

Dans ces trois méthodes, le signal est quantifié dans chaque sous-voxel (ou voxel pour la PRESS), en supposant que le signal est distribué de façon homogène dans le volume et ne dépend que du nombre d'éléments qui divisent le volume. Le bruit par unité de temps est le même quelque soit la méthode choisie, puis en fonction du temps d'acquisition (ou ce qui est équivalent : le nombre d'acquisitions), pour obtenir un spectre à l'aide d'une séquence PRESS, une acquisition est suffisante tandis que pour une séquence CSI, K acquisitions sont nécessaires (à la fois dans la méthode proposée par Sersa *et al.* et la nôtre). Toutes ces spécificités entraînent donc des différences de RSB dans les spectres obtenus. Le tableau 5.1 résume les signaux, les bruits et finalement les RSB obtenus par chaque méthode.

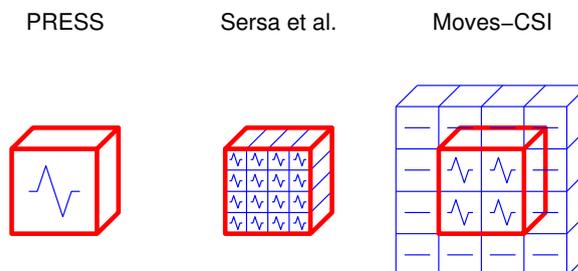


Figure 5.2: Positionnement du voxel (ou des voxels) en fonction d'une même région d'intérêt pour les trois méthodes testées. Dans la séquence PRESS classique et dans la méthode proposée par Sersa *et al.*, le volume total excité coïncide avec volume d'intérêt. Par contre dans notre méthode Moves-CSI seuls les voxels centraux du VOI sont excités. Les voxels extérieurs au VOI, qui ne sont pas excités sont exclus de la reconstruction du spectre.

Tableau 5.1: Comparaison du RSB des spectres acquis selon les trois différentes méthodes : PRESS, Sersa *et al.* [61] et Moves-CSI.

méthode	dans le voxel			nombre de répétitions ou de voxels à moyenner	RSB dans la séquence	RSB versus PRESS
	signal	bruit	RSB			
PRESS	1	1	1	K	\sqrt{K}	1
Sersa <i>et al.</i>	$1/K$	$1/\sqrt{K}$	$1/\sqrt{K}$	K	1	$1/\sqrt{K}$
Moves-CSI	$1/J$	$1/\sqrt{K}$	\sqrt{K}/J	J	\sqrt{K}/\sqrt{J}	$1/\sqrt{J}$

Le rapport de $1/\sqrt{K}$ de RSB perdu par rapport à la séquence PRESS classique dans la méthode proposée par Sersa *et al.* est identique à celui décrit dans la littérature [61]. Avec la méthode Move-CSI, la perte en RSB est de \sqrt{J} , ce qui reste considérable mais moindre que dans la méthode proposée par Sersa *et al.* Cette perte est le principal inconvénient de notre méthode. Toutefois, en utilisant l'information sur le champ magnétique et la phase locale contenue dans les voxels acquis ainsi que les connaissances *a priori* (sur la localisation du signal), nous pouvons introduire des corrections, nous permettant de récupérer une partie du signal perdu et surtout assurer une meilleure localisation du signal et également une meilleure quantification de celui-ci.

5.2 Simulations

Pour valider cette méthode deux simulations ont été effectuées en utilisant le même objet virtuel. Cet objet a d'abord été validé dans un environnement à champ magnétique homogène, puis dans une deuxième simulation, des anomalies du champ magnétique ont été introduites. Dans le scénario présenté, une première acquisition du spectre est réalisée avec la séquence PRESS et une seconde avec la séquence CSI modifiée afin de pouvoir les comparer précisément. Sans perdre de généralité, les simulations présentées dans la suite

sont réalisées en deux dimensions et non en trois dimensions pour réduire la durée des simulations et des traitements associés.

5.2.1 Matériels et méthodes

Pour ces deux simulations (sans et avec défauts du champ magnétique) les paramètres communs sont :

Séquences :	
Type	PRESS et CSI 2D
Temps d'écho (TE)	20 ms
Taille du CSI ($N_1 \times N_2$)	4×4
Taille du volume utile utilisé par Moves-CSI ($J_1 \times J_2$)	2×2
Acquisition du signal :	
Durée de la fenêtre d'acquisition (T_{acq})	512 ms
Nombre de points du signal d'acquisition (T)	512
Objet simulé :	
Taille ($M_1 \times M_2$)	32×32
Fonction de défauts champ magnétique (Δf)	polynomiale
Fonction d'excitation effective RF (R)	inclus
Résonances :	
Nombre de résonances	1
Fréquences (f)	0 ppm
Amplitude (A)	1
Temps de relaxation (T_2)	100 ms
Phase	0°

Les simulations de ces deux séquences sont réalisées sous Matlab de manière imbriquée afin d'assurer une parfaite correspondance des acquisitions tant pour le signal que pour le bruit. De cette façon, les durées d'acquisition des deux séquences PRESS et CSI sont identiques.

A la différence des simulations faites dans les chapitre 3 et 4, dans cette simulation l'excitation imparfaite de la radio fréquence est prise en compte, donc la matrice R_{m_1, m_2} est utilisée. Deux conditions d'excitation RF ont été retenues : une excitation idéale qui correspond parfaitement au VOI et une excitation plus réaliste présentant une bande de transition grâce à la matrice R . La figure 5.3 montre les valeurs données à cette matrice. Pour construire cette matrice, une matrice initiale de taille réduite de $N_1 \times N_2$ éléments avec la valeur 1 pour les points situés dans le VOI et 0 au dehors est créée. Puis en utilisant une interpolation linéaire cette matrice est ré-échantillonnée à la taille de l'objet simulé (c'est-à-dire : $M_1 \times M_2$). Cette représentation garanti une excitation non uniforme dans le voxel et aussi la présence de signal en dehors du VOI, qui représente un profil typique de ce que nous constatons dans l'expérience réelle. La même matrice est utilisée dans la simulation des deux séquences (PRESS et CSI).

L'amplitude de la résonance simulée est homogène dans tout le volume et égal à 1, la matrice d'amplitude efficace Z_{m_1, m_2} est donc égale à l'amplitude matrice d'excitation de RF R_{m_1, m_2} (voir l'équation 2.2).

Enfin, les signaux simulés sont traités pour fournir les spectres. la séquence PRESS présente par construction un spectre unique correspondant à tout le VOI. Les signaux produits par la séquence CSI sont reconstruits par deux méthodes différentes : la méthode classique de la transformation de Fourier (notée iFFT dans la suite) et la méthode SCLIN présentée au chapitre précédente (notée SCLIN dans la suite).

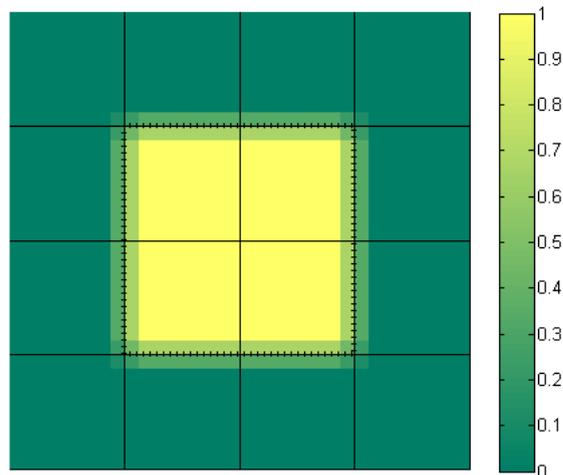


Figure 5.3: Représentation de la matrice d'excitation efficace R_{m_1, m_2} . La grille des lignes continues représente les voxels de la séquence CSI, et la boîte de lignes pointillées représente la région d'intérêt.

5.2.1.1 Simulations sans défaut de champ magnétique

La première simulation a été réalisée en considérant le champ magnétique homogène, donc la fonction de perturbation du champ magnétique est :

$$\Delta f_m = 0 \quad (5.1)$$

La validation est effectuée pour les deux conditions d'excitation RF : une excitation idéale qui correspond parfaitement au VOI et une excitation plus réaliste présentant une bande de transition grâce à la matrice R avec l'addition de trois niveaux de bruit aléatoire de niveau 2, 4 et 8%.

5.2.1.2 Simulations avec défauts de champ magnétique

Dans la seconde simulation, des défauts de champ magnétique ont été introduits. Alors que jusqu'à présent, nous avons utilisé un gradient linéaire pour simuler les défauts de champ magnétique, cette fois, nous avons introduit des défauts d'ordres supérieurs. Ainsi, les défauts du champ dans cette simulation sont décrits par l'équation suivante :

Pour les fonctions de défauts du champ magnétique, nous avons utilisé un développement polynomial, défini par l'équation suivante :

$$f_m(u) = g_3u^3 + g_2u^2 + g_1u + g_0 \quad (5.2)$$

où u est la coordonnée spatiale, qui peut être x ou y selon le scénario utilisé. Les coefficients g_0 , g_1 , g_2 et g_3 définissent le polynôme, et sont utilisés pour construire 4 fonctions différentes. La figure 5.4 et le tableau 5.2 présentent les valeurs prises par les coefficients et la représentation graphique pour chaque scénario, respectivement.

Tableau 5.2: Coefficients polynomiaux utilisés pour générer les fonctions $f_m(u)$

fonction de défauts (m)	coefficients			
	g_3	g_2	g_1	g_0
1	0	0	1	0
2	0	2	0	-1
3	0	0,5	1	-0,5
4	1	0	0	0

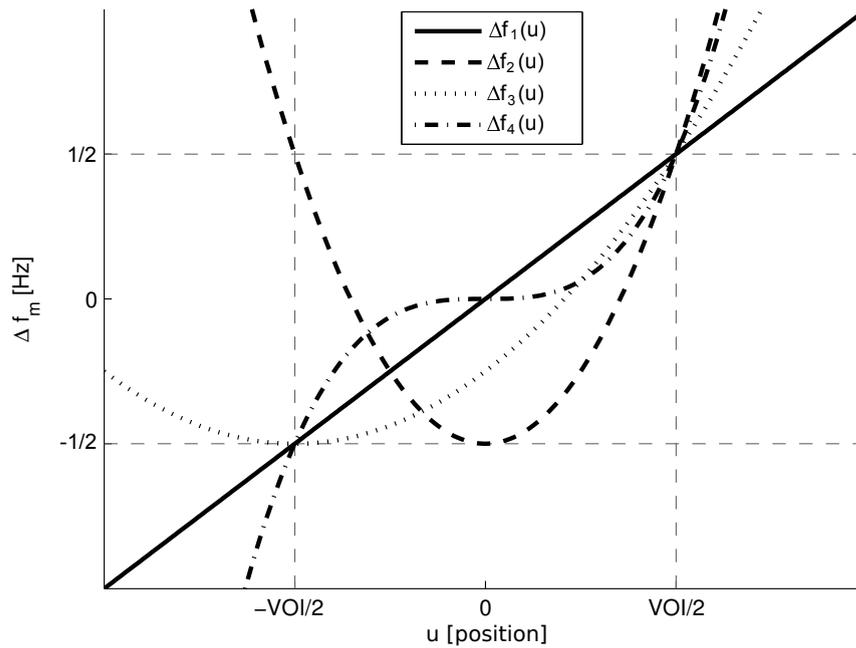


Figure 5.4: Représentation des fonctions $f_m(u)$ dans la direction x suivant les différents cas. Le voxel est par convention compris entre $u=-1/2$ et $u=+1/2$.

Finalement la fonction de défaut de champ magnétique utilisée dans cette simulation est générée en combinant deux fonctions de base, selon l'équation :

$$\Delta f_0(x, y) = h(f_{mx}(x) + f_{my}(y))$$

Le paramètre h définit l'amplitude des défauts de champ magnétique. Dans la suite, nous avons utilisé $h=10$ Hz. Le tableau montre les fonctions choisies.

Tableau 5.3: Combinaisons utilisées pour générer les fonctions de défauts du champ magnétique

scénario	$f_{mx}(x)$	$f_{my}(y)$	fonction de défauts
1	1	2	$x + 2y^2 - 1$
2	1	3	$x + 0,5y^2 - y - 0,5$
3	1	4	$x + y^3$
4	2	3	$2x^2 - 1 - 0,5y^2 - y - 0,5$
5	2	4	$2x^2 - 1 + y^3$
6	3	4	$0,5x^2 - x - 0,5 + y^3$

Même si dans cette simulation la fonction de défaut du champ magnétique dans l'échantillon est connue, cette information n'est pas utilisée pour effectuer la reconstruction. La correction est directement estimée à partir du décalage de fréquence mesuré dans l'image CSI reconstruite, sans utiliser cette connaissance *a priori*.

L'identification des spectres a été réalisée en utilisant la méthode HLSVD. Nous avons la connaissance *a priori* des résonances impliquées et des décalages de fréquence maximum prévus dus aux défauts du champ magnétique, qui sont obtenus à partir de la cartographie de champ magnétique (dans ce cas, à partir de l'image CSI de l'eau).

Les simulations seront répétées deux fois à l'identique hormis pour la réalisation du bruit pour estimer le RSB par différence dans l'espace temporel (voir la section 2.2). Pour déterminer les erreurs de quantification et le RSB du signal cette simulation est répétée 4 fois.

5.2.2 Résultats

Les résultats sont présentés dans la suite en deux sections suivant que les défauts de champ magnétiques sont ignorés ou pris en compte.

5.2.2.1 Simulations sans défaut de champ magnétique

Le tableau 5.4 présente les performances de la séquence proposée dans les deux modes de reconstruction étudiés (iFFT et SCLIN) par rapport à la méthode PRESS de référence dans le cas d'une excitation RF idéale en présence de différents niveaux de bruit. La valeur attendue pour le RSB relatif à la séquence PRESS est de $1/\sqrt{J}$ (voir le tableau 5.1), soit 0,5 pour $J=4$. Ce niveau de RSB théorique est atteint dès que le niveau de bruit dépasse 8%.

Le tableau 5.5 montre la qualité de la localisation du signal dans les différentes simulations et reconstructions en considérant le signal mesuré à l'intérieur du VOI par les différentes méthodes. Dans une première étude, l'excitation RF est idéale et le signal attendu est donc égal à l'unité. En revanche, lorsque l'excitation RF est imparfaite mais plus réaliste, la valeur attendue est de 0,766. Une illustration de la reconstruction par la méthode iFFT est donné à la figure . Il est important de remarquer que dans les conditions réelles (dans notre cas il s'agit de la simulation avec un matrice R différente de la matrice identité)

Tableau 5.4: RSB obtenu avec les deux reconstructions de la méthode Moves CSI proposée relativement au RSB de la séquence PRESS.

Bruit	RSB Moves-CSI / RSB PRESS	
	reconstruction iFFT	reconstruction SCLIN
2%	0,303	0,349
4%	0,442	0,449
8%	0,605	0,529

Tableau 5.5: Localisation du signal imparfaite.

Matrice R	Excitation RF idéale	Excitation RF imparfaite
Signal présent à l'intérieur du VOI	1	0,766
Signaux mesurés à l'intérieur du VOI :		
PRESS	1	1
iFFT	0,912	0,826
SCLIN	0,897	0,813

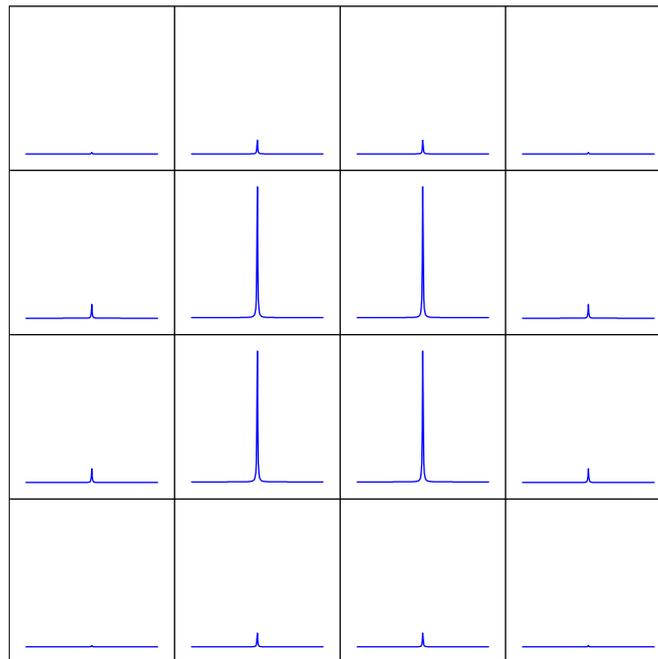


Figure 5.5: Exemple de localisation du signal dans la séquence Moves-CSI 2D (2x2 voxels) reconstruite par la méthode iFFT

l'excitation RF est présente à l'extérieur du VOI, dans ce cas l'application de la méthode SCLIN impose malgré tout un signal nul à l'extérieur du VOI.

5.2.2.2 Simulations avec défauts de champ magnétique

Pour la simulation en présence de défauts de champ magnétique, la figure 5.6 montre les spectres obtenus pour les différents scénarios.

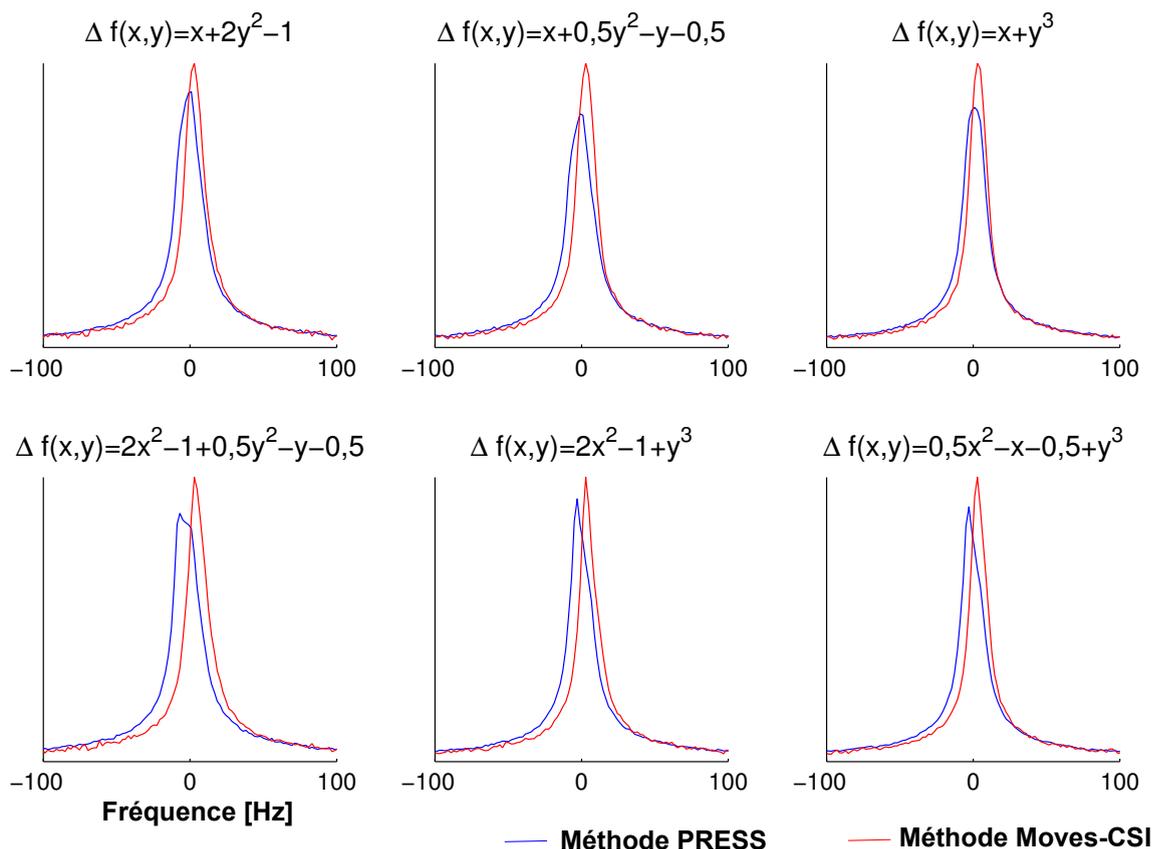


Figure 5.6: Spectres obtenus par les simulations avec l'utilisation d'une séquence PRESS (courbes bleues) et l'application de la méthode Moves-CSI (avec l'utilisation d'une séquence CSI modifiée) (courbes rouges).

Le tableau 5.6 montre la détermination du T_2^* et du RSB pour chaque scénario simulé.

Tableau 5.6: Estimation du T_2^* et du RSB pour les deux méthodes

scénario	T_2^* [ms]		RSB		
	PRESS	Moves-CSI	PRESS	Moves-CSI	rapport Moves-CSI/PRESS
$x + 2y^2 - 1$	$25,51 \pm 0,03$	$31,54 \pm 0,08$	8,45	4,77	0,56
$x + 0,5y^2 - y - 0,5$	$25,76 \pm 0,04$	$35,19 \pm 0,10$	8,38	5,15	0,61
$x + y^3$	$29,16 \pm 0,10$	$37,51 \pm 0,41$	9,23	3,94	0,43
$2x^2 - 1 - 0,5y^2 - y - 0,5$	$25,79 \pm 0,04$	$31,32 \pm 0,72$	8,37	3,91	0,47
$2x^2 - 1 + y^3$	$29,73 \pm 0,02$	$35,59 \pm 0,29$	9,72	4,35	0,45
$0,5x^2 - x - 0,5 + y^3$	$30,19 \pm 0,04$	$37,89 \pm 0,16$	9,67	5,59	0,58

Dans tous les scénari, les temps de relaxation T_2^* obtenus par la méthode proposée sont supérieurs ou égaux dans la limite d'un écart type à ceux obtenus par la méthode PRESS classique. En revanche dans tous les cas, l'estimation du T_2^* est plus précise dans la méthode PRESS comme attendu car le RSB obtenu avec cette méthode est plus important. Le

RSB est également indiqué en comparaison à celui de la séquence PRESS, en théorie, un rapport de 0,5 est attendu ($J=4$). Dans les conditions de cette simulation, l'excitation RF est imparfaite, ainsi la médiocre localisation spatiale de la séquence PRESS améliore mécaniquement son RSB et masque donc partiellement le gain en RSB obtenu par la combinaison cohérente des spectres des J voxels par la méthode proposée.

5.2.3 Discussion

L'expression du RSB est confirmée par ces simulations réalisées en l'absence de défaut de champ magnétique. La méthode proposée dégrade donc, comme attendu, le rapport signal sur bruit obtenu par unité de temps. Concernant la localisation spatiale, la diminution du signal présentée au tableau 5.6 doit être interprétée comme la réalisation d'une localisation de l'information plus précise dans la méthode proposée par rapport à la séquence PRESS lorsque la sélection RF est imparfaite : le signal plus important retrouvé dans la séquence PRESS provient en effet de l'extérieur du voxel. En revanche, la précision de la localisation spatiale est améliorée dans les reconstructions iFFT et SCLIN, même si l'on peut supposer que le signal légèrement supérieur présent dans la reconstruction standard (iFFT) peut être du au phénomène de Gibbs. En toute rigueur il faudrait également corriger le RSB relatif des méthodes en conséquence car le signal PRESS est artificiellement augmenté de contributions venant de l'extérieur du volume souhaité.

Les simulations réalisées avec des défauts du champ magnétique (8 scénarios), sont plus réalistes et montrent que l'attribution correcte des fréquences et phases dans les sous-voxels de la méthode proposée améliore nettement l'estimation du temps de relaxation, ce qui se traduit également par une amélioration sensible du RSB qui reste néanmoins inférieur à celui de la PRESS à moins que l'on prenne en compte que le signal de cette dernière séquence est augmenté de signaux indésirables qui proviennent de l'extérieur du volume considéré.

De manière plus générale, la différence importante entre la méthode proposée par Sersa *et al.* et notre méthode est que pour obtenir les K spectres utiles selon le travail de Sersa, K répétitions seraient utilisées tandis qu'avec notre méthode, seuls J ($J < K$) spectres utiles sont nécessaires.

5.3 Applications dans un objet test

5.3.1 Matériels et méthodes

Pour réaliser les expériences nous avons utilisé le système Bruker BioSpin à champ magnétique 4,7 teslas. L'objet test est réalisé à partir d'un tube de gel d'agar-agar contenant de la choline à une concentration de 50 mM. Cette fois, pour tester la méthode proposée dans des conditions réalistes, la séquence CSI a été programmée en trois dimensions avec les paramètres suivants :

Séquence :

Type	CSI 3D
Temps d'écho (TE)	20 ms
Taille de la matrice CSI ($N_1 \times N_2 \times N_3$)	$4 \times 4 \times 4$
Taille du volume utile utilisé par Moves-CSI ($J_1 \times J_2 \times J_3$)	$2 \times 2 \times 2$
Acquisition du signal :	
Durée de la fenêtre d'acquisition (T_{acq})	1000 ms
Nombre de points du signal d'acquisition (T)	2048

La séquence PRESS de référence a été ajustée. Quatre séquences expérimentales numérotées de 1 à 4 ont été optimisées (tableau 5.7). Les séquences 1 et 2 selon la méthode classique ont été utilisées comme moyen de référence pour comparaison, tandis que les séquences 3 et 4 étaient mises en œuvre suivant la méthode proposée.

Tableau 5.7: Protocole expérimental utilisé pour l'acquisition des données

séquence d'impulsion	type	nombre de répétitions	nombre d'acquisitions dans l'espace k	suppression de l'eau
1	PRESS	16	-	non
2	PRESS	64	-	oui
3	CSI	1	64	non
4	CSI	1	64	oui

Dans ce protocole les temps d'acquisition de la méthode conventionnelle (en utilisant la séquence PRESS) et celui de la méthode proposée Moves-CSI (en utilisant la séquence CSI modifiée) ne sont pas équilibrés pour l'acquisition sans suppression de l'eau. Alors que, pour faire correspondre le temps d'acquisition de ces méthodes, le nombre de répétitions de la séquence PRESS doit être égal au nombre d'acquisitions de l'espace k de la séquence CSI modifiée. En effet, dans nos conditions expérimentales pour l'acquisition du spectre d'eau, 16 répétitions de la séquence PRESS sont suffisantes pour déterminer ses paramètres. En revanche, pour l'acquisition du spectre des métabolites, les temps d'acquisition des deux méthodes sont équilibrés. Par conséquent, on ne compare pas le RSB entre les spectres de l'eau obtenus par les deux séquences.

Toutes les séquences de spectroscopies utilisées dans le protocole ont les mêmes paramètres généraux, qui sont : $TR=2700$ ms, $TE=20$ ms, $T_{acq}=1000$ ms, $T=2048$ points. L'élimination de l'eau est effectuée en utilisant la méthode VAPOR (seulement dans les séquences 2 et 4).

L'identification des pics d'eau et du métabolite (le pic de la choline à 3,18 ppm) selon le spectre obtenu a été faite en utilisant la méthode AMARES [40]. Le T_2^* obtenu en appliquant cette méthode au pic de l'eau dans la séquence 1, est utilisé pour quantifier le défaut du champ magnétique global. Tandis que lorsque cette méthode est appliquée à la séquence 3 (séquence d'acquisition sans suppression de la résonance de l'eau), le décalage en fréquence et en phase du pic de l'eau dans chaque voxel est utilisé pour effectuer la correction du signal des métabolites. Les séquences 3 et 4 sont effectuées en utilisant les mêmes paramètres pour l'identification, et ces acquisitions ont été répétées six fois pour estimer l'erreur de quantification.

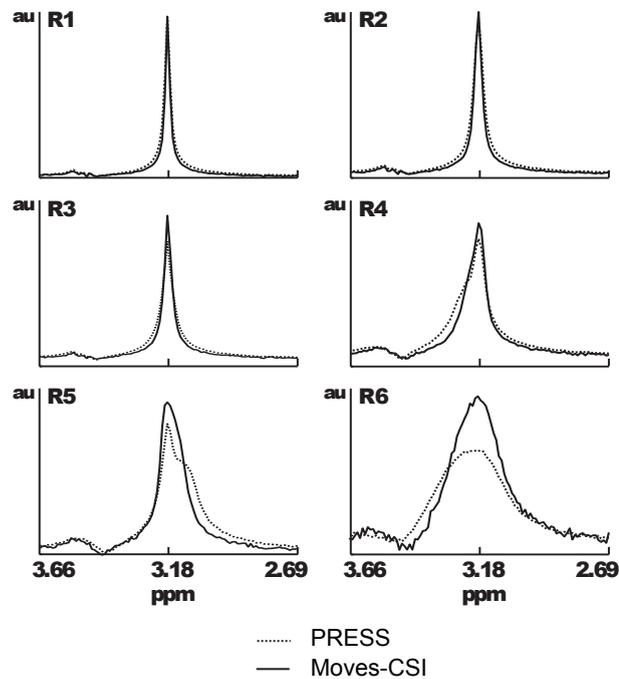


Figure 5.7: Résultats in vitro obtenus sur le tube de choline par les deux méthodes en fonctions des différents défauts de champ. Seul le pic de choline est montré.

Le protocole (composé de quatre séquences) a été appliqué dans 6 scénarios uniquement différenciés par la distribution de $\Delta B_0(\vec{r})$. En effectuant l'expérience, le fantôme ne bougeait pas, la fonction de champ magnétique a été modifiée à l'aide des bobines de compensation du champ magnétique. Les configurations de courants utilisées dans les bobines de compensation ont été obtenues avec la méthode FastMap [3] pour le champ magnétique optimum, puis en faisant varier arbitrairement le courant de l'une des bobines pour dégrader la qualité du champ magnétique.

Pour faciliter l'interprétation, les scénarios ont été énumérés suivant la largeur du pic d'eau, qui est l'un des paramètres indicateur de l'uniformité du champ magnétique. Nous soulignons spécifiquement les séquences 1 et 3, obtenues en utilisant uniquement la méthode FastMap en deux variantes : 1er ordre, en utilisant uniquement les bobinages du premier ordre ; et 1er & 2ème ordre et qui utilise donc la majorité des bobinages disponibles dans le système.

Enfin, pour conserver le maximum de similitudes entre les deux séquences testées, nous avons acquis expérimentalement la séquence PRESS en utilisant le protocole CSI, dans lequel nous avons annulé le gradient de codage de phase.

5.3.2 Résultats

La figure 5.7 montre les spectres obtenus par les deux méthodes pour le pic de choline à 3,18 ppm.

Le tableau 5.8 montre les résultats de la quantification pour les données réelles. Dans tous les

scenari, les temps de relaxation T_2^* obtenus par la méthode proposée sont supérieurs à ceux obtenus par la méthode PRESS classique. Le RSB relatif à la séquence PRESS attendu est de $1/\sqrt{J}$ (voir le tableau 5.1), soit 0,35 pour $J=8$. Les valeurs obtenues (dernière colonne du tableau) sont inférieures aux valeurs attendues.

Tableau 5.8: Résultats obtenus pour la caractérisation du pic de choline pour les différents scénarios avec les deux méthodes.

scénario	T_2^* [ms] d'eau	T_2^* [ms]		RSB		
		PRESS	CSI	PRESS	CSI	rapport (CSI/PRESS)
R1*	40,1	128,9 ± 5,1	170,7 ± 6,7	5,72	1,54	0,27
R2	35,2	74,2 ± 5,5	102,3 ± 8,3	5,13	1,53	0,30
R3**	31,5	61,7 ± 2,7	98,4 ± 6,9	5,60	1,52	0,27
R4	22,9	26,6 ± 0,6	38,7 ± 1,5	5,86	1,67	0,29
R5	17,1	20,5 ± 0,3	30,9 ± 1,2	6,18	1,81	0,29
R6	11,1	9,4 ± 0,2	14,0 ± 0,4	5,26	1,45	0,28

* FastMap 1er & 2nd ordre, ** FastMap seulement 1er ordre

5.3.3 Discussion

Une étude précédente a déjà proposé une méthode similaire [61], mais nécessitant de longues sessions expérimentales alors que notre étude est orientée vers les applications *in vivo* où le temps d'acquisition est limité.

Les valeurs de RSB prévues par l'équation théorique sont approchées par défaut dans les simulations et l'expérience. Cependant, ces valeurs inférieures à celles attendues, s'expliquent certainement par la mauvaise sélection du VOI dans la séquence PRESS classique ce qui n'est pas le cas de la méthode CSI. Le profil non idéal de l'excitation RF (voir figure 5.1) provoque deux types de signaux : le signal utile de l'intérieur du voxel et le signal de l'extérieur non désiré. La séquence PRESS classique ne peut pas différencier l'origine du signal et ces deux signaux sont ajoutés, ce qui améliore le RSB, mais évidemment n'est pas souhaité. En revanche dans la méthode proposée l'origine du signal est bien connue et par conséquent seuls les signaux provenant du VOI sont ajoutés, donc l'estimation du RSB est correcte.

L'estimation de T_2^* est toujours meilleure dans la méthode proposée. La théorie, la simulation et les données expérimentales ont montré que la perte maximale attendue RSB est de $1/\sqrt{J}$, lorsque nous utilisons la méthode Move-CSI à la place de la séquence PRESS. Ce rapport peut sembler excessif, mais l'expérience montre que l'introduction de la correction de la fréquence et de la phase permet de récupérer une partie du signal perdu. En particulier pour les applications dans lesquelles l'ajustement du champ magnétique est délicat, par exemple en imagerie du foie *in vivo* sur le petit animal. Enfin, l'application de cette méthode permet d'augmenter nettement la précision des estimations du T_2^* .

Conclusion

Pendant cette thèse, plusieurs travaux de simulation puis de cartographie du champ magnétique ont été réalisés, avec pour finalité la proposition de trois méthodes d'acquisition et de correction des spectres de RMN.

Les outils de simulation, développés sous Matlab, nous ont permis de simuler les séquences d'acquisition PRESS et CSI en prenant en compte tant les défauts du champ magnétique principal \vec{B}_0 que les imperfections du champ magnétique radio-fréquence \vec{B}_1 . Trois méthodes de cartographie du champ magnétique \vec{B}_0 ont été étudiées : par imagerie spectroscopie (CSI), imagerie de phase (FLASH) et imagerie d'interférence (TrueFISP). Finalement seules les méthodes d'imagerie spectroscopie et de phase ont été utilisées expérimentalement.

Pour élaborer les trois méthodes d'acquisition et de corrections de spectres RMN proposées dans ce travail, nous avons utilisé les deux séquences fondamentales de la spectroscopie, la séquence PRESS et la séquence CSI. Ces deux séquences de référence ont été optimisées et modifiées pour répondre à des contraintes spécifiques en fonction des applications envisagées.

La première méthode développée est une méthode de correction de voxels individuels. Cette méthode permet, à partir d'une carte de champ magnétique qui peut être obtenue par l'une des méthodes présentées, de faire une correction du spectre. Cette correction améliore l'estimation du temps de relaxation T_2 par rapport aux approximations faites habituellement. Avec cette méthode nous avons introduit le concept de niveau de défaut acceptable qui garantit l'estimation correcte du T_2 . Ce résultat confirme que l'homogénéité du champ magnétique nécessaire lors de l'acquisition de spectroscopie par RMN est très élevée, et malheureusement dans nos conditions expérimentales *in vivo* il est rare d'atteindre cette qualité de champ magnétique.

La deuxième méthode présentée dans ce manuscrit est la méthode SCLIN, permettant de reconstruire des images de type CSI. Ici, nous exploitons la similitude de la transformation de Fourier et du système d'équations linéaires, ce qui nous a permis de changer la méthode de reconstruction de l'image. De plus, des restrictions de la distribution spatiale des signaux ont pu être introduites par l'utilisation de la connaissance *a priori* de l'objet étudié.

La troisième, et dernière méthode proposée, est la méthode Moves-CSI. Dans cette méthode, nous avons choisi de substituer une séquence CSI optimisée à la séquence PRESS. Dans cette séquence CSI nous avons modifié le protocole d'acquisition afin d'éviter tout repliement et également de réaliser une excitation précise du VOI. A l'aide de la carte du

champ magnétique, des corrections de décalage chimique et de phase on été introduites. Finalement cette méthode a été combinée avec la méthode SCLIN, présentée dans le chapitre 3. En effet, la modification de la fenêtre d'acquisition de Fourier combinée à l'excitation sélective du VOI de la méthode Moves-CSI permet une localisation spatiale plus précise du signal, de plus, par construction, des voxels vides sont présents dans l'image CSI à reconstruire. Avec cette connaissance *a priori*, la méthode SCLIN est mise à profit pour améliorer encore la localisation du signal.

Même si la méthode de correction de mono-voxel proposée, semble indépendante des méthodes SCLIN et Moves-CSI, elles sont toutes les trois basées sur le même principe de correction du champ magnétique. Il est donc possible de les combiner pour améliorer la qualité des données de spectroscopie obtenues.

De la même façon, les méthodes SCLIN et Moves-CSI permettent d'obtenir des images CSI, composées de voxels individuels, pour lesquels il est possible d'appliquer la méthode de correction mono-voxel décrite dans le chapitre 3. La condition nécessaire pour combiner l'ensemble de ces méthodes, est de disposer d'une cartographie de champ magnétique résolue dans chaque voxel pour construire la fonction de correction du signal.

Les perspectives ouvertes par ce travail concernent pour l'essentiel les applications de spectroscopie *in vivo* pour la détection et la quantification de métabolites en présence de défauts de champ magnétique qui sont particulièrement gênants pour l'étude d'organes tels que les muscles et le foie.

Annexes

Article soumis à la revue Concept in Magnetic Resonance A

Abstract

Object : To design and build a single phantom that mimics the ^1H Magnetic Resonance (MR) spectra of liver, prostate, muscle and brain.

Materials and Methods : High resolution NMR tubes were filled with water and the metabolite of interest, at a concentration of 50 mM, or with dairy cream or oil. The tubes were placed into a plastic support with two rectangular grids of inter-element separation of 8 mm. The ensemble was positioned in the center of a cuboid container filled with water. Simulations of the magnetic field inhomogeneity arising from the susceptibility variations in the current phantom were also performed. MR localized spectroscopy was performed on a 1.5 T clinical scanner.

Results : MR spectra of voxels positioned in four different locations of the phantom closely mimicked the signal shape of liver, prostate, muscle and brain in vivo MR spectra. In particular, for the muscle spectrum, the intramyocellular lipid (IMCL) and extramyocellular lipid (EMCL) resonances were obtained using dairy cream or oil, respectively.

Conclusions : In this study, a single phantom of novel design, that is easily built and highly reconfigurable, is presented, to mimic the in vivo MR spectra of liver, prostate, muscle, brain and other models as needed.

Keywords : magnetic resonance spectroscopy, phantom, intramyocellular lipids, IMCL, liver, prostate, brain, muscle

Introduction

In the last two decades, ^1H magnetic resonance spectroscopy (MRS) has been successfully applied to investigations of in vivo metabolism in clinical and preclinical research. In order to improve metabolite quantification, it is necessary to optimize both data acquisition and data processing. As the time to perform in vivo experiments is limited, in vitro calibrations are typically needed to determine the optimal protocol/sequence parameters (such as TE,

coils configuration, scan time) and to validate novel spectral editing techniques (1,2,3). In order to perform these experiments, different phantoms are needed to mimic the MR spectrum of different tissues. To date, in vivo MRS has been mainly performed on liver, prostate, muscle and brain.

Liver contains primarily water and lipids and in vivo MRS experiments are mainly dedicated to quantify the lipid/water ratio (4). Thus, phantoms that would model the liver MR spectrum could be made with water and oil. Since oil is not soluble in water, phantoms are made either in two separate compartments (5) or as emulsions (6).

In prostate, the MR spectrum of cancer tissue reveals a reduction in citrate tissue levels and often an increase in choline, compared to healthy or benign tissue (7,8). Thus, a prostate MR phantom needs to include citrate and choline. In addition, it is preferable to add a lipid compartment, by using oil for instance, since adipous tissue surrounds the prostate and therefore contamination of spectra with lipid resonances is observed in vivo in certain voxels (9).

The MR spectrum of muscle tissue displays mainly choline, creatine and two groups of lipid signals that originate from the resonances of the intramyocellular (IMCL) and extramyocellular (EMCL) lipids (10,11). The magnetic susceptibility difference between the spherical and cylindrical compartments of the IMCL and EMCL is responsible for a frequency shift of 0.2 ppm, in the case of lipid fibers parallel to the main magnetic field B_0 . Thus, the main lipid resonances in muscle are the IMCL peaks CH_3 and $(CH_2)_n$ at 0.9 and 1.3 ppm, respectively, and the EMCL peaks CH_3 and $(CH_2)_n$ at 1.1 and 1.5 ppm, respectively. In previous studies emulsions (or dairy cream) and oil have been used to mimic the spectral features of IMCL and EMCL, respectively (12,13,14).

Brain MRS models are more complex than liver, prostate or muscle because of the larger number of metabolites involved; as a matter of fact, approximately 20 metabolites are reported in previous works performed in preclinical models (15). The major metabolites in brain are NAA (ppm), Creatine, choline Gultamate end Myonositol.

Given the increasing interest in MRS performed with clinical and preclinical scanners, it would be advantageous to have a single phantom that can mimic the MR spectra of liver, prostate, muscle, and brain to optimize MRS protocols and pulse sequences as well as to test and validate novel acquisition techniques. In the present study, we propose a single phantom that can be easily built and reconfigurable, to mimic the MR spectra of liver, prostate, muscle, brain and other models as needed.

Materials and methods

High resolution NMR tubes (inner diameter of 4.2 mm, outer diameter of 4.9 mm and length of 179 mm) were filled with water and the metabolite of interest, at a concentration of 50 mM, or with dairy cream or with oil. The chemicals were purchased at Sigma-Aldrich, whereas the dairy cream and oil were bought at a local grocery shop. The tubes were placed into a plastic support with two rectangular grids of inter-element separation of 8.00 mm, both in horizontal and vertical direction. The plastic support containing the vials was immersed in a cuboid plastic reservoir of dimensions 160x85x240 mm³ filled with water.

To simulate a simplified version of the MR spectrum of brain, choline (Cho), creatine (Cre), lactate (Lac) and n-acetyl-aspartate (NAA) were used. One metabolite (50 mM) per tube was employed. Additional tubes were filled with dairy cream and oil, separately. It should be noted that the tubes with metabolites and oil need to be prepared once for all, but the tubes with dairy cream vials have a shelf life of a few days.

The tubes were placed in a rectangular distribution of 7x6 elements and one external element as a reference for imaging purposes. All MR experiments were performed on a 1.5T Siemens Avanto (Siemens, Germany). Multi-slice turbo spin-echo sequences were acquired to position the VOI in the sample. 1H MR spectra were acquired with the double spin-echo point resolved spectroscopy (PRESS) sequence (16). An echo time (TE) of 30 ms was used in the brain model, and a longer TE of 135 ms was used in liver, prostate and muscle. The repetition time was 1500 ms in all cases. The acquisition data have 1024 readout complex points and 1000 Hz of bandwidth. A water suppression CHESS module was applied when acquiring prostate, brain and muscle spectra. No water suppression was applied when the phantom was used to represent the liver. The voxel size was different for different acquisitions, depending on the numbers of tubes necessary to mimics the target spectrum.

$$h = \frac{B_0 + B_z}{B_0}$$

Simulation to determine the magnetic field inhomogeneity arising from the susceptibility variations in the current phantom was also performed, using the method proposed by Salomir et al. (17). The homogeneity of magnetic field was used as merit figure, and defined as :

where B_0 and B_z are the magnetic field intensity in the center of NMR tube and a point separated 5.00 mm in z direction from center, respectively. This point separation is equivalent to a VOI thickness of 1.0 mm. The tube inner and outer diameter used in the simulation were the same as those of the NMR tubes used in the phantom. In the simulation, the tube length was varied from 10 to 50 mm. The dimensionless susceptibility values were taken as : $+0,36 \cdot 10^{-6}$ for air, $+9,03 \cdot 10^{-6}$ for water and $-11,36 \cdot 10^{-6}$ for glass (18).

Results

An illustration of the phantom is provided in Figure 1. A drawing of the plastic holder with two representative NMR tubes is shown in Figure 1a. The cuboid plastic reservoir filled with water, in which the plastic holder and the NMR tubes were placed, is not drawn. An MR fast spin-echo image of the phantom is shown in Figure 1b. Here, one specific configuration with 43 NMR tubes is displayed, and the plastic reservoir filled with water is also visible. A tube was purposely positioned in a asymmetric fashion to provide a clear and immediate visual reference (Figure 1b). The tubes filled with oil and dairy cream displayed a lower signal intensity on the fast spin-echo image, due to the T2 relaxation time of oil and dairy cream shorter than the T2 of water. In Figure 1c, the VOIs that were chosen for the MRS model of liver, prostate, muscle and brain are depicted.

Figure 2 shows the ^1H MR spectra obtained in this specific configuration of the phantom. The four MR spectra closely mimicked the signal shape of ^1H MR spectra of liver, prostate, muscle and brain. The MR spectrum of liver (Figure 2, top left corner) was obtained using only the NMR tubes containing oil, as indicated also in Figure 1c. The VOI was centered on two vertical neighbors oil tubes and the voxel size was $9 \times 17 \times 20 \text{ mm}^3$ (width x height x thickness, see Figure 1c). Due to the lower concentration of lipids in dairy cream vs oil, MR spectra acquired using a VOI centered in dairy cream did not display clearly the fat resonances in the non water-suppressed spectra. On the other hand, when the MR acquisition was performed with water suppression, it was possible to assess the lipid resonances using the dairy cream tubes and to model different lipid/water ratios (data not shown).

For the prostate MR spectrum (Figure 2, top right corner), a VOI that included one NMR tube with citrate, one tube with choline and one tube with dairy cream was used. The MR spectrum showed the characteristic lineshape of citrate at 1.5 T. The MR spectrum of muscle (Figure 2, bottom left corner) was obtained from two tubes containing dairy cream, to mimic the IMCL resonances, one tube containing oil, to mimic the EMCL resonances, one tube with choline and one with creatine. The VOI size was $30 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$.

A simplified model of the MR spectrum of brain (Figure 2, bottom right corner) was obtained with two tubes of choline, one of NAA, two of lactate and two of creatine. The characteristic J-modulation of lactate, with an inverted lineshape at $\text{TE}=135 \text{ ms}$ was also observed. MR spectra acquired in VOIs close to oil tubes showed contamination from the lipid resonances into the VOI. To avoid this, it was necessary to position the oil tubes further away for the brain VOI. It should be noted that for modelling brain MR spectra acquired close to the skull, thus with contamination from subcutaneous lipids, it would be necessary to keep one oil tube close to the chosen VOI.

Simulations of the magnetic field inhomogeneity for the phantom proposed in the current study are shown in Figure 3. The field inhomogeneity resulting from a distribution of magnetic susceptibility in the case of an NMR tube filled with water, and located in air or immersed in a container filled with water, is shown in Figure 3a and 3b, respectively. The tube length is three times the thickness of the VOI. The field inhomogeneity were less important in the case of the NMR tube immersed in a container filled with water. In Figure 3c, the field inhomogeneity plot as a function of the tube length (normalized to the thickness of the VOI) is shown for the case of a tube in air or immersed in water.

Discussion

In this study we propose a single phantom that mimics the ^1H MR spectral features of liver, prostate, muscle and brain. The results of this study show that with the phantom proposed herein, it is possible to reproduce well the MR spectral characteristics of the tissues most commonly investigated with in vivo MRS.

There are a number of useful features in this phantom : first, it is possible to change quickly its configuration, as the NMR tubes can be easily added to or removed from the phantom. This could be particularly useful in calibration experiments, when it is necessary

to test many different scenarios. The quick modification of the phantom configuration is a clear advantage of this phantom over manufactured or homemade phantoms previously proposed. As a matter of fact, phantoms provided by the MR scanner vendors cannot be modified and typically contain only a very limited number of metabolites. It should be noted that the number of metabolites that are quantifiable with confidence (using the generally accepted criterion of a Cramér–Rao lower bound $< 20\%$ Provencher (19), for instance) has substantially increased in the last two decades, and detection of ‘novel’ metabolites is an active field of MR research. In this context, this phantom could be useful for testing data acquisition or processing techniques for spectral editing.

Another useful feature of this phantom is that, even in a single configuration, several tissue/pathology models can be mimicked at the same time. In the configuration shown in this study, up to 49 NMR tubes (7 x 7) can be used in a single phantom. By changing the position of the VOI in different locations of the phantom, it is possible to select different models. Even when using a large number of NMR tubes (49), the size of the phantom remains compact (56 x 56 mm²).

The metabolite concentration as a function of the VOI dimensions can be determined by the following argument : due to the translation symmetry of this phantom along the z direction (which is also the direction of and corresponds to the NMR tube orientation in the scanner), a 3D volume problem is reduced to 2D surface problem. Thus, the metabolite concentration in a VOI can be written as a surface ratio :

$$c_{VOI} = c_{tube} \frac{\pi D^2}{4VOI_x VOI_y}$$

where c_{VOI} and c_{tube} are the metabolite concentration in the VOI and in the NMR tube, respectively, D is the NMR tube diameter, VOI_x and VOI_y are the width and height of VOI, respectively. In this formula the NMR tube thickness is assumed negligible.

The NMR tubes were filled with metabolite concentrations (50 mM) higher than the typical biological concentrations (1-10 mM). This is necessary since the water surrounding the NMR tubes virtually dilutes the metabolite concentration in a given VOI. As shown in the formula above, the metabolite concentration in a VOI can be simply controlled by changing the VOI width and/or height. For instance, when reducing the VOI size, that is, decreasing in the VOI the volume of water surrounding the NMR tube, the effective metabolite concentration increases. As an example, this was tested in the liver model. The lipid-water ratio was changed by increasing or reducing the VOI size around the NMR tubes containing oil (or dairy cream), so to keep the oil volume constant and change the water volume in the VOI. With this approach, the quantification error on the fat content is introduced primarily by the VOI selection profile of the pulse sequence. An alternative to this approach is to prepare different phantoms (for instance, different emulsions) with different the fat content, as proposed in previous works (20,21); in this case however, the quantification errors in MRS come from the phantom preparation (amount of fat in each emulsion, homogeneous distribution of fat in the phantom, etc.). In general, it should be also noted that, due to the translation symmetry of this phantom, it is possible to increase the signal noise ratio without varying the concentration ratios by increasing the VOI thickness.

In recent years, there has been a growing interest in lipid quantification with MRS, with particular attention to the quantitation of ICML. A number of dedicated phantoms have been previously proposed for mimicking the in vivo muscle MR spectrum. The main differences among phantoms proposed in different studies (22) are the geometry/design and the substances used to mimic the lipid resonances. For instance, Szczepaniak et al. (14) used a concentric vials configuration, one vial filled by soybean oil inside another vial filled by IntralipidTM. Cui et al. (12) use two screwcap vials filled by soybean oil, inside a box filled by IntralipidTM. Ren et al. designed an agar gel phantom with oil-soaked paper rolls mimicking EMCL and oil droplets swirled into the gel to mimic IMCL. In another study (13), dairy cream was used to model the IMCL resonances, and dairy cream and oil were poured in the same cylindrical container. In the current study, dairy cream (23,24) was preferred to the much more expensive IntralipidTM to mimic IMCL and sunflower oil was used to mimic EMCL ; dairy cream and oil were each put in a separate NMR tube. The muscle model reproduced well the MR spectral characteristics of in vivo muscle MRS, i.e., the resonance peaks of IMCL and EMCL. It should be noted that here the muscle MR spectrum model is achieved in the same phantom with liver, prostate and brain models.

A simulation of the magnetic field properties of the current phantom was also conducted. Typically, a spherical shape design is used in MR phantoms, because this geometry generate less magnetic field inhomogeneities than cuboid or cylindrical shapes. The external shape of the phantom proposed in the current study is not spherical, as the NMR tubes are placed in the center a cuboid container filled with water. The choice of a cuboid container was due to the fact containers with this shape are commonly found. The container was large enough so that the magnetic field inhomogeneities at the water-air interface did not affect the linewidth of the spectra acquired from each VOI.

Simulations showed that the best option, with respect to magnetic field inhomogeneities, was to fill the container with water - as opposed to not to fill the container. Furthermore, the presence of water in the container not only allows to dilute and thus control the metabolite concentration in a VOI, but also improves the shimming process. In addition, to improve the magnetic field homogeneity, high resolution NMR tubes of cylindrical geometry were used.

Another advantage of having metabolites in separate vials is the ability to change not only their concentration but also their T1 and T2 by adding MRI contrast agents. For example, by adding a predetermined amount of gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-DTPA) the user can adjust the T1 and T2 at will for any vials (25). This allows for building a phantom where a single metabolite has different T1 and T2, which could help simulating the scenario in vivo after administration of contrast agents. These modifications are not possible to achieve if all the metabolites are mixed in a single compartment.

Another useful feature of this phantom is that the simple yet accurate geometrical arrangement of the NMR tubes allows for verification that the actual location of the VOI corresponds to the one prescribed by the user. This feature could be useful to validate the localization accuracy of CSI sequences, by adjusting the voxel size so to include only one tube per voxel, and to assess the signal contamination from nearby voxels. Furthermore, it should be noted that a similar phantom can be also designed for preclinical MR scanners, using smaller and shorter NMR tubes (3 mm in diameter and 180 mm in length).

Conclusions

In this study, a single phantom of novel design, that is easily built and highly reconfigurable, is presented, to mimic the in vivo MR spectra of liver, prostate, muscle, brain and other models as needed.

Acknowledgements

The authors thank the French Embassy in Cuba for its support to this project.

Bibliography

1. Thompson RB, Allen PS. 2001, Response of metabolites with coupled spins to the STEAM sequence. *Magn Reson Med* 45(6) : 955-65.
2. Snyder J, Wilman A. 2010, Field strength dependence of PRESS timings for simultaneous detection of glutamate and glutamine from 1.5 to 7T. *J Magn Reson* 203(1) : 66-72.
3. Mescher M, Merkle H, Kirsch J, Garwood M, Gruetter R. 1998, Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR Biomed* 11(6) : 266-72.
4. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT. 1999, Measurement of intracellular triglyceride stores by ¹H spectroscopy : validation in vivo. *Am J Physiol* 276(5 Pt 1) : E977-89.
5. Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ, Gulani V, Swanson SD, McKenna BJ, Appelman HD, Adusumilli S, Greenson JK, Conjeevaram HS. 2005, Hepatic fat fraction : MR imaging for quantitative measurement and display-early experience. *Radiology* 237(3) : 1048-55
6. Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, Cruite I, Schroeder ME, Sirlin, CB, Middleton MS. 2011, In vivo characterization of the liver fat ¹H MR spectrum. *NMR Biomed* 24 : 784-90.
7. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, Hricak H, MacDonald JM, Konety B, Narayan P. 1995, Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone : detection via localized proton spectroscopy. *Urology* 45(3) : 459-66.
8. van der Graaf M, van den Boogert HJ, Jager GJ, Barentsz JO, Heerschap A. 1999, Human prostate : multisection proton MR spectroscopic imaging with a single spin-echo sequence-preliminary experience. *Radiology* 213(3) : 919-25.
9. Scheenen TW, Klomp DW, Röhl SA, Fütterer JJ, Barentsz JO, Heerschap A. 2004, Fast acquisition-weighted three-dimensional proton MR spectroscopic imaging of the human prostate. *Magn Reson Med* 52(1) : 80-8.
10. Boesch C, Slotboom J, Hoppeler H, Kreis R. 1997, In vivo determination of intramyocellular lipids in human muscle by means of localized ¹H-MR-spectroscopy. *Magn*

Reson Med 37(4) : 484-93.

11. Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O. 1993, Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo : two lipid compartments in muscle tissue. *Magn Reson Med* 29(2) : 158-67.

12. Cui MH, Hwang JH, Tomuta V, Dong Z, Stein DT. 2007, Cross contamination of intramyocellular lipid signals through loss of bulk magnetic susceptibility effect differences in human muscle using ¹H-MRSI at 4T. *J Appl Physiol* 103 : 1290-8.

13. Gambarota G, Janiczek RL, Mulkern RV, Newbould RD. 2012, An NMR Phantom Mimicking Intramyocellular (IMCL) and Extramyocellular Lipids (EMCL). *Appl Magn Reson* 43 : 451-7.

14. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Stein DT, McGarry JD. 2002, Bulk magnetic susceptibility effects on the assessment of intra- and extramyocellular lipids in vivo. *Magn Reson Med* 47(3) : 607-10.

15. Pfeuffer J, Tkác I, Provencher SW, Gruetter R. 1999, Toward an in vivo neurochemical profile : quantification of 18 metabolites in short-echo-time ¹H NMR spectra of the rat brain. *J Magn Reson* 141(1) : 104-20.

16. Bottomley PA. U.S. Patent 4 480 228. 1984

17. Salomir R, de Senneville BD, Moonen CT. 2003, A fast calculation method for magnetic field inhomogeneity due to an arbitrary distribution of bulk susceptibility. *Concepts Magn Reson* 19B : 26-34.

18. Schenck JF. 1996, The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging : MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Med Phys* 23 : 815-850.

19. Provencher SW. 1993, Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 30(6) : 672-9.

20. Ballweg V, Wojtczyk H, Roth N, Martirosian P, Springer F, Schick F. 2011, Optimized in-phase and opposed-phase MR imaging for accurate detection of small fat or water fractions : theoretical considerations and experimental application in emulsions. *Magn Reson Mater Phy* 24(3) : 167-78.

21. Hu HH, Nayak KS. 2010, Change in the proton T1 of fat and water in mixture. *Magn Reson Med* 63(2) : 494-501.

22. Ren J, Sherry AD, Malloy CR. 2010, ¹H MRS of intramyocellular lipids in soleus muscle at 7 T : spectral simplification by using long echo times without water suppression. *Magn Reson Med* 64(3) : 662-71.

23. Jones C, MacKay A, Rutt B. 1998, Bi-exponential T2 decay in dairy cream phantoms. *Magn Reson Imaging* 16(1) : 83-5.

24. Mulkern RV, Hung YP, Ababneh Z, Maier SE, Packard AB, Uluer MC, Kacher DF,

Gambarota G, Voss S. 2005, On the strong field dependence and nonlinear response to gadolinium contrast agent of proton transverse relaxation rates in dairy cream. *Magn Reson Imaging* 23(6) : 757-64.

25. Murphy PS, Leach MO, Rowland IJ. 1999, Signal Modulation in ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy Using Contrast Agents : Proton Relaxivities of Choline, Creatine, and N-Acetylaspartate. *Magn Reson Med* 42(6) :1155-8

Figures

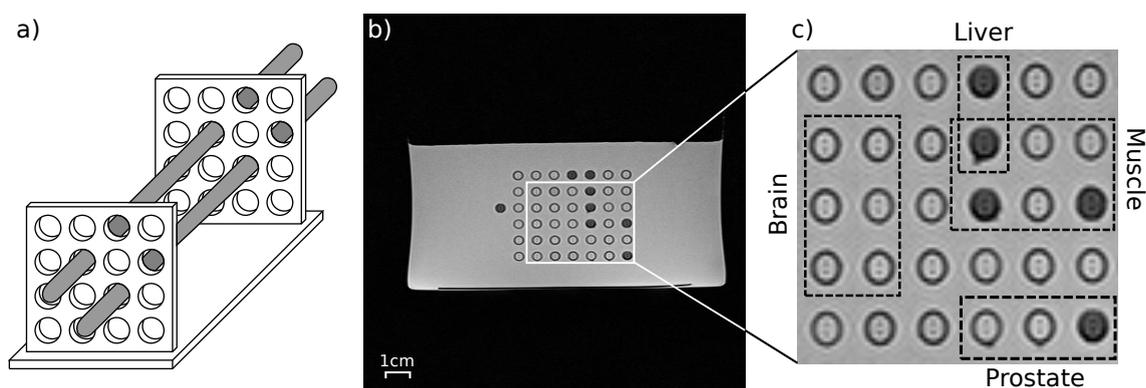


Figure 1. An illustration of the phantom design. A drawing of the plastic holder with two representative NMR tubes (a), an MR fast spin-echo image of the whole phantom (b), and the location of the VOIs (c) chosen for the MRS model of liver, prostate, muscle and brain are depicted.

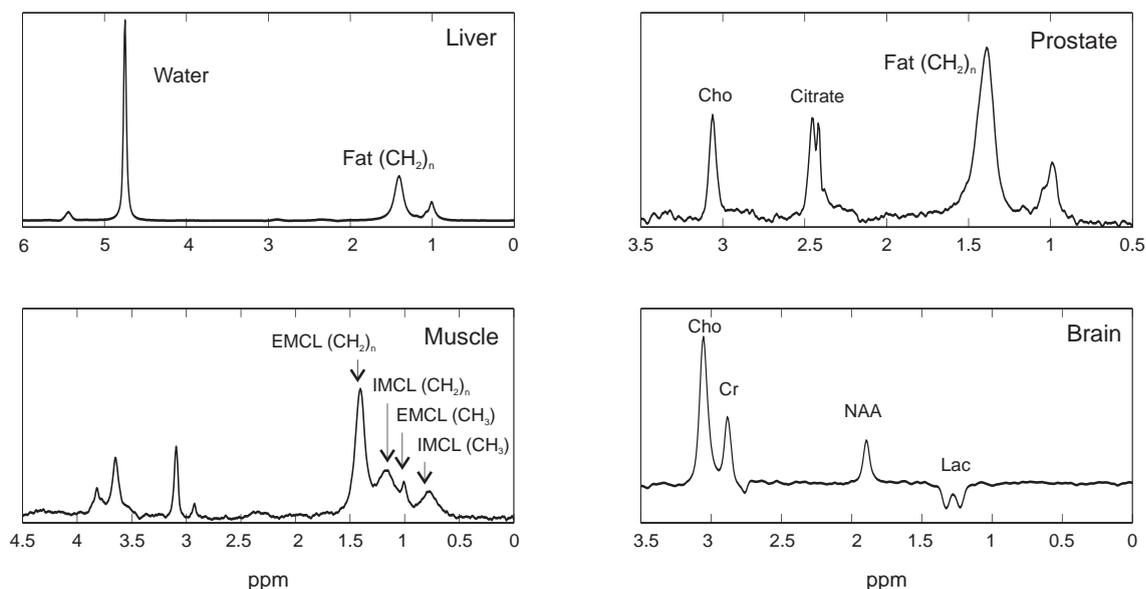


Figure 2. ^1H MR PRESS spectra of four VOIs (in Figure 1 the location of the VOIs is indicated). The four MR spectra mimic well the spectral features of liver, prostate, muscle and brain in vivo MR spectra.

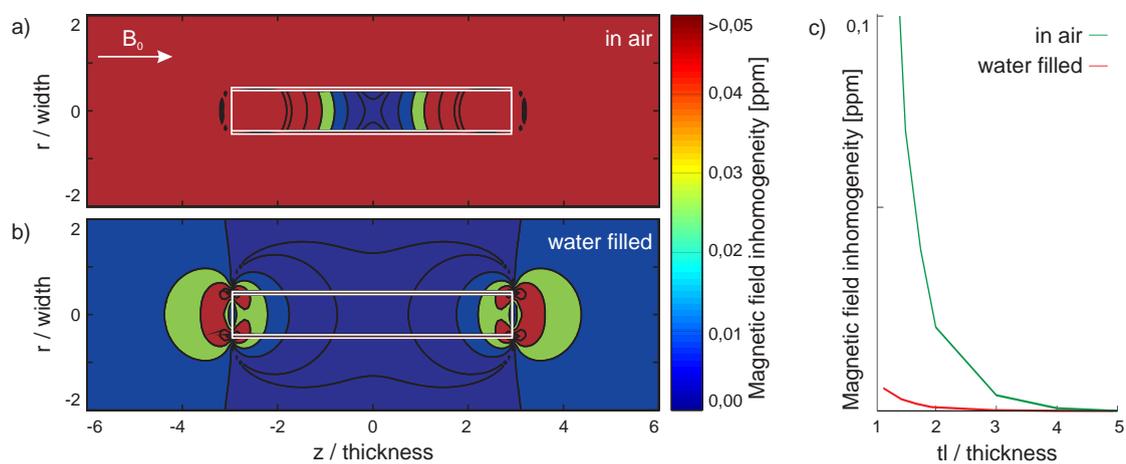


Figure 3. Simulations of the magnetic field inhomogeneities in the phantom. The field inhomogeneities are minimized when the NMR tubes are immersed in a container filled in water (b), rather than in an empty container (a). The magnetic field homogeneity is also improved when the tube length increases (c).

Bibliographie

- [1] S. Belinda, J. Regal, O. Gonen, SNR versus resolution in 3D 1H MRS of the human brain at high magnetic fields, *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001) 1049–1053.
- [2] J. F. Schenck, The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging : MRI magnetic compatibility of the first and second kinds, *Med. Phys* 23 6 (1996) 815–850.
- [3] R. Gruetter, Automatic, localized in vivo adjustment of all first- and second-order shim coils, *Magnetic Resonance in Medicine* 29 (1993) 804–811.
- [4] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun, *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*, 1987.
- [5] H. Y. Carr, Steady-state free precession in nuclear magnetic resonance, *Physical Review* 112 (5) (1958) 1693–1701.
- [6] J. Frahm, Rapid flash nmr imaging, *Natur wissenschaften* 74 (1987) 415–422.
- [7] J. Frahm, A. Haase, D. Matthai, Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASII technique, *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986) 321–327.
- [8] J. Frahm, W. Hanicke, K.-D. Merboldt, Transverse coherence in rapid FLASH NMR imaging, *Journal of Magnetic Resonance* 72 (1987) 703–314.
- [9] J. Barkhausen, S. G. Ruehm, M. Goyen, T. Buck, G. Laub, L. F. Debatin, MR evaluation of ventricular function : True fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging : Feasibility study, *Radiology* 219 (2001) 264–269.
- [10] J. L. Duerk, J. S. Lewin, M. Wendt, C. Petersilge, Remember True FISP ? a high SNR, near 1-second imaging method for t2-like contrast in interventional MRI at .2 T, *JMRI* 8 (1998) 203–208.
- [11] S. Koler, K.-H. Hiller, M. Griswold, W. R. Bauer, A. Haase, P. M. Jakob, NMR-microscopy with TrueFISP at 11.75 T, *Journal of Magnetic Resonance* 161 (2003) 252–257.
- [12] K. Scheffler, J. Hennig, T1 quantification with inversion recovery TrueFISP, *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2001) 720–723.
- [13] P. Schmitt, M. A. Griswold, P. M. Jakob, M. Kotas, V. Gulani, M. Flentje, A. Haase, Inversion recovery TrueFISP : Quantification of T1, T2, and spin density, *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (2004) 661–667.

- [14] B. Schmitz, T. Hagen, W. Reith, Three-dimensional true FISP for high-resolution imaging of the whole brain, *Eur Radiol* 13 (2003) 1577–1582.
- [15] S. S. Vasanaawala, J. M. Pauly, D. G. Nishimura, Linear combination steady-state free precession MRI, *Magnetic Resonance in Medicine* 43 (2000) 82–90.
- [16] L. Mao, Techniques rapides d'imagerie par r.m.n. en régime d'équilibre dynamique, Ph.D. thesis, Thèse de doctorat en science, Orsay (1988).
- [17] P. A. Bottomley, U.s. patent 4,480,228 (1984).
- [18] J. Frahm, K.-D. Merbolt, W. Hanicke, Localized proton spectroscopy using stimulated echoes, *Journal of Magnetic Resonance* 72 (1987) 502–508.
- [19] Y. Atiyah, Metabolite detection by proton magnetic resonance spectroscopy using PRESS, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 55 (2009) 183–198.
- [20] D. Burstein, Stimulated echoes : Description, applications, practical hints, *Concepts Magn Reson* 8 (1996) 269–278.
- [21] T. R. Brown, B. M. Kincaid, K. Ugurbil, Nmr chemical shift imaging in three dimensions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79 (1982) 3523–3526.
- [22] R. J. Ordidge, M. R. Bendall, R. E. Gordon, A. Connelly, *Volumes Selection For Invivo Biological Spectroscopy*, McGraw-Hill, New Delhi, 1985.
- [23] S. Langlois, M. Desvignes, J. M. Constans, R. M., Mri geometric distortion : A simple approach to correcting the effects of non-linear gradient fields, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 9 (1999) 821–831.
- [24] W.-I. Jung, Localized double spin echo proton spectroscopy part I : Basic concepts, *Concepts in Magnetic Resonance* 8 (1) (1996) 1–15.
- [25] W.-I. Jung, Localized double spin echo proton spectroscopy part II : Weakly coupled homonuclear spin systems, *Concepts in Magnetic Resonance* 8 (2) (1996) 105–118.
- [26] D. M. Lindquist, R. M. Hawk, R. A. Komoroski, A method to correct the voxel size in PRESS localized NMR spectroscopy, *Journal of the Arkansas Academy of Science* 51 (1997) 125–130.
- [27] J. O. J. Lundbom, K. E. Vuori, E. K. Gaily, R. I. M.-L. Granstrom, G. C. Blomstedt, A.-M. Hakkinen, S. M. Heikkinen, N. M. I. Lundbom, Metabolite phantom correction of the nonuniform volume-selection profiles in mr spectroscopic imaging : Application to temporal lobe epilepsy, *AJNR Am J Neuroradiol* 26 (2005) 1072–1077.
- [28] S. J. Nelson, D. B. Vigneron, J. Star-Lack, J. Kurhanewicz, High spatial resolution and speed in MRSI, *NMR in Biomedicine* 10 (1997) 411–422.
- [29] A. A. Maudsley, C. Domenig, A. Darkazanli, C. Studholme, K. Arheart, C. Bloomer, Mapping of brain metabolite distributions by volumetric proton mnr spectroscopic imaging (mrsi), *Magnetic Resonance in Medicine* 61 (2009) 548–559.
- [30] H. Rumpel, J. M. Pope, Chemical shift imaging in nuclear magnetic resonance : A comparison of methods, *Concepts in Magnetic Resonance* 5 (1993) 43–55.

- [31] Y. le Fur, Developpements methodologiques en imagerie spectroscopique : Application a l'etude de modeles phatologiques chez le rat, Ph.D. thesis, Université Joseph Fourier - Grenoble 1 (1988).
- [32] V. Govindaraju, K. Young, A. A. Maudsley, Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites, *NMR in Biomedicine* 13 (2000) 129–153.
- [33] I. Tkac, Z. Starcuk, I. Y. Choi, R. Gruetter, In vivo ^1H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time, *Magnetic Resonance in Medicine* 41 (4) (1999) 649–656.
- [34] A. Haase, J. Frahm, W. Hanicke, D. Matthai, ^1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging, *Physics in Medicine and Biology* 30 (4) (1985) 341–344.
- [35] J. B. Poulet, D. M. Sima, S. Van Huffel, MRS signal quantitation : A review of time- and frequency-domain methods, *Journal of Magnetic Resonance* 195 (2008) 134–144.
- [36] S. W. Provencher, Estimation of metabolite concentration from localized in vivo proton NMR spectra, *Magnetic Resonance in Medicine* 30 (6) (1993) 672–679.
- [37] W. W. F. Pijnappel, A. Van den Boogaart, R. de Beer, D. Van Ormondt, SVD-based quantification of magnetic resonance signals, *Journal of Magnetic Resonance* 97 (1) (1992) 122–134.
- [38] H. Ratiney, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, D. Graverondemilly, Time-domain quantitation of ^1H short echo-time signals : Background accomodation, *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine* 16 (2004) 284–296.
- [39] H. Ratiney, M. Sdika, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. Van Ormondt, D. Graverondemilly, Time-domain semi-parametric estimation based on a metabolite basis set, *NMR in Biomedicine* 18 (2005) 1–13.
- [40] L. Vanhamme, A. Van den Boogaart, S. Van Huffel, Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge, *Journal of Magnetic Resonance* 129 (1997) 35–43.
- [41] Y. Guo, S. Ruan, J. Landré, J.-M. Constans, A sparse representation method for magnetic resonance spectroscopy quantification, *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* 57 (7) (2010) 1620–1627.
- [42] D. Graverondemilly, A. Diop, A. Briguet, B. Fenet, Product-operator algebra for strongly coupled spin systems, *Journal of Magnetic Resonance* 101A (3) (1993) 233–239.
- [43] R. A. De Graaf, *In vivo NMR Spectroscopy Principles and Techniques*, 2nd Edition, John Wiley & Sons Ltd, 2007.
- [44] E. E. Brief, R. Moll, A. L. Li, D K B; MacKaya, Absolute metabolite concentrations calibrated using the total water signal in brain ^1H MRS, *NMR Biomedicine* 22 (2009) 349–354.
- [45] B. Hyun-Man, S. Min-Ying, Y. Hon, M. Rita, N. Orhan, Quantification of choline-containing compounds in malignant breast tumors by ^1H mr spectroscopy using water as an internal reference at 1.5 t, *Magn Reson Mater Phy* 19 (2006) 96–104.

- [46] P. J. Bolan, S. Meisamy, E. H. Baker, J. Lin, T. Emory, M. Nelson, L. I. Everson, D. Yee, M. Garwood, In vivo quantification of choline compounds in the breast with ^1H MR spectroscopy, *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (2003) 1134–1143.
- [47] L. M. Fayad, N. Salibi, X. Wang, A. J. Machado, M. A. Jacobs, D. A. Bluemke, P. B. Barker, Quantification of muscle choline concentrations by proton MR spectroscopy at 3T : Technical feasibility, *AJR* 194 (2010) W73–W79.
- [48] D. Stefan, F. di Cesare, A. Andrascu, E. Popa, E. Lazariev, E. Vescovo, O. Strbak, S. C. R. Williams, Z. Stracuk, M. Cabanas, D. van Ormondt, D. Graverondemilly, Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals : The jMRUI software package, *Measurement Science and Technology* 20 (10).
- [49] R. Bhagwandien, R. van Ee, R. Beersma, C. J. G. Bakker, M. A. Moerland, J. J. W. Lagendijk, Numerical analysis of the magnetic field for arbitrary magnetic susceptibility distributions in 2D, *Magnetic Resonance Imaging* 10 (1992) 299–313.
- [50] R. Bhagwandien, M. A. Moerland, C. J. G. Bakker, R. Beersma, J. J. W. Lagendijk, Numerical analysis of the magnetic field for arbitrary magnetic susceptibility distributions in 3D, *Magnetic Resonance Imaging* 12 (1994) 101–107.
- [51] O. Beuf, Irm et biomatériaux prothétiques : caractérisation magnétique et interface avec les tissus vivants, Ph.D. thesis, Université de Lyon 1 (1998).
- [52] J. P. Marques, R. Bowtell, Application of a fourier-based method for rapid calculation of field inhomogeneity due to spatial variation of magnetic susceptibility, *Concepts in Magnetic Resonance* 25B (2005) 65–78.
- [53] R. Salomir, B. D. de Senneville, C. T. W. Moonen, A fast calculation method for magnetic field inhomogeneity due to an arbitrary distribution of bulk susceptibility, *Concepts in Magnetic Resonance* 19B (2003) 26–34.
- [54] L.-H. Cui, J.-H. Hwang, Z. Tomuta, D. T. Stein, Cross contamination of intramyocellular lipid signals through loss of bulk magnetic susceptibility effect differences in human muscle using ^1H -MRSI at 4T, *Journal of Applied Physiology* 103 (2007) 1290–1298.
- [55] C. J. G. Bakker, R. de Roos, Concerning the preparation and use of substance with a magnetic susceptibility equal to the magnetic susceptibility of air, *Magnetic Resonance in Medicine* 56 (2006) 1107–1113.
- [56] I. Khalidov, D. Van De Ville, M. Jacob, F. Lazeyras, M. Unser, Bslim : Spectral localization by imaging with explicit b_0 field inhomogeneity compensation, *IEEE Transaction on Medical Imaging* 26 (7) (2007) 190–1000.
- [57] K. L. Koch, D. L. Rothman, R. A. De Graaf, Optimization of static magnetic field homogeneity in the human and animal brain in vivo, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 54 (2009) 69–96.
- [58] F. Lamberton, N. D. Delcroix, D. Grenier, B. Mazoyer, M. Joliot, A new epi-based dynamic field mapping method : Application to retrospective geometrical distortion corrections, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 26 (2007) 747–755.
- [59] Sigma-Aldrich, Safety data sheet, 2013.

- [60] D. I. Hoult, R. E. Richards, The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment, *Journal of Magnetic Resonance* 24 (1976) 71–85.
- [61] I. Sersa, S. Macura, Spectral resolution enhancement by chemical shift imaging, *Magnetic Resonance Imaging* 25 (2007) 250–258.
- [62] O. Beuf, A. Briguet, M. Lissac, R. Davis, Magnetic resonance imaging for the determination of magnetic susceptibility of materials, *J Magn Reson B* 112 (2) (1996) 111–118.
- [63] T. Schirmer, D. P. Auer, On the reliability of quantitative clinical magnetic resonance spectroscopy of the human brain, *NMR in Biomedicine* 13 (2000) 28–36.
- [64] Z.-P. Liang, P. C. Lauterbur, Constrained imaging overcoming the limitations of the fourier series, *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 15 (5) (1996) 126–132.
- [65] K. A. Wear, K. J. Myers, S. S. Rajan, L. W. Grossman, Constrained reconstruction applied to 2-d chemical shift imaging, *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16 (5) (1997) 591–597.
- [66] Y. C. Cheng, J. H. Cheng, T. T. Wang, T. T. Lin, A post-processing method for correction and enhancement of chemical shift images, *Magnetic Resonance Imaging* 27 (2009) 1420–1429.
- [67] Y. Fu, O. Ijare, G. Thomas, R. Fazel-Rezai, H. Serrai, Implementation of wavelet encoding spectroscopic imaging technique on a 3 tesla whole body mr scanner : In vitro results.