Développements méthodologiques en IRM pré-clinique chez le petit animal : apports de l'acquisition spirale pour l'imagerie paramétrique et fonctionnelle

Charles Castets

▶ **To cite this version:**

Charles Castets. Développements méthodologiques en IRM pré-clinique chez le petit animal : apports de l'acquisition spirale pour l'imagerie paramétrique et fonctionnelle. Ingénierie biomédicale. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0307 . tel-01432870

HAL Id: tel-01432870

https://theses.hal.science/tel-01432870

Submitted on 12 Jan 2017

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

Présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE de BORDEAUX

Ecole doctorale Sciences de la Vie et de la Santé

Option : Bioimagerie

Présentée et soutenue publiquement

le 25 Novembre 2016

Charles CASTETS

Développements méthodologiques en IRM pré-clinique chez le petit animal : Apports de l'acquisition spirale pour l'imagerie paramétrique et fonctionnelle.

Membres du Jury

Dr Franck Kober	Université d'Aix-Marseille	Rapporteur
Dr Emmanuel Barbier	Grenoble Institut des Neurosciences (GIN)	Rapporteur/Président
Pr Emmanuelle Canet-Soulas	Université de Lyon	Examinateur
Dr Didier Wecker	Bruker Biospin	Examinateur
Dr Emeline Ribot	Université de Bordeaux	Examinateur
Dr Sylvain Miraux	Université de Bordeaux	Examinateur
Pr Jean-Michel Franconi	Université de Bordeaux	Directeur de thèse

Table des matières

Table des matières **5**

Liste des abréviations **9**

Liste des publications & communications **11**

1 Introduction **15**

Références 18

2 Imagerie spirale **19**

2.1 L'Espace de Fourier 20

2.1.1 Parcours de l'espace de Fourier 21

2.1.2 Propriétés de l'espace de Fourier 22

2.1.2.1 Image et espace de Fourier 22

2.1.2.2 Echantillonnage de l'espace de Fourier 23

2.1.3 Trajectoires d'échantillonnage 25

2.2 Trajectoire spiralée dans l'espace de Fourier 26

2.2.2 Trajectoire « Spiral-out » : principe et chronogramme de séquence 26

2.2.3 Trajectoire « Spiral-in » : principe et chronogramme de séquence 28

2.2.4 Echantillonnage 3D de type empilement de spirales (Stack-of-Spirals) 29

2.2.5 Reconstruction 30

2.2.6 Intérêts et limites de l'acquisition spiralée 33

2.2.6.1 Temps d'acquisition 33

2.2.6.2 Robustesse de l'encodage spiral 34

2.2.6.3 Sensibilité aux variations du champ magnétique B0 35

2.2.6.4 Le déplacement chimique 36

2.2.6.5 Les erreurs de trajectoire 37

2.2.7 Résumé 38

2.3 Références 40

3 Développement d'une méthode de cartographie du T1 en 3D du coeur de souris rehaussée par injection de Manganèse grâce à une méthode Look-Locker couplée à l'échantillonnage de type empilement de spirales 43

3.1 Contexte 44
3.2 Cartographie T1 en 3D : Apport de l'encodage spiral 46
3.2.1 Séquence 46
3.2.2 Calcul du T1 : procédure de lissage 47
3.3 Résultats 49
3.3.1 Précision et répétabilité de la méthode 49
3.3.2 Sensibilité de la méthode in vivo. 51
3.3.3 Variation 3D du T1 sur modèle sain 52
3.3.4 Intérêt diagnostique : validation sur un modèle d'ischémie cardiaque 53
3.3 Discussion 54
3.4 Limitations 56
3.5 Perspectives 57
3.7 Références 58

4 Développement d'une séquence de cartographie du T2 avec une méthode de « spiral-in » couplée à l'empilement de spirales : Validation sur le cerveau de souris sain & métastatique à 7T 71

4.1 Contexte 72
4.2 Cartographie du T2 en 3D : Développements et validation in vitro et in vivo 74
4.2.1 Précision de la méthode 76
4.2.2 Répétabilité de la méthode 76
4.2.3 Validation in vivo : modèle sain & métastatique 77
4.2.4 Paramètres d'acquisition 77
4.3 Résultats 78
4.3.1 Précision et répétabilité de la méthode 78
4.3.2 Validation in vivo sur modèle sain 79
4.3.3 Validation in vivo sur modèle métastatique 83
4.4 Discussion 85
4.5 Limitations 87
4.6 Perspectives 88
4.9 Références 89

5 Développement d'une méthode hybride spirale/radiale à temps d'écho ultra court couplée à un encodage par golden-angle : une méthode flexible pour l'imagerie du petit animal à haut champ magnétique 91

5.1 Contexte 92
5.2 Une approche alternative basée sur l'imagerie par projection de spirales 93
5.2.1 Trajectoire et échantillonnage de l'espace de Fourier 93
5.2.2 Qualité d'image : étude de la netteté et effet au T2* 96
5.2.3 Qualité d'image : effet du sous-échantillonnage 98
5.2.4 Validations in vivo 98
5.2.4.1 Angiographie 3D d'un cerveau sain 98
5.2.4.2 Angiographie 3D du foie auto-synchronisée sur la respiration 98
5.2.5 Paramètres d'acquisitions 99
5.3 Résultats 100
5.3.1 Effets du T2* court 100
5.3.2 Effets du sous-échantillonnage 102
5.3.3 Angiographie 3D du cerveau sain sur un modèle murin 103
5.3.4 Angiographie 3D du foie auto-synchronisée sur la respiration 104
5.4 Discussion 105
5.4 Limitations 107
5.5 Perspectives 107
5.6 Références 109

6 Conclusion générale & perspectives 121

6.1 Conclusion générale 121
6.2 Perspectives 124

Liste des abréviations

BPM	Battements par minute
CSB	Rapport contraste-sur-bruit
ECG	Electrocardiogramme
FFT	Transformée de Fourier rapide
FOV	Champ de vue
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NR	Nombre de répétition
PR	Projection reconstruction
PSF	Fonction d'étalement du point
RF	Radiofréquence
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SOS	Stack-Of-Spirals
SSB	Rapport signal-sur-bruit
$\mathbf{T_1}$	Temps de relaxation longitudinale
$\mathbf{T_2}$	Temps de relaxation transversale
TE	Temps d'écho
TEP	Tomographie par émission de positon
TF	Transformée de Fourier
TR	Temps de répétition
USPIO	« Ultrasmall particles Iron Oxide », nanoparticules de fer
UTE	Temps d'écho ultracourt : « Ultrashort Echo Time »

Liste des publications & communications

Articles à comité de lecture

Publications issues de cette thèse

1. **Castets CR**, Ribot EJ, Lefrançois W, Trotier AJ, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Fast and robust 3D T1 mapping using spiral encoding and steady RF excitation at 7 T: application to cardiac manganese enhanced MRI (MEMRI) in mice. NMR Biomed. 2015;28:881-9.

2. **Castets CR**, Lefrançois W, Wecker D, Ribot EJ, Trotier AJ, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Fast 3D ultrashort echo-time spiral projection imaging using golden-angle: A flexible protocol for in vivo mouse imaging at high magnetic field. Magn Reson Med. 2016 May 12.

3. **Castets CR**, Koonjoo N, Hertanu A, Miraux S, Ribot EJ. A fast 3D MEMRI T1 mapping sequence to study calcium transport in brain metastasis and glioma in vivo in mice. Scientific reports 2016. *(Soumis)*

Autres publications

1. Ribot EJ, Trotier AJ, **Castets CR**, Dallaudière B, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Free-breathing 3D diffusion MRI for high-resolution hepatic metastasis characterization in small animals. Clin Exp Metastasis. 2016;33:167-78.

2. Trotier AJ, **Castets CR**, Lefrançois W, Ribot EJ, Franconi JM, Thiaudière E, Miraux S. USPIO enhanced 3D-cine self-gated cardiac MRI based on a stack-of-stars golden angle short echo time sequence: Application on mice with acute myocardial infarction. J Magn Reson Imaging. 2016

Communications orales

Communications internationales

1. E-POSTER : **Castets CR**, Ribot EJ, Lefrançois W, Trotier AJ, Franconi JM, Miraux S. Fast and robust 3D T1 mapping using spiral gradient shape and continuous radio-frequency excitation at 7 T : Application on cardiac Manganese Enhanced (MEMRI) MRI in mice. Congrès de la société internationale de cardiologie (SCMR), Nice, 2015.

2. E-POSTER : **Castets CR**, Ribot EJ, Lefrançois W, Trotier AJ, Franconi JM, Miraux S. Fast and robust 3D T1 mapping using spiral gradient shape and continuous radio-frequency excitation at 7 T : Application on cardiac Manganese Enhanced MRI (MEMRI) in mice. ISMRM, Toronto, 2015

3. E-POSTER : **Castets CR**, Ribot EJ, Lefrançois W, Trotier AJ, Franconi JM, Miraux S. 3D cine T1 mapping using a stack-of-spirals sampling scheme and a Look-Locker inversion recovery preparation at 7T : Application on small animal cardiac imaging. ISMRM, Toronto, 2015

Communications nationales

1. ORALE : **Castets CR**, Lefrançois W, Trotier AJ, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Imagerie rapide non cartésienne du système cardiovasculaire du petit animal à haut champ magnétique. SFR Tecsan 23/06/2014.

2. ORALE : **Castets CR**, Lefrançois W, Wecker D, Ribot EJ, Trotier AJ, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Fast 3D ultrashort echo-time spiral projection imaging using golden-angle: A flexible protocol for in vivo mouse imaging at high magnetic field. Journée Trail. 07/07/2016.

3. ORALE : **Castets CR**, Ribot EJ, Lefrançois W, Trotier AJ, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Fast and robust 3D T1 mapping using spiral encoding and steady RF excitation at 7 T: application to cardiac manganese enhanced MRI (MEMRI) in mice. Journée FINYS, Paris 07/10/2015.

4. POSTER : **Castets CR**, Lefrançois W, Trotier AJ, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. 3D Mouse heart T1 mapping using a Look-Locker method combined with stack of spirals sampling scheme at high magnetic field. Journée Labex TRAIL 25/06/2014.

5. POSTER : **Castets CR**, Lefrançois W, Trotier AJ, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Ultrashort Echo-time hybrid Spiral/Radial sequence: application to Fast 3D-cine mouse cardiac imaging. Journée Labex TRAIL 25/06/2014.

6. POSTER : **Castets CR**, Ribot EJ, Lefrançois W, Trotier AJ, Franconi JM, Miraux S. 3D T2 mapping of the mouse brain at 7T using Spiral-In readout coupled with a stack-of-spiral approach. Journée fédération FR Tecsan 14/06/2016.

Prix & Distinctions

Prix de la meilleure présentation affichée. Journée FR Tecsan Bordeaux 25 juin 2015.
Prix de la meilleure communication scientifique Journée TRAIL Bordeaux 7 juillet 2016.

1 Introduction

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) occupe une place importante dans le diagnostic et le pronostic d'un très grand nombre de pathologies. En effet, en plus de son caractère totalement non invasif, cette modalité offre un contraste exceptionnel entre les différents tissus mous constitutifs d'un organisme. Et au delà de l'excellent contraste, cette technique permet également d'obtenir des informations fonctionnelles au niveau cérébral et musculaire notamment [1]. Néanmoins, bien que cette technique présente un très grand nombre d'avantages, certaines limites doivent encore être dépassées. Les deux principales limitations de l'IRM sont actuellement la quantification de certains paramètres, qui reste extrêmement difficile (par rapport à des techniques comme la tomographie par émission de positons) et les temps d'acquisition qui restent encore trop longs pour certains examens (par rapport à la tomographie X).

La quantification est un des grands défis de l'IRM actuelle. En effet, un grand nombre de méthodes sont actuellement développées pour mesurer et quantifier certains processus physiologiques tels que la contraction du myocarde mais aussi la perfusion au niveau tissulaire. Plus récemment, la quantification de paramètres physiques comme le temps de relaxation longitudinal (T_1) et les temps de relaxation transverses (T_2 et T_2^*) ont permis d'étudier diverses pathologies sur différents organes. La mesure du T_1 est par exemple utilisée pour diagnostiquer l'infarctus du myocarde [2], la mesure du T_2 permettant quant à elle de mesurer la formation de fibrose au niveau cardiaque [3]. Enfin, la mesure du T_2^* peut apporter des informations sur l'activation cérébrale [4] ou encore la formation de néo-vaisseaux [5].

La très grande majorité des méthodes qui sont développées actuellement permettent de mesurer ces paramètres sur des images en deux dimensions. En effet, pour des raisons de durées d'expérience, très peu de méthodes ont été développées pour mesurer ces valeurs en 3D. Or, il serait extrêmement intéressant de disposer de ces mesures afin de visualiser et quantifier finement une pathologie dans un volume. Par exemple, le volume d'une zone d'hypoxie induite par un infarctus du myocarde offre une information pronostic quant aux chances du patient de recouvrer une fonction cardiaque normale. Par ailleurs, l'acquisition tridimensionnelle permet intrinsèquement d'obtenir un meilleur rapport signal-sur-bruit et plus forte résolution spatiale dans la troisième direction de l'espace.

La seconde limitation majeure est directement liée à la rapidité d'examen qui est faible en imagerie 3D. La durée d'examen représente pourtant une limitation très importante puisqu'elle est inversement proportionnelle au confort du patient. En effet, les acquisitions en IRM nécessitent souvent une immobilité parfaite et dans certaines situations des apnées. Il est donc aisé de comprendre qu'un protocole d'acquisition court offrira un gage de meilleure qualité d'image. Toutes ces limites montrent donc qu'il est d'un grand intérêt de développer des méthodes d'acquisition offrant le meilleur compromis entre qualité de l'image, temps d'acquisition et robustesse de la quantification.

La possibilité de mimer un grand nombre de pathologies chez le petit animal a récemment accentué le rôle de l'imagerie pré-clinique dans l'étude des mécanismes physiopathologiques qui interviennent dans le développement de ces diverses maladies. Il paraît donc crucial de développer des outils non invasifs permettant d'imager, de quantifier et de suivre dans le temps ces processus physiopathologiques. L'imagerie pré-clinique, chez le modèle murin notamment, se heurte malheureusement à certaines limitations et représente un véritable défi. En effet, la taille des organes chez la souris est extrêmement réduite par rapport à l'homme et la vitesse des mouvements physiologiques (cardiaque et respiratoire) est augmentée de manière très importante. Ainsi, le battement cardiaque moyen chez la souris est d'environ 600 battements par minute (contre 60 chez l'homme). Le même constat peut être effectué pour le cycle respiratoire chez la souris qui est d'environ 120-140 cycles par minutes contre 12 à 15 chez l'homme au repos. L'IRM pré-clinique nécessite donc l'utilisation de très fortes résolutions spatiales mais également le développement de méthodes offrant une très grande résolution temporelle. De plus, afin de palier le faible rapport signal-sur-bruit des images inhérent à la technique et aggravé par la forte résolution spatiale nécessaire en imagerie pré-clinique, la majorité des développements réalisés chez le petit animal s'effectuent à très haut champ magnétique (4,7, 7 et 9,4 Teslas). Ceci permet d'augmenter le signal mais peut induire un grand nombre de limitations instrumentales et méthodologiques.

Plusieurs approches ont été développées pour la clinique afin de réduire au maximum le temps d'acquisition. Certaines de ces techniques consistent à échantillonner de manière « exotique » l'espace de Fourier qui constitue l'espace réciproque de l'espace image. En effet, en IRM les données brutes sont préalablement acquises et stockées dans l'espace de Fourier qui, par une opération mathématique appelée la transformé de Fourier, permet d'obtenir une image. La méthode la plus conventionnelle pour l'acquisition de l'espace de Fourier reste encore de nos jours l'imagerie cartésienne. Cependant, d'autres approches comme l'imagerie radiale ont été développées [6]. Plus récemment, des méthodes dites spirales ont démontré leur efficacité pour des acquisitions extrêmement

rapides de l'espace de Fourier dans un environnement clinique [7]. Cependant, ces techniques sont très difficilement applicables à haut champ magnétique et n'ont donc pas été appliquées chez le petit animal. Ainsi, il n'existe que très peu d'exemples dans la littérature montrant l'intérêt d'une approche spirale en imagerie du petit animal. De plus, son application reste pour le moment quasi uniquement cantonnée à l'imagerie 2D, son utilisation en imagerie volumique étant anecdotique. L'acquisition spirale de l'espace de Fourier n'en demeure pas moins la méthode la plus rapide disponible dans la littérature. Ainsi, il apparaît extrêmement intéressant de développer et de valider l'imagerie spirale en 3D chez le petit animal à haut champ magnétique.

Au vu de ces principales limitations, nous avons structuré ce travail de recherche autour de deux objectifs principaux :

- Dans un premier temps, nous avons souhaité diminuer au maximum le temps d'acquisition nécessaire pour un volume 3D. Pour cela, des approches d'encodage de l'espace de Fourier ont été développées et validées à très haut champ magnétique (7T).

- Dans un second temps, nous avons tiré profit des méthodes d'accélération nouvellement mises en place au sein de notre équipe pour développer la mesure quantitative de paramètres (notamment T_1 et T_2). Tous ces protocoles ont ensuite été validés sur des modèles de pathologies comme l'infarctus du myocarde et la dissémination métastatique.

Le manuscrit est composé de quatre parties. La première partie s'intéresse d'abord aux bases physiques du remplissage spiralé de l'espace de Fourier. La seconde partie présente quant à elle le développement d'une méthode de cartographie du temps de relaxation longitudinale (T_1) aux moyens d'une approche dite Look-Locker et d'un encodage en empilement de spirales. Cette méthode rapide et quantitative a ensuite été validée sur un modèle d'infarctus du myocarde. Une autre approche quantitative est présentée dans la troisième partie. Elle montre, pour la première fois dans la littérature, la possibilité de mesurer en acquisition 3D la valeur du temps de relaxation transversale (T_2). L'approche est basée sur une méthode dite multi-échos avec un encodage en empilement de spirales dans l'espace de Fourier. Cette méthode a ensuite été validée pour étudier et quantifier la dissémination métastatique au niveau cérébral. Le dernier projet de recherche présenté dans la quatrième partie, visait le développement d'une approche alternative d'encodage de l'espace de Fourier avec une méthode hybride spirale/radiale. Cette méthode a permis de réaliser pour la première fois une angiographie 3D du foie de souris avec auto-synchronisation sur la respiration. Enfin, dans un dernier chapitre, nous proposerons un résumé des différentes techniques développées dans ce travail de thèse ainsi que les perspectives qu'elles vont offrir.

Références

[1] Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. Biophys J. 1993;64:803-812.

[2] Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 mapping in patients with acute myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson. 2003;5:353-359.

[3] Bun SS, Kober F, Jacquier A, Espinosa L, Kalifa J, Bonzi MF, Kopp F, Lalevee N, Zaffran S, Deharo JC, Cozzone PJ, Bernard M. Value of in vivo T2 measurement for myocardial fibrosis assessment in diabetic mice at 11.75 T. Invest Radiol. 2012;47:319-323.

[4] Wennerberg AB, Jonsson T, Forssberg H, Li TQ. A comparative fMRI study: T2*-weighted imaging versus R2* mapping. NMR Biomed. 2001 Feb;14(1):41-47.

[5] Baudelet C, Cron GO, Ansiaux R, Crokart N, DeWever J, Feron O, Gallez B. The role of vessel maturation and vessel functionality in spontaneous fluctuations of T2*-weighted GRE signal within tumors. NMR Biomed. 2006 Feb;19(1):69-76.

[6] Feng L, Grimm R, Block KT, Chandarana H, Kim S, Xu J, Axel L, Sodickson DK, Otazo R. Golden-angle radial sparse parallel MRI: combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. Magn Reson Med. 2014 ;72:707-717.

[7] Ye H, Cauley SF, Gagoski B, Bilgic B, Ma D, Jiang Y, Du YP, Griswold MA, Wald LL, Setsompop K. Simultaneous multislice magnetic resonance fingerprinting (SMS-MRF) with direct-spiral slice-GRAPPA (ds-SG) reconstruction. Magn Reson Med. 2016.

2 Imagerie spirale

Sommaire

2.1 L'Espace de Fourier 20
2.1.1 Parcours de l'espace de Fourier 21
2.1.2 Propriétés de l'espace de Fourier 22
2.1.2.1 Image et espace de Fourier 22
2.1.2.2 Echantillonnage de l'espace de Fourier 23
2.1.3 Trajectoires d'échantillonnage 25
2.2 Trajectoire spiralée dans l'espace de Fourier 26
2.2.2 Trajectoire « Spiral-out » : principe et chronogramme de séquence 26
2.2.3 Trajectoire « Spiral-in » : principe et chronogramme de séquence 28
2.2.4 Echantillonnage 3D de type empilement de spirales (Stack-of-Spirals) 29
2.2.5 Reconstruction 30
2.2.6 Intérêts et limites de l'acquisition spiralée 33
2.2.6.1 Temps d'acquisition 33
2.2.6.2 Robustesse de l'encodage spiral 34
2.2.6.3 Sensibilité aux variations du champ magnétique B0 35
2.2.6.4 Le déplacement chimique 36
2.2.6.5 Les erreurs de trajectoire 37
2.2.7 Résumé 38
2.3 Références 40

2.1 L'Espace de Fourier

En résonance magnétique nucléaire (RMN), le signal est recueilli lors de la relaxation des spins de certains noyaux qui retournent à leur état d'équilibre suite à une excitation par une onde électromagnétique. L'élément le plus couramment utilisé en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est l'hydrogène. Comme le signal enregistré provient de l'ensemble des spins localisés et excités dans la coupe (ou le volume) d'imagerie, il ne permet pas à lui seul d'obtenir une information spatiale et donc de reconstruire une image. L'idée fondatrice de l'IRM est d'appliquer à ces spins des gradients de champ magnétique qui vont permettre au cours de la relaxation de moduler le signal enregistré à la fois en phase et en fréquence. Ces modulations permettent d'assigner, à terme, une information de position à chaque spin présent dans la région imagée. Ce signal préalablement modulé est ensuite stocké dans l'espace réciproque de l'image appelé espace de Fourier ou encore espace-k. Pour former une image en IRM, cette expérience de base est répétée à de multiples reprises. Pour chacune de ces expériences (aussi appelées répétitions) une ligne est enregistrée dans l'espace de Fourier. Une fois l'espace de Fourier totalement échantillonné, une opération mathématique appelée la transformée de Fourier est appliquée à l'espace-k pour reconstruire l'image finale. Ce processus d'acquisition de l'image est schématisé dans la figure 2.1.

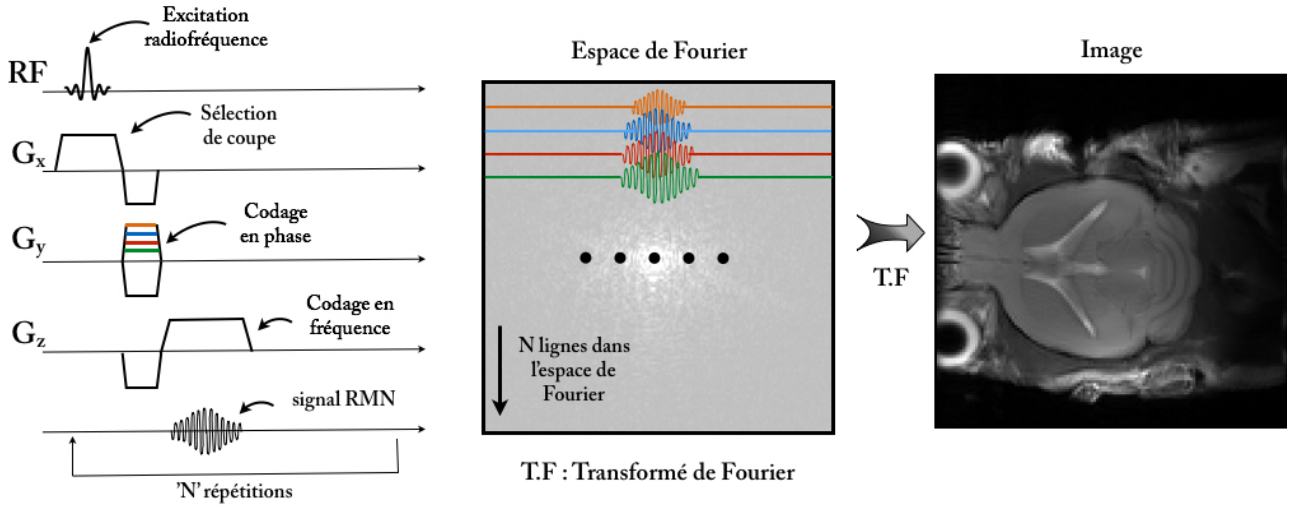

Figure 2.1 : Formation de l'image à partir du signal RMN. Le signal RMN préalablement modulé en phase et en fréquence est stocké dans un espace de Fourier. De multiples combinaisons de gradients codage phase et de fréquence sont nécessaires pour échantillonner totalement cet espace de Fourier. Une opération mathématique appelée la transformée de Fourier appliquée sur cet espace permet alors de reconstruire l'image finale de la région excitée.

2.1.1 Parcours de l'espace de Fourier

Comme précédemment énoncé, le signal recueilli en IRM est stocké dans un espace de Fourier. Ce signal doit être préalablement modulé en phase et en fréquence afin d'obtenir une information de position permettant de reconstruire l'image finale. Cette modulation s'effectue à l'aide de gradients de champ magnétique qui vont permettre d'assigner dans l'espace de Fourier, des coordonnées pour chacun des points du signal recueilli. Mathématiquement, l'expression des coordonnées des points échantillonnés dans l'espace de Fourier, s'exprime de la façon suivante :

$$(Eq\ 2.1) \qquad \overrightarrow{k(t)} = \frac{\gamma}{2\pi}\int_0^t \overrightarrow{G(t')}\,dt'$$

$$Avec \begin{cases} \overrightarrow{k(t)} = k_x(t)\vec{i} + k_y(t)\vec{j} \\ \overrightarrow{G(t)} = G_x(t)\vec{i} + G_y(t)\vec{j} \end{cases}$$

Dans cette équation, l'ensemble des points $\overrightarrow{k(t)}$ représente la trajectoire dans l'espace de Fourier, k(x) et k(y) étant les coordonnées selon les axes k_x et k_y de cet espace réciproque. γ représente le rapport gyromagnétique du proton. *G* représente l'intensité du gradient de champ magnétique effectif ; s'il est appliqué dans une direction donnée de l'espace image (par exemple x), il permettra de se déplacer dans l'espace réciproque selon la direction correspondante (dans cet exemple k_x). Ce gradient peut également être la combinaison de plusieurs gradients de champ magnétique appliqués simultanément dans différentes directions, ce qui permet d'échantillonner l'espace de Fourier en 1, 2 ou 3 dimensions. La distance entre deux points échantillonnés dans l'espace de Fourier est proportionnelle à l'intensité du gradient utilisé. La figure 2.2 schématise l'échantillonnage d'une ligne de l'espace de Fourier avec une séquence d'imagerie classique de type écho de gradient. Cette méthode dite « cartésienne » est encore de nos jours l'une des plus couramment utilisée en IRM. Plus tard dans ce manuscrit nous détaillerons des techniques alternatives d'échantillonnages de l'espace de Fourier.

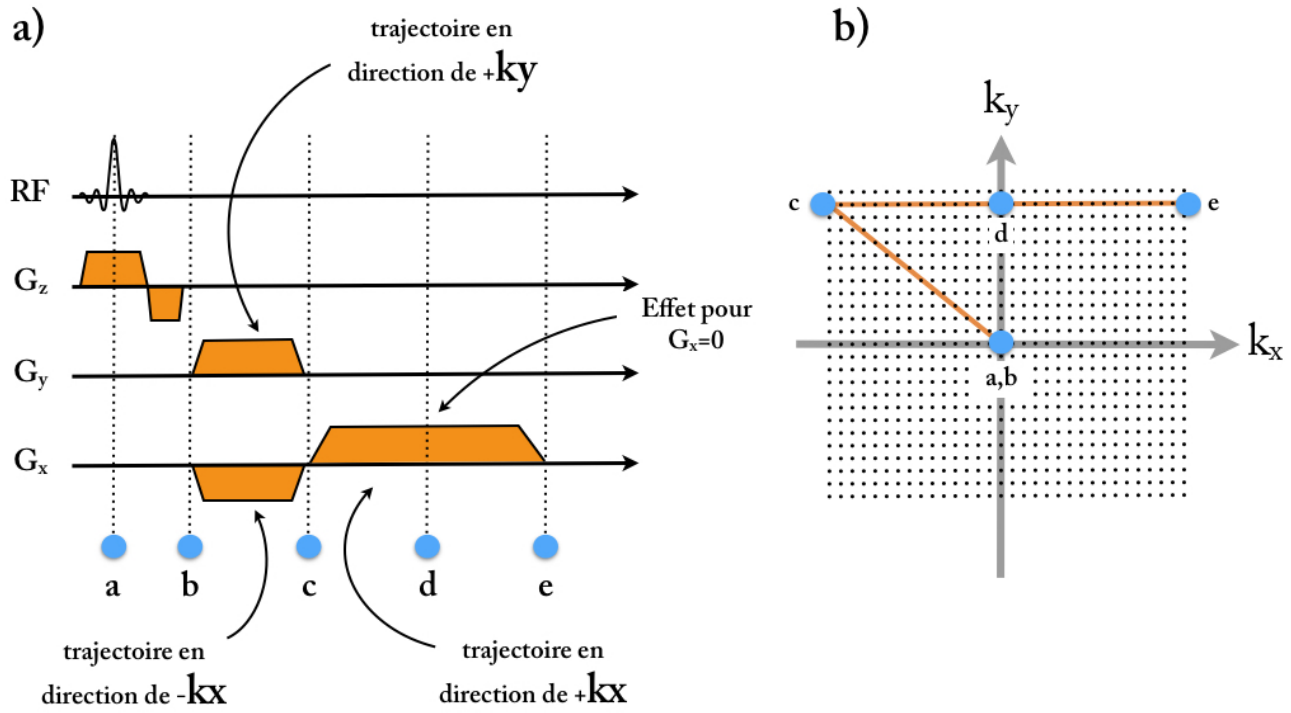

Figure 2.2 Schéma d'une séquence d'acquisition de type écho de gradient représenté en a). La trajectoire dans l'espace de Fourier correspondant est représentée en b). Chaque gradient dans la direction x ou y induit un déplacement dans l'espace de Fourier, proportionnel à l'intégrale des gradients au cours du temps (Eq 2.1). Les principaux changements de positions sont reportés dans l'espace de Fourier par les points bleus.

2.1.2 Propriétés de l'espace de Fourier

L'espace de Fourier contient l'intégralité des signaux enregistrés au cours des différentes répétitions. La méthode avec laquelle cet espace va être échantillonné aura une influence directe sur la qualité de l'image finale. En effet, la répartition des informations dans l'espace de Fourier est non homogène selon que l'on considère les parties centrales ou périphériques.

2.1.2.1 Image et espace de Fourier

La figure 2.3 illustre la répartition des informations dans l'espace de Fourier. Le centre de l'espace renseigne sur le signal et le contraste de l'image. Au contraire, la périphérie de cet espace contient les détails fins et donc la résolution spatiale de l'image finale.

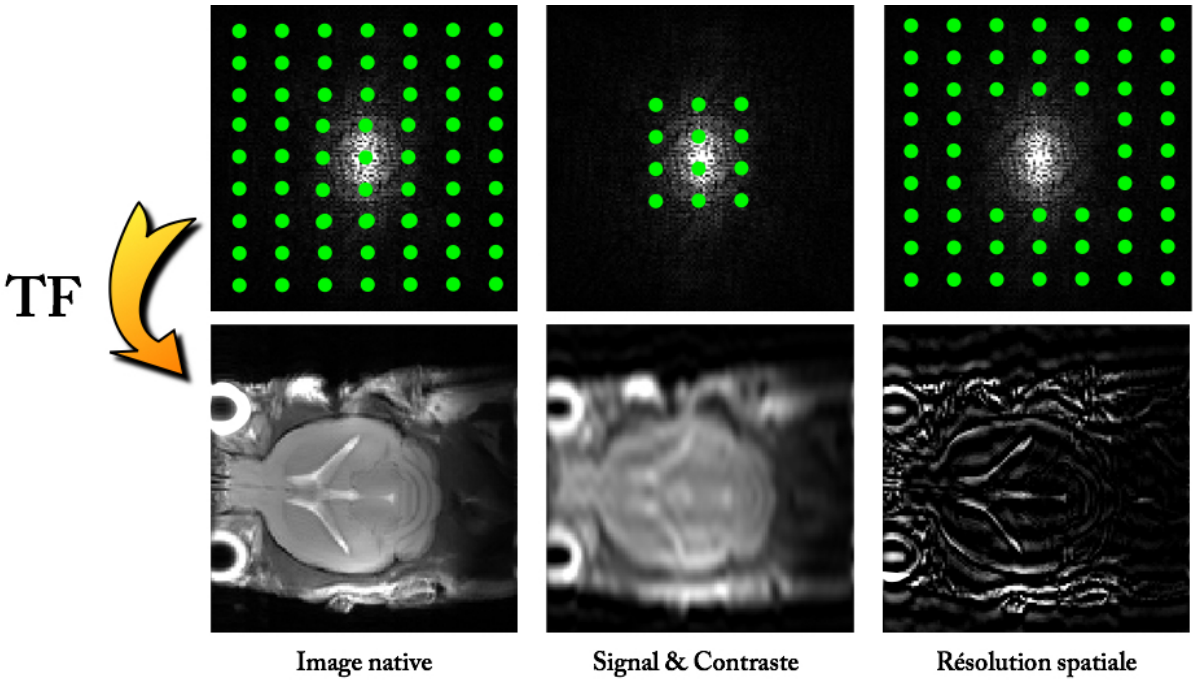

Figure 2.3. Répartition des informations dans l'espace de Fourier. A gauche est représentée une image reconstruite avec la totalité des informations de l'espace de Fourier correspondant. Au centre, seul le centre de l'espace de Fourier est échantillonné ; l'image correspondante, floue, contient uniquement le signal et le contraste. A droite, seules les parties périphériques sont échantillonnées ; l'image correspondante contient uniquement les éléments de détails.

2.1.2.2 Echantillonnage de l'espace de Fourier

La résolution spatiale de l'image finale dépend de la taille de l'espace de Fourier qui est échantillonné. Plus l'espace de Fourier est grand, plus l'image finale sera résolue. L'équation (Eq.2.2) synthétise ce postulat.

$$\Delta x = \frac{1}{2 \times k_{\max}} \qquad \text{(Eq.2.2)}$$

Dans cette équation k_{max} correspond à la position du point échantillonné le plus distant du centre de l'espace de Fourier et Δx à la taille d'un pixel de l'image. Le champ de vue (taille de l'image ou Field-Of-View (FOV) en anglais) dépend quant à lui directement de l'espace entre deux points consécutivement échantillonnés dans l'espace de Fourier (Δk). L'expression du champ de vue est donnée dans l'équation (Eq.2.3)

$$FOV = \frac{1}{\Delta_k} \qquad \text{(Eq.2.3)}$$

Enfin, il est nécessaire de respecter une règle concernant l'échantillonnage de l'espace de Fourier. La fréquence d'échantillonnage ($1/\partial t$, ∂t étant la période d'échantillonnage) doit être deux fois supérieure à la fréquence la plus élevée du signal enregistré. Cette règle appelée critère de Nyquist est synthétisée dans l'équation 2.4 (Eq.2.4).

$$\Delta k = \frac{2k_{\max}}{n} \leq \frac{1}{FOV} \qquad \text{(Eq.2.4)}$$

En imagerie cartésienne, n représente le nombre de points enregistrés pour une répétition. FOV représente le champ de vue de l'image finale. Dans un contexte ou le critère de Nyquist n'est pas respecté, certains artéfacts peuvent apparaître sur l'image finale. La figure 2.4 résume l'effet du sous-échantillonnage aléatoire ou non aléatoire sur l'image finale. Un sous-échantillonnage d'un facteur 2 en retirant une colonne sur deux de l'espace de Fourier entraînera une duplication de l'image dans la direction de sous-échantillonnage. Un sous échantillonnage aléatoire entraînera l'apparition sur l'image finale d'artéfacts localisés aléatoirement. L'effet du sous-échantillonnage sera détaillé plus tard dans ce manuscrit.

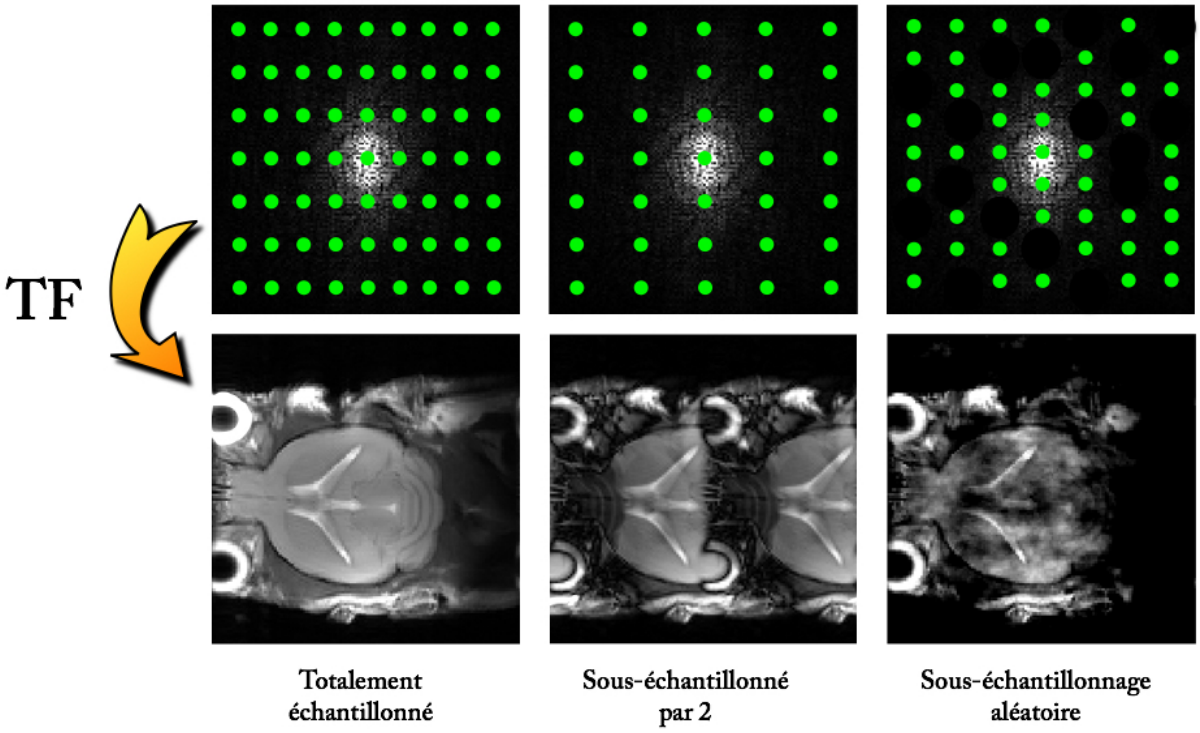

Figure 2.4 Effet du sous-échantillonnage de l'espace de Fourier sur l'image finale. *A gauche sont représentés un espace de Fourier totalement échantillonné et l'image reconstruite à partir de ce dernier. Au centre sont représentés une image reconstruite à partir d'un espace de Fourier dans lequel une colonne sur deux à été retirée. A droite sont représentés une image reconstruite à partir d'un espace de Fourier sous échantillonné de façon aléatoire.*

2.1.3 Trajectoires d'échantillonnage

Comme nous l'avons abordé dans la section « parcours de l'espace de Fourier », la trajectoire la plus classique pour échantillonner un signal dans l'espace de Fourier est dite cartésienne. C'est-à-dire que chaque signal est enregistré selon une ligne. Cette technique est encore de nos jours la plus utilisée car elle permet d'obtenir une forte résolution en 2 et 3 dimensions. Elle est aussi très robuste face aux dérives instrumentales notamment aux erreurs concernant les trajectoires liées à l'application des gradients. La principale alternative à ces techniques cartésiennes est l'imagerie radiale. Le principe de cette technique est d'échantillonner le signal non plus en suivant des lignes parallèles mais, selon des diamètres dont le milieu passe par le centre de l'espace de Fourier. Cette technique développée par Lauterbur et al. [1] permet un sur-échantillonnage du centre de l'espace de Fourier qui contient comme nous l'avons vu le signal et le contraste de l'image finale. De plus, elle est aussi très robuste aux mouvements de fluides physiologiques comme le flux sanguin particulièrement fort au niveau cardiaque. Cette technique présente cependant l'inconvénient d'avoir un temps d'acquisition assez long notamment pour l'imagerie 3D. La dernière méthode qui sera détaillée dans ce manuscrit correspond à l'imagerie spirale. L'acquisition spirale a été développée par Ahn et al [2] et consiste à échantillonner le signal à l'aide de gradients sinusoïdaux qui vont permettre d'obtenir une trajectoire spiralée dont les premiers points sont au centre de l'espace de Fourier et les derniers au niveau des régions périphériques. L'avantage majeur de cette technique est le très faible temps d'acquisition. En effet l'utilisation de ce type de trajectoire permet d'acquérir l'intégralité de l'espace de Fourier en seulement une acquisition unique, ce qui permet d'obtenir des image en 2 ou 3D très rapidement. Cependant, ces techniques sont très sensibles à divers artéfacts notamment les dérives de gradients mais aussi au déplacement chimique particulièrement problématique pour l'imagerie *in vivo*. La figure 2.5 résume les trois principales méthodes de remplissage de l'espace de Fourier.

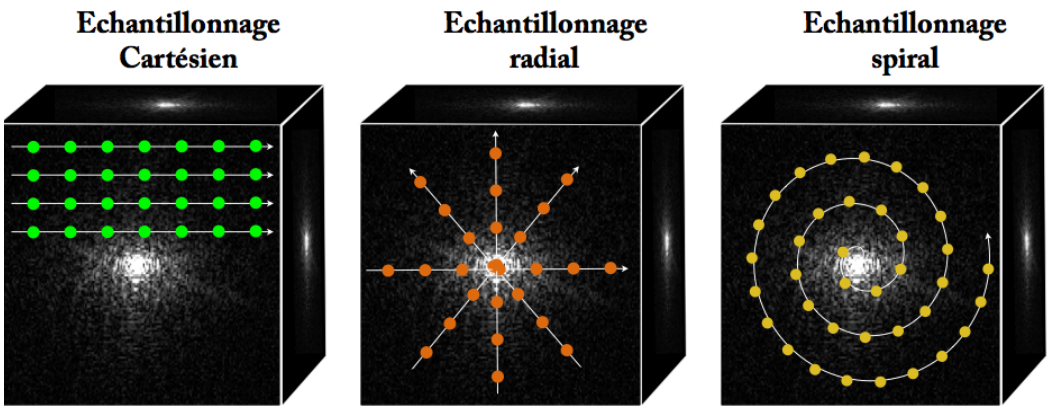

Figure 2.5. Les trois méthodes principales d'échantillonnage de l'espace de Fourier.

2.2 Trajectoire spiralée dans l'espace de Fourier

Le remplissage de l'espace de Fourier grâce à l'encodage de type spiralé permet de réduire très significativement le temps d'acquisition total. Au delà de la réduction du temps d'acquisition, cette technique permet aussi un sur-échantillonnage du centre de l'espace de Fourier ce qui lui confère une faible sensibilité intrinsèque aux artéfacts de flux et de mouvement. Historiquement, cette méthode a dans un premier temps été utilisée pour visualiser les artères coronaires chez l'homme comme présenté par Meyer et al. [3]. D'autres applications comme l'imagerie temps réel [4] ou encore le marquage de spins artériels [5] ont aussi été proposées plus tardivement dans la littérature. La très grande majorité des applications en imagerie spirale sont dites « spiral-out », c'est-à-dire que la trajectoire spiralée dans l'espace de Fourier part du centre pour finir dans les régions extérieures. Cette méthode permet d'avoir des temps d'écho très courts ce qui représente un grand avantage dans la majorité des applications *in vivo.* Cependant, certaines applications comme l'imagerie fonctionnelle (ou fMRI) nécessitent d'avoir des temps d'écho long pour obtenir une image où le contraste sera modifié par divers phénomènes physiologiques. Dans ce contexte, un autre type d'encodage dit « spiral-in » a été développé. Le principe étant de préalablement se positionner à l'extérieur de l'espace de Fourier et revenir au centre grâce à un échantillonnage spiralé. Cette technique développée par Börnert et al. [6] permet d'obtenir un temps d'écho plus long tout en préservant les nombreux avantages de l'acquisition spiralée.

2.2.2 Trajectoire « Spiral-out » : principe et chronogramme de séquence

La trajectoire « spiral-out » reste la plus communément utilisée pour des applications nécessitant une vitesse d'acquisition très importante. Les équations suivantes permettent de calculer la trajectoire « spiral-out » (Eq.2.5 et Eq.2.6).

$$(Eq.2.5)\quad k_x(t) = A.\theta(t).\cos\left(\theta(t)+\varphi_z(i)\right)$$

$$(Eq.2.6)\quad k_y(t) = A.\theta(t).\sin\left(\theta(t)+\varphi_z(i)\right)$$

$$Avec\begin{cases}\varphi_z(i) = \dfrac{2\pi i}{N}, i \in \mathbb{N} = [0, N-1] \\ A = \dfrac{N\Delta k_{\max}}{2\pi} = \dfrac{N}{2\pi FOV}\end{cases}$$

Dans ces équations, $k_x(t)$ et $k_y(t)$ représentent les coordonnées des points recueillis au cours de la trajectoire spiralée selon les axes k_x et k_y, respectivement. θ(t) représente l'angle balayé par le vecteur $\overrightarrow{k(t)}$ depuis la bascule de l'aimantation, A est un facteur qui caractérise la vitesse avec laquelle croît le module de $\overrightarrow{k(t)}$ et N représente le nombre de spirales acquises par plan. ϕz représente l'angle de rotation autour de l'axe z dans le cas ou plusieurs spirales sont acquises, et donc entrelacées, dans un même espace de Fourier, i représentant quant à lui le numéro associé à chaque spirale. La difficulté majeure est de définir la fonction θ(t) qui va directement dépendre des caractéristiques électroniques des gradients notamment l'intensité maximale des gradients, G et la vitesse de montée des gradients, S. Comme démontré par Cline et al [7] la trajectoire peut ainsi être définie en deux parties, correspondant à l'utilisation successive de deux fonctions θ(t) distinctes. La première partie de la spirale est limitée par S, la vitesse maximale de montée des gradients et donc déterminée par la fonction $\theta_S(t)$ exprimée par l'équation Eq.2.7. La seconde partie de la spirale est limitée par G l'intensité maximale des gradients et donc définie, cette fois-ci par l'emploi de la fonction $\theta_G(t)$ donnée par l'équation Eq.2.8.

$$\theta_S(t) = \beta t^2 (2 + 2(\frac{2\beta}{3})^{\frac{1}{6}} t^{\frac{1}{3}} + 2(\frac{2\beta}{3})^{\frac{2}{3}} t^{\frac{4}{3}})^{-1} \quad \text{(Eq.2.7)}$$

$$\theta_G(t) = \sqrt{\varphi_t^2 + 2\kappa(t - t_\tau)} \quad \text{(Eq.2.8)}$$

Dans l'équation Eq.2.7, β est défini comme le rapport $\frac{\gamma.S.FOV}{2\pi N}$ où, γ représente le rapport gyromagnétique du noyau, S l'intensité maximale des gradients, FOV le champ de vue et N le nombre de spirales acquise par plan de Fourier. Dans l'équation Eq.2.8, κ correspond au rapport $\frac{\gamma.G.FOV}{2\pi N}$, où G représente l'intensité maximale des gradients, FOV le champ de vue et N le nombre de spirales acquise par plan de Fourier ; φ_τ représente l'angle balayé pendant le temps τ jusqu'à l'atteinte de l'amplitude maximale des gradients.

L'espace de Fourier peut être acquis à l'aide d'une ou de plusieurs spirales en fonction de l'application. Les expériences nécessitant une très grande rapidité d'acquisition utiliseront préférentiellement une approche de type « one shot » où une seule spirale est acquise par plan de Fourier. Cependant, ce type de méthode peut entraîner l'apparition d'artéfact(s) lors de la reconstruction de l'image finale notamment dû au long processus d'échantillonnage des données. Afin de réduire l'apparition de ces artéfacts l'approche « multi-shot » est utilisée. Pour cela, plusieurs spirales sont entrelacées dans un

plan de Fourier. Cette technique bien que plus coûteuse en temps d'acquisition permet de significativement améliorer la qualité d'image et réduire la sensibilité à différents artéfacts parmi lesquels : les artéfacts de flux, de mouvements mais aussi de déplacement chimique. La figure 2.6 schématise le chronogramme d'une séquence spiral-out permettant l'acquisition de deux spirales dans un plan de Fourier.

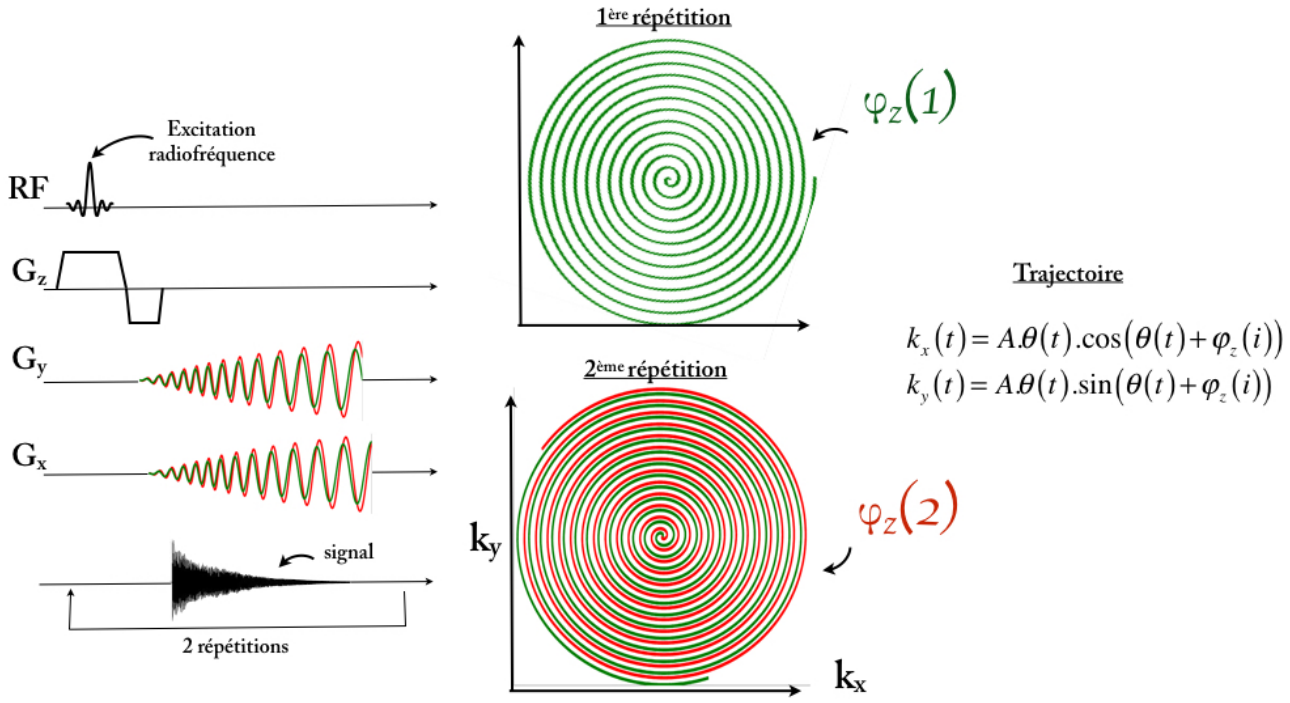

Figure 2.6 Chronogramme d'une séquence de type spiral-out permettant l'acquisition de deux spirales dans un espace de Fourier. *L'espace de Fourier est échantillonné grâce à deux spirales dont les trajectoires diffèrent d'un angle de rotation φ_z autour de l'axe z.*

2.2.3 Trajectoire « Spiral-in » : principe et chronogramme de séquence

Le principe de cette méthode est d'appliquer avant les gradients de lecture sinusoïdaux des gradients trapézoïdaux qui vont permettre de se déplacer jusqu'à l'extérieur du plan de Fourier avec une trajectoire oblique. Ensuite, des gradients sinusoïdaux sont appliqués pour revenir au centre de l'espace de Fourier. La figure 2.7 présente le principe de l'échantillonnage « spiral-in » pour l'acquisition de deux spirales associées chacune à un angle donné autour de l'axe z.

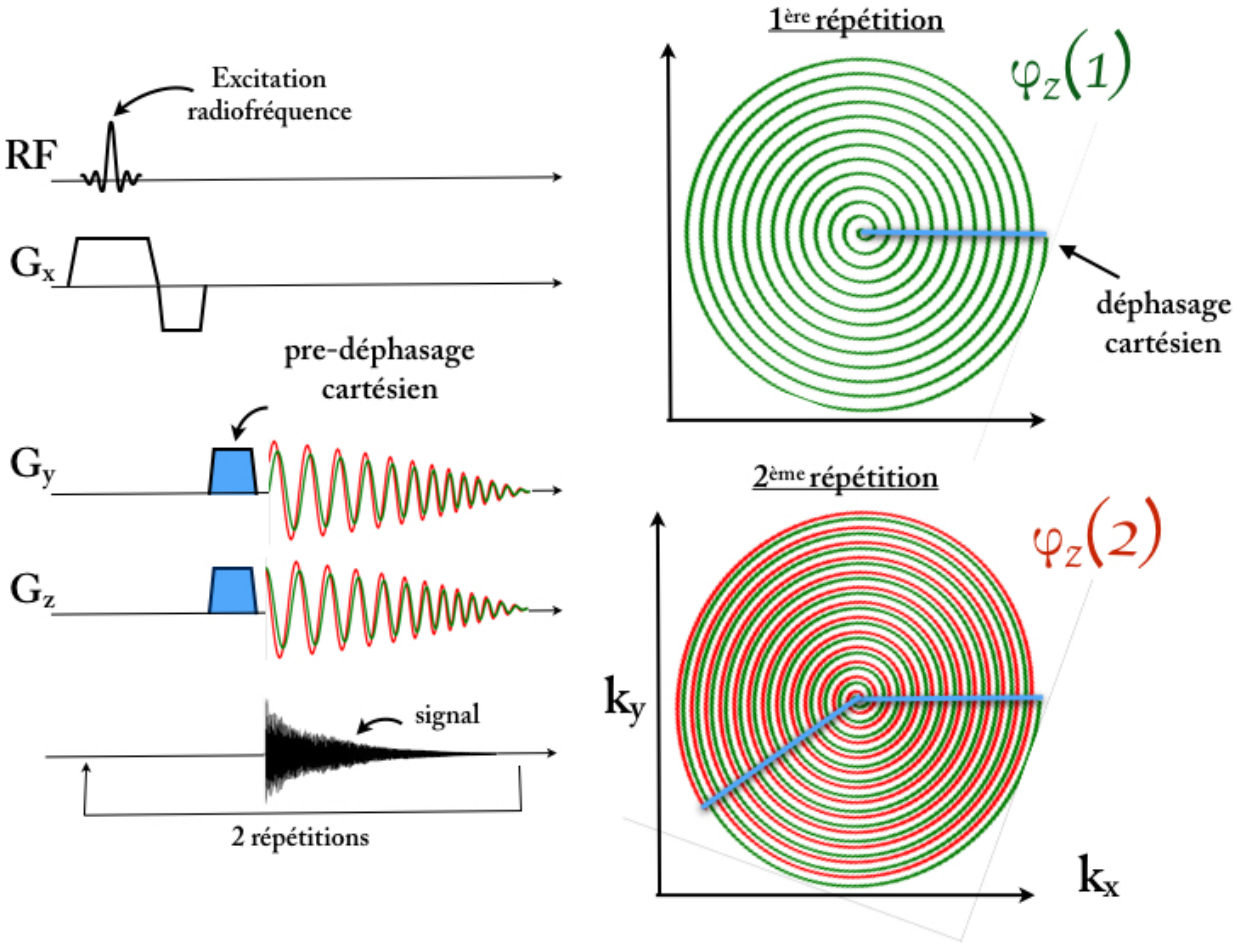

Figure 2.7 Chronogramme de séquence pour l'acquisition de deux spirales acquises en mode « spiral-in ». *Les gradients trapézoïdaux (en bleu) permettent un déplacement jusqu'à l'extérieur de l'espace de Fourier. Le retour au centre s'effectue grâce à deux gradients sinusoïdaux (en vert et rouge) qui permettent d'obtenir une trajectoire spiralée. Les deux spirales sont chacune associées à un angle de rotation (ϕ) autour de l'axe z.*

2.2.4 Echantillonnage 3D de type empilement de spirales (Stack-of-Spirals)

Les figures 2.6 et 2.7 représentent les deux principales méthodes d'échantillonnage de l'espace de Fourier avec une trajectoire spiralée. Ces deux méthodes ont été présentées pour une acquisition 2D. Cependant, l'avantage majeur de l'acquisition spiralée est la vitesse de remplissage de l'espace de Fourier. Il y a donc un très grand intérêt à appliquer ces méthodes pour une acquisition tridimensionnelle. La technique la plus courante pour un échantillonnage 3D a été proposée dans un premier temps par Thedens et al. [8] pour l'imagerie des artères coronaires chez l'homme. Le principe de la méthode est d'appliquer

avant les gradients de lectures sinusoïdaux un encodage cartésien dans la direction de sélection de coupe. Cet encodage cartésien permet d'empiler des disques ce qui donne à l'espace de Fourier une forme cylindrique. La figure 2.8 représente le principe du mode d'encodage 3D pour l'acquisition de 5 plans spiralés identiques.

La méthode « stack-of-spirals » (ou empilement de spirales) reste encore de nos jours la plus utilisée pour l'acquisition d'un espace de Fourier 3D en imagerie spirale.

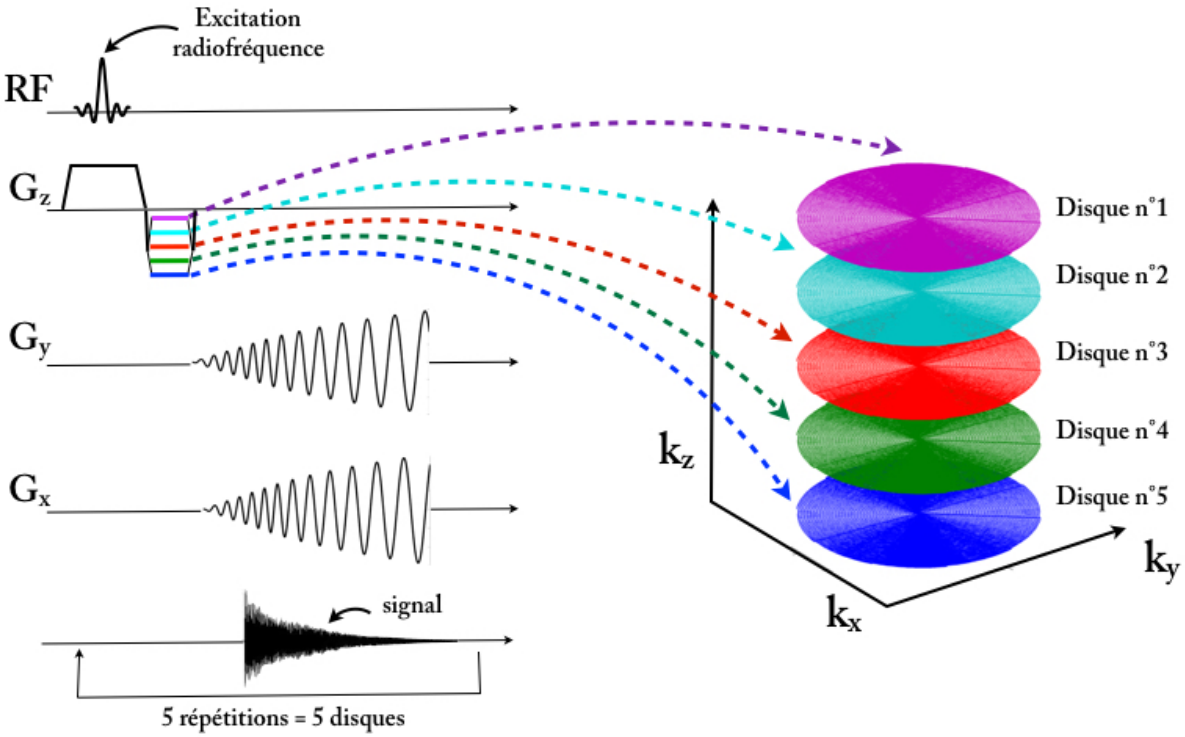

Figure 2.8 Principe de l'échantillonnage 3D de type « Stack-of-spirals ». *Avant l'application des gradients sinusoïdaux, un encodage cartésien préalable, ajouté dans la direction de sélection de coupe (axe z), permet d'empiler des disques contenant des spirales entrelacées. L'espace de Fourier résultant est alors cylindrique.*

2.2.5 Reconstruction

Bien que l'acquisition spiralée présente un certain nombre d'avantages, la reconstruction des images en magnitudes et en phase à partir de l'espace de Fourier acquis reste difficile. En effet, les données brutes n'étant pas acquises directement selon une grille cartésienne (comme en imagerie conventionnelle), il est impossible d'appliquer une transformée de Fourier sans réaliser une opération préalable. Cette opération consiste à convoluer les données brutes à l'aide d'une fonction (de type Kaiser-Bessel) afin d'interpoler les points selon une grille cartésienne. Il sera alors possible d'appliquer une

transformée de Fourier pour reconstruire l'image. La première méthode permettant de remailler les données sur une grille a été développée par O'Sullivan et al [9]. L'intégralité des images qui seront présentées dans ce manuscrit ont été reconstruites avec une méthode basée sur les travaux de O'Sullivan et qui a été développée par Beatty et al [10]. Cette technique se décompose en plusieurs étapes.

Il est tout d'abord important de noter que l'espace de Fourier acquis en imagerie spirale n'est pas homogène en terme de densité de points. Une opération de correction de densité doit donc être effectuée avant ou après le remaillage afin d'obtenir un espace homogène. Pour cela, une pondération qui dépend de la densité est appliquée à chaque point de l'espace de Fourier. L'opération de remaillage en elle-même consiste à convoluer les donnés acquises avec un kernel préalablement choisi. Cette opération est résumée dans la figure 2.9.

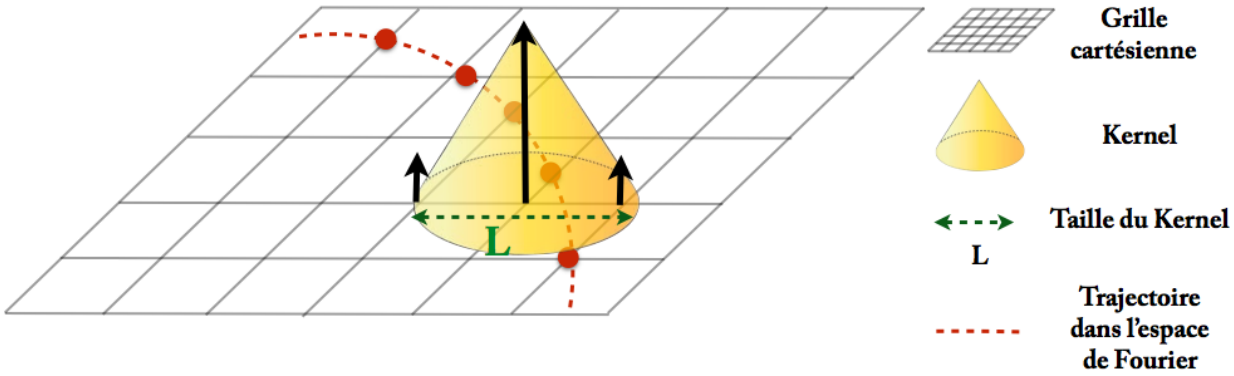

Figure 2.9 Méthode de remaillage des données. *Les données sont échantillonnées avec une trajectoire non cartésienne (ligne rouge pointillée). Avant la transformée de Fourier, les données acquises sont interpolées sur une grille cartésienne grâce à une convolution avec un kernel (cône jaune) dont la taille peut varier.*

Il existe différents kernels d'interpolations qui présentent chacun des avantages et des inconvénients. Le plus communément utilisé dans la littérature est le kernel Kaiser-Bessel qui offre le meilleur rapport entre rapidité de calcul et qualité de l'image finale. L'équation 2.9 (Eq.2.9) représente le kernel utilisé.

$$K_{kb}(d) = \frac{1}{L} I_0\left(\beta\sqrt{1-(2d/L)^2}\right) \quad \text{pour} \quad |d| \le \frac{L}{2} \qquad \text{(Eq.2.9)}$$

$$K_{kb}(d) = 0 \quad \text{pour} \quad |d| \ge \frac{L}{2}$$

Dans cette équation, L représente la taille du kernel, I_0 correspond à la fonction de Bessel modifiée de première espèce d'ordre 0, β est un facteur de forme proposé par Beatty et al [10], et *d* représente la distance entre un point acquis et un point de la grille cartésienne. La dimension du kernel aura un effet sur la qualité d'image. En effet, plus cette taille sera grande et plus l'image finale sera de bonne qualité. Cependant, une augmentation de la taille du kernel entraînera inévitablement une augmentation de la durée de temps de calcul. Comme proposé par Beatty et al [10] cette taille peut être comprise entre 3 et 8. La figure 2.10 représente des kernels de convolution calculés avec différentes combinaisons de tailles (L) et de facteur de forme (β).

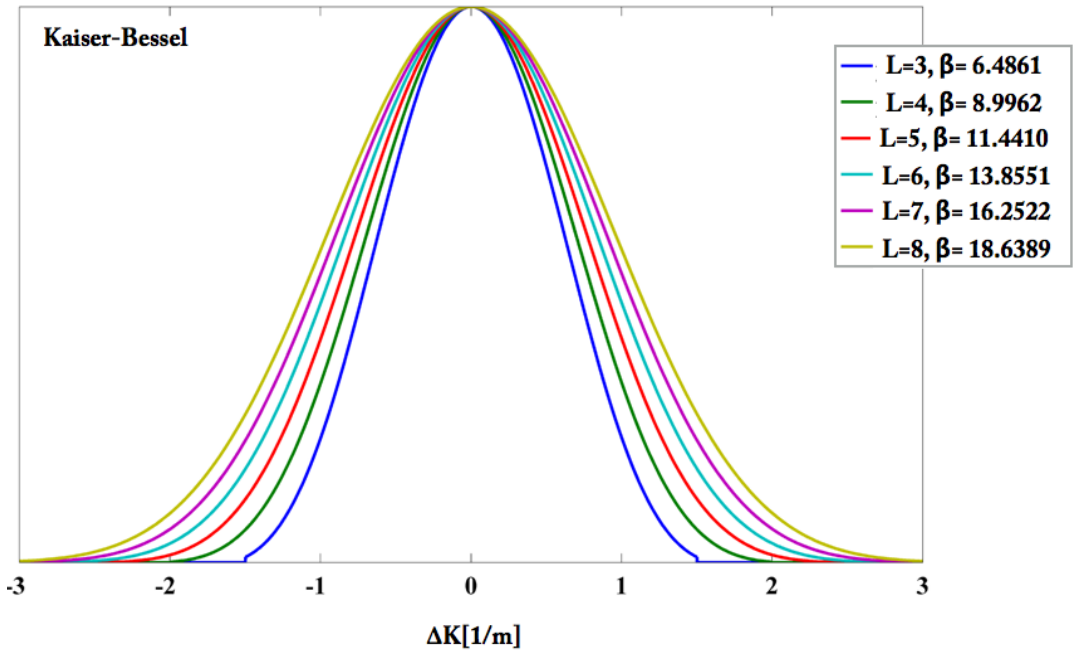

Figure 2.10. Kernel de Kaiser-Bessel avec différentes combinaisons de taille (L) et de forme (β).

Une fois l'opération de remaillage terminée, les points acquis sont répartis sur une grille, la transformée de Fourier peut donc être réalisée pour reconstruire l'image en magnitude. Cependant, l'image obtenue souffre d'un artéfact de bord qui est directement lié à la forme du kernel utilisé. Ainsi, l'image finale présente une diminution d'intensité de signal au niveau des bordures. Cet effet de bordure appelé effet « rolloff » peut être corrigé en divisant l'image par la transformée de Fourier du kernel utilisé. L'équation 2.10 (Eq2.10) représente la transformée de Fourier du kernel.

$$FFT[K_{kb}](d) = \frac{\sin(\sqrt{(\pi L d)^2 - \beta^2})}{\sqrt{(\pi L d)^2 - \beta^2}} \quad \text{(Eq2.10)}$$

La figure 2.11 montre l'effet de la convolution sur une image en magnitude et la même image après application du filtre.

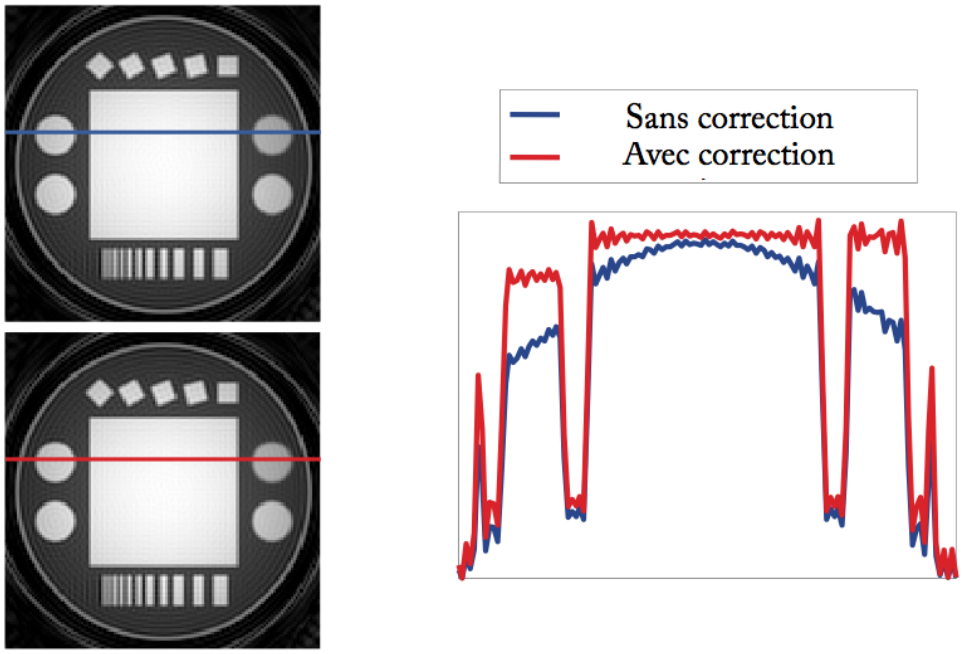

Figure 2.11 Profil du signal de l'image en magnitude avec application d'un filtre (rouge) et sans (bleu).

Les différentes étapes de l'opération de remaillage sont les suivantes :

-Correction de la densité

-Interpolation avec un kernel de Convolution

-Reconstruction de l'image par transformée de Fourier

-Correction de l'effet « rolloff »

Lors d'une acquisition tridimensionnelle de type « stack-of-spirals », chaque plan spiralé est remaillé en 2D avant l'application de la transformée de Fourier tridimensionnelle. Ensuite, la correction de l'effet « rolloff » est appliquée.

2.2.6 Intérêts et limites de l'acquisition spiralée

2.2.6.1 Temps d'acquisition

Initialement proposé par Ahn et al [2] l'encodage spiral est de plus en plus utilisé de nos jours dans un grand nombre d'applications. L'intérêt majeur de ce type de protocole est directement lié au temps d'acquisition qui est grandement réduit par rapport aux méthodes existantes. En effet, l'encodage spiral exploite les caractéristiques des gradients (notamment vitesse maximale de montée et intensité maximale) pour enregistrer en une ou plusieurs acquisitions, une grande partie voire l'intégralité de l'espace de Fourier.

L'encodage spiral est donc une technique de choix pour des applications ou le temps d'expérience est un facteur limitant. De plus, il a été récemment démontré que cette technique peut être couplée avec des méthodes d'imagerie parallèle [11] ou encore de compressed sensing [12] qui permettent encore d'envisager une réduction du temps d'expérience. Ces récentes avancées promettent un bel avenir à l'encodage spiral notamment pour des applications en imagerie temps réelle [13] et imagerie interventionnelle [14].

2.2.6.2 Robustesse de l'encodage spiral

Au delà du temps d'acquisition réduit, l'encodage spiral présente aussi certains avantages qui sont directement liés au remplissage de l'espace de Fourier. En effet, le centre de l'espace de Fourier est sur-échantillonné lorsqu'un encodage spiral est utilisé par rapport à une technique cartésienne classique. Or, le centre de l'espace de Fourier contient le signal et le contraste de l'image. Un sur-échantillonnage permet donc l'obtention d'un meilleur rapport signal-sur-bruit. De plus, la sensibilité aux artéfacts de flux et de mouvements s'en trouve significativement réduite. Pour cette raison, la première application historique à l'acquisition spirale fut l'imagerie coronaire chez l'homme qui était jusqu'alors très difficile à réaliser en IRM. La figure 2.12 est extraite de l'article de Meyer et al [3] publié en 1992 qui montre une artère coronaire droite chez un patient sain au niveau de la partie proximale (a) et distale (b) du myocarde.

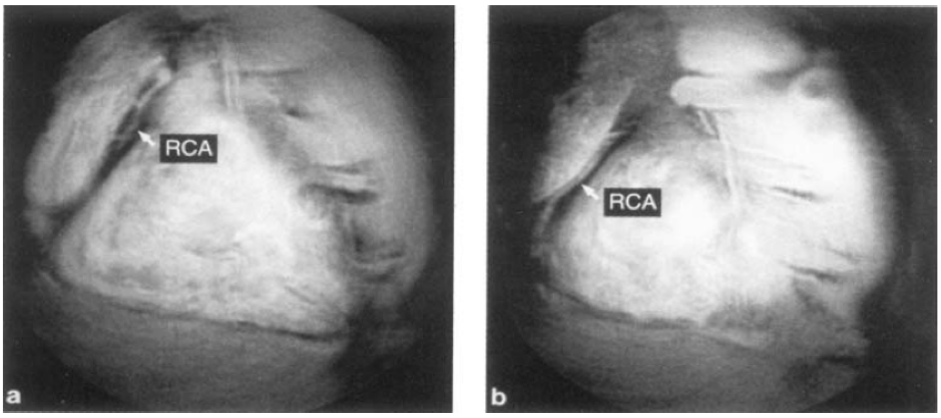

Figure 2.12 Images extraites de l'article de Meyer & al [3] montrant l'artère coronaire droite (right conronary artery RCA) chez un patient sain au niveau proximal (a) et distal (b).

Le second avantage majeur de l'encodage spiral est lié à la possibilité de débuter l'échantillonnage du signal par le centre de l'espace de Fourier. Cela permet ainsi de réduire significativement le temps d'écho et donc d'obtenir un meilleur signal tout en étant moins sensible aux mouvements et au flux, l'autre intérêt étant de pouvoir imager des tissus à très faible T_2^*. La figure 2.13 montre deux images extraites de l'article de Qian et al. [15] représentant une coupe axiale du cerveau à deux TE différents. Dans ce contexte, l'utilisation d'un TE plus court permet de visualiser avec une grande précision le cartilage nasal mais aussi le nerf optique. L'augmentation du temps d'écho entraîne une perte de ces deux informations. Le TE court rendu possible par l'encodage spiralé présente donc une caractéristique très intéressante dans un grand nombre d'applications.

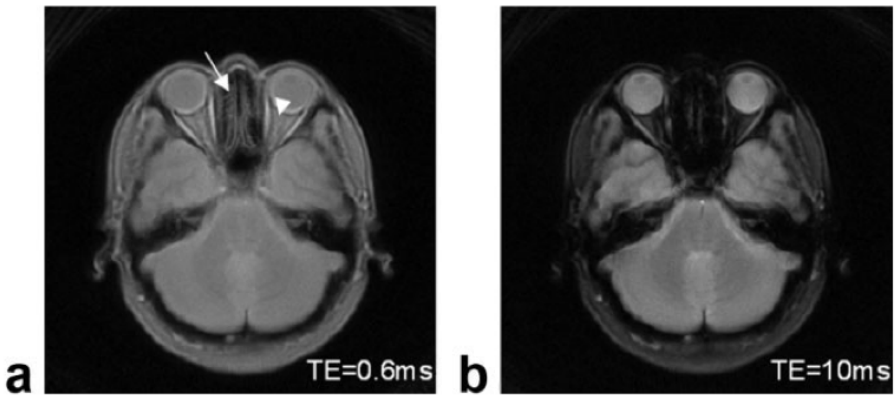

Figure 2.13 Coupe axiale d'un cerveau sain acquise à deux TE différents 0.6ms (a) et 10ms (b). *Le triangle blanc montre le nerf optique et la flèche le cartilage nasal. (Figure extraite de l'article de Qian et al. [15]).*

2.2.6.3 Sensibilité aux variations du champ magnétique B_0

L'avantage majeur de l'acquisition spirale est la rapidité d'encodage de l'espace de Fourier. En effet, lors d'une seule acquisition un grand nombre de points est échantillonné. Cette caractéristique de l'imagerie spirale entraîne cependant une sensibilité accrue aux variations de champ magnétique qui peut se traduire par l'apparition d'artéfacts compromettant la qualité de l'image. Cet artéfact est d'autant plus important que l'intensité du champ magnétique augmente. Il est donc difficile d'envisager l'utilisation de l'acquisition spirale à haut champ magnétique sans utiliser certaines méthodes de correction qui sont malheureusement coûteuse en temps d'expérience mais qui améliorent significativement la qualité d'image. La technique la plus classique pour corriger cet artéfact consiste à acquérir deux images à deux temps d'échos différents pour reconstruire une carte de champ magnétique. Ensuite, en fonction des informations apportées par la carte de champ, l'image est reconstruite à plusieurs fréquences afin de corriger localement les flous induits par les hétérogénéités de champ magnétique. La figure 2.14 montre le principe de la correction de l'off-résonance avec la méthode proposée par Man et al [16].

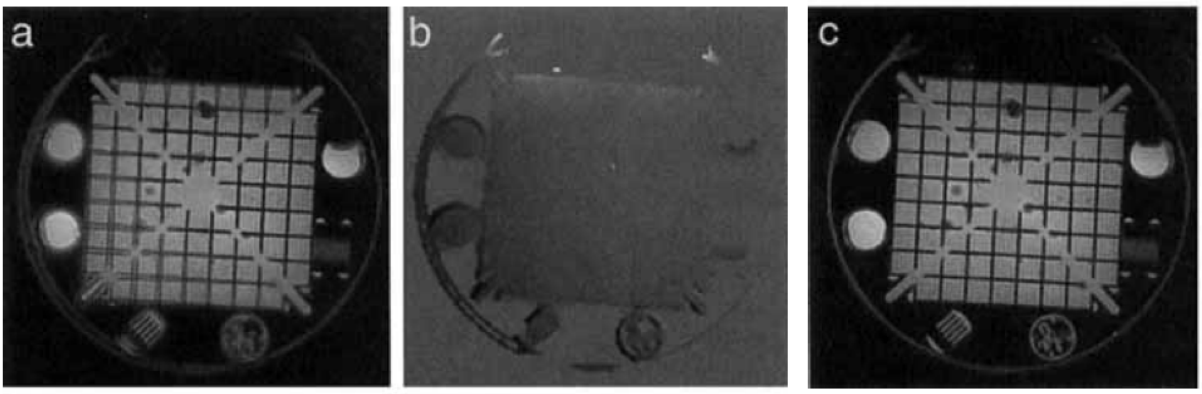

Figure 2.14 Correction des effets d'off-résonance. *L'image de gauche (a) présente des zones floues dues aux hétérogénéités de champ magnétique. La carte de champ (b) est utilisée pour reconstruire une image sans artéfact (c). (Figure extraite de l'article de Man et al. [15]).*

Bien que ces techniques de corrections soient très efficaces, il est important de noter qu'une correction du champ magnétique par « shim » actif avant l'acquisition permet de significativement réduire l'apparition de ces artéfacts.

2.2.6.4 Le déplacement chimique

Du fait du temps de lecture et du grand nombre de points lus par acquisition, l'imagerie spirale est intrinsèquement sensible au déplacement chimique lié à la différence de vitesse de précession entre les spins appartenant aux molécules d'eau et ceux appartenant aux lipides. Cette sensibilité peut entraîner la formation de flous et d'artéfacts sur l'image finale qui peut engendrer une perte locale d'information. Afin de réduire significativement l'apparition de ces artéfacts plusieurs solutions peuvent être envisagées. Premièrement, en présence de graisse *in vivo* il apparaît évident que l'acquisition de type « one shot » où l'intégralité de l'espace de Fourier est acquise en une seule fois est à proscrire du fait des temps d'échantillonnage très longs. Une approche dite « multi-shot » ou plusieurs spirales vont s'entrelacer dans le même espace de Fourier est préférable. De plus, la bande-passante utilisée en imagerie spirale doit-être très élevée pour éviter l'apparition de larges zones de flou sur l'image. Il est important de noter que les bandes passantes en réception utilisées en acquisitions spirales sont généralement comprises entre 200 et 300 kHz ce qui correspond à une bande passante de 2400 Hz/Pixel pour une matrice de 128^2. La seule optimisation des paramètres d'acquisition n'est cependant pas toujours suffisante pour s'affranchir de ces artéfacts. L'acquisition spiralée peut aisément être couplée avec différents modules de saturation permettant de supprimer le signal provenant du gras sans impacter le signal de l'eau. Certains de ces modules ont déjà été utilisés en imagerie pré-clinique notamment sur des régions abdominales [17].

Toutes ces méthodes de suppression d'artéfact de déplacement chimique permettent d'envisager l'utilisation de l'acquisition spirale dans des applications telles que l'imagerie abdominale ou encore, l'imagerie ostéo-articulaire.

2.2.6.5 Les erreurs de trajectoire

Les données préalablement échantillonnées avec une trajectoire spirale doivent être remaillées avant l'application de la transformée de Fourier pour reconstruire l'image finale. Les exemples que nous avons abordés jusqu'ici considèrent une trajectoire spirale idéale et parfaite. Cependant, certaines imperfections au niveau des gradients, notamment les courants de Foucault ou encore des fluctuations dans les délais de commutation peuvent entraîner des modifications plus ou moins sévères de la trajectoire d'échantillonnage. Si ces modifications ne sont pas prises en compte dans le processus de remaillage présenté plus en amont dans ce manuscrit, l'image finale peut souffrir de

simple flou mais aussi de distorsions plus importantes. Il est ainsi nécessaire de mesurer la trajectoire selon laquelle le signal est échantillonné et d'utiliser cette trajectoire mesurée dans le processus de remaillage des données. Une mesure de trajectoire particulièrement efficace développée par Beaumont et al [18] a été utilisée dans les projets de recherches présentés dans ce manuscrit. Le principe de cette méthode étant d'effectuer deux expériences distinctes contenant un ensemble de trois coupes chacune. Ces trois coupes sont situées au centre et de part et d'autre de l'isocentre de l'aimant en échantillonnant le signal avec la trajectoire souhaitée. Ensuite, la moyenne des signaux est reconstruite en phase et la différence de phase permet d'obtenir la trajectoire mesurée. La figure 2.17 résume les opérations nécessaires à l'obtention de la trajectoire mesurée.

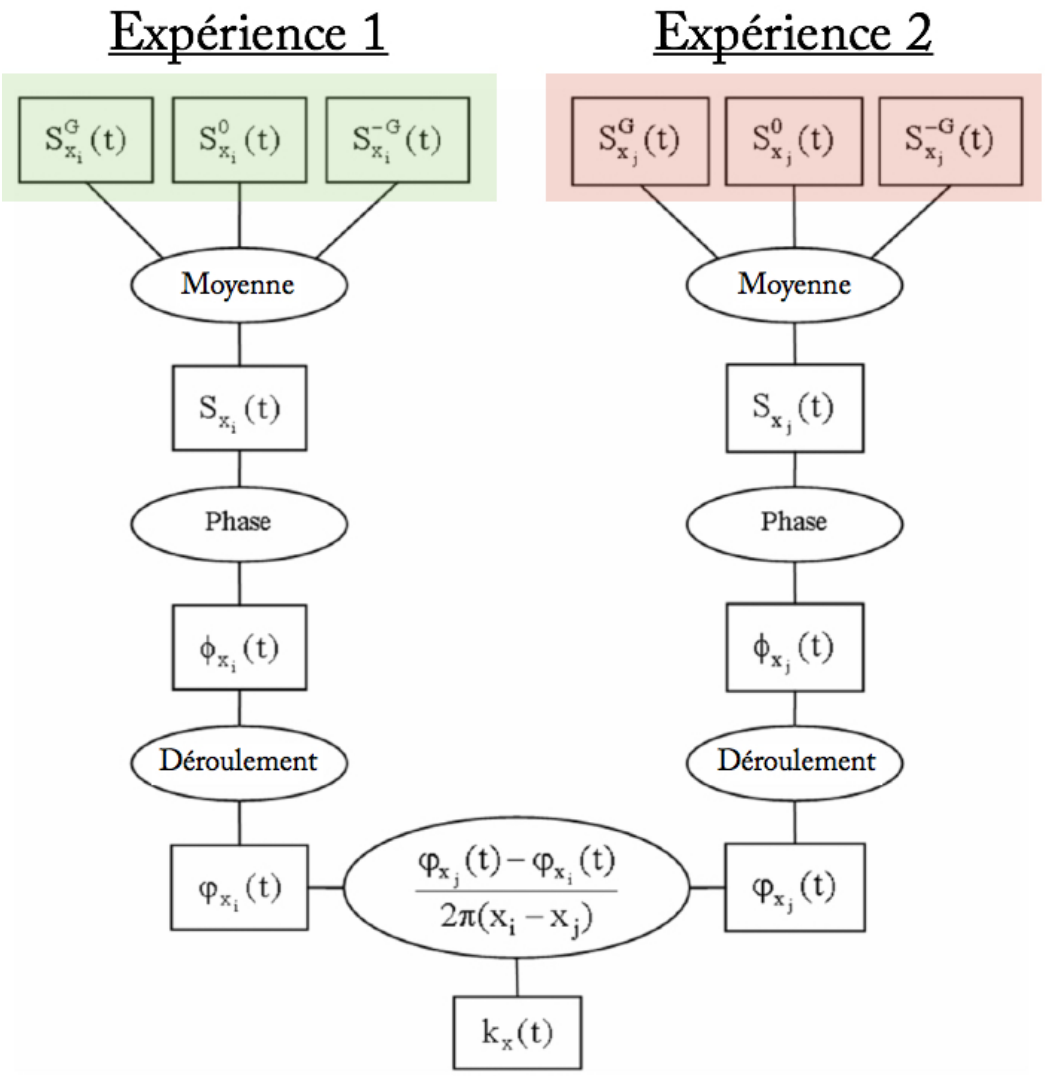

Figure 2.17 Schéma provenant de l'article de Beaumont et al. [24] synthétisant la méthode de mesure de trajectoire. *Deux expériences contenant trois coupes chacune sont réalisées. La phase est extraite à partir de la moyenne des trois signaux. La différence de phase entre ces deux expériences permet d'accéder à la trajectoire mesurée.*

Ce type de méthode permet de mesurer de façon précise les variations de trajectoire afin de les incorporer dans le processus de remaillage. Il est possible d'effectuer ces mesures sur un fantôme afin de cumuler un signal-sur-bruit suffisant sans être limité par le temps d'expérience.

2.2.7 Résumé

L'acquisition spirale bien que peu utilisée en routine clinique et pré-clinique présente un certain nombre d'avantages qui en font une méthode robuste et très flexible.

L'échantillonnage spiral de l'espace de Fourier est l'une des plus rapides à l'acquisition (en comparaison aux acquisitions cartésiennes et radiales) ce qui présente un

avantage incontestable pour les applications nécessitant une forte résolution temporelle. De plus, le sur-échantillonnage du centre de l'espace de Fourier rend cette méthode très robuste aux artéfacts de flux et de mouvements. Cette caractéristique permet aussi d'améliorer la qualité d'image en magnitude lorsque l'espace de Fourier est sous-échantillonné. Cette caractéristique peut présenter un avantage majeur dans l'objectif de coupler l'acquisition spirale à des techniques de reconstruction plus exotiques comme le « compressed sensing » par exemple.

Cette méthode présente aussi un certain nombre de limites comme sa sensibilité aux variations de champ magnétique, aux déplacements chimiques et aux variations de trajectoires dues aux imperfections de gradients. Toutefois, tous ces verrous techniques peuvent être dépassés grâce aux récentes avancées en terme d'instrumentation mais aussi de méthodologie IRM. Il apparaît donc évident d'envisager l'utilisation de l'encodage spiral dans un grand nombre d'applications à la fois cliniques mais aussi pré-cliniques.

2.3 Références

[1] Paul C Lauterbur et al. Image formation by induced local interactions : examples employing nuclear magnetic resonance. Nature. 1973;242:190–191.

[2] Ahn CB, Kim JH, Cho ZH. High-speed spiral-scan echo planar NMR imaging-I. IEEE
Trans Med Imaging. 1986;5:2-7.

[3] Meyer CH, Hu BS, Nishimura DG, Macovski A. Fast spiral coronary artery imaging. Magn Reson Med. 1992;28:202-213.

[4] Terashima M, Hyon M, de la Pena-Almaguer E, Yang PC, Hu BS, Nayak KS, Pauly JM, McConnell MV. High-resolution real-time spiral MRI for guiding vascular interventions in a rabbit model at 1.5 T. J Magn Reson Imaging. 2005;22:687-690.

[5] Li Z, Schär M, Wang D, Zwart NR, Madhuranthakam AJ, Karis JP, Pipe JG. Arterial spin labeled perfusion imaging using three-dimensional turbo spin echo with a distributed spiral-in/out trajectory. Magn Reson Med. 2016;75:266-273.

[6] Börnert P, Aldefeld B, Eggers H. Reversed spiral MR imaging. Magn Reson Med. 2000;44:479-484.

[7] Cline HE, Zong X, Gai N. Design of a logarithmic k-space spiral trajectory. Magn Reson Med. 2001;46:1130-1135.

[8] Thedens DR, Irarrazaval P, Sachs TS, Meyer CH, Nishimura DG. Fast magnetic resonance coronary angiography with a three-dimensional stack of spirals trajectory. Magn Reson Med. 1999;41:1170-1179.

[9] O'Sullivan JD. A fast sinc function gridding algorithm for fourier inversion in computer tomography. IEEE Trans Med Imaging. 1985;4:200-207.

[10] Beatty PJ, Nishimura DG, Pauly JM. Rapid gridding reconstruction with a minimal oversampling ratio. IEEE Trans Med Imaging. 2005;24:799-808.

[11] Chen Y, Lee GR, Aandal G, Badve C, Wright KL, Griswold MA, Seiberlich N, Gulani V. Rapid volumetric t1 mapping of the abdomen using three-dimensional through-time spiral GRAPPA. Magn Reson Med. 2016;75:1457-1465.

[12] Zhao L, Fielden SW, Feng X, Wintermark M, Mugler JP 3rd, Meyer CH. Rapid 3D dynamic arterial spin labeling with a sparse model-based image reconstruction. Neuroimage. 2015;121:205-216.

[13] Feng X, Salerno M, Kramer CM, Meyer CH. Non-Cartesian balanced steady-state free precession pulse sequences for real-time cardiac MRI. Magn Reson Med. 2016;75:1546-1555.

[14] Rivas PA, Nayak KS, Scott GC, McConnell MV, Kerr AB, Nishimura DG, Pauly JM, Hu BS. In vivo real-time intravascular MRI. J Cardiovasc Magn Reson. 2002;4:223-232.

[15] Qian Y, Boada FE. Acquisition-weighted stack of spirals for fast high-resolution three-dimensional ultra-short echo time MR imaging. Magn Reson Med. 2008;60:135-145.

[16] Man LC, Pauly JM, Macovski A. Multifrequency interpolation for fast off-resonance correction. Magn Reson Med. 1997;37:785-92.

[17] Ribot EJ, Wecker D, Trotier AJ, Dallaudière B, Lefrançois W, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Water Selective Imaging and bSSFP Banding Artifact Correction in Humans and Small Animals at 3T and 7T, Respectively. PLoS One. 2015;10:e0139249.

[18] Beaumont M, Lamalle L, Segebarth C, Barbier EL. Improved k-space trajectory measurement with signal shifting. Magn Reson Med 2007;58:200–205.

Développement d'une méthode de cartographie du T_1 en 3D du coeur de souris rehaussée par injection de Manganèse grâce à une méthode Look-Locker couplée à l'échantillonnage de type empilement de spirales

3

Sommaire

3.1 Contexte 44
3.2 Cartographie T1 en 3D : Apport de l'encodage spiral 46
3.2.1 Séquence 46
3.2.2 Calcul du T1 : procédure de lissage 47
3.3 Résultats 49
3.3.1 Précision et répétabilité de la méthode 49
3.3.2 Sensibilité de la méthode in vivo. 51
3.3.3 Variation 3D du T1 sur modèle sain 52
3.3.4 Intérêt diagnostique : validation sur un modèle d'ischémie cardiaque 53
3.3 Discussion 54
3.4 Limitations 56
3.5 Perspectives 57
3.7 Références 58

3.1 Contexte

La quantification du temps de relaxation longitudinal (T_1) présente un très grand atout dans le diagnostic de diverses pathologies notamment au niveau cardiaque. En effet, il est encore très difficile d'obtenir une information quantitative en IRM. La mesure du T_1 permet d'avoir une information qui ne sera pas modifiée par les hétérogénéités de champ magnétique et qui dans l'idéal, donnera la même valeur indépendamment du jour et de l'endroit d'examen. Au cours des années, différentes méthodes permettant de mesurer le T_1 ont été développées. Chacune de ces méthodes présentent des avantages et des inconvénients.

La première méthode appelée inversion récupération [1] fait aujourd'hui office de méthode de référence dans la mesure du T_1. Cette technique consiste à basculer l'aimantation avec une excitation d'inversion puis à mesurer point par point le retour à l'équilibre. Cette approche nécessite un délai de relaxation après chaque mesure ce qui induit un temps d'acquisition excessivement long. Ainsi, bien que la précision de la mesure de T_1 soit meilleure avec la séquence inversion récupération, son utilisation pour les expériences *in vivo* reste anecdotique surtout pour les acquisitions tri-dimensionnelles. La seconde méthode nommée le « variable flip angle » (VFA) [2] consiste à acquérir plusieurs images avec les mêmes paramètres d'acquisition (TE & TR) mais, avec un angle d'excitation qui va augmenter au cours de l'expérience. L'évolution du signal est ensuite simulée par une équation prenant en compte le TR et l'angle de bascule pour calculer le T_1. Cette technique permet d'obtenir une valeur de T_1 extrêmement rapidement. Cependant, certains travaux récents [3] mettent en évidence la faible précision de cette méthode. En effet, la valeur obtenue est surestimée de 40% lorsqu'on la compare aux autres techniques dans la littérature. La dernière méthode appelée Look-Locker [4] repose sur un principe similaire à l'inversion récupération. L'aimantation est inversée puis, un train d'excitations radiofréquences est appliqué pour mesurer le retour à l'équilibre. Cette méthode ne nécessite pas de délai de relaxation et permet donc de réduire significativement le temps d'acquisition. Cependant, l'utilisation de cette technique reste aujourd'hui encore limitée à l'imagerie 2D du fait de l'encodage de l'espace de Fourier. Il serait cependant extrêmement intéressant d'obtenir ces informations en 3D. Le principe de ces trois méthodes ainsi que les équations utilisées pour calculer la valeur de T_1 sont représentées dans la figure 3.1.

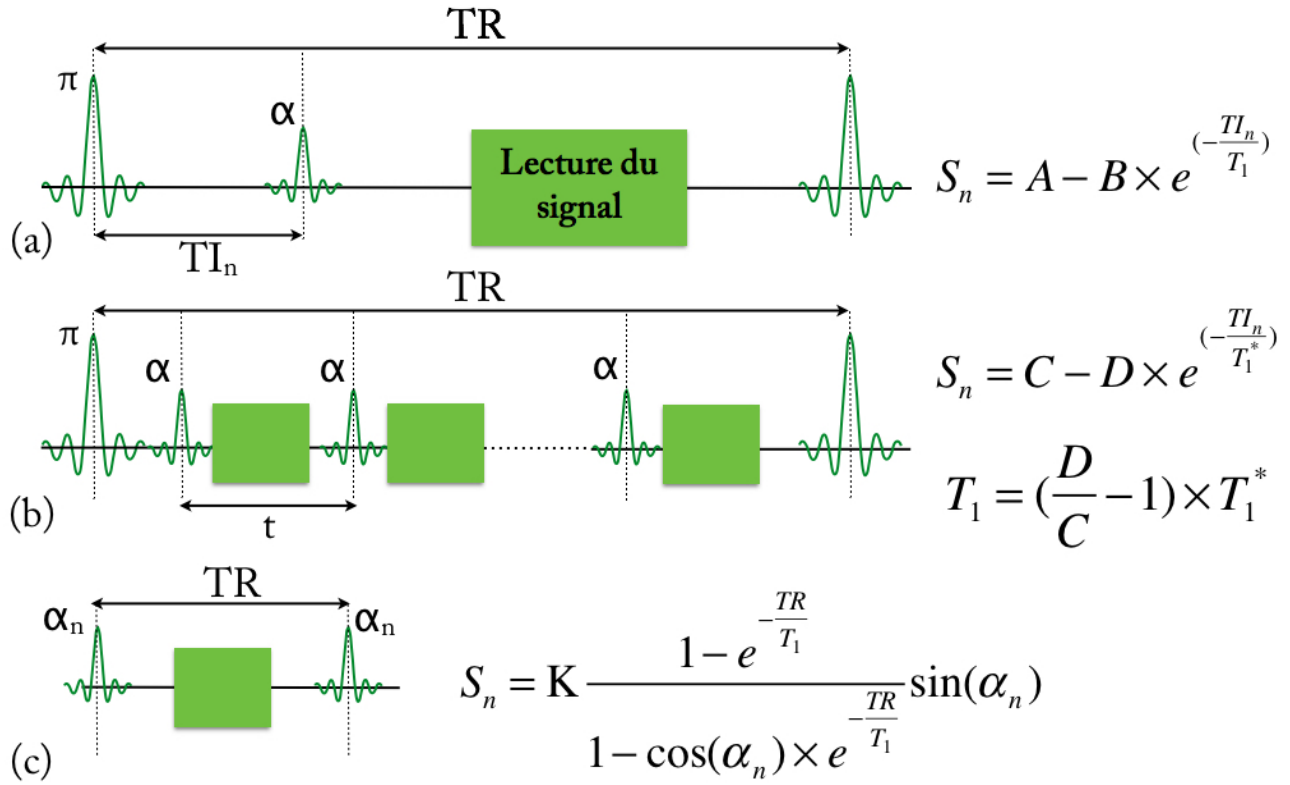

Figure 3.1. Les trois principales méthodes de mesures du T_1 avec les équations de lissage correspondantes. *(a) Inversion récupération. (b) Look-Locker. (c) Variable Flip Angle (VFA).*

Parmi ces trois techniques, la méthode Look-Locker offre le meilleur compromis entre précision et rapidité d'expérience. Cependant, son développement et son application au niveau cardiaque chez le petit animal se heurte à de nombreuses difficultés. Premièrement, le rythme cardiaque d'un animal sous anesthésie est compris entre 400 et 450 battements par minute ce qui nécessite une forte résolution temporelle mais aussi l'utilisation de méthodes robustes aux mouvements. Deuxièmement, la taille du coeur en lui même (1cm sur le long axe) nécessite une résolution spatiale très importante. L'acquisition spirale offre une forte robustesse aux mouvements mais aussi une excellente résolution temporelle. De plus, le couplage entre acquisition spirale et Look-Locker permet d'envisager l'obtention de carte T_1 en trois dimensions dans des temps d'acquisitions très faibles.

Dans la très grande majorité des applications cardiaques de la cartographie T_1, l'acquisition de la carte est couplée à une injection d'agent de contraste qui permet de visualiser et de caractériser avec une grande précision le tissu myocardique. Le Gadolinium chélaté (ou Gd-DOTA) est par exemple utilisé pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde par des techniques de rehaussement tardif. Il n'offre cependant aucune spécificité tissulaire et son temps de rémanence vasculaire est extrêmement court. Inversement, le manganèse (Mn^{2+}) qui est agoniste du calcium et un marqueur de la viabilité cellulaire présente des caractéristiques similaires que le gadolinium en terme de

relaxivité avec un temps de rémanence vasculaire beaucoup plus long. L'utilisation d'un modèle murin permet d'utiliser le manganese comme agent de contraste intracellulaire [5].

Dans ce projet, une méthode rapide de cartographie 3D du T_1 du myocarde utilisant la technique d'empilement de spirales couplée à la méthode Look-Locker a été développée. D'abord validée sur modèle murin sain, cette méthode a ensuite été appliquée sur un modèle murin d'infarctus du myocarde rehaussé par injection de Manganèse.

3.2 Cartographie T_1 en 3D : Apport de l'encodage spiral

3.2.1 Séquence

La mesure du T_1 grâce à la méthode Look-Locker consiste à inverser l'aimantation grâce à une excitation radiofréquence puis à appliquer un train d'excitations à faible valeur d'angle pour mesurer le retour à l'équilibre. La méthode classique nécessite un délai de relaxation à la suite du train d'excitations qui permet de retrouver le niveau d'aimantation maximum. Ce délai peut durer jusqu'à 4 secondes et rajoute donc un temps conséquent à la durée d'expérience. Afin de développer une alternative à la méthode Look-Locker classique trois approches méthodologiques ont été adoptées en (i) supprimant ce délai de relaxation (permettant de maintenir à l'état stationnaire l'aimantation disponible avant l'acquisition des différentes images), (ii) en développant une approche de type empilement de spirales pour assurer une résolution spatiale élevée en 3D et (iii) en enregistrant 2 spirales par battement cardiaque pour réduire le temps d'acquisition d'un facteur deux. Dans chaque expérience, 48 empilements (ou disques) ont été acquis par espace de Fourier avec 10 spirales par disque. L'acquisition a été synchronisée sur le rythme cardiaque de la souris permettant d'obtenir plusieurs images du myocarde en télésystole afin de visualiser le retour a l'équilibre et en extraire la valeur du $\mathbf{T_1}$. La figure 3.2 illustre le principe de mesure du T_1 pour l'acquisition de 23 espaces de Fourier.

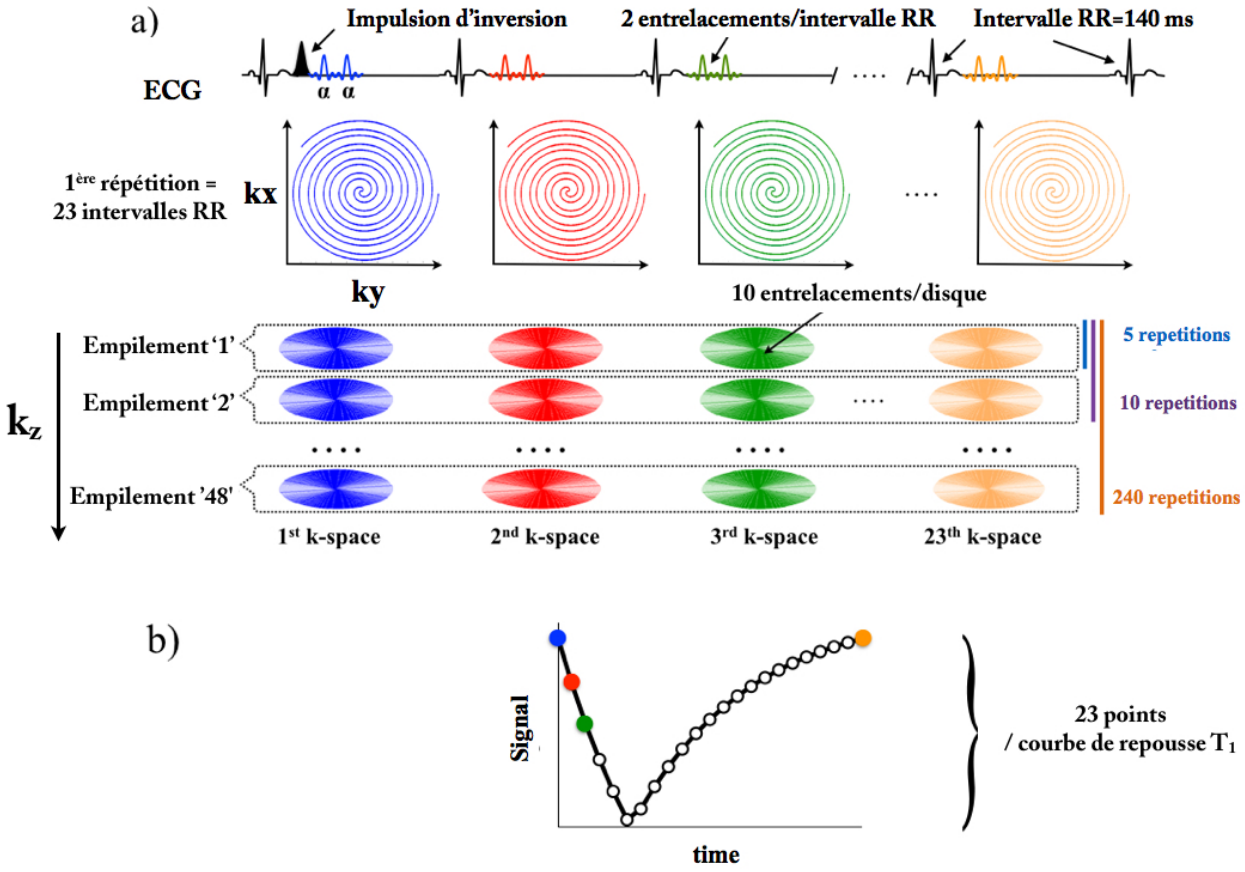

Figure 3.2. **Schéma illustrant la méthode de Look-locker 3D utilisée avec un encodage en empilement de spirales.** *a) L'acquisition est synchronisée sur le rythme cardiaque de l'animal. Après une excitation d'inversion, deux spirales sont acquises par espace de Fourier pendant 23 cycles cardiaques. Cette procédure est répétée de façon à remplir 23 espaces de Fourier contenant 48 empilements contenant 10 spirales chacun.b) Le signal de chaque voxel au cours de la repousse est ensuite lissé afin de calculer la valeur du T_1.*

Une fois l'intégralité des espaces de Fourier acquise, les images correspondantes sont reconstruites comme précédemment expliqué. Le signal de chacun des voxels est suivi au cours de la relaxation pour être lissé avec une équation à trois paramètres.

3.2.2 Calcul du T_1 : procédure de lissage

Il est important de noter que la suppression du délai de relaxation présent dans la méthode Look-Locker initiale a nécessité le développement d'une équation de lissage adaptée afin de calculer la valeur du T_1. L'équation développée pour ce projet est basée sur le travail de Deichmann et al [5], selon lequel l'évolution au cours du temps de l'aimantation longitudinale m, suite à l'impulsion d'inversion est modélisée comme suit :

(Eq.3.1) $$m_i = m_\infty - (1 + m_\infty)\left[\cos^n(\alpha)\exp(-T_{RR}/T_1)\right]^i$$

avec, (Eq.3.2) $$m_\infty = \frac{1 - \exp(T_{RR}/T_1)}{1 - \cos^n(\alpha)\exp(-T_{RR}/T_1)}$$

Dans ces équations, T_{RR} représente la durée d'un battement cardiaque de la souris, T_1 représente le temps de relaxation longitudinale, α l'angle de bascule, n le nombre d'excitations par intervalle RR et i le numéro correspondant à l'ordre d'acquisition des images (de 0 à 22). L'équation Eq.3.1 représente l'évolution de l'aimantation longitudinale disponible avant bascule pour une acquisition Look-Locker classique. Cependant, l'approche développée dans ce projet maintient dans un état stationnaire, l'aimantation disponible avant le remplissage des 23 espaces de Fourier (du fait de l'application constante d'excitations radiofréquences). Il est donc nécessaire d'introduire ce phénomène dans la simulation de l'évolution de l'aimantation. Pour cela, un facteur m_{max} a été introduit dans l'équation 3.1 afin de prendre en compte le niveau maximal d'aimantation disponible avec cette approche.

(Eq.3.3) $$m_i = m_\infty - \left(m_{\max} + m_\infty\right)\left[\cos^n(\alpha)\exp\left(-T_{RR}/T_1\right)\right]^i$$

L'évolution du signal au cours de l'expérience Look-Locker peut donc être décrite comme suit :

(Eq.3.4) $$S_i = \left(m_\infty - \left(m_{\max} + m_\infty\right)\left[\cos^n(\alpha)\exp\left(-T_{RR}/T_1\right)\right]^i\right) \times A$$

Dans cette équation S représente le signal au cours de l'expérience et A le coefficient de proportionnalité entre l'aimantation et le signal. La figure 3.3 montre un exemple de calcul du T_1 à partir de points expérimentaux. Il convient de noter que le signal au temps 0 (juste après l'excitation d'inversion) a la même valeur que le signal de la dernière image. Ce phénomène montre que l'aimantation est bien conservée à l'état stationnaire.

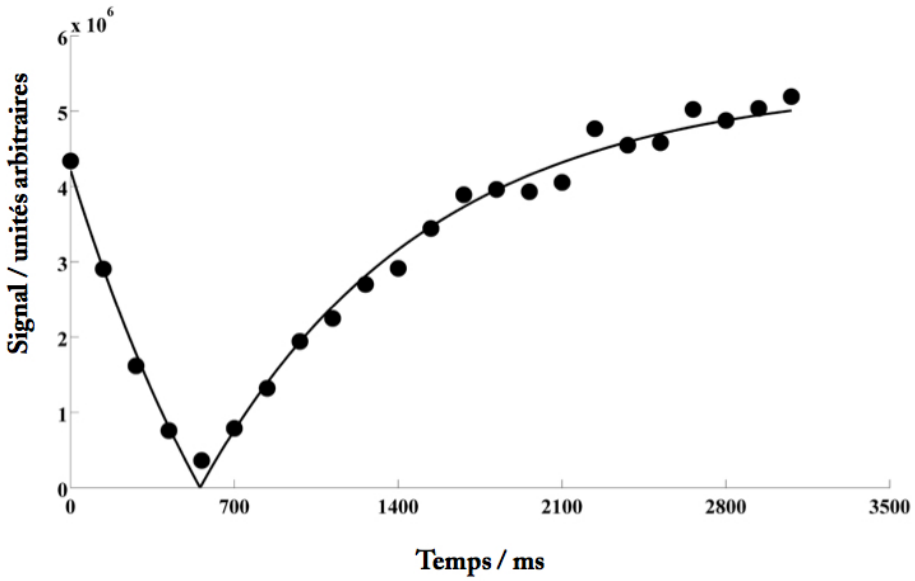

Figure 3.3. Evolution du signal dans un voxel lissée avec l'équation Eq.3.4. *Les points représentent le signal d'un voxel. La courbe représente la courbe de calcul du T_1 lissée.*

3.3 Résultats

3.3.1 Précision et répétabilité de la méthode

Il a été nécessaire de valider cette méthode en terme de précision du calcul de T_1 mais aussi en terme de répétabilité. Il est en effet important que la valeur de T_1 calculée ne fluctue pas à différents jours d'expérience. Cette exigence est d'autant plus importante dans le contexte de suivi longitudinal du T_1.

Afin de valider la précision de cette nouvelle approche, un fantôme a été conçu à partir de six tubes remplis avec différentes solutions contenant des concentrations croissantes en manganèse (15, 49, 89, 179, 535 µM). Ensuite, le T_1 a été mesuré avec une méthode d'inversion-récupération classique et avec l'approche Look-Locker développée dans ce projet en appliquant 2, 3 et 4 excitations radiofréquences par intervalle RR. Les résultats sont synthétisés dans la Table 3.1.

		T_1 Look-Locker / ms		
[$MnCl_2$] / μM	T_1 IR (ms)	2int/RR	3int/RR	4 int/RR
15	2390±13	2326±114	2234±73	2074±69
49	1673±7	1661±37	1587±22	1645±56
89	1064±4	1020±28	993±14	929±52
179	698±5	681±12	677±17	679±16
535	268±3	269±7	265±10	277±7
r1 / $mM^{-1}.s^{-1}$	6.37±0.3	6.31±0.39	6.38±0.41	6±0.7

Table 3.1 Mesures des T_1 sur des fantômes de MnCl2 à différentes concentrations avec des méthodes d'inversion-récupération (IR) et de Look-Locker. *La méthode Look-Locker a été utilisée en enregistrant 2, 3 ou 4 spirales par intervalle RR. Pour ces quatre méthodes, la relaxivité r_1 a été calculée.*

Ces résultats montrent une erreur relative de 2.1±1.5 %, 4.5±2.4 % et 6.7±5.7 % pour une acquisition de 2, 3 et 4 spirales par intervalle RR, respectivement. Les valeurs de T_1 calculées par Look-Locker sont donc en accord avec la méthode de référence.

Dans un second temps, la répétabilité de la méthode a été évaluée. Pour cela, le T_1 a été mesuré sur une population de 4 souris C57/Bl6 trois fois, avec un jour d'intervalle entre les mesures. Ensuite, les valeurs de R_1 (=1/T_1) ont été reportées sur un graphique de Bland-Altman. Des coefficients de reproductibilité ont été calculés en multipliant par deux l'écart-type des différences de R_1 ($R_{1(\text{jour 1})} - R_{1(\text{jour 2 ou 3})}$). Le graphique de Bland-Altman est représenté dans la figure 3.4.

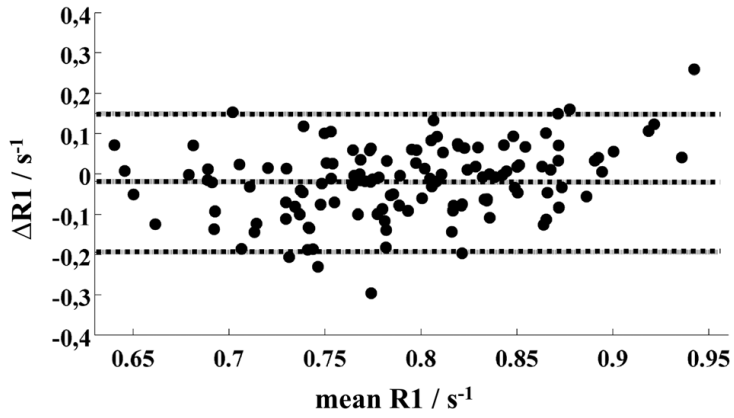

Figure 3.4. Graphique de Bland-Altman permettant d'étudier la répétabilité de la méthode Look-Locker 3D. *Les lignes en pointillés bornent l'intervalle de confiance de 95% pour les ΔR_1.*

Le coefficient de répétabilité calculé à partir du graphique de Bland-Altman dans la figure 3.4 est de 0.17 s^{-1} ce qui signifie qu'une variation de $\Delta R1$ dépassant le coefficient de répétabilité peut être assignée avec une confiance de 95% à la présence d'une pathologie. Ceci peut être utilisé pour la détection d'un infarctus du myocarde.

3.3.2 Sensibilité de la méthode *in vivo*.

Un des avantages majeurs de la cartographie T_1 est de pouvoir suivre dans le temps l'évolution d'une prise d'agent de contraste d'une région pathologique ou encore d'évaluer et de quantifier l'efficacité d'un traitement. Il est cependant nécessaire de mesurer le seuil de sensibilité de la méthode. Pour cela, plusieurs souris C57/Bl6 (n=5, m≈20g) ont été injectées avec 10 μL de manganèse ($MnCl_2$) à 50mM correspondant à des doses croissantes (de 0 à 150 μmol.kg^{-1} par pas de 25μmol.kg^{-1} à intervalles de temps réguliers). Entre chaque injection, une carte T_1 a été acquise afin de mesurer la diminution du T_1 induite par la diffusion du manganèse dans le muscle cardiaque. Les cartes acquises *in vivo* sont montrées ci-dessous (figure.3.5a).

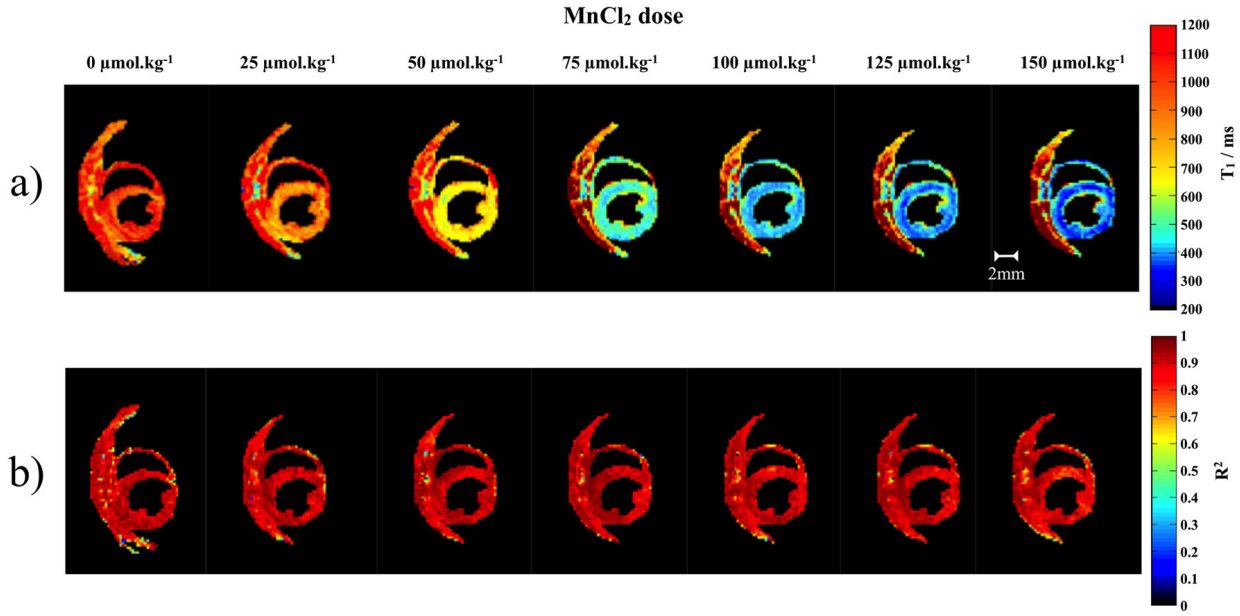

Figure 3.5. Cartographies T_1 sur souris saine (a) et cartes R^2 correspondantes (b) après six injections intraveineuses successives de $MnCl_2$ (de 0 à 150 μmol.kg^{-1}).

Ces images présentent une résolution spatiale suffisante pour visualiser le ventricule droit. De plus, il est possible de distinguer le muscle cardiaque (qui est fortement perfusé par le manganèse) des muscles pectoraux ou le T_1 ne varie pas avec l'augmentation de la concentration de Manganèse injectée. Cette expérience a été répétée sur une population de souris saines C57/Bl6 (n=5) afin de vérifier la valeur statistique de

ces résultats (Fig 3.6.a.). Pour ce faire, le T_1 a été mesuré entre chaque injection au niveau du ventricule gauche pour chacune des souris examinées. Suite à ces mesures, un test de Student a été effectué pour mesurer la significativité des différences de T_1 observées en fonction de la concentration en manganèse injectée. Les résultats tendent à montrer qu'un écart de $\mathbf{T_1}$ inférieur à 100 ms peut-être mesuré avec une certitude de 1 %.

De plus, comme le montre la Figure 3.6b, cette méthode peut indirectement permettre l'étude de la cinétique de perfusion du manganèse au niveau du myocarde, connaissant l'intervalle de temps entre chaque mesure. Il est ainsi possible de voir que le R_1 ($=1/T_1$) évolue dans un premier temps dans un régime linéaire (pour des concentrations faibles en manganèse) avant d'atteindre un plateau pour les concentrations les plus fortes. Des résultats similaires ont été observés par Waghorn et al. [6].

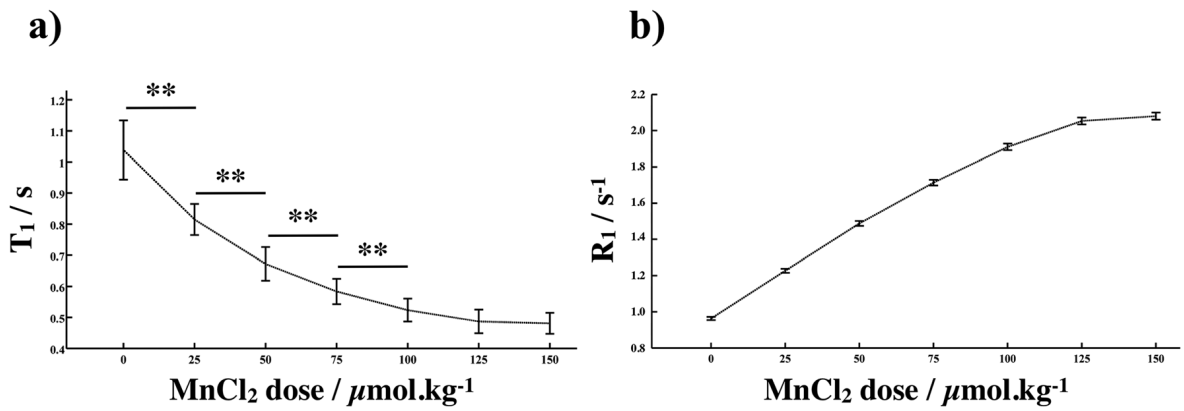

Figure 3.6. a) Evolution du T_1 au niveau du ventricule gauche de la souris en fonction de la dose injectées en manganèse. *La valeur de T_1 correspond à la moyenne sur un effectif de 5 souris, les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la moyenne pour chaque dose. ** signifie que les résultats sont significativement différents avec p<0,01.* **b) Evolution du R_1 en fonction de la dose de manganèse.**

3.3.3 Variation 3D du T_1 sur modèle sain

L'homogénéité de la valeur de T_1 sur l'organe étudié est aussi un critère de qualité pour une acquisition tridimensionnelle. Il est en effet très important d'avoir une valeur de T_1 invariante en fonction de la position dans l'espace. Pour valider ce critère, la valeur de T_1 a été mesurée sur cinq souris saines au niveau de la base et de l'apex après une injection de 150 μmol.kg^{-1} de manganèse. Deux coupes extraites d'une cartographie 3D au niveau de la base et au niveau de l'apex sont représentées Figure 3.7.a. Sur cette population de souris, le T_1 moyen était de 396±18 ms. Ce très faible écart-type montre que la valeur de T_1 au niveau myocardique est totalement indépendante de la position dans l'espace. De plus, les cartes R^2 correspondant à ces deux coupes montrent une excellente qualité de lissage entre les données acquises et l'équation développée dans ce projet.

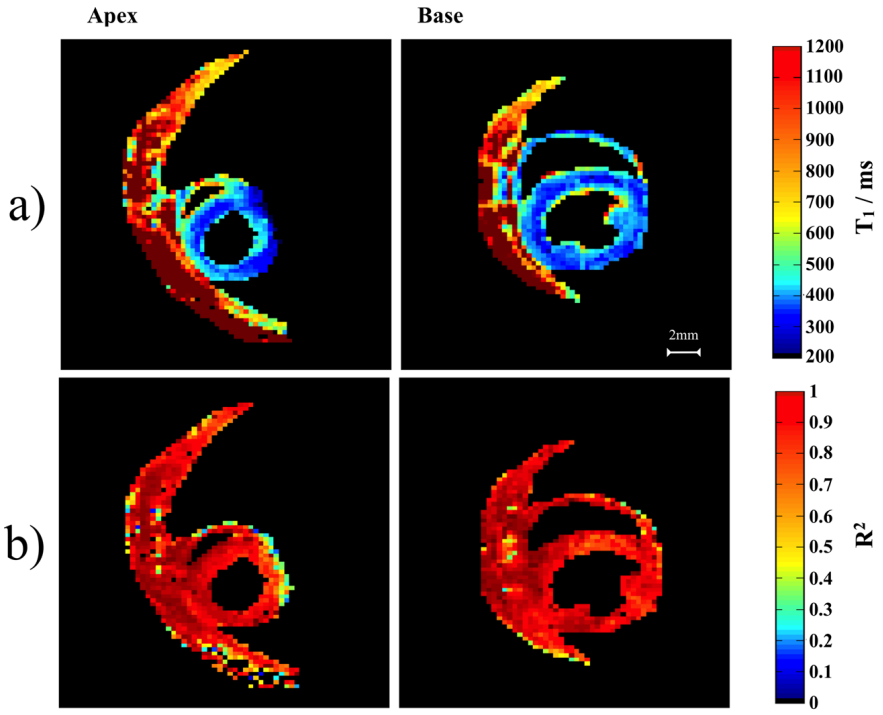

Figure 3.7. Cartographies T_1 (a) et R^2 correspondantes (b) pour différentes régions du muscle cardiaque de la souris (apex et base).

3.3.4 Intérêt diagnostique : validation sur un modèle d'ischémie cardiaque

Le grand intérêt d'une approche 3D est de pouvoir suivre finement l'évolution d'une pathologie dans l'espace. Afin de valider l'application de cette méthode pour le diagnostic d'ischémie cardiaque, cinq souris OF1 (masse? citer Charles River) présentant une ischémie cardiaque ont été injectées avec 60 μL de manganèse à 50mM correspondant à une dose de 85 μmol.kg-1. Le manganèse étant un marqueur de la viabilité cellulaire diffuse librement dans les zones saines mais ne pénètre pas au niveau des zones impliquées dans l'ischémie cardiaque. Ainsi, le tissu sain présente un T_1 fortement abaissé (328 ± 30 ms) en comparaison du tissu ischémique dont le T_1 n'a pas varié (1089 ± 110 ms). La figure 3.8 illustre l'utilité de la cartographie T_1 en 3D pour suivre l'étendue d'une zone ischémique dans l'espace (flèches blanches).

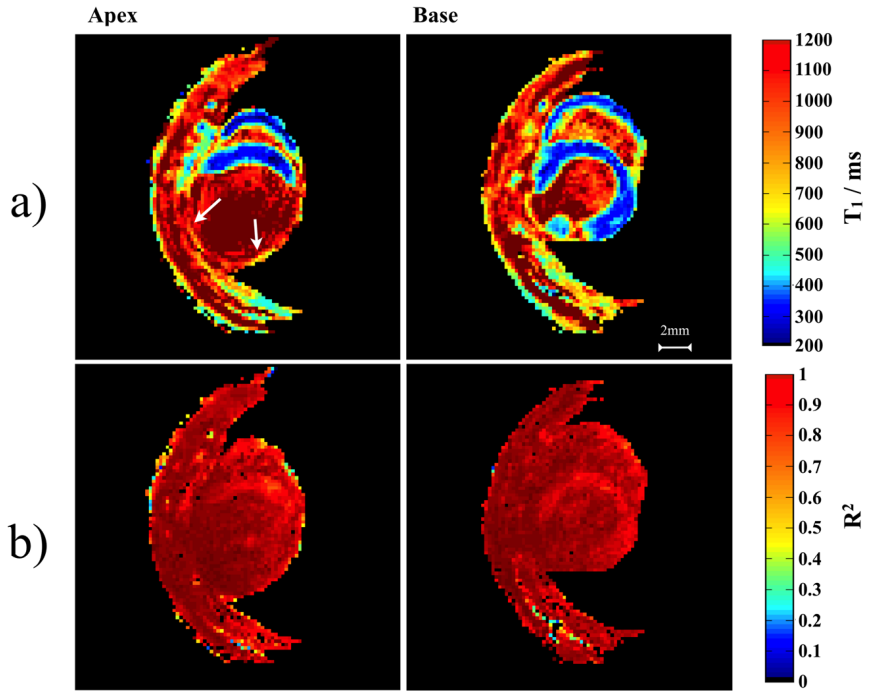

Figure 3.8. Cartographies T_1 (a) et R^2 correspondante (b) acquises sur un modèle murin d'ischémie cardiaque. Les flèches blanches représentent les zones infarcies.

3.3 Discussion

Les pathologies cardiovasculaires restent de nos jours une des premières causes de décès dans les pays développés. De très nombreuses études sur modèles murins ont permis de comprendre les mécanismes sous-jacents à l'apparition de ces pathologies. Il est donc d'un grand intérêt de développer des techniques quantitatives et non invasives pour étudier la physiologie cardiaque chez le petit animal.

Dans ce projet, une approche couplant la technique Look-Locker avec l'encodage spiral a été développée. Cette méthode permet l'acquisition de cartes T_1 en trois dimensions dans des temps d'expériences ne dépassant pas 15 minutes. La précision et la répétabilité de la méthode ont été évaluées sur des tubes contenant des concentrations croissantes en manganèse. Enfin, ce protocole d'acquisition a été validé sur deux modèles murins sains (C57Bl6) et pathologiques (OF1). Cette approche se positionne comme une alternative à la méthode développée par Coolen et al [7] et basée sur la technique de VFA qui était jusqu'alors la seule disponible dans la littérature pour mesurer le T_1 sur l'intégralité du myocarde. Il convient cependant de noter que le faible nombre d'images utilisées pour les calculs de T_1 couplé à l'incertitude de la méthode VFA conduisent à des valeurs de T_1 qui apparaissent comme fortement surestimés.

L'application de la méthode Look-Locker en 3D présente plusieurs avantages qui ont un intérêt à la fois diagnostique mais aussi méthodologique. En effet, l'approche 3D augmente significativement le rapport signal-sur-bruit (RSB) des images ce qui permet comme l'ont démontré Weingärtner et al [8] d'améliorer la précision et la qualité du processus de lissage de courbe. L'augmentation du RSB présente aussi un grand intérêt pour l'imagerie du petit animal du fait des très fortes résolutions spatiales qui sont nécessaires pour visualiser avec précision les deux ventricules du myocarde. Enfin, l'acquisition 3D ne nécessite pas d'impulsion sélective (comme l'acquisition multi-coupes) ce qui permet de réduire la durée de l'excitation radiofréquence. Ainsi, le temps d'écho d'une méthode tridimensionnelle est intrinsèquement plus court, ce qui entraîne une réduction des artéfacts de mouvements et de flux et permet aussi de réduire la sensibilité aux T_2* courts. Du point de vue clinique, la visualisation de l'étendue d'une pathologie cardiaque en 3D présente un grand intérêt puisqu'elle offre une valeur à la fois diagnostique et pronostique pour le patient. Ce type de protocole présente aussi une alternative intéressante aux techniques de gamma caméra qui sont extrêmement coûteuses en argent mais aussi en temps total d'examen.

La précision, la répétabilité et la sensibilité de la méthode ont aussi été évaluées dans ce projet. Les résultats montrent que toutes les valeurs de T_1 sont en accord avec la méthode de référence en inversion récupération. La comparaison avec l'inversion récupération a aussi montré la possibilité de réduire le temps d'acquisition en enregistrant plusieurs spirales par intervalle R-R. Les résultats montrent cependant qu'un nombre important de spirales enregistrées par battement cardiaque entraîne une augmentation de l'incertitude sur la valeur de T_1 (2.1 ± 1.5 % pour deux spirales à 6.7 ± 5.7 % pour quatre spirales par battement). Du fait de l'augmentation du nombre de spirales acquises par battement, la sensibilité aux mouvements est aussi accrue. Afin d'obtenir le meilleur compromis entre rapidité d'acquisition et précision de calcul du T_1, deux spirales par battement ont été enregistrées pour les acquisitions *in vivo*. La répétabilité de la méthode (évaluée à $0.17 s^{-1}$) montre que la valeur du T_1 calculée est invariante en fonction du jour d'examen. Ce résultat montre l'intérêt d'utilisation de la cartographie T_1 dans un contexte de suivi longitudinal. Enfin, l'étude de la sensibilité a montré la possibilité de mesurer de faibles variations de T_1 au niveau du myocarde (de l'ordre de 100 ms) ce qui offre un intérêt supplémentaire pour la clinique.

L'utilisation du manganèse comme agent de contraste intracellulaire à permis de diminuer la valeur de T_1 sur l'intégralité du myocarde. De plus, le temps de rémanence extrêmement long a permis d'effectuer une étude de cinétique de prise de contraste ce qui n'aurait pas été possible en utilisant du Gadolinium. Une autre limitation à l'utilisation du

gadolinium pour le diagnostic de l'ischémie cardiaque vient du modèle murin utilisé pour ces expériences. En effet, le tissu infarci au niveau du ventricule gauche était extrêmement fin ce qui représentait une épaisseur de deux à trois voxels sur les images finales. Cette épaisseur ne permettant pas de quantifier précisément une prise de Gadolinium pour une expérience de rehaussement tardif, l'utilisation du manganèse est apparue comme la meilleure solution. Il est cependant important de signaler que l'utilisation de Gadolinium est tout-à-fait compatible avec ce protocole d'acquisition.

3.4 Limitations

La technique développée dans ce projet présente un certain nombre de limitations :

- L'assignation des valeurs de temps d'inversion (TI) pour le calcul de T_1 considère un rythme cardiaque invariant au cours de l'expérience. Or, l'animal sous anesthésie présente une variation de rythme faible mais existante. Pour toutes les expériences *in vivo* le rythme cardiaque des souris était maintenu entre 420 et 450 battements par minutes (bpm) en ajustant la concentration d'isofluorane dans l'air .

- L'utilisation du manganèse comme agent de contraste présente aussi l'inconvénient d'induire une diminution rapide du rythme cardiaque suite à l'injection. Cette diminution est due aux phénomènes de compétition entre le manganèse et le calcium. Afin de palier ce problème, la vitesse d'injection a été réduite à $0.3 mL.h^{-1}$ grâce à l'utilisation d'une seringue Hamilton de 100 μL. De plus un délai de 15 minutes nécessaire à la diffusion du manganèse été respecté entre chaque injection afin de retrouver un rythme cardiaque stable. Il est aussi important de noter que les doses injectées se situes en dessous du seuil de cardiotoxicité défini par Hu et al [9]

- L'utilisation d'un encodage spiral présente aussi l'inconvénient d'augmenter la sensibilité aux artéfacts de déplacement chimique, d'hétérogénéités de champ magnétique et de sensibilité aux faibles T_2^*. Tous ces verrous sont liés au grand nombre de points acquis par lecture. Afin d'obtenir le meilleur compromis entre qualité d'image et temps d'acquisition, une approche de type « multi-shot » a été adoptée. Ainsi, dix spirales ont été acquises par empilement permettant de limiter le nombre de point échantillonnés par lecture.

- La dernière limitation majeure est aussi liée à l'utilisation de l'encodage spiral. En effet, la trajectoire calculée peut varier dû notamment aux courants de Foucault mais aussi aux erreurs de délais entre chaque point échantillonné. Il est donc nécessaire de mesurer la trajectoire réellement empruntée afin de pouvoir remailler les données de la manière la plus précise possible. Dans ce projet, les trajectoires ont été mesurées et accumulées sur un fantôme contenant de l'eau. Ces trajectoires mesurées ont ensuite été utilisées pour remailler les données acquises.

3.5 Perspectives

Les résultats prometteurs de cette séquence au niveau cardiaque ainsi que son faible temps d'acquisition permettent d'envisager plusieurs applications dans les années futures.

- Dans un premier temps, une modification du protocole d'acquisition permettra d'acquérir des cartes T_1 en associant l'information dynamique. Un projet de recherche a déjà été présenté sous forme d'abstract à l'ISMRM Toronto [10]. L'intérêt d'une telle méthode est de pouvoir coupler l'information anatomique du T_1 avec l'information fonctionnelle du mouvement cardiaque.

- Dans un second temps, l'utilisation de cette séquence sur des modèles de gliomes et métastases devrait permettre d'étudier les différences de métabolisme entre ces deux populations. Ainsi, l'utilisation du manganèse devrait apporter des informations physiologiques concernant la gestion de l'entrée et sortie du calcium.

- Enfin, un transfert vers la clinique est envisageable mais un grand nombre de verrous techniques restent présents. Il sera notamment nécessaire de développer une méthode permettant de s'affranchir du mouvement respiratoire.

3.7 Références

[1] Hahn EL. An accurate nuclear magnetic resonance method for meas-uring spin-lattice relaxation times. Phys Rev 1949;76:145–146.

[2] Fram EK, Herfkens RJ, Johnson GA, Glover GH, Karis JP, ShimakawaA, Perkins TG, Pelc NJ. Rapid calculation of T1 using variable flipangle gradient refocused imaging. Magn Reson Imaging 1987;5:201–208.

[3]Stikov N, Boudreau M, Levesque IR, Tardif CL, Barral JK, Pike GB. On the accuracy of T1 mapping: searching for common ground. Magn Reson Med. 2015;73:514-522

[4] D.C. Look, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPRrelaxation times. Rev Sci Instrum 1970;41:250–251.

[5] Lefrançois W, Miraux S, Calmettes G, Pourtau L, Franconi JM, Diolez P, Thiaudière E. A fast black-blood sequence for four-dimensional cardiac manganese-enhanced MRI in mouse. NMR Biomed. 2011;24:291-8.

[6] Waghorn B, Edwards T, Yang Y, Chuang KH, Yanasak N, Hu TC. Monitoring dynamic alterations in calcium homeostasis by T1-weighted and T1-mapping cardiac manganese-enhanced MRI in a murine myocardial infarction model. NMR Biomed. 2008; 21(10): 1102–1111.

[7] Coolen BF, Geelen T, Paulis LE, Nauerth A, Nicolay K, Strijkers GJ. Three-dimensional T1 mapping of the mouse heart using variable flip angle steady-state MR imaging. NMR Biomed. 2011:154-62.

[8] Weingärtner S, Akçakaya M, Roujol S, Basha T, Stehning C, Kissinger KV, Goddu B, Berg S, Manning WJ, Nezafat R. Free-breathing postcontrast three-dimensional T1 mapping: volumetric assessment of myocardial T1 values. Magn. Reson. Med. 2014.

[9] Hu TC, Chuang KH, Yanasak N, Koretsky A. Relationship between blood and myocardium manganese levels during manganeseenhanced MRI (MEMRI) with T1 mapping in rats. NMR Biomed. 2011; 24(1): 46–53.

[10] Castets CR, Lefrançois W, Trotier AJ, Ribot EJ, Franconi JM, Miraux S. 3D cine T1 mapping using a stack-of-spirals sampling scheme and a Look-Locker inversion recovery preparation at 7T : Application on small animal cardiac imaging. ISMRM Toronto 2015, Poster 3283.

Research article

NMR IN BIOMEDICINE

Received: 9 December 2014, Revised: 19 March 2015, Accepted: 16 April 2015, Published online in Wiley Online Library: 19 May 2015

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/nbm.3327

Fast and robust 3D T_1 mapping using spiral encoding and steady RF excitation at 7T: application to cardiac manganese enhanced MRI (MEMRI) in mice

Charles R. Castets, Emeline J. Ribot, William Lefrançois, Aurélien J. Trotier, Eric Thiaudière, Jean-Michel Franconi and Sylvain Miraux*

Mapping longitudinal relaxation times in 3D is a promising quantitative and non-invasive imaging tool to assess cardiac remodeling. Few methods are proposed in the literature allowing us to perform 3D T_1 mapping. These methods often require long scan times and use a low number of 3D images to calculate T_1. In this project, a fast 3D T_1 mapping method using a stack-of-spirals sampling scheme and regular RF pulse excitation at 7 T is presented. This sequence, combined with a newly developed fitting procedure, allowed us to quantify T_1 of the whole mouse heart with a high spatial resolution of 208 × 208 × 315 μm^3 in 10–12 min acquisition time. The sensitivity of this method for measuring T_1 variations was demonstrated on mouse hearts after several injections of manganese chloride (doses from 25 to 150 $\mu mol\,kg^{-1}$). T_1 values were measured *in vivo* in both pre- and post-contrast experiments. This protocol was also validated on ischemic mice to demonstrate its efficiency to visualize tissue damage induced by a myocardial infarction. This study showed that combining spiral gradient shape and steady RF excitation enabled fast and robust 3D T_1 mapping of the entire heart with a high spatial resolution. Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

Keywords: spiral; 3D T_1 mapping; Look–Locker; MEMRI; mouse heart

INTRODUCTION

Ischemic heart disease is the main cause of death in the western world (1). It is highly necessary to develop new approaches allowing us to accurately and non-invasively detect heart lesions. Due to the possibility of mimicking a wide range of cardiac pathologies, mouse models are widely used in cardiovascular research. To study mouse heart anatomy and physiology, MRI is the gold-standard technique due to its high spatial resolution in two or three dimensions (2D or 3D) and its high natural contrast between soft tissues. However, this natural contrast might not be sufficient to detect permanent lesions characterizing an acute myocardial infarction (MI). To overcome this particular limitation, a contrast agent injection is often required. Among the existing contrast agents, manganese ions (Mn^{2+}) allow us to greatly reduce the longitudinal relaxation time (T_1). They have similar properties to calcium ions (Ca^{2+}) and provide useful information about cell viability. Manganese enhanced MRI (MEMRI) has already been used in mice for accurate detection of infarct size (2–4). Combined with T_1 mapping, MEMRI has also been used to monitor the dynamic alterations of calcium homeostasis (5,6). The imaging protocol plays a crucial role in generating the maximum contrast between the infarcted and healthy regions. The most common protocols consist in performing a gradient-echo sequence with an inversion-recovery (IR) preparation. These protocols use the T_1 differences between two distinct tissues to greatly increase the contrast-to-noise ratio. Several methods have been proposed for human cardiac imaging (7,8) and adapted for small animals (9–11). By choosing the optimal inversion time (T_I) a very high contrast was obtained, enabling us to increase the detection efficiency. Although these methods are efficient to make delineation of myocardial lesions, they do not provide quantitative information. Indeed, the measurement of various parameters such as longitudinal relaxation time (T_1), transversal relaxation time (T_2) or tissue perfusion would give important information about heart physiology.

Myocardial T_1 mapping provides information about tissue alterations in multiple heart diseases (12). Different methods might be used in order to measure T_1 value, among them the standard IR T_1 mapping, the Look–Locker method and the variable flip angle technique (VFA). These methods have been widely used in 2D to detect myocardial lesions with or without the use of contrast agent injection in either human or small

* *Correspondence to: S. Miraux, CNRS/U Bordeaux, RMSB UMR 5536. E-mail: miraux@rmsb.u-bordeaux2.fr*

C. R. Castets, E. J. Ribot, W. Lefrançois, A. J. Trotier, E. Thiaudière, J.-M. Franconi, S. Miraux
Centre de Resonance Magnetique des Systemes Biologiques, UMR 5536 CNRS/ Universite de Bordeaux, Bordeaux Cedex, France

Abbreviations used: *MI, myocardial infarction; IR, inversion recovery; VFA, variable flip angle; SNR, signal-to-noise ratio; RR, time between two R waves; ECG, electrocardiogram; FA, flip angle; bpm, beats per minute; ROI, region of interest; SD1, standard deviation number 1; SD2, standard deviation number 2; CR, coefficient of reproducibility; MEMRI, manganese enhanced MRI; $MnCl_2$, manganese(II) chloride.*

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

animal models. However, 2D acquisition may provide images with a low signal-to-noise ratio (SNR), and multi-slice imaging is required to visualize the lesion extension in the third dimension. The use of a 3D approach improves the spatial resolution in the slice selection direction and the SNR. Moreover, the lower frequency selectivity needed for the slice selection allows us to reduce the echo time, leading to less flow sensitivity and a better image quality, especially at high heart rates, as previously shown by O'Brien *et al.* (13). However, T_1 mapping in 3D remains challenging because of the long required scan time, and a few methods have been proposed recently in both humans (14–17) and mice (18). All these techniques used a low number of 3D images, which may prevent the entire signal recovery from being detected, which can reduce both the accuracy and the robustness of T_1 measurements (19). Rather than decreasing the number of recorded images, alternative readout methods can be used to reduce the total scan time. Echo-planar imaging (EPI) has already been combined with the Look–Locker method (20) to perform ultrafast T_1 mapping in 2D (21). Similarly, spiral imaging allows us to rapidly sample the *k*-space in one or several excitations by using a sinusoidal gradient shape. However, its application is very challenging at high field due to magnetic field inhomogeneities and susceptibility artifacts.

In this paper, we propose to perform 3D T_1 mapping in mice by combining regularly spaced RF excitation with an interleaved stack-of-spiral acquisition. An original sampling scheme was used to reduce acquisition time by a factor of 2 with a prospective cardiac triggering. Then, a fitting procedure that took into account the steady state magnetization was developed and evaluated on manganese-phantom images. The ability to detect small T_1 variations with this method was also tested by following the manganese uptake in mouse heart. This method was then applied on an ischemic mouse model to properly detect healthy and MI lesions.

MATERIALS AND METHODS

Magnet and gradient system

Experiments were performed on a 7 T Bruker BioSpec system (Ettlingen, Germany) equipped with a gradient system capable of 660 mT m^{-1} maximum strength and 110 µs rise time. A volume resonator (75.4 mm inner diameter, active length 70 mm) operating in quadrature mode was used for excitation, and a four-element (2 × 2) phased array surface coil (outer dimensions of one coil element 12 × 16 mm^2, total outer dimensions 26 × 21 mm^2) was used for signal reception.

3D T_1 mapping

k-space encoding

A spiral sequence was implemented on our device as previously described by Weiger Senften *et al.* (22). Figure 1 presents the acquisition protocol proposed in this study. The detection of an R wave in the mouse electrocardiogram (ECG) triggered an inversion pulse; then, a continuous train of two, three or four RF pulses was applied through 23 RR cycles. This corresponded to one repetition and allowed us to follow the signal recovery along

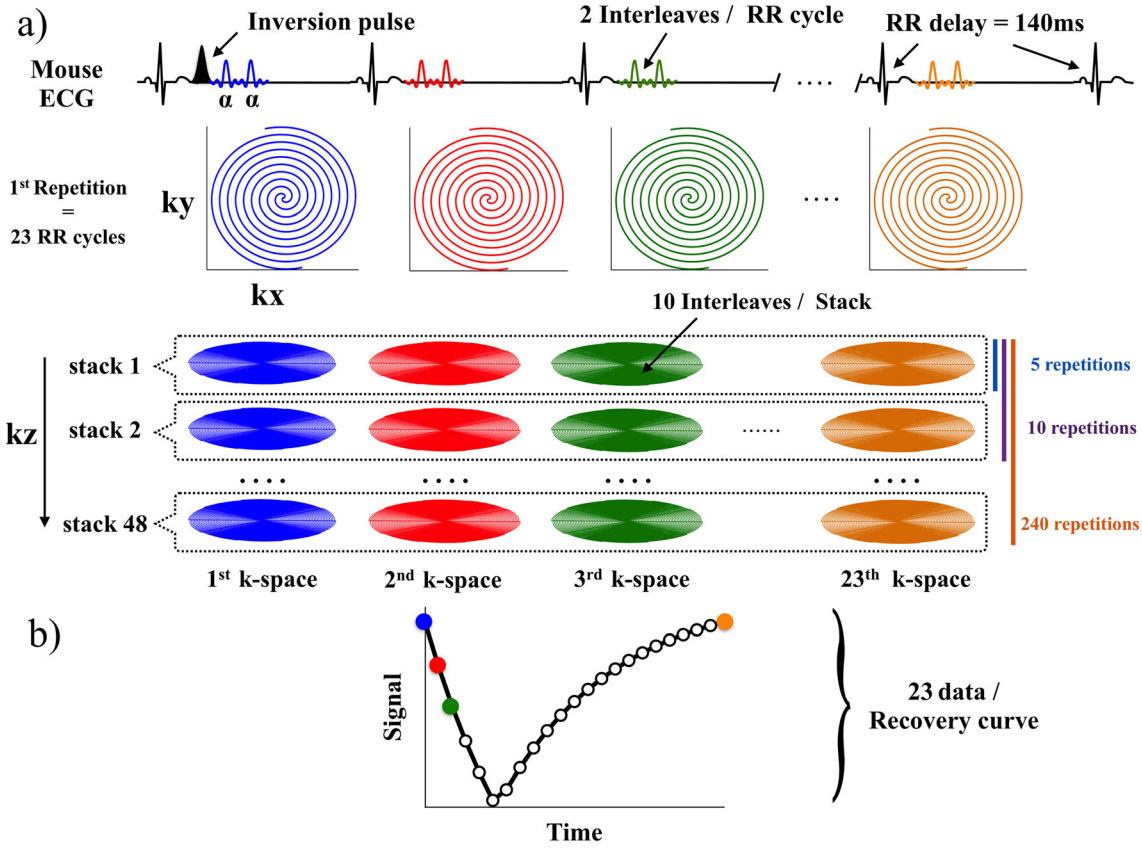

Figure 1. (a) 3D Look–Locker spiral T_1 mapping protocol. The acquisition used a prospective cardiac triggering. After a Gaussian inversion pulse, two spiral interleaves were recorded per *k*-space through 23 RR cycles (one repetition). The same procedure was repeated to fulfill 23 3D *k*-spaces using a stack-of-spirals sampling scheme. In this protocol ten spirals were acquired per stack, and 48 stacks were acquired per *k*-space. (b) The signal of each voxel was followed at different times after the inversion pulse, and fit to Equation [4] to determine T_1.

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

the longitudinal axis. Several spiral interleaves (two, three or four) could be acquired per RR interval. As shown in Figure 1, using two interleaves per RR interval (two RF pulses), five repetitions were required to fully acquire one stack and 48 stacks were acquired per 3D *k*-space. A total of 240 repetitions were needed to fulfill the 23 *k*-spaces in 3D. Depending on the mouse heart rate, the total scan time varied between 10 and 12 min.

Fitting procedure

In contrast to existing Look–Locker methods, this protocol did not use a relaxation delay at the end of a repetition to recover the total longitudinal magnetization. A fitting model taking into account the partial recovery of the longitudinal magnetization was developed based on the existing method previously presented by Deichmann *et al*. (23).

The evolution of the magnetization (m) after the inversion pulse was first simulated using the Bloch equations:

$$m_i = m_\infty - (1 + m_\infty)[\cos^n(\alpha)\exp\ (-T_{RR}/T_1)]^i \quad [1]$$

with

$$m_\infty = \frac{1 - \exp\ (T_{RR}/T_1)}{1 - \cos^n(\alpha)\exp(-T_{RR}/T_1)}. \quad [2]$$

T_{RR} corresponded to the RR time interval of the mouse heart, α was the flip angle (FA), i the image number (from 0 to 22), T_1 the longitudinal relaxation time, n the number of RF pulses per RR interval and m_∞ the asymptotic value. Equation [1] assumed a delay between the Look–Locker repetitions, allowing the magnetization to recover its steady value. Due to steady RF excitations, the stationary state induced a lower apparent steady magnetization, which was denoted as m_{max}, corresponding to the maximal magnetization reached with this method. Thus, Equation [1] can be written as

$$m_i = m_\infty - (m_{max} + m_\infty)[\cos^n(\alpha)\exp\ (-T_{RR}/T_1)]^i. \quad [3]$$

Then, the time-evolution of the NMR signal could be described as

$$S_i = \left(m_\infty - (m_{max} + m_\infty)\left[\cos^n(\alpha)\exp\left(-\frac{T_{RR}}{T_1}\right)\right]^i\right)A \quad [4]$$

where A is the proportional coefficient. Note that m_∞ in Equation [4] was replaced by its equation (Equation [2]). Three fitting parameters were used: m_{max}, A and the T_1 value. The fitting procedure was developed and implemented in MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA), using a Levenberg–Marquardt algorithm.

Reconstruction process

k-space data were regridded with an oversampling of 2 using a Kaiser–Bessel kernel (24). Final images were reconstructed by applying a fast Fourier transform (FFT). Each phased array receiver magnitude image was reconstructed using the method described above and then combined with a sum of squares reconstruction. The reconstruction algorithm was implemented in MATLAB. Prior to regridding, spiral trajectories were measured and averaged on a phantom filled with water to prevent motion artifacts and lack of SNR as presented by Beaumont *et al*. (25). Measured trajectories were used during the gridding process, allowing us to correct both the eddy current and the gradient delay errors.

Phantom imaging

A phantom containing five vials with various concentrations of $MnCl_2$ mixed with agarose gel (1%) was prepared to evaluate the accuracy of the proposed approach. $MnCl_2$ concentrations ranging from 15 to 535 μM were chosen to generate T_1 values ranging from 2300 ms to 250 ms. These values were close to the T_1 found in pre- and post-contrast studies in small animals at 7 T (26,27). In order to validate the accuracy of the current method, measurements were made using various numbers of spiral interleaves per RR interval: two, three and four inducing total scan times of 12, 10 and 8 min, respectively. The following acquisition parameters were used: T_R/T_E, 6.3/1 ms; imaging pulse, cardinal sine 1 ms; FA = 10°; inversion pulse, Gauss 1 ms; matrix, 96 × 96 × 48; field of view, 20 × 20 × 15 mm^3; spatial resolution, 208 × 208 × 312 μm^3; bandwidth/pixel, 319 Hz; number of points per spiral readout, 940; readout time, 3.1 ms; 10 or 12 interleaves per stack of spirals, depending on the number of interleaves recorded per RR interval. During the experiments, ECG was simulated with a cardiac rhythm of 435 beats per minute (bpm).

Measurements were compared with an IR 2D Flow sensitive Alternating Inversion Recovery - Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement (FAIR-RARE) sequence, which was considered as the gold-standard technique. The following acquisition parameters were used: T_R/T_E, 6200/18 ms; imaging pulse, cardinal sine 1 ms; FA = 90°; inversion pulse, Gauss 1 ms; matrix, 96 × 64; field of view, 20 × 20 mm^2; spatial resolution, 208 × 312 μm^2; bandwidth/pixel, 1000 Hz; eight echoes/readout; 23 points were acquired per recovery curve with a spacing of 138 ms.

The mean T_1 values were compared between these methods using the same region of interest (ROI). The standard deviation was measured in each vial to study the signal variability of each method.

***In vivo* imaging**

Healthy mice

T_1 maps were acquired with and without injection of $MnCl_2$ using five C57Bl/6 mice with body weight 20–25 g (Charles River, Paris, France). Mice were anesthetized with isoflurane (1.5–2% in air). The animals were positioned within the magnet with the heart placed at the center of the NMR coil. The ECG signal was recorded by electrodes placed on a forelimb and the opposed hind leg. A monitoring system of physiologic parameters (SA Instruments, Stony Brook, NY, USA) enabled the visualization of the ECG and the synchronization of MRI acquisitions. There was no respiratory gating. Physiologic cardiac frequency was maintained by combining temperature adjustment inside the magnet and the percentage of isoflurane. A T_1 map was first acquired before injection. Then, six maps were acquired after six successive intravenous injections of 10 μL of $MnCl_2$, corresponding to increased doses from 25 to 150 $\mu mol\ kg^{-1}$ using a Hamilton syringe with a total volume of 60 μL. For all *in vivo* experiments, the infusion rate was 0.3 $mL\ h^{-1}$. Between each injection, a delay of 15 min was necessary to reach the maximum Mn^{2+} infusion in the heart, as previously demonstrated by Lefrançois *et al*. (4).

Ischemic mice

OF1 ischemic mice (n = 3) with body weight 35–37 g were obtained from a commercial breeder (Charles River, Paris, France). Anesthesia and vital parameters were similarly followed as for

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

the healthy mice. Fifteen minutes after a 60 μL injection of $MnCl_2$ at 50 mM (dose ~ 85 μmol kg^{-1}), a T_1 map was acquired.

Imaging parameters

For both healthy and ischemic heart imaging experiments, the following acquisition parameters were used: T_R/T_E, 6.3/1 ms; imaging pulse, cardinal sine 1 ms; FA = 10°; inversion pulse, Gauss 1 ms; matrix, 96 × 96 × 48; field of view, 20 × 20 × 15 mm^3; spatial resolution, 208 × 208 × 312 μm^3; bandwidth/pixel, 319 Hz; points per spiral readout, 940; readout time, 3.1 ms; ten interleaves per stack of spirals and two interleaves per RR interval. Heart rate was maintained in the range 430 ± 10 bpm.

Image analysis

Once the 3D T_1 and R^2 maps were reconstructed, the averaged T_1 and R^2 were measured by manually drawing an ROI in the left ventricle. For the 3D analysis, ROIs were measured at different slice positions. R_1 was calculated by taking the inverse of T_1 ($R_1 = 1/T_1$) and ΔR_1 was calculated by taking ($1/T_{1\text{post-contrast}} - 1/T_{1\text{pre-contrast}}$).

Statistical analysis

The average T_1 was calculated at each injected dose in every mouse. Two standard deviations were considered. SD1 was the mean of the standard deviations of the T_1 measured in the whole left ventricle for each experiment and demonstrated the intra-individual variability. SD2 was the average standard deviation of the averaged T_1 for the five mice for every injected dose, to assess the inter-individual variability. In order to test the statistical significance between the mean T_1 values, a Student *t* test with four degrees of freedom and a risk of 0.01 was applied. Prior to the *t* test a Shapiro–Wilk test was used to validate the normal distribution of the data.

The reproducibility of the method was assessed using a test–retest study, as proposed by Coolen *et al.* (18). Four healthy mice were measured (without injection) on three different days with one day interval. Differences in R_1 between heart region, slice position and day of measurement were followed and presented in a Bland–Altman plot. Coefficients of reproducibility (CRs) were reported as twice the standard deviation of all ΔR_1 values calculated between the first and two successive measurements (R_1 at day 2 and day 3 minus R_1 at day 1).

RESULTS

Phantom imaging

Table 1 shows T_1 measured either with the gold-standard IR sequence or with our protocol using various numbers of spiral interleaves per RR interval. Using two spiral interleaves per RR interval, T_1 measured with IR and with our method showed an average relative difference of 2.1 ± 1.5%. Increasing the number of interleaves per RR interval from three to four led to an increase in the average relative error from 4.5 ± 2.4% to 6.7 ± 5.7%, respectively. The standard deviation of the assessed T_1 appeared to be higher when compared with that measured with the IR method. For all the experiments, the standard deviation using our approach remained lower than 10% whatever the number of spiral interleaves per RR interval. The relaxivity (r_1) calculated using the IR method was 6.37 ± 0.3 mM^{-1} s^{-1}. Similar r_1 values were obtained with our protocol from 6.31 ± 0.39 mM^{-1} s^{-1} to 6.38 ± 0.41 mM^{-1} s^{-1} to 6 ± 0.7 mM^{-1} s^{-1} using two, three or four interleaves per RR interval, respectively.

Table 1. T_1 measurements of $MnCl_2$ phantom with IR and LL methods. T_1 were measured at different concentrations of $MnCl_2$ using different methods: IR, and Look–Locker with two interleaves per RR interval (2int/RR), three interleaves per RR interval (3int/RR) and four interleaves per RR interval (4int/RR). For these four methods, the relaxivity (r_1) was also calculated

		T_1 Look–Locker (ms)		
[$MnCl_2$] (μM)	T_1 IR (ms)	2int/RR	3int/RR	4 int/RR
15	2390 ± 13	2326 ± 114	2234 ± 73	2074 ± 69
49	1673 ± 7	1661 ± 37	1587 ± 22	1645 ± 56
89	1064 ± 4	1020 ± 28	993 ± 14	929 ± 52
179	698 ± 5	681 ± 12	677 ± 17	679 ± 16
535	268 ± 3	269 ± 7	265 ± 10	277 ± 7
r_1 (mM^{-1} s^{-1})	6.37 ± 0.3	6.31 ± 0.39	6.38 ± 0.41	6 ± 0.7

In vivo cardiac imaging

The method was then examined *in vivo* in both healthy and ischemic mice. Figure 2 shows the evolution of the T_1 at different injected doses of $MnCl_2$. T_1 could be measured in the right and in the left ventricles of the mouse. As shown in Figure 2(a), T_1 decreased in the whole heart, unlike the T_1 in the pectoral muscles, which was nearly unaffected. An example of curve fitting is shown in Figure 3. For this particular example, R^2 was 0.98. Figure 2(b) shows the R^2 maps for the different $MnCl_2$ doses. For all the reconstructed T_1 maps, the average R^2 value was 0.91 ± 0.05. The R^2 value did not change when T_1 dropped. The T_1 value in the heart was then measured in five mice. The mean T_1 values calculated for the various $MnCl_2$ doses are presented in Figure 4 (a). The increase of the $MnCl_2$ dose from 0 to 150 μmol kg^{-1} led to a decrease in the T_1 value from 1123 ± 103 (n = 9) to 480 ± 34 ms (n = 5). The *t* test applied on these data showed that the average T_1 values were significantly different except at the three highest injected doses of 100, 125 and 150 μmol kg^{-1}. The average standard deviation (SD2) of the measured T_1 in the left ventricle for each dose of manganese was 7.7 ± 0.9% for the five mice. Moreover, the T_1 value measured over the whole left ventricle showed a good homogeneity, with an average standard deviation of 7.56 ± 0.02% (SD1). Figure 4(b) shows the evolution of R_1 as a function of $MnCl_2$ dose. The curve presents two distinct parts, a linear part for the lower $MnCl_2$ doses (<125 μmol kg^{-1}) and a plateau for the higher concentrations.

Figure 5 shows post-contrast T_1 and R^2 maps of an injected mouse (dose = 150 μmol kg^{-1}) extracted from a 3D image acquired at two different depths (base and apex). The T_1 values were constant along the long axis of the mouse heart; the average T_1 value for the whole heart was 396 ± 18 ms. The same observations were made for the lower doses.

Bland–Altman plots comparing R_1 values between different days are shown in Figure 6. Each point was a different combination of mouse, slice and heart position. The CR value for ΔR_1 in a single region was 0.17 s^{-1}. This means that changes in ΔR_1 higher than the CR can be attributed to a contrast agent uptake

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

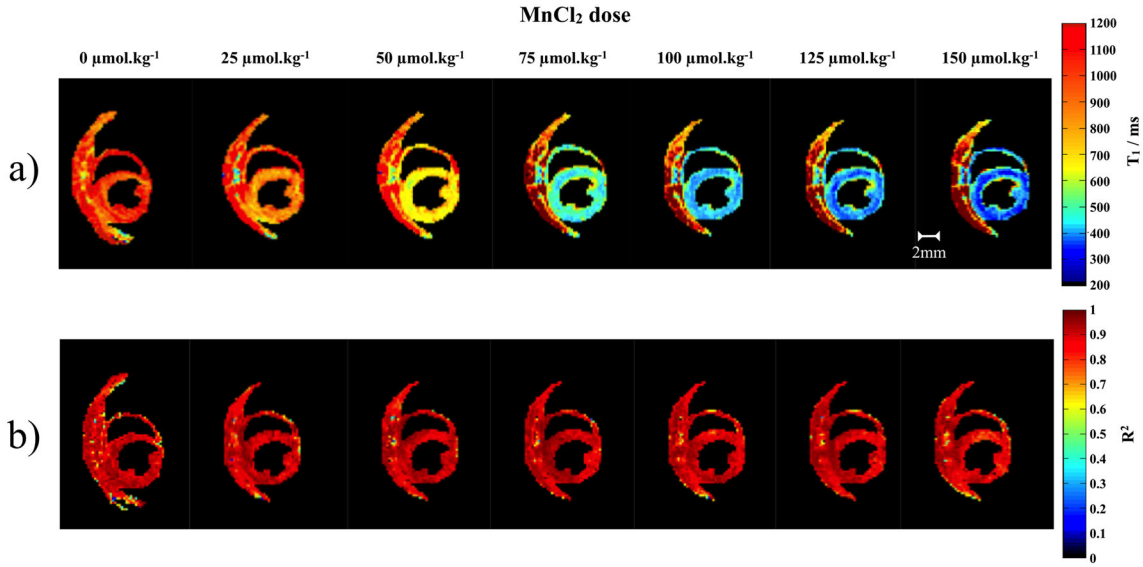

Figure 2. Healthy mouse heart T_1 (a) and R^2 (b) maps after six successive $MnCl_2$ intravenous injections (from 0 to 150 µmol kg^{-1}).

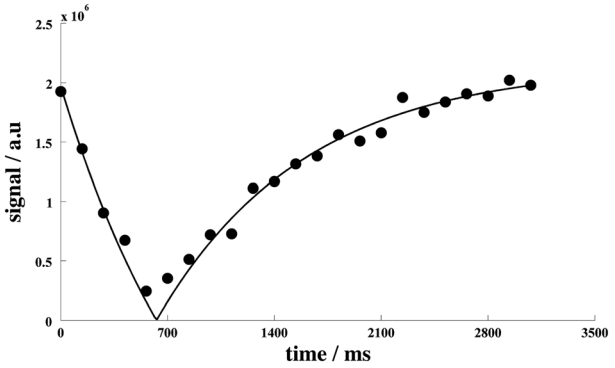

Figure 3. Typical time-course of voxel signal with the current method and fitting with Equation [4]. Dots: experimental data. Black curve: curve fitting.

or a myocardial lesion rather than to inaccuracies of the method itself. The non-zero mean in the Bland–Altman plot shows a small effect of the measurement day. Indeed, the decrease in R_1 was 0.028 s^{-1} on day 2 and 0.061 s^{-1} on day 3.

To demonstrate the efficiency of the current method in the case of cardiac disease, mice with surgically induced MI were injected with 60 µL of $MnCl_2$, corresponding to a dose of 86 µmol kg^{-1}. Manganese ions, as previously demonstrated in the literature (4), did not penetrate the infarcted region, leading to a decrease in the T_1 in healthy regions of the myocardium without changing the T_1 of the infarcted areas. As shown in Figure 7(a), the current protocol allowed us to visualize the myocardial infarct in 3D with high spatial resolution. The white arrows point to the infarcted regions where the myocardium did not take up manganese with a ΔR_1 = 0.1 ± 0.1 s^{-1} (T_1 = 1089 ± 110 ms). T_1 in the healthy region was significantly reduced (ΔR_1 = 2.34 ± 0.21 s^{-1}) and homogeneous in the surrounding parts of the ischemic region. T_1 in the healthy region was 328 ± 30 ms. The standard deviation of T_1 around the ischemic area was 14% for the three mice. Effects of the infarction were visualized both on the apex and on the base of the heart, allowing us to analyze the extent of the tissue damage. Figure 7(b) shows the R^2 maps: the average R^2 was 0.94 ± 0.08 in the apex and 0.93 ± 0.06 in the base.

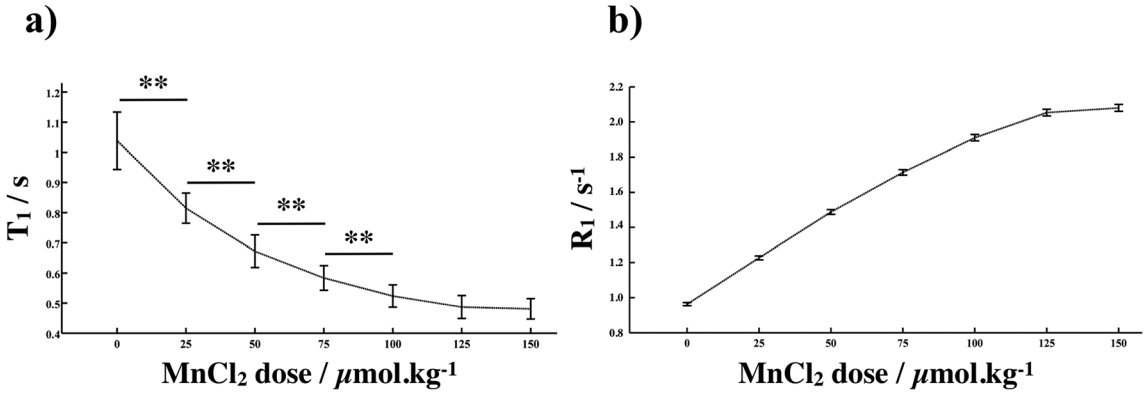

Figure 4. (a) Evolution of the T_1 value in the mouse heart as a function of the manganese dose. The average T_1 value of five mice was calculated after successive manganese injections. Error bars stand for the standard deviation of the calculated average. **Results are significantly different ($p < 0.01$). (b) Evolution of the R_1 value in the mouse heart as a function of the manganese injected dose.

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

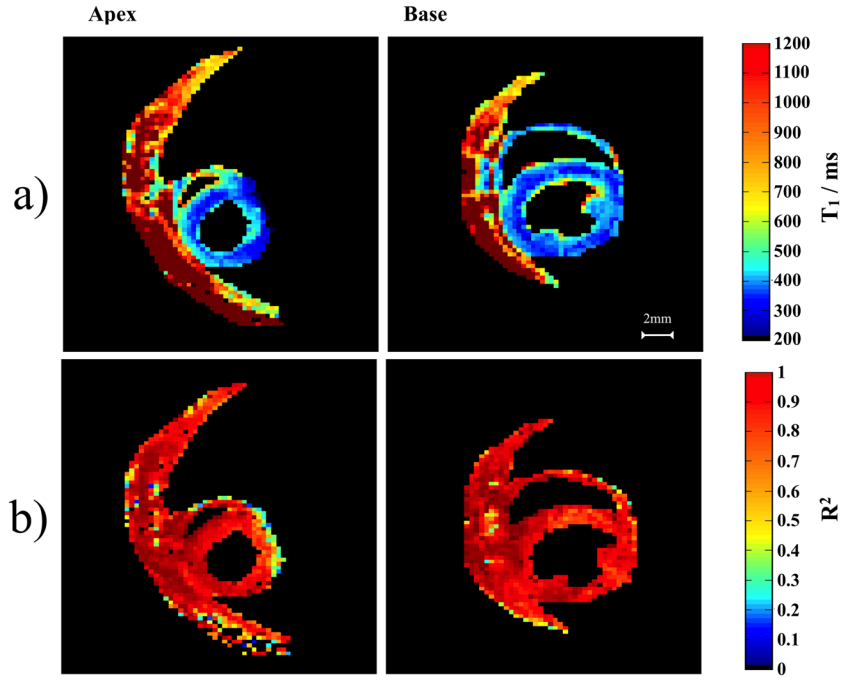

Figure 5. T_1 (a) and R^2 (b) maps in different regions of a healthy mouse heart.

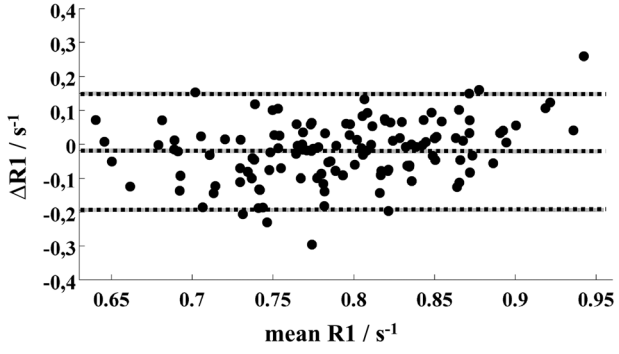

Figure 6. Bland–Altman plots to assess the pre-contrast repeatability of the 3D spiral Look–Locker method. The dotted lines indicate the means and the 95% confidence intervals for ΔR_1 between successive measurement days (1, 2, 3).

DISCUSSION

In this article, a 3D T_1 mapping method based on regular RF excitation was presented. Using a prospective cardiac triggering and a stack-of-spirals sampling scheme, T_1 maps were obtained within 12 min.

The use of 3D acquisition allows us to increase SNR when compared with the multi-slice approach. This higher SNR induced by the larger excitation volume is beneficial to the curve fitting and the quality of T_1 maps as demonstrated by Weingärtner *et al*. for human cardiac imaging (17). Increasing the SNR is even more crucial for small animal T_1 mapping due to the high spatial resolution needed to accurately visualize the myocardium. Moreover, the 3D approach allowed a higher spatial resolution in the slice selection direction than the multi-slice approach. The pulse length and the slice selection gradient were also shorter using a 3D approach due to the lower frequency selection when compared with multi-slice methods. This allowed us to reduce the echo time (1 ms for the current method), which directly reduces the sensitivity to flow artifacts (13). However, the use of the 3D approach for *in vivo* experiments is limited by the long required acquisition time. To circumvent this issue, spiral encoding was used, which further contributed to decrease the flow artifact (28).

Few examples of using spiral encoding have been presented in the literature for mouse cardiovascular imaging at high magnetic field (26,29). Indeed, its use remains very challenging, especially because of the complex reconstruction process and the sensitivity to T_2* decay. Due to gradient delay and trajectory errors, reconstruction artifacts may appear on the magnitude image, as previously shown by Beaumont *et al*. (25). To suppress these artifacts, the trajectories were measured on a phantom filled with water prior to image reconstruction. The measured trajectories were used for the gridding procedure. Moreover, the T_2* decay, which is shorter at high magnetic field, induced a loss of signal for the highest frequencies in the *k*-space. To minimize the effect of T_2* decay on the magnitude images, two approaches were proposed. First, the use of a high receiver bandwidth (300 kHz) allowed us to reduce the readout time (3.1 ms in this protocol). Then, the number of spiral interleaves per stack was increased. However, increasing the number of interleaves per stack has a cost in term of acquisition time. To overcome this limitation, we developed a modified Look–Locker approach. First, a higher number of spiral interleaves was acquired per RR interval, enabling us to reduce total scan time. As shown in Table 1, increasing the number of interleaves recorded per RR interval also decreased the accuracy of the measured T_1 values when compared with the gold-standard IR sequence. The choice of two interleaves of 940 points per RR interval *in vivo* was the best compromise between T_2* sensitivity, accuracy and acquisition time. Moreover, for experiments where scan time is a limiting factor, increasing the number of interleaves per RR interval (up to four interleaves per RR) is possible by keeping a variation in T_1 values lower than 10% when

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

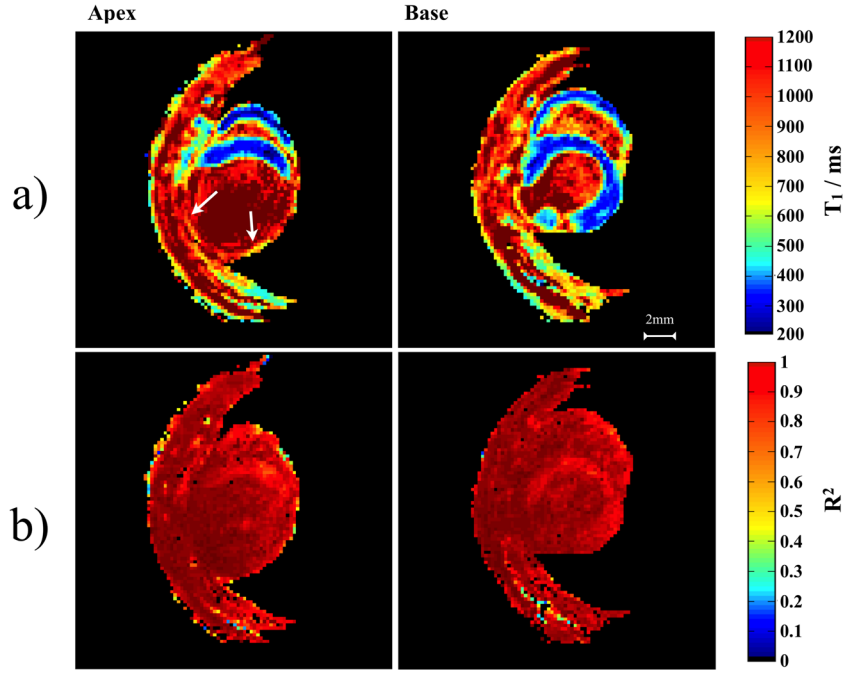

Figure 7. T_1 (a) and R^2 (b) maps of an ischemic mouse at different slice positions. White arrows point to the ischemic area.

compared with the gold standard. In such a situation, a blurring effect induced by cardiac motion could occur, requiring the acquisition to be performed during the diastole.

Another way to decrease acquisition time was the use of steady RF excitation. This approach leads to partial recovery of magnetization, which needs to be taken into consideration during the fitting procedure. As shown in Table 1, the T_1 values were similar to those calculated with the conventional IR sequence. Whatever the number of interleaves per RR interval, the T_1 values always showed a variability lower than 10% compared with the gold standard, demonstrating the good accuracy of this fitting procedure. As already described in the literature (12), the Look–Locker method is sensitive to FA variations. Using our fitting approach, an underestimation of the FA of 2° led to a T_1 underestimation of 1%, while an overestimation of the FA of 2° increased the T_1 value by 4% (Supplementary Fig. 1). It should be noted that the FA was considered homogeneous in the entire sample in this study. This approximation was justified by the use of a large volume resonator for all RF excitations.

To our knowledge, only one method has been developed to acquire 3D T_1 maps for small animals with a sufficient spatial resolution ($234 \times 234 \times 500\ \mu m^3$) to visualize the heart ventricles in an acquisition time of about 20 min (18). This method allowed us to determine with a good accuracy the T_1 in the right and in the left ventricles for both black blood and bright blood imaging. In this protocol, a VFA technique using a low number of 3D images (two or three) was used to estimate T_1. Values of 1764 ± 172 ms were calculated for bright blood and 905 ± 110 ms for black blood protocols.

The method proposed in this project allowed us to measure T_1 in 3D with a high spatial resolution ($208 \times 208 \times 315\ \mu m^3$) in an acquisition time of 12 min. As shown in Figure 6, the reproducibility was in the same range as for the method proposed by Coolen *et al.* (18), with a coefficient of repeatability of $0.17\ s^{-1}$ against $0.14\ s^{-1}$, respectively. The T_1 homogeneity was also good for the two methods (~10%). The pre-contrast T_1 calculated with the current method was 1123 ± 103 ms at 7 T and was lower than the 1764 ± 172 ms calculated by Coolen *et al.* at 9.4 T (18). The observed values were ranged among the lowest values reported in the literature. Vandsburger *et al.* (26), using a protocol insensitive to ECG misdetection, proposed a value between 1400 and 1600 ms at 7 T. However, Waghorn *et al.* (5) measured a T_1 in the mouse left ventricle at 7 T of 1282 ± 25 ms using a Look–Locker approach also insensitive to ECG misregistration. Similar T_1 variations were observed at higher magnetic field: the T_1 proposed by Coolen *et al.* (1764 ms) was higher than the T_1 proposed by Li *et al.* (1190 ± 14 ms) at 9.4 T (30). This broad range of T_1 values demonstrates the high dependence of T_1 on the acquisition method. As discussed by Stikov *et al.* (31), the Look–Locker method seems to underestimate the T_1 value while the VFA technique overestimates this value when compared with gold-standard IR. Moreover, Kellman and Hansen (12) also demonstrated the sensitivity of T_1 to imaging parameters such as FA and matrix size and also the fitting procedure. As mentioned by Coolen *et al.* (18), the term "apparent T_1" is consequently more accurate

Both the robustness and the precision of our protocol enabled us to follow the apparent T_1 drop due to manganese uptake in the whole heart. The Mn^{2+} ions were used as markers of cellular viability. The ΔR_1 values calculated in the linear regime (Fig. 4(b)) were in agreement with those presented by Waghorn *et al.* (5) for similar injected doses. However, the true manganese concentration in the myocardium was not quantified using calibration methods such as ICP-MS as presented by Waghorn *et al.* (5,6) and Hu *et al.* (32). This is why there is no mention of Mn^{2+} concentration in this study. *In vivo* experiments also demonstrated a saturation effect for the higher injected doses of manganese (dose $> 125\ \mu mol\ kg^{-1}$). This effect has been previously demonstrated by Delattre *et al.* (33) and Waghorn *et al.* (5). Moreover, Waghorn *et al.* demonstrated that ΔR_1 decreased by 50% after 2.5 h of experiment. The protocol of successive injections proposed in this project lasted 2.7 h. For all T_1 measurements, the

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

washout due to kidney and liver clearances was neglected (only the injected dose was taken into account), which probably induced a small overestimation of the manganese concentration in the cardiac cells. However, since we measured dependence versus manganese concentration as did Waghorn *et al.* (5), namely a linear regime followed by a plateau, we can hypothesize that the washout had a limited effect on our measurements. Experiments on ischemic mice demonstrated the efficiency of this imaging protocol to localize with a high precision the healthy areas of the heart. T_1 mapping combined with manganese injection also demonstrated the absence of viable cells in the ischemic region.

The method proposed in this project presents specific limitations. Among them, the use of the prospective gating may be affected by cardiac arrhythmia and ECG misdetections, which may induce an underestimation of T_1 values, as demonstrated by Vandsburger *et al.* (26). Here, cardiac triggering was carefully monitored throughout all experiments and was maintained by constantly adjusting the percentage of isoflurane in air during the experiment. In parallel, the time fluctuation in RR interval due to random misdetection of the ECG might have been averaged by the very high number of 3D images. Second, the mouse breathing was not an issue, as the motion amplitude was not sufficient to affect image quality. However, if this method is translated to clinical use, respiratory artifacts will have to be corrected on human cardiac images. Several methods could be considered to reduce sensitivity to respiratory motion, such as the use of a navigator echo or a retrospective gating as demonstrated in Reference 17. Moreover, even though the acquisition scheme developed in this project is particularly adapted for the mouse heart rate, other acquisition protocols similar to MOLLI (34), ShMOLLI (35), SASHA (36) or SAPPHIRE (37,38) could be considered for clinical implementation by combining them with spiral *k*-space encoding.

CONCLUSION

In this study a 3D T_1 mapping protocol was developed using a continuous RF excitation and a prospective cardiac triggering. Moreover, an alternative approach for the fitting procedure was proposed to calculate T_1. Both *in vitro* and *in vivo* results showed the good accuracy, precision and robustness of this method. T_1 variations induced by manganese uptake in the mouse heart were measured. The protocol was also validated for the detection of cardiac lesions induced by an MI. The short acquisition scan time and the high spatial resolution provide benefits for this sequence to be used in a wide range of applications where a precise T_1 quantification is needed.

Acknowledgements

This work was supported by a public grant, Translational Research and Advanced Imaging Laboratory, which is part of the French National Research Agency's Investments for the Future Program ("NewFISP"; ANR-10-LABX-57).

REFERENCES

1. Geelen T, Paulis LEM, Coolen BF, Nicolay K, Strijkers GJ. Contrast-enhanced MRI of murine myocardial infarction – part I. NMR Biomed. 2012; 25: 953–968.
2. Hu TC-C, Bao W, Lenhard SC, Schaeffer TR, Yue T-L, Willette RN, Jucker BM. Simultaneous assessment of left-ventricular infarction size, function and tissue viability in a murine model of myocardial infarction by cardiac manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). NMR Biomed. 2004; 17: 620–626.
3. Delattre BMA, Braunersreuther V, Hyacinthe J-N, Crowe LA, Mach F, Vallée J-P. Myocardial infarction quantification with manganese enhanced MRI (MEMRI) in mice using a 3T clinical scanner. NMR Biomed. 2010; 23: 503–513.
4. Lefrançois W, Miraux S, Calmettes G, Pourtau L, Franconi J-M, Diolez P, Thiaudière E. A fast black-blood sequence for four-dimensional cardiac manganese-enhanced MRI in mouse. NMR Biomed. 2011; 24: 291–298.
5. Waghorn B, Edwards T, Yang Y, Chuang KH, Yanasak N, Hu TC. Monitoring dynamic alterations in calcium homeostasis by T_1-weighted and T_1-mapping cardiac manganese-enhanced MRI in a murine myocardial infarction model. NMR Biomed. 2008; 21(10): 1102–1111. DOI: 10.1002/nbm.1287
6. Waghorn B, Yang Y, Baba A, Matsuda T, Schumacher A, Yanasak N, Hu TC. Assessing manganese efflux using SEA0400 and cardiac T_1-mapping manganese-enhanced MRI in a murine model. NMR Biomed. 2009; 22(8): 874–881. DOI: 10.1002/nbm.1414
7. Kim RJ, Albert TSE, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, Parker M, Napoli A, Judd RM. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction – an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. Circulation 2008; 117: 629–637.
8. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. Radiology 2001; 218: 215–223.
9. Caravan P, Das B, Dumas S, Epstein FH, Helm PA, Jacques V, Koerner S, Kolodziej A, Shen L, Sun WC, Zhang Z. Collagen-targeted MRI contrast agent for molecular imaging of fibrosis. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2007; 46: 8171–8173.
10. Helm PA, Caravan P, French BA, Jacques V, Shen LH, Xu YQ, Beyers RJ, Roy RJ, Kramer CM, Epstein FH. Post infarction myocardial scarring in mice: molecular MR imaging with use of a collagen-targeting contrast agent. Radiology 2008; 247: 788–796.
11. Gilson WD, Kraitchman DL. Cardiac magnetic resonance imaging in small rodents using clinical 1.5 T and 3.0 T scanners. Methods 2007; 43: 35–45.
12. Kellman P, Hansen MS. T_1-mapping in the heart: accuracy and precision. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2014; 16: 2.
13. O'Brien KR, Gabriel RS, Greiser A, Cowan BR, Young AA, Kerr AJ. Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance: the importance of short echo time. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2009; 11: 49. DOI: 10.1186/1532-429X-11-49
14. Warntjes M, Kihlberg J, Engvall J. Rapid T_1 quantification based on 3D phase sensitive inversion recovery. BMC Med. Imaging 2010; 10: 19.
15. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. Magn. Reson. Med. 2002; 47: 372–383.
16. Coniglio A, Di Renzi P, Vilches Freixas G, Della Longa G, Santarelli A, Capparella R, Nardiello B, Loiudice C, Bianchi S, D'Arienzo M, Begnozzi L. Multiple 3D inversion recovery imaging for volume T_1 mapping of the heart. Magn. Reson. Med. 2012; 69: 163–170.
17. Weingärtner S, Akçakaya M, Roujol S, Basha T, Stehning C, Kissinger KV, Goddu B, Berg S, Manning WJ, Nezafat R. Free-breathing post-contrast three-dimensional T_1 mapping: volumetric assessment of myocardial T_1 values. Magn. Reson. Med. 2014. DOI: 10.1002/mrm.25124
18. Coolen BF, Geelen T, Paulis LEM, Nauerth A, Nicolay K, Strijkers GJ. Three-dimensional T_1 mapping of the mouse heart using variable flip angle steady-state MR imaging. NMR Biomed. 2010; 24: 154–162.
19. Zhang Y, Yeung HN, O'Donnell M, Carson PL. Determination of sample time for T_1 measurement. J. Magn. Reson. Imaging 1998; 8: 675–681.
20. Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. Rev. Sci. Instrum. 1970; 41: 250–251.
21. Freeman AJ, Gowland PA, Mansfield P. Optimization of the ultrafast Look–Locker echo-planar imaging T_1 mapping sequence. Magn. Reson. Imaging 1998; 16: 765–772.
22. Senften MW, Oberhammer T, Hennel F. Designing a Time Dependency for a k-Space Trajectory, in Particular a Spiral. US Patent Application 2011/0234227 A1, 2011.

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

23. Deichmann R, Haase A. Quantification of T_1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging. J. Magn. Reson. 1992; 96: 608–612.
24. Beatty PJ, Nishimura DG, Pauly JM. Rapid gridding reconstruction with a minimal oversampling ratio. IEEE Trans. Med. Imaging 2005; 24: 799–808.
25. Beaumont M, Lamalle L, Segebarth C, Barbier EL. Improved *k*-space trajectory measurement with signal shifting. Magn. Reson. Med. 2007; 58(1): 200–205.
26. Vandsburger MH, Janiczek RL, Xu Y, French BA, Meyer CH, Kramer CM, Epstein FH. Improved arterial spin labeling after myocardial infarction in mice using cardiac and respiratory gated look-locker imaging with fuzzy C-means clustering. Magn. Reson. Med. 2010; 63(3): 648–657. DOI: 10.1002/mrm.22280
27. Li W, Griswold M, Yu X. Fast cardiac T_1 mapping in mice using a model-based compressed sensing method. Magn. Reson. Med. 2012; 68: 1127–1134.
28. Sigfridsson A, Petersson S, Carlhäll CJ, Ebbers T. Four-dimensional flow MRI using spiral acquisition. Magn. Reson. Med. 2012; 68(4): 1065–1073. DOI: 10.1002/mrm.23297
29. Janiczek RL, Blackman BR, Roy RJ, Meyer CH, Acton ST, Epstein FH. Three-dimensional phase contrast angiography of the mouse aortic arch using spiral MRI. Magn. Reson. Med. 2011; 66(5): 1382–1390. DOI: 10.1002/mrm.22937
30. Li W, Griswold M, Yu X. Rapid T_1 mapping of mouse myocardium with saturation recovery Look–Locker method. Magn. Reson. Med. 2010; 64(5): 1296–303. DOI: 10.1002/mrm.22544
31. Stikov N, Boudreau M, Levesque IR, Tardif CF, Barral JK, Pike GB. On the accuracy of T_1 mapping: searching for common ground. Magn. Reson. Med. 2014; 73(2): 514–522.
32. Hu TC, Chuang KH, Yanasak N, Koretsky A. Relationship between blood and myocardium manganese levels during manganese-enhanced MRI (MEMRI) with T_1 mapping in rats. NMR Biomed. 2011; 24(1): 46–53. DOI: 10.1002/nbm.1554
33. Delattre BM, Braunersreuther V, Gardier S, Hyacinthe JN, Crowe LA, Mach F, Vallée JP. Manganese kinetics demonstrated double contrast in acute but not in chronic infarction in a mouse model of myocardial occlusion reperfusion. NMR Biomed. 2012; 25(4): 489–497.
34. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look–Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T_1 mapping of the heart. Magn. Reson. Med. 2004; 52(1): 141–146.
35. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened Modified Look–Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2010; 12: 69.
36. Chow K, Flewitt JA, Green JD, Pagano JJ, Friedrich MG, Thompson RB. Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T_1 mapping. Magn. Reson. Med. 2014; 71(6): 2082–2095.
37. Weingärtner S, Akcakaya M, Berg S, Kissinger KV, Manning WJ, Nezafat R. Heart-rate independent myocardial T1-mapping using combined saturation and inversion preparation pulses. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2013; 15(Suppl. 1): 46.
38. Roujol S, Weingärtner S, Foppa M, Chow K, Kawaji K, Ngo LH, Kellman P, Manning WJ, Thompson RB, Nezafat R. Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHIRE. Radiology 2014; 272(3): 683–689.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

Supplementary Figure 1. Evaluation of the fitting procedure error for an imperfect FA. (a) FA = 8°, (b) FA = 9°, (c) FA = 11° and (d) FA = 12°. Dots are the experimental data for a phantom filled with a manganese solution at a concentration of 49 μM. The continuous curves are curve fits.

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

Développement d'une séquence de cartographie du T_2 avec une méthode de « spiral-in » couplée à l'empilement de spirales : Validation sur le cerveau de souris sain & métastatique à 7T

4

Sommaire

4.1 Contexte 72

4.2 Cartographie du T2 en 3D : Développements et validation in vitro et in vivo 74

4.2.1 Précision de la méthode 76

4.2.2 Répétabilité de la méthode 76

4.2.3 Validation in vivo : modèle sain & métastatique 77

4.2.4 Paramètres d'acquisition 77

4.3 Résultats 78

4.3.1 Précision et répétabilité de la méthode 78

4.3.2 Validation in vivo sur modèle sain 79

4.3.3 Validation in vivo sur modèle métastatique 83

4.4 Discussion 85

4.5 Limitations 87

4.6 Perspectives 88

4.9 Références 89

4.1 Contexte

Le grand défi actuel de l'imagerie par résonance magnétique est la quantification. Il est en effet extrêmement intéressant d'obtenir une valeur quantifiable dans le temps, par exemple dans un contexte de suivi longitudinal. Différents paramètres RMN comme le T_1, le T_2 et le T_2^* peuvent être mesurés et apporter des informations différentes sur l'état et l'environnement proche des molécules d'eau au sein d'un échantillon. Par exemple, le T_1 est sensible à la présence d'éléments paramagnétiques tels que le gadolinium. Ceci est particulièrement étudié au niveau cardio-vasculaire pour diagnostiquer différentes pathologies cardiaques comme l'infarctus. Le temps de relaxation transversal (ou T_2) apporte quant à lui des informations sur l'organisation structurelle des tissus. En effet, plus un tissu est désorganisé et plus son T_2 sera long. Pour ces raisons, la mesure du T_2 *in vivo* présente un grand intérêt pour l'étude et le diagnostic d'un grand nombre de pathologies sur différents organes. Au niveau cérébral, la mesure du T_2 présente un intérêt majeur pour la visualisation précoce des plaques amyloïdes [1] très présentes pour des pathologies neurodégénératives comme Alzheimer. De plus, l'utilisation de la cartographie T_2 peut aussi être appréciable pour diagnostiquer un accident vasculaire cérébral [2]. Enfin, plus récemment la combinaison de la cartographie T_2 et T_2* à permis d'obtenir des informations sur l'oxygénation cérébrale [3] mais aussi sur le grade de tumeurs cérébrales (gliome) [4]. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a clairement montré l'intérêt d'utiliser la cartographie T_2 comme un outil pour étudier et diagnostiquer la dissémination métastatique au niveau cérébral. La grande difficulté pour la quantification du T_2 est directement liée au temps d'acquisition qui est déjà extrêmement long pour une expérience en deux dimensions. Il est donc difficile d'envisager une mesure du T_2 en 3D sur un volume de grande dimension. Cependant, obtenir cette information en 3D présente un grand intérêt à la fois pour le monde de la clinique mais aussi pour celui de la recherche. Peu de méthodes ont été développées dans la littérature afin d'effectuer une telle acquisition aussi bien en 2 qu'en 3D. La première technique qui peut être envisagée consiste en l'acquisition de plusieurs images à différents temps d'écho telle que l'ont proposée par Bun et al [5] pour la mesure du T_2 au niveau cardiaque. Cette technique permet de mesurer très précisément les valeurs de T_2 mais le temps d'acquisition reste trop long pour envisager une approche tri-dimensionnelle. Une autre approche développée par Coolen et al [6] consiste à appliquer une série d'excitations radiofréquences composée d'une impulsion à 90° et d'un train d'impulsions à 180° espacées de divers délais (TE). Bien qu'elle présente l'avantage de pouvoir être couplée avec une synchronisation cardiaque, cette méthode n'a pas été utilisée en 3D du fait des longs temps d'acquisitions. Plus récemment, les techniques de type « fingerprint » ont été testées pour le domaine pré-clinique [7]. La comparaison avec des protocoles de références a cependant

montré de grandes variations dans la valeur de T_2 calculée. Enfin, la méthode de multi-échos de spin qui fait office de référence en terme de mesure de T_2 permet l'acquisition de plusieurs images en un seul TR et permet d'échantillonner de façon homogène la courbe de décroissante en T_2. De plus, elle permet une réduction des TE par rapport à d'autres techniques à un seul écho de spin ce qui permet de réduire la sensibilité de la méthode au phénomène de diffusion des molécules d'eau dans les tissus. Bien qu'étant la technique la plus précise pour calculer la valeur de T_2 dans un tissu, le temps d'acquisition reste néanmoins un facteur limitant pour l'utilisation de ce protocole en 3D.

Afin de réduire le temps total d'expérience, plusieurs méthodes peuvent être employées. Dans un premier temps, un nombre limité d'image peut être acquis. Les résultats montrent cependant que la précision du T_2 calculé est impactée défavorablement par la réduction du nombre d'images [8]. L'emploi de techniques comme le « compressed-sensing » ou encore l'imagerie parallèle peuvent permettre une forte réduction du temps d'expérience. Cependant, ces techniques sont coûteuses en rapport signal-sur-bruit et présentent donc un sérieux désavantage pour l'imagerie pré-clinique. La dernière solution qui peut être envisagée afin de limiter le temps d'expérience est l'utilisation de méthodes rapides d'encodage de l'espace de Fourier telles que l'imagerie spirale. Il est cependant important de noter que l'intensité élevée du champ magnétique nécessaire à l'obtention d'un fort signal-sur-bruit entraîne une plus forte hétérogénéité de champ ce qui induit un certain nombre de verrous. Premièrement, la diminution des valeurs de T_2^* de l'eau des tissus induites par les hétérogénéités de champ, très importantes à 7T, peuvent entraîner une perte de résolution spatiale directement liée aux temps de lecture qui sont extrêmement longs en imagerie spirale. La sensibilité aux artéfacts de déplacement chimique est également accrue. Par ailleurs, l'acquisition spirale de l'espace de Fourier est particulièrement sensible aux variations de trajectoires liées aux imperfections de gradients. Malgré toutes ces limitations, certains travaux récents ont montré l'intérêt d'appliquer des gradients sinusoïdaux lors d'une acquisition en écho de spin sur des aimants cliniques et sur patients sains [9]. Cependant, l'acquisition spirale en écho de spin n'a jamais été développée et validée dans un contexte pré-clinique sur un modèle murin.

Dans ce projet de recherche, nous proposons de développer une nouvelle méthode de cartographie du T_2 assurant une acquisition 3D dans des temps compatibles avec l'expérimentation *in vivo*. Pour cela, la précision de la méthode multi écho de spin sera couplée avec la rapidité d'une acquisition multi-spirales. Dans un premier temps, la précision et la flexibilité de la méthode ont été validées *in vitro* en comparant les valeurs de T_2 avec celles issues de la méthode de référence. Ensuite, cette technique a été validée *in vivo* sur un modèle murin sain et sur un modèle porteur de métastases cérébrales.

4.2 Cartographie du T_2 en 3D : Développements et validation *in vitro* et *in vivo*

La figure 4.1 décrit le chronogramme d'une séquence dite « multi-coupes multi-échos » (en anglais, MSME multi slice multi echoes) qui est aujourd'hui la méthode de référence pour la mesure du T_2.

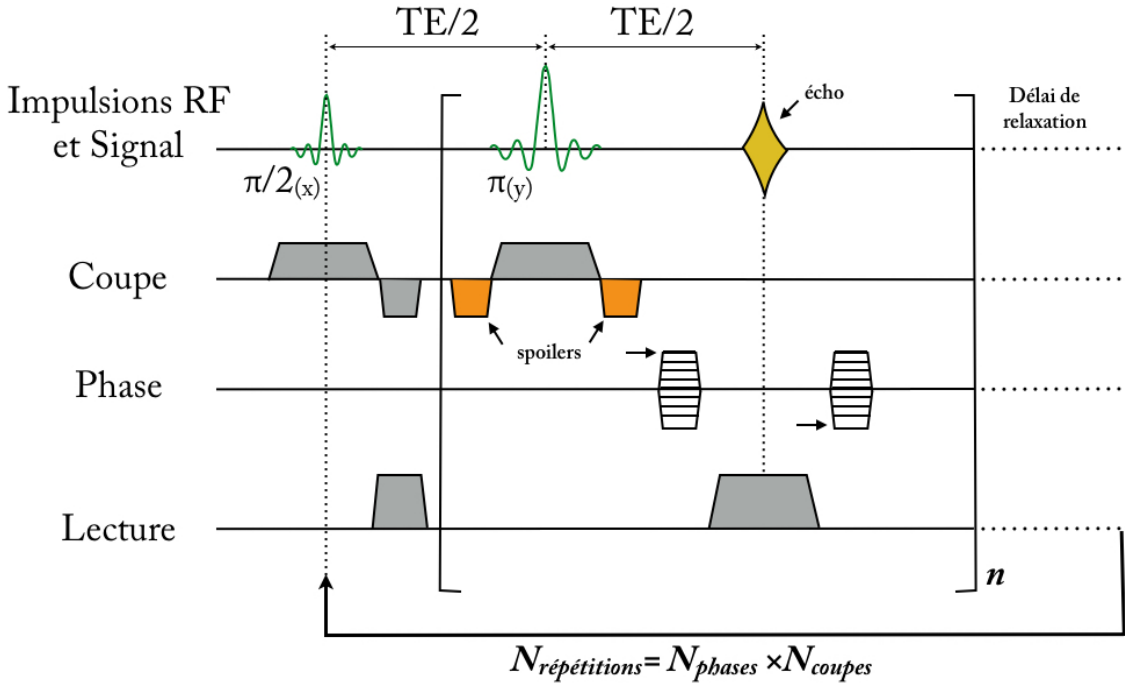

Figure 4.1. Chronogramme de la séquence MSME. *n correspond au nombre d'échos acquis par courbe de décroissance T_2 . $N_{répétitions}$, le nombre de répétitions nécessaire pour remplir l'intégralité d'un plan de Fourier dépend directement de N_{phases}, le nombre de pas de phase et de N_{coupes}, le nombre de coupe.*

Le principe de cette séquence consiste à appliquer une excitation à 90° spatialement sélective directement suivie d'un train d'excitation à 180° assurant la formation d'un train d'écho dont la diminution de l'amplitude est directement liée au temps de relaxation transversale. Ce train d'échos est suivi d'un délai de relaxation qui assure la repousse complète l'aimantation longitudinale avant l'excitation suivante. Si l'on considère le temps d'acquisition nécessaire à l'encodage d'un espace de Fourier contenant 48 partitions, avec une matrice de 128^2 et un temps de répétition (TR) à 5000 ms le temps d'acquisition sera de 128 x 48 x 5000 soit environ huit heures d'expérience ce qui n'est bien évidement pas compatible avec l'expérimentation *in vivo* en 3D. Afin de diminuer grandement le temps d'acquisition, une nouvelle méthode utilisant une acquisition de type « spiral-in » a été développée. En effet, l'utilisation d'une lecture spiralée de l'espace de Fourier permet de réduire significativement le nombre de répétitions nécessaires pour l'acquisition du train d'écho. Le choix de l'encodage en spiral-in (plutôt qu'en spiral-out) peut se justifier en

deux temps. Tout d'abord, l'acquisition spiral-in permet de répartir différemment le signal dans l'espace de Fourier. En effet, les hautes fréquences qui contiennent la résolution spatiale de l'image sont acquises de manière précoce. La qualité des images en terme de résolution spatiale est ainsi augmentée ce qui permet de distinguer comme nous le verrons plus tard des métastases de petites tailles. Enfin, l'acquisition de type « spiral-in » permet d'obtenir un déphasage nul entre chaque impulsion de 180° ce qui est un critère nécessaire pour l'obtention d'une mesure de T_2 précise.

La méthode proposée dans ce projet de recherche pour quantifier le T_2 en 3D est basée sur le principe de la séquence MSME. Ainsi, une excitation à 90° est suivie d'un train d'excitations radiofréquences à 180° uniformément espacées d'un temps d'écho. Cependant, l'échantillonnage de chacun de ces échos est réalisé cette fois-ci au moyen de gradients de lecture sinusoïdaux qui assurent un remplissage en spirale de l'espace de Fourier, de l'extérieur vers le centre. L'acquisition tridimensionnelle est quant à elle obtenue par l'empilement de disques composés de plusieurs spirales entrelacées. Afin de suivre de manière précise la décroissance en T_2, 16 images ont été acquises à différent temps d'écho. Le principe de cette méthode est schématisé dans la figure 4.2.

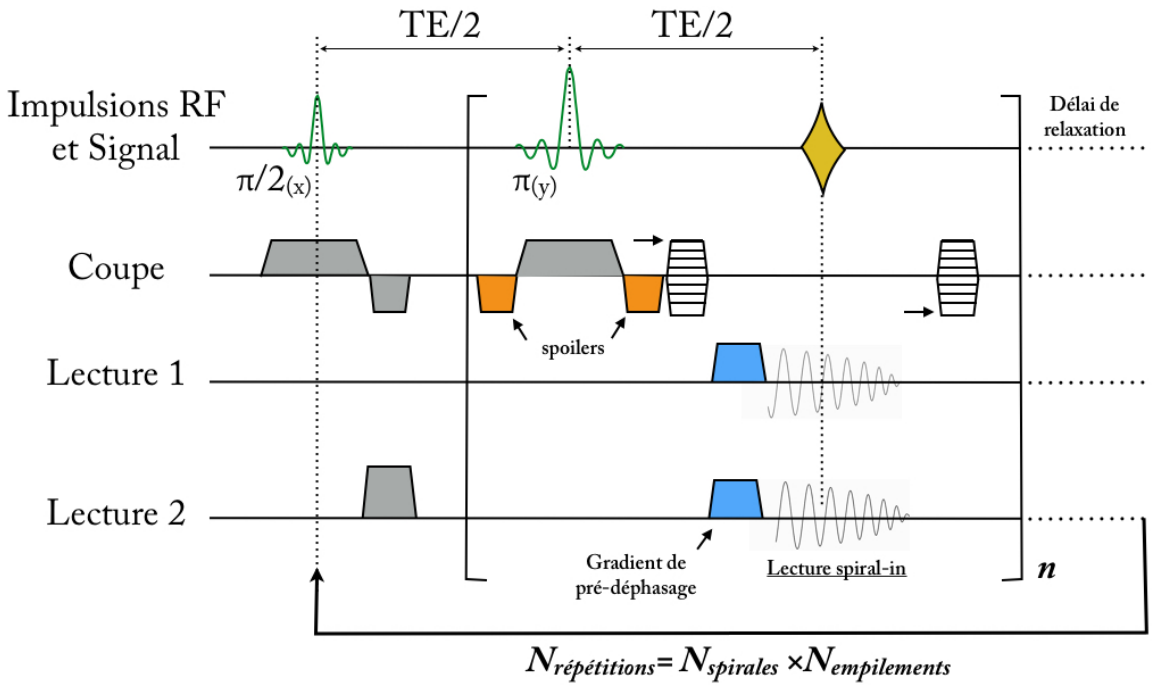

Figure 4.2 Chronogramme de la séquence proposée dans ce projet. *n correspond au nombre d'échos échantillonnés grâce au train d'excitations à 180°. $N_{répétitions}$, correspondant au nombre de répétitions nécessaires pour l'acquisition, dépend directement de $N_{spirales}$, le nombre de spirales par empilement et de $N_{empilements}$ le nombre d'empilements.*

Les images correspondant aux espaces de Fourier préalablement acquis à différents TE sont ensuite reconstruites afin de calculer la valeur de T_2 correspondant à chacun des voxels. Pour ce faire, l'évolution du signal est suivie au sein d'un même voxel pour les différents TE et la valeur de T_2 est extraite en lissant les données avec une fonction exponentielle décroissante ($A.e^{-TE/T2}$). Dans cette équation, TE représente le temps d'écho et T_2 le temps de relaxation transversale.

4.2.1 Précision de la méthode

Dans un premier temps, il a été nécessaire de valider *in vitro* la précision de la méthode par rapport à un protocole de référence. A ces fins a été réalisé un fantôme composé de 6 tubes constitués d'un mélange de gel d'agarose à 1% et de différentes concentrations en manganèse ($MnCl_2$) (10, 40, 62, 125, 500 et 750 μM) ce dernier ayant pour effet de diminuer de manière très importante le temps de relaxation transversale. Les valeurs de T_2 ont alors été mesurées avec la méthode MSME puis avec le protocole proposé dans ce projet, en utilisant 48 empilements constitués chacun de 15, 10 ou 5 spirales entrelacées. Les mesures de relaxivité (r_2) ont ensuite été effectuées à partir du graphe représentant le R_2 ($=1/T_2$) en fonction des différentes concentrations en manganèse, en lissant les données brutes avec la droite suivante : $R_2 = r_2 \times [MnCl_2] + b$. Dans cette équation, $[MnCl_2]$ représente la concentration en manganèse et b l'ordonnée à l'origine.

4.2.2 Répétabilité de la méthode

Afin de vérifier le fait que la quantification du T_2 était totalement invariante en fonction du jour d'examen, de l'animal et de la position dans l'espace, la répétabilité de la méthode a été évaluée. Pour ce faire, une expérience de « test-retest » a été effectuée. Les valeurs de T_2 chez 4 souris de type C57/Bl6 ont été mesurées en 3D trois fois avec un jour d'intervalle entre deux mesures. Ensuite, 16 régions d'intérêt réparties dans l'intégralité du volume ont été définies manuellement au niveau du cortex. Les variations de T_2 à différents jours ($\Delta T_{2(\text{jour 1})} - \Delta T_{2(\text{jour 2 ou 3})}$) ont été représentées sur un graphique de Bland-Altman. Les coefficients de répétabilité (CR) ont été calculés en multipliant par 1,96 la moyenne de l'écart-type de tous les ΔT_2.

4.2.3 Validation *in vivo* : modèle sain & métastatique

Afin de valider cette méthode sur un modèle murin sain, les valeurs de T_2 ont été mesurés chez plusieurs souris (n=5) de type C57/Bl6 en variant différents paramètres d'acquisitions. Premièrement, un nombre décroissant de spirales par entrelacement a été utilisé (15, 10, 5) conduisant donc à une réduction significative du temps d'acquisition. Les valeurs de T_2 obtenues au niveau du cortex ont ensuite été analysées pour ces différentes acquisitions.

Enfin, ces mêmes mesures ont été effectuées chez un modèle de souris métastatiques. Pour ce faire, 5 souris « nude » femelles de type nu/nu ont été injectées avec des cellules MDA-MB-231Br de cancer du sein reconnues dans la littérature pour induire des métastases au niveau cérébral. Les mesures de T_2 on ensuite été effectuées sur les zones impliquées dans la formation métastatique mais aussi au niveau du tissu sain.

4.2.4 Paramètres d'acquisition

Les paramètres d'acquisition utilisés lors des différentes expériences sont indiqués dans la table 4.1.

	Section		
Paramètres	**s4.2.1 (Tests précisions)**	**s4.2.2 (Tests répétabilité)**	**s4.2.3 (Tests *in vivo*)**
Temps de lecture	3.4 / 5 / 11 ms	3.4 ms	3.4 / 5 / 11 ms
Nombre de spirales / empilement	15/10/5	15	15/10/5
TR/temps inter-écho	5000 / 16.8 ms	5000 / 21.8 ms	5000 / 27.2 ms
Nombre d'empilements	48	48	48
Impulsions d'excitation et de refocalisation	sinus cardinal 90° / 1 ms	sinus cardinal 90° / 1 ms	sinus cardinal 90° / 1 ms
Nombre d'échos / images	16	16	16
Bande passante	300kHz	300kHz	300kHz
Matrice	128x128x48	128x128x48	128x128x48
Champ de vue	20x20x15 mm^3	20x20x15 mm^3	20x20x15 mm^3
Resolution digitale	156 x 156 x 312 μm^3	156 x 156 x 312 μm^3	156 x 156 x 312 μm^3

Table 4.1 Paramètres d'acquisitions utilisés pour les différentes expériences.

4.3 Résultats

4.3.1 Précision et répétabilité de la méthode

La précision des valeurs de T_2 déterminées avec la méthode « empilement de spirales » développées dans ce projet a été étudiée à partir des mesures effectuées sur le fantôme décrit dans la section 4.2.1 (composé de différentes concentrations en manganèse). Pour ce faire, les valeurs de T_2 obtenues en utilisant 15, 10 ou 5 spirales par empilement, ont été comparées à celles obtenues à partir de la méthode de référence (la séquence MSME). Ces diverses valeurs sont exposées dans la table 4.2.

	T_2 / ms			
[$MnCl_2$] (µM)	**MSME**	**15 entrelacements**	**10 entrelacements**	**5 entrelacements**
10	88.7 ± 3.7	88.4 ± 1.9	86 ± 3.2	89.3 ± 2.8
40	65.9 ± 3	71.8 ± 1.8	66.3 ± 1.5	70.9 ± 2.2
62	53.1 ± 2.2	49.8 ± 1.8	50.9 ± 3.4	51.3 ± 2.9
125	43.8 ± 2	45 ± 1.1	44.3 ± 1.2	45.1 ± 1.6
500	12.8 ± 0.8	11.8 ± 0.4	12.2 ± 0.3	12.5 ± 0.8
750	9.7 ± 0.6	8.6 ± 0.5	9.7 ± 1.2	9.9 ± 1.1
r2 / $mM.s^{-1}$	127.6	145.6	129.2	126.7

Table 4.2 Valeurs de T_2 et de r_2 (relaxivité) en millisecondes mesurées à partir de la séquence MSME et de la méthode « empilement de spirales » (avec 15, 10 ou 5 spirales par empilement).

La précision de la méthode, obtenue pour ces différents nombres de spirales par empilement, a également été évaluée à partir de la moyenne des écarts relatifs par rapport à la méthode de référence. L'écart relatif est de 2.3 ± 7.5 %, 1.7 ± 2.6 % et 1.3 ± 4 % pour des acquisitions respectives de 15, 10 et 5 entrelacements par empilement. Les relaxivités r_2 du manganèse dans le gel d'agarose, déterminées à partir des des valeurs de T_2, sont respectivement de 145.6, 129.2 et 126.7 $mM^{-1}.s^{-1}$ pour 15, 10 et 5 entrelacements par empilement.

Dans un second temps, la répétabilité de la méthode a été mesurée selon le protocole décrit dans la section 4.2.2. Le graphique de Bland-Altman (en figure 4.3) présentent les variations de T_2 (ΔT_2) pour les différentes valeurs de T_2 moyens mesurés sur les 16 régions d'intérêt définies dans le volume imagé.

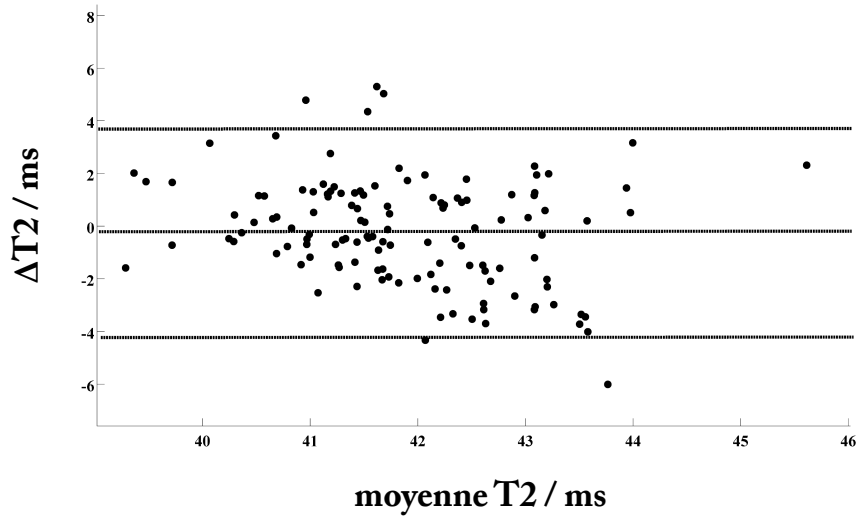

Figure 4.3 Graphique de Bland-Altman représentant les différences ΔT_2 mesurées sur différentes régions du volume à différents jour d'examens en fonction du T_2 moyen. *Les lignes pointillées représentent 1,96 fois l'écart type des différences de T_2.*

A partir du graphique de Bland-Altman, le coefficient de répétabilité (CR) a été calculé en multipliant par 1,96 l'écart-type des différences de T_2. Ce coefficient de répétabilité (= 3.75 ms) permet de confirmer avec une confiance de 95% que toute variation de T_2 supérieure au CR peut être reliée à la présence d'une anomalie.

4.3.2 Validation *in vivo* sur modèle sain

La première application *in vivo* sur cerveaux de souris C57/Bl6 saines, a démontré la possibilité de détecter de faibles variations de T_2 avec une résolution spatiale suffisante dans les trois directions pour visualiser finement les petites structures telles que le cervelet. La figure 4.4 illustre l'évolution du signal au cours des 16 temps d'écho dans une coupe extraite d'un volume 3D acquis avec 15 entrelacements par disque. Il est important de noter que les temps d'échos utilisés lors des acquisitions *in vivo* ont été choisis dans l'objectif de visualiser la décroissance T_2 dans son intégralité.

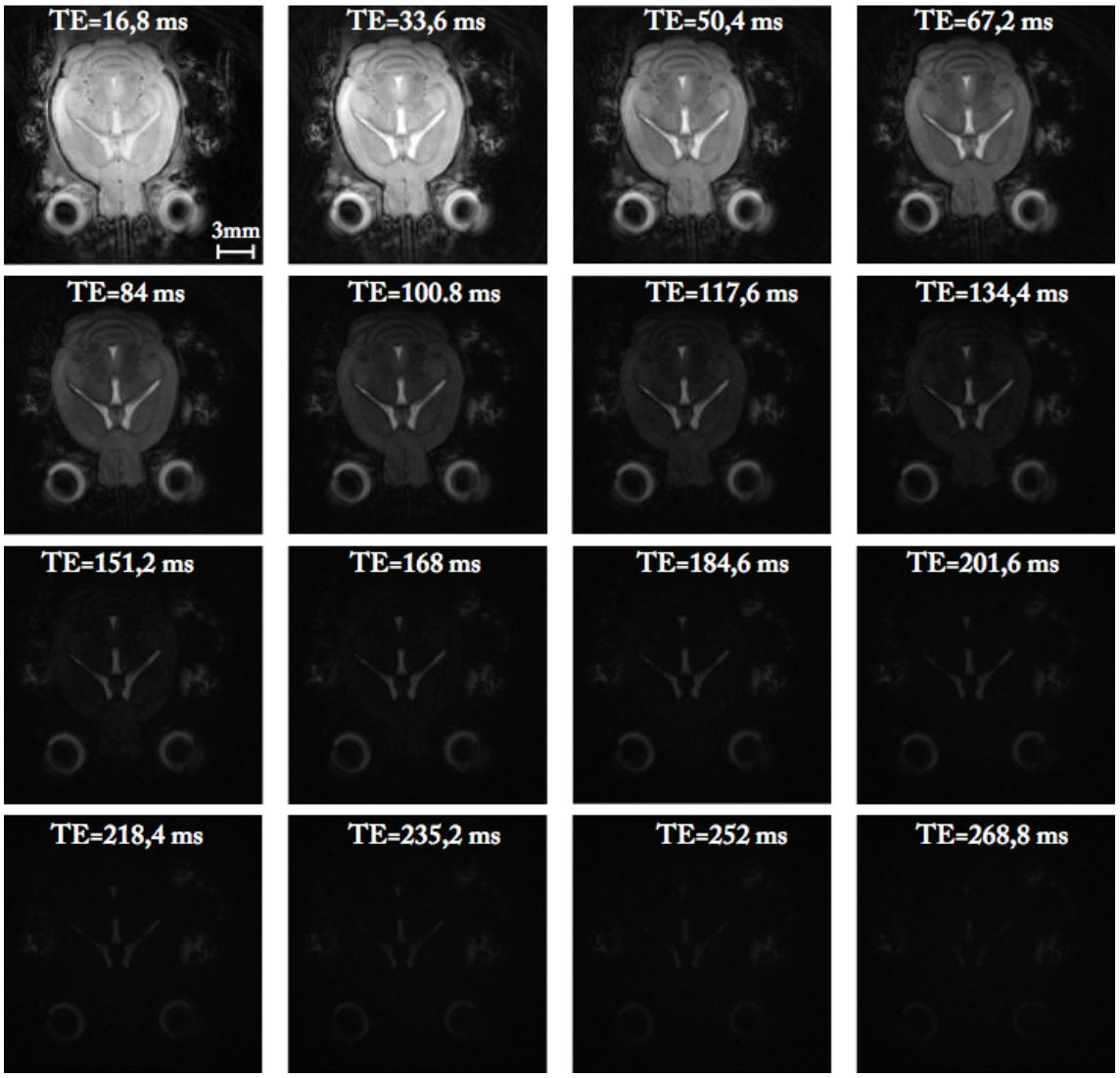

Figure 4.4 Evolution du signal dans une coupe extraite d'un volume 3D pour 16 temps d'échos différents. *La barre d'échelle représente 3 mm.*

La même expérience a ensuite été réalisée avec 10 puis 5 entrelacements par disque. Les images correspondant au premier écho sont représentées dans la figure 4.5. Il est ainsi possible de constater qu'une diminution du nombre de spirales par plan entraîne inévitablement une augmentation des artéfacts de susceptibilité notamment au niveau des zones ayant une faible homogénéité (conduits auditifs et voies respiratoires).

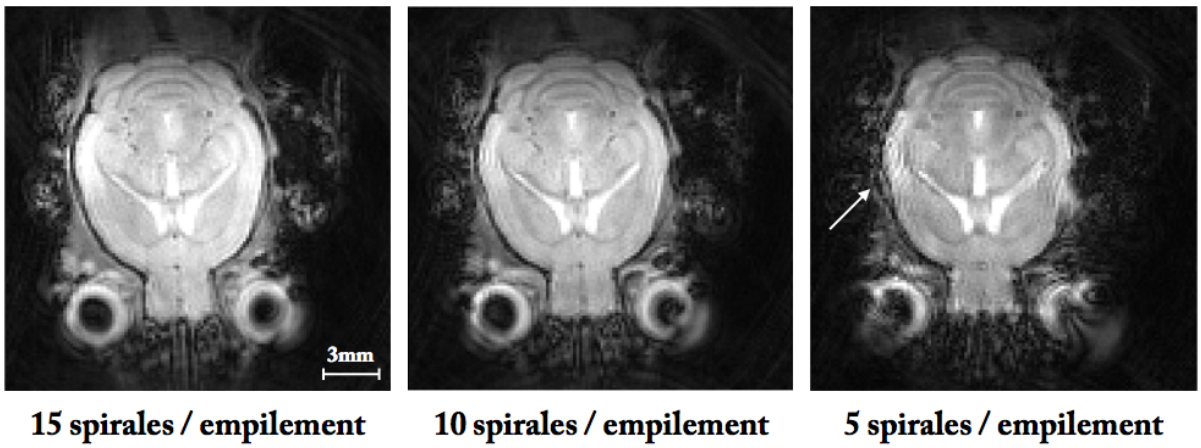

Figure 4.5 Images en magnitude correspondants au premier écho. *Les images ont été acquises avec 15, 10 ou 5 spirales par empilement. Les flèches blanches montrent les zones possédant une faible homogénéité de champ magnétique. La barre d'échelle représente 3 mm.*

Ces images en magnitude ont ensuite permis de calculer pour chaque voxel une valeur de T_2 grâce au processus de lissage présenté dans la section précédente. Les cartes T_2 correspondantes sont présentées dans la figure 4.6. Les temps d'acquisition pour ces expériences ont été de 60, 40 et 20 minutes pour les volumes acquis avec 15, 10 et 5 entrelacements par disque, respectivement. Le T_2 moyen au niveau du cortex était de 43.1, 45.0 et 43.4 ms pour des acquisitions réalisées avec 15, 10 et 5 entrelacements par disque, respectivement. La valeur du R^2 qui atteste de la bonne corrélation entre l'équation de lissage et les données acquises diminue légèrement avec la diminution du nombre d'entrelacements par disque. Cette diminution n'est cependant pas significative (de 0.999 à 0.98).

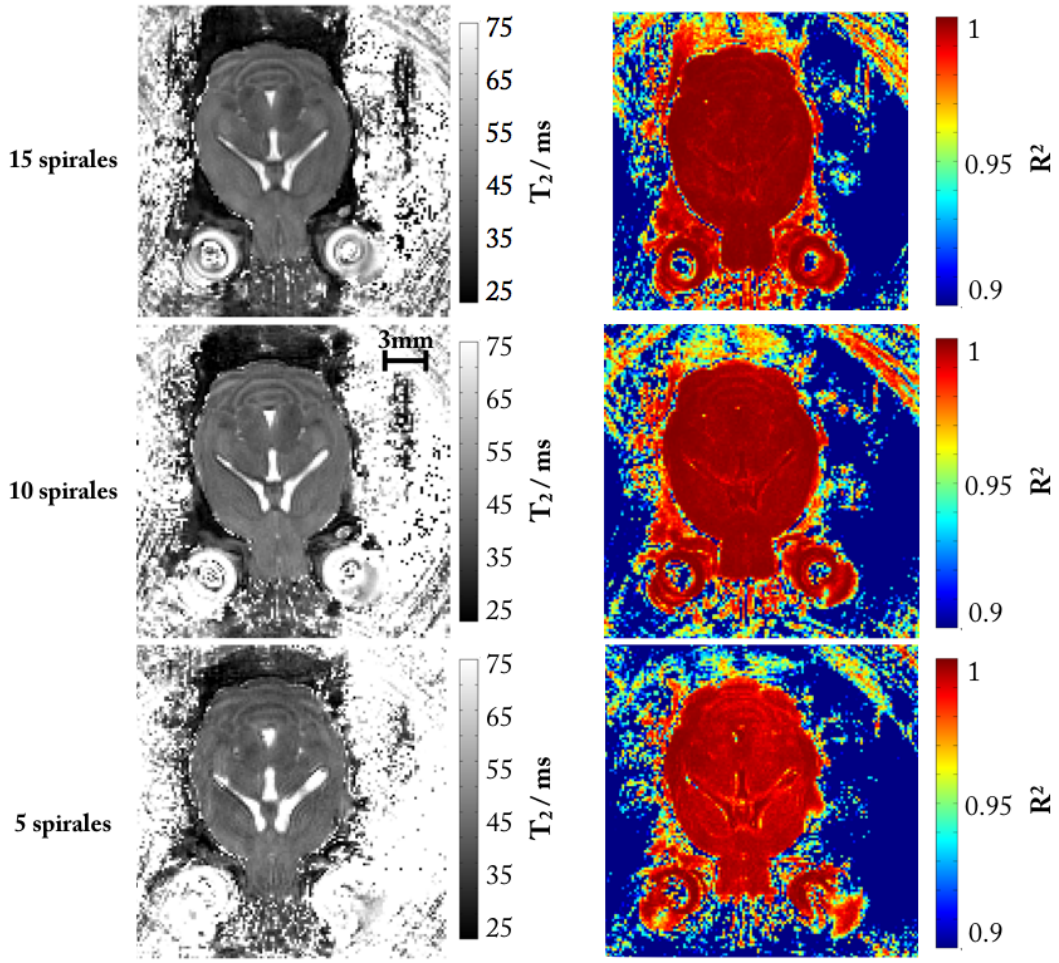

Figure 4.6 Cartes T_2 (colonne de gauche) et les cartes R^2 (colonne de droite) acquises avec 15, 10 ou 5 spirales par empilement. *La barre d'échelle représente 3 mm.*

La figure 4.7 représente les cartes T_2 ainsi que les cartes R^2 sur l'intégralité du cerveau dans les trois directions (coronale, axiale et sagittale) pour des images acquises avec 15 spirales par plan.

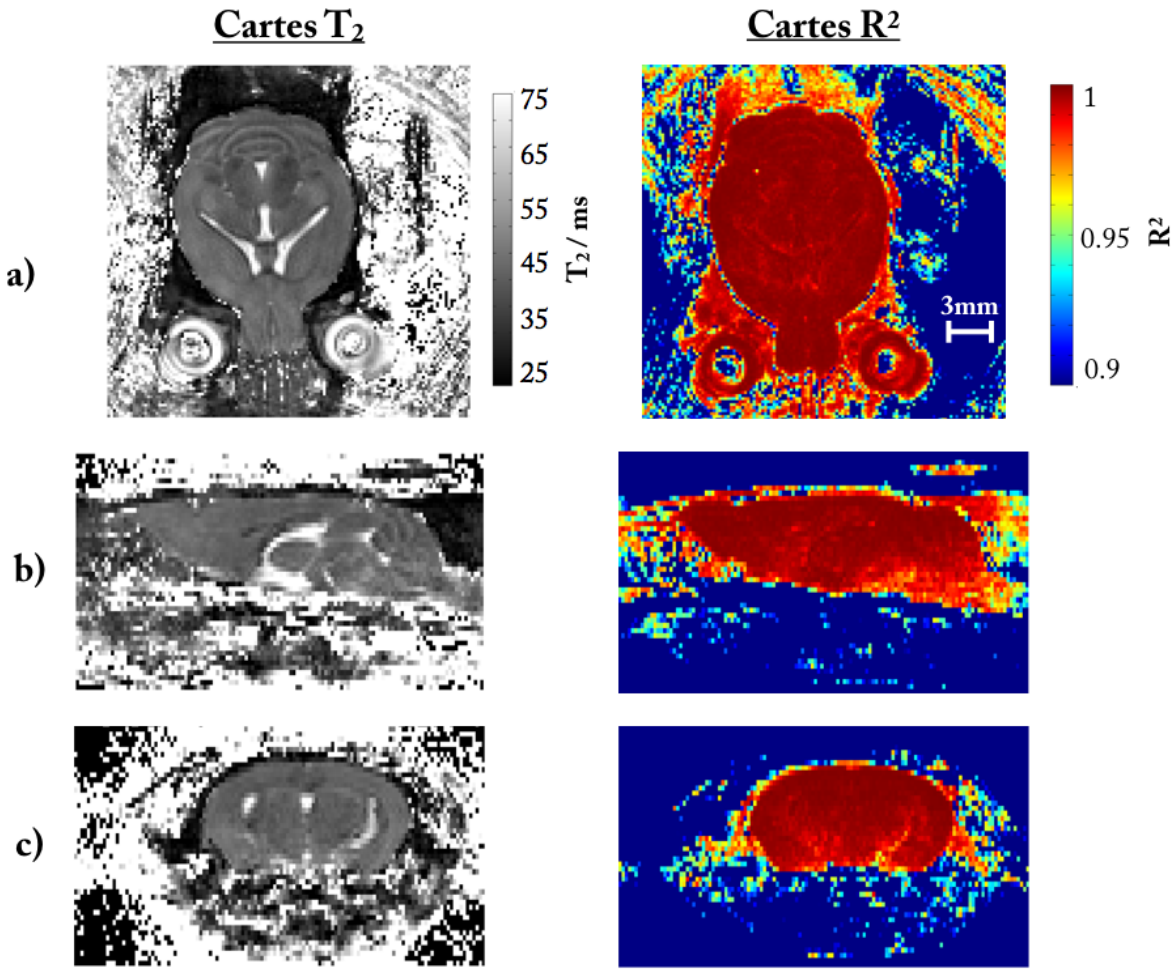

Figure 4.7 Carte T_2 et carte R^2 chez une souris saine dans les trois directions de l'espace : (a) coronale, (b) sagittale et (c) axiale. *La barre d'échelle représente 3 mm.*

4.3.3 Validation *in vivo* sur modèle métastatique

La même expérience a ensuite été réalisée sur un modèle murin injecté avec des cellules humaines de cancer du sein (MDA-MB-231Br) connues dans la littérature pour induire la formation de métastases au niveau cérébral. Les volumes ont été acquis avec 15 entrelacements par disque et sont représentées en magnitude dans la figures 4.8. Ces images montrent une différence de signal entre le tissu sain et le tissu métastatique (indiquée par les flèches blanches) caractérisant la formation d'un œdème. L'utilisation d'une approche 3D permet de suivre dans l'intégralité du volume la présence de métastases. La figure 4.8 montre par ailleurs l'évolution du signal dans une coupe extraite d'un volume 3D à différents temps d'écho.

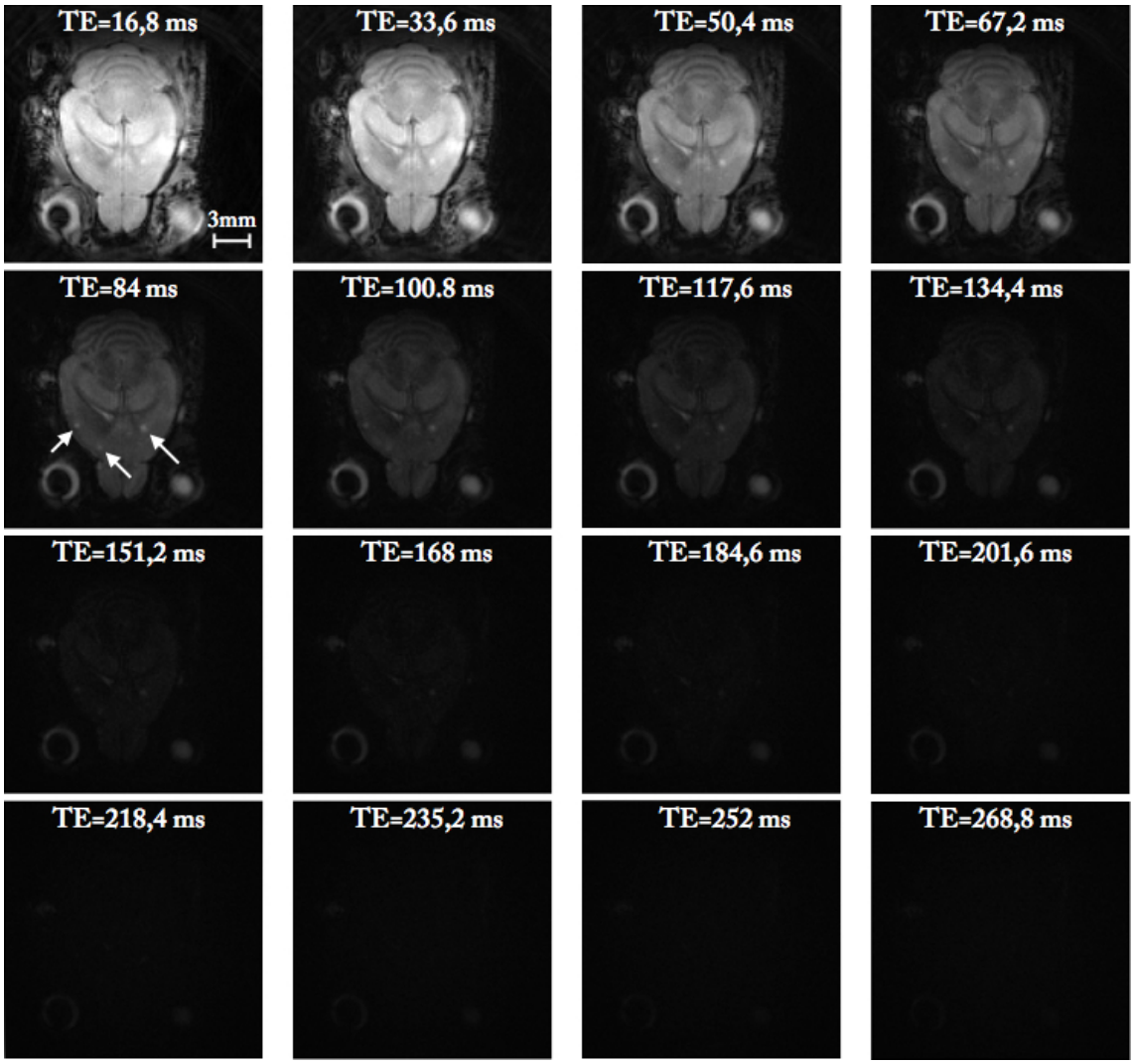

Figure 4.8 Evolution du signal dans une coupe extraite d'un volume acquis avec 15 spirales par plan à 16 temps d'échos différents sur une souris métastatique. *La barre d'échelle représente 3 mm. Les flèches blanches montrent les métastases.*

La carte T_2 correspondant à ces images a ensuite été reconstruite afin de mesurer en 3D les différences de T_2 induites par la formation d'oedème entre le tissu sain et le tissu métastatique. Comme le montre la figure 4.9, la valeur moyenne du T_2 au niveau des métastases est de 51.9 ± 3.5 ms contre 40.2 ms pour le tissu sain. Ces différences de T_2 sont suffisamment importantes pour visualiser et localiser avec une grande précision la dissémination métastatique dans le volume d'imagerie. La carte R^2 correspondante montre la bonne corrélation entre données acquises et l'équation de lissage.

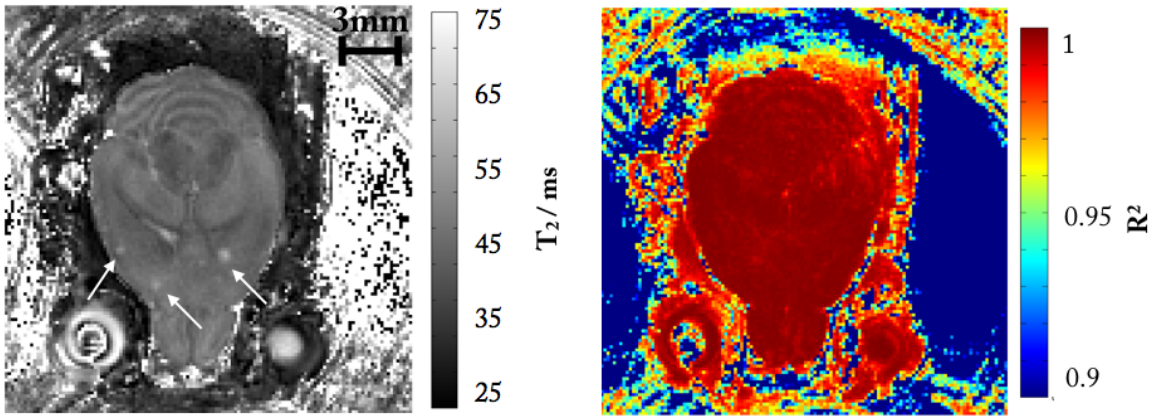

Figure 4.9 Carte T_2 et carte R^2 acquises avec 15 spirales par empilements sur un modèle de souris métastatique. *La barre d'échelle représente 3 mm. Les flèches blanches montrent les métastases.*

4.4 Discussion

Dans ce projet de recherche une approche innovante permettant de mesurer rapidement et précisément le T_2 a été proposée. La précision et la répétabilité de cette méthode basée sur l'échantillonnage en « spiral-in » ont d'abord été validées sur un fantôme contenant différentes concentrations en manganèse ($MnCl_2$). Ensuite, les expériences *in vivo* sur modèle sain et métastatiques ont permis de montrer la robustesse et l'efficacité de cette méthode pour l'expérimentation animale. Il apparaît important de noter que cette approche est la première méthode permettant de mesurer le T_2 en 3D dans des temps d'examen compatibles pour des expériences *in vivo.*

L'évaluation de la précision de la méthode proposée dans ce projet a été la première expérience réalisée. Il est en effet extrêmement important pour une approche quantitative de mesurer une valeur la plus proche de celle mesurée avec les méthodes de référence utilisées en routine. La comparaison avec une approche MSME a montré une erreur relative relativement faible par rapport à la méthode de référence (2.3 ± 7.5%, 1.7 ± 2.6 % et 1.3 ± 4 % pour 15 10 et 5 entrelacements par disque, respectivement). Les méthodes classiques basées sur la technique Carr–Purcell–Meiboom–Gill (ou CPMG) permettent d'obtenir les résultats les plus précis mais nécessitent un long temps d'acquisition ce qui est d'autant plus vrai pour des acquisitions tridimensionnelles. D'autres approches plus récentes comme le « fingerprint » [7] ont été implémentées sur des IRM pré-cliniques mais les résultats préliminaires montrent une faible précision de mesures par rapport aux techniques de référence. La répétabilité de la mesure a ensuite été validée sur une population de souris C57/Bl6. Les résultats montrent que le coefficient de répétabilité (CR) pour la méthode proposée dans ce projet est de 3,75 ms ce qui signifie que toute variation du T_2 supérieures au CR peut être attribuée à la présence d'une pathologie avec une

confiance de 95%. La faible valeur du CR qui représente moins de 10% de la valeur moyenne du T_2 au niveau du cortex (~42 ms) montre là encore l'intérêt d'utiliser cette méthode dans un contexte de suivi longitudinal pour suivre par exemple l'évolution d'une population de métastases au cours du temps.

Les expériences *in vivo* de cartographie T_2 en utilisant un nombre décroissant de entrelacements par disque a permis de mettre en évidence la grande flexibilité de la méthode. Il est en effet possible d'obtenir une carte T_2 complète du cerveau en seulement 18 minutes d'acquisition en utilisant 5 spirales par plan ce qui représente une diminution significative du temps d'expérience par rapport aux méthodes existantes dans la littérature [10, 11]. De plus, ce temps d'acquisition n'est guère plus long que celui nécessaire pour acquérir une image pondérée T_2 avec une séquence RARE (Rapid acquisition with Relaxation enhancement). En effet, si l'on considère une matrice de 128x128x48, un facteur d'accélération de 32 et un TR de 5s le temps d'acquisition nécessaire est de 16 minutes contre 18 minutes pour l'obtention d'une carte T_2. L'apport de la technique développée dans ce projet est donc non négligeable. La qualité des images permise pour un faible nombre d'entrelacements par disque témoigne cependant de l'effet plus important des hétérogénéités de champ magnétique (qui sont d'autant plus importantes à 7T). Ainsi, les zones d'imageries qui sont à l'interface entre conduit auditif et cerveau et qui présentent de fait une plus faible homogénéité sont sujettes à des artéfacts de distorsion comme en atteste la figure 4.5. Il sera donc nécessaire dans de futures expériences d'envisager une correction de ces artéfacts en utilisant différentes approches pré ou post-acquisition. Par exemple, l'utilisation d'une méthode de correction de champ localisée avant l'acquisition pourrait permettre de diminuer significativement ces artéfacts [12]. De plus, les reconstructions multi-fréquences pourraient permettre de corriger les images en post-acquisition en utilisant une carte de champ [13].

Les acquisitions sur les modèles murins métastatiques ont montré que la méthode proposée dans ce projet est suffisamment sensible pour visualiser avec une grande précision la formation d'œdème induite par la formation de métastases au niveau cérébral en trois dimensions. En effet, la valeur de T_2 moyen au niveau des métastases était d'environ 50 ms contre 40 ms pour le tissu sain. L'utilisation de la cartographie T_2 représente donc un nouvel outil pour visualiser, caractériser et suivre l'évolution d'une population de métastases. Ces observations n'avaient jusqu'alors été faites ni en clinique ni dans un domaine pré-clinique puisque l'utilisation d'une méthode d'acquisition pondérée T_2 à toujours été considérée comme suffisante. Il apparaît cependant extrêmement intéressant d'avoir une valeur précise, quantitative et tri-dimensionnelle pour obtenir une information à la fois anatomique et fonctionnelle.

Enfin, l'utilisation d'un échantillonnage de type « spiral-in » apporte une nouveauté supplémentaire dans ce protocole d'acquisition. En effet, la répartition du signal au niveau de la lecture spirale apparaît comme différente par rapport à un encodage du centre vers l'extérieur de l'espace de Fourier. L'utilisation d'un échantillonnage en spiral-in a été motivée par la volonté de limiter la perte de résolution spatiale due à l'acquisition tardive des hautes fréquences de l'espace de Fourier. Ce type de méthode induit cependant une perte de signal inévitable liée au fait que le centre de l'espace de Fourier qui contient le signal de l'image est acquis plus tard. L'objectif du projet n'étant clairement pas de mettre en compétition les deux techniques (« spiral-in » et « spiral-out ») aucune comparaison n'a été effectuée mais ce travail pourra être réalisé dans un prochain projet de recherche. Il est cependant important de citer les travaux de Li. Z et al [9] qui ont démontré l'intérêt d'utiliser l'acquisition spirale dans un contexte de quantification de perfusion. Par ailleurs, ces travaux n'ont pas montré de différences significatives entre une acquisition en « spiral-in » et le protocole classique de « spiral-out ».

4.5 Limitations

Bien que cette nouvelle approche de quantification du T_2 présente un grand nombre d'avantages pour la quantification tridimensionnelle. Certaines limitations intrinsèques à ce protocole d'imagerie doivent encore être dépassées.

Premièrement, l'utilisation de gradients de lecture sinusoïdaux peut entraîner des variations de trajectoires due notamment aux courants de Foucault et aux erreurs de délais liées aux temps de réponse des systèmes électroniques. Une mesure précise des trajectoires est donc indispensable afin de corriger ces artéfacts pour obtenir une image en magnitude ne présentant pas de distorsion [14]. Afin de réduire le temps d'expérience, ces mesures ont été effectuées sur fantôme avant les acquisitions *in vivo*. Ce protocole de mesure n'ajoute pas de délai supplémentaire au temps total d'acquisition.

La seconde limitation est liée à l'utilisation de gradients d'imagerie intenses pour encoder l'espace de Fourier. En effet, la pondération en diffusion pour les expériences *in vitro* et *in vivo* n'a pas été prise en compte dans le processus de calcul du T_2 comme il est communément fait pour des protocoles d'acquisition CPMG. Par ailleurs, les calculs de « b value » effectués à partir des équations proposées par Stejskal et al. [15] pour l'acquisition de 15 entrelacements par disque ont montré que la perte de signal induite par l'utilisation des gradients était d'environ 2.5 % pour un écho donné. Un mécanisme de correction sera très certainement étudié dans un prochain travail. Cependant, les valeurs de T_2 au niveau du cortex sont en accord avec plusieurs projets précédemment proposés à 7T sur le même type de modèles [1, 16]

Enfin, bien que le temps d'acquisition ait été réduit jusqu'a 18 minutes pour un protocole utilisant 5 spirales par plan, le temps d'expérience apparaît toujours comme non négligeable. Il apparait donc inévitable d'envisager des méthodes d'imagerie parallèle ou encore le « compressed sensing » pour réduire d'avantage ce temps d'expérience. Cependant, les très fortes résolutions spatiales utilisées dans ce projet de recherche (156 μm)^3 permettent difficilement d'envisager l'utilisation de méthodes d'accélération coûteuses en rapport signal-sur-bruit.

4.6 Perspectives

Les perspectives de ce projet de recherche sont nombreuses tant du point de vue applicatif que méthodologique.

Dans un premier temps, l'acquisition rapide permise par l'utilisation d'un mode d'encodage spirale ouvre la voie à des applications de cartographie T_2 corps entier pour étudier par exemple la dissémination métastatique au niveau abdominale.

Dans un second temps, la combinaison d'une information quantitative T_2 et T_2^* pourrait apporter des informations sur l'oxygénation tissulaire en 3D de manière rapide comme il a précédemment été démontré par Wagner et al [3]. Cette information pourra ensuite permettre d'étudier l'oxygénation sur des modèles métastatiques.

Enfin, les récents travaux de Li et al [9] ont clairement montré l'intérêt d'utiliser l'acquisition spirale pour étudier la perfusion au niveau cérébral, il sera donc intéressant de développer une approche tridimensionnelle pour quantifier et visualiser précisément la perfusion sur un grand volume d'imagerie.

4.9 Références

[1] Li L, Wang XY, Gao FB, Wang L, Xia R, Li ZX, Xing W, Tang BS, Zeng Y, Zhou GF, Zhou HY, Liao WH. Magnetic resonance T2 relaxation time at 7 Tesla associated with amyloid β pathology and age in a double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2016;610:92-97.

[2] Siemonsen S, Löbel U, Sedlacik J, Forkert ND, Mouridsen K, Østergaard L, Thomalla G, Fiehler J. Elevated T2-values in MRI of stroke patients shortly after symptom onset do not predict irreversible tissue infarction. Brain. 2012;135:1981-1989.

[3] Wagner M, Magerkurth J, Volz S, Jurcoane A, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Zanella FE, Deichmann R, Hattingen E. T2'- and PASL-based perfusion mapping at 3 Tesla: influence of oxygen-ventilation on cerebral autoregulation. J Magn Reson Imaging. 2012;36:1347-1352.

[4] Saitta L, Heese O, Förster AF, Matschke J, Siemonsen S, Castellan L, Westphal M, Fiehler J, Goebell E. Signal intensity in T2' magnetic resonance imaging is related to brain glioma grade. Eur Radiol. 2011;21:1068-1076.

[5] Bun SS, Kober F, Jacquier A, Espinosa L, Kalifa J, Bonzi MF, Kopp F, Lalevee N, Zaffran S, Deharo JC, Cozzone PJ, Bernard M. Value of in vivo T2 measurement for myocardial fibrosis assessment in diabetic mice at 11.75 T. Invest Radiol. 2012;47:319-323.

[6] Coolen BF, Simonis FF, Geelen T, Moonen RP, Arslan F, Paulis LE, Nicolay K, Strijkers GJ. Quantitative T2 mapping of the mouse heart by segmented MLEV phase-cycled T2 preparation. Magn Reson Med. 2014;72:409-417.

[7] Gao Y, Chen Y, Ma D, Jiang Y, Herrmann KA, Vincent JA, Dell KM, Drumm ML, Brady-Kalnay SM, Griswold MA, Flask CA, Lu L. Preclinical MR fingerprinting (MRF) at 7 T: effective quantitative imaging for rodent disease models. NMR Biomed. 2015 ;28:384-94.

[8] Ben-Eliezer N, Sodickson DK, Block KT. Rapid and accurate T2 mapping from multi-spin-echo data using Bloch-simulation-based reconstruction. Magn Reson Med. 2015;73:809-817.

[9] Li Z, Hu HH, Miller JH, Karis JP, Cornejo P, Wang D, Pipe JG. A Spiral Spin-Echo MR Imaging Technique for Improved Flow Artifact Suppression in T1-Weighted Postcontrast Brain Imaging: A Comparison with Cartesian Turbo Spin-Echo. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37:642-647.

[10] Crémillieux Y, Ding S, Dunn JF. High-resolution in vivo measurements of transverse relaxation times in rats at 7 Tesla. Magn Reson Med 1998;39:285-290.

[11] Sharief AA, Johnson GA. Enhanced T2 contrast for MR histology of the mouse brain. Magn Reson Med. 2006;56:717-725.

[12] Sengupta S, Welch EB, Zhao Y, Foxall D, Starewicz P, Anderson AW, Gore JC, Avison MJ. Dynamic B0 shimming at 7 T. Magn Reson Imaging. 2011;29:483-496.

[13] Sutton BP, Noll DC, Fessler JA. Fast, iterative image reconstruction for MRI in the presence of field inhomogeneities. IEEE Trans Med Imaging. 2003;22:178-188.

[14] Beaumont M, Lamalle L, Segebarth C, Barbier EL. Improved k-space trajectory measurement with signal shifting. Magn Reson Med 2007;58:200–205.

[15] E. O. Stejskal, J. E. Tanner, Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. J. Chem. Phys. 42, 288–292 (1965).

[16] Helpern JA, Lee SP, Falangola MF, Dyakin VV, Bogart A, Ardekani B, Duff K, Branch C, Wisniewski T, de Leon MJ, Wolf O, O'Shea J, Nixon RA. MRI assessment of neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Magn Reson Med. 2004 ;51:794-798.

Développement d'une méthode hybride spirale/radiale à temps d'écho ultra court couplée à un encodage par golden-angle : une méthode flexible pour l'imagerie du petit animal à haut champ magnétique

5

Sommaire

5.1 Contexte 92

5.2 Une approche alternative basée sur l'imagerie par projection de spirales. 93

5.2.1 Trajectoire et échantillonnage de l'espace de Fourier 93

5.2.2 Qualité d'image : étude de la netteté et effet au T2* 96

5.2.3 Qualité d'image : effet du sous-échantillonnage 98

5.2.4 Validations in vivo 98

5.2.4.1 Angiographie 3D d'un cerveau sain 98

5.2.4.2 Angiographie 3D du foie auto-synchronisée sur la respiration 98

5.2.5 Paramètres d'acquisitions 99

5.3 Résultats 100

5.3.1 Effets du T2* court 100

5.3.2 Effets du sous-échantillonnage 102

5.3.3 Angiographie 3D du cerveau sain sur un modèle murin 103

5.3.4 Angiographie 3D du foie auto-synchronisée sur la respiration 104

5.4 Discussion 105

5.4 Limitations 107

5.5 Perspectives 107

5.6 Références 109

5.1 Contexte

L'imagerie ultra-rapide représente un grand intérêt pour la majorité des applications actuelles de l'IRM. En effet, cela permet d'augmenter le confort du patient et donc indirectement d'améliorer la qualité des images obtenues. De plus, certains phénomènes physiologiques très rapides nécessitent l'utilisation de ce type de méthode pour être étudiés. Par exemple, la réalisation d'une expérience de premier passage ne serait pas possible sans technique d'acquisition rapide et robuste. L'encodage spiralé de l'espace de Fourier reste de nos jours la méthode la plus rapide pour acquérir une image. Premièrement développée par Ahn et al [1] pour des applications 2D sur les artères coronaires, l'acquisition spirale a ensuite été modifiée pour devenir l'une des méthodes les plus rapides pour l'imagerie volumique [2]. L'approche classique pour l'imagerie 3D utilisant l'acquisition spirale consiste à empiler les plans spiralés dans la direction de sélection de coupe permettant ainsi l'obtention d'un espace de Fourier cylindrique. Cette approche bien que particulièrement robuste présente un certain nombre d'inconvénients. Premièrement, l'application d'un encodage cartésien dans la direction de sélection de coupe (nécessaire pour l'empilement de plans spiralés) induit une augmentation du temps d'écho. Cette augmentation entraîne une diminution de la qualité d'image due aux T_2* courts mais aussi aux artéfacts de flux et de mouvements. La seconde limitation majeure de l'empilement de spirales vient du sous-échantillonnage relatif du centre de l'espace de Fourier par rapport aux méthodes radiales ce qui induit une qualité d'image plus faible en raison des mouvements mais aussi du sous-échantillonnage en lui-même.

Dans la littérature, plusieurs méthodes ont été proposées pour lever ces verrous techniques. Dans un premier temps la méthode "Twisted Projection Imaging" (TPI) [3] a été utilisée pour quantifier et imager le sodium dans différents organes. Très proche du TPI, la méthode "Cones" [4] permet d'échantillonner le signal très rapidement en conservant une excellente qualité d'image lorsque des tissus à T_2* courts sont étudiés. Enfin la technique de projection de spirales ou "Spiral Projection Imaging" [5] consiste à faire tourner les spirales d'un certain angle autour d'un axe de rotation. Cette méthode permet aussi de conserver une grande rapidité d'acquisition avec cependant une image de moins bonne qualité en terme de résolution spatiale et de signal sur des tissus à faibles T_2*. Bien que ces techniques permettent une acquisition avec un temps d'écho très court et un sur-échantillonnage du centre du volume de Fourier, l'effet du sous-échantillonnage aléatoire et son impact sur la qualité d'image n'a jamais été clairement démontré dans la littérature. En effet, une faible sensibilité au sous-échantillonnage permet d'envisager des applications ou la flexibilité du protocole d'acquisition est un facteur limitant. Plusieurs exemples dans la littérature montrent l'intérêt d'utiliser une méthode flexible. Parmi eux,

l'utilisation d'une fenêtre glissante ou « sliding window » nécessite des méthodes d'acquisitions permettant de reconstruire des images en magnitude avec une quantité variable de données brutes [6]. Chez le petit animal l'imagerie vasculaire nécessite une très forte résolution temporelle qui peut être obtenue en sous-échantillonnant de façon rétrospective les espaces de Fourier préalablement acquis [7]. Développer une méthode couplant la rapidité de l'acquisition spirale avec la robustesse au sous-échantillonnage des protocoles d'acquisition radiale permettrait donc d'envisager de nouvelles applications.

Il existe plusieurs méthodes permettant d'augmenter la robustesse face au sous-échantillonnage aléatoire. Parmi elles, l'utilisation de l'angle d'or permet d'encoder aléatoirement l'espace de Fourier tout en réduisant significativement les artéfacts d'hétérogénéités de champ magnétique. Cette méthode a déjà été couplée avec une acquisition radiale et son efficacité a été démontrée notamment pour l'imagerie de flux chez le petit animal [7]. Quelques exemples dans la littérature ont montré la possibilité de coupler l'acquisition spirale avec l'utilisation d'un angle d'or en 2D [8]. Cependant aucune méthode n'a montré la combinaison de ces deux techniques pour une approche volumique.

Ce projet comporte trois objectifs majeurs. (i) Montrer que la méthode de projection de spirales peut permettre de réduire significativement le temps d'écho pour une acquisition 3D. (ii) Montrer qu'une approche avec entrelacement de spirales couplée à l'angle d'or permet lors d'un sous-échantillonnage rétrospectif d'imager les tissus à T_2* courts en améliorant la qualité de l'image. Enfin, (iii) valider cette méthode sur un modèle murin sain pour une angiographie tridimensionnelle au niveau cérébral et une acquisition auto-synchronisée sur la respiration.

5.2 Une approche alternative basée sur l'imagerie par projection de spirales

5.2.1 Trajectoire et échantillonnage de l'espace de Fourier

Afin d'obtenir un espace de Fourier permettant de conserver à la fois les avantages de l'imagerie spirale et les avantages d'un sur-échantillonnage radial, il est nécéssaire d'encoder le signal simultanément dans les trois directions de l'espace. Pour ce faire, l'équation utilisée pour suivre une trajectoire spiralée a été modifiée afin d'obtenir des trajectoires balayant les trois directions k_x, k_y et k_z. L'équation de la trajectoire spiralée est présentée dans la section 2.1.1 : $\overrightarrow{k(t)} = A\theta(t)e^{i\theta(t)}$ (en notation complexe). Pour rappel, A est un facteur qui caractérise la vitesse avec laquelle croît le module de $\overrightarrow{k(t)}$ et $\theta(t)$ représente

l'angle balayé par le vecteur $\overrightarrow{k(t)}$ depuis la bascule de l'aimantation et prend en considération les contraintes instrumentales du dispositif IRM. Plusieurs projets de recherches ce sont attelés à développer la fonction la plus robuste possible et offrant le meilleur compromis entre vitesse de balayage de l'espace de Fourier et contraintes appliquées au système de gradients. Dans ce contexte, l'équation proposée par Cline et al [9] a été choisie. En effet, le calcul de la trajectoire s'effectue en deux parties distinctes qui permettent de prendre en compte à la fois *S*, la vitesse maximale de montée des gradients (présent dans l'expression de $\theta_S(t)$) et *G*, l'amplitude maximale des gradients (inclus dans l'expression de $\theta_G(t)$). Ces deux fonctions sont calculées comme suit :

$$\theta_S(t) = \beta t^2 (2 + 2(\frac{2\beta}{3})^{\frac{1}{6}} t^{\frac{1}{3}} + 2(\frac{2\beta}{3})^{\frac{2}{3}} t^{\frac{4}{3}})^{-1} \quad \text{(Eq.5.1)}$$

$$\theta_G(t) = \sqrt{\varphi_t^2 + 2\kappa(t - t_\tau)} \quad \text{(Eq.5.2)}$$

Dans ces équations, $\beta = \frac{\gamma.S.FOV}{2\pi N}$ et $\kappa = \frac{\gamma.G.FOV}{2\pi N}$, où S représente la vitesse maximale de montée des gradients, *G* représente l'intensité maximale des gradients, *FOV* le champ de vue et *N* le nombre de spirales entrelacées dans le plan. Afin de remplir un espace de Fourier en 3 dimensions, les gradients sont nécessairement appliqués dans les trois directions de l'espace, l'objectif final étant d'obtenir une boule composée de plans (ou disques) coaxiaux. A l'intérieur de chacun de ces disques, plusieurs spirales sont entrelacées. Les coordonnées des points collectés dans cet espace de Fourier 3D sont déterminées par les équations suivantes :

$$k_x(t) = A.\theta(t).\cos(\theta(t) + \phi_x(i)) \quad \text{(Eq.5.3)}$$

$$k_y(t) = A.\theta(t).\sin(\theta(t) + \phi_x(i)).\cos(\phi_z(j)) \quad \text{(Eq.5.4)}$$

$$k_z(t) = A.\theta(t).\sin(\theta(t) + \phi_x(i)).\sin(\phi_z(j)) \quad \text{(Eq.5.5)}$$

Avec, $\phi_x(i) = \frac{2\pi i}{N_{entrelacements}}$ et $\phi_z(j) = \pi.(3 - \sqrt{5}).j$

Dans ces équations, *i* représente une variable correspondant au numéro d'une spirale à l'intérieur d'un plan. Cette variable aura une valeur allant de 1 à $N_{entrelacements}$ qui

désigne le nombre total de spirales entrelacées par plan. *j* désigne une variable correspondant au numéro du disque dans l'espace de Fourier 3D et prendra une valeur entre 1 et $N_{disques}$ qui représente le nombre maximum de disques.

Afin d'obtenir très rapidement un volume échantillonné sous la forme d'une boule, chaque projection spiralée est associée avec un couple d'angle autour de l'axe z et autour de l'axe x noté $\phi_Z(j)$ et $\phi_X(i)$ respectivement. La figure 5.1 montre le principe de l'échantillonnage de l'espace de Fourier pour l'acquisition d'une boule avec 10 disques de 5 spirales chacun.

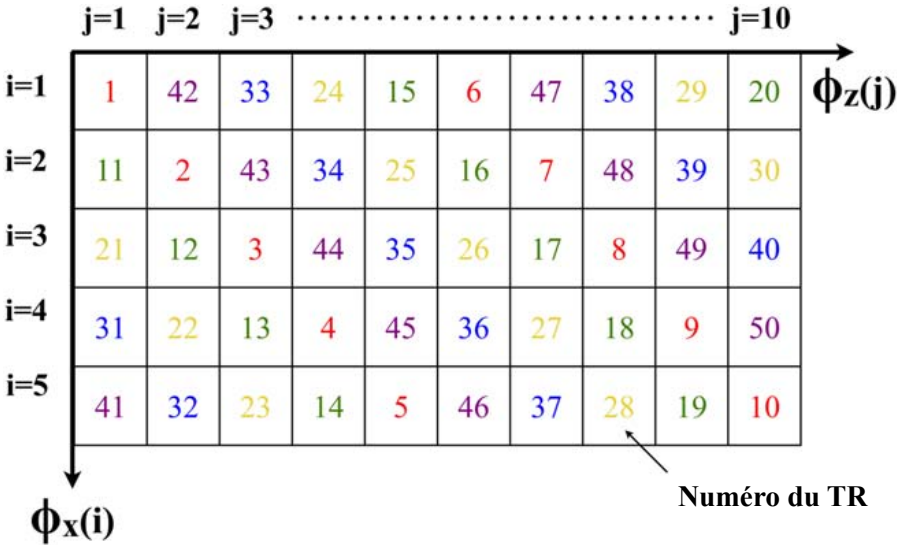

Figure 5.1. Schéma de remplissage d'un espace de Fourier contenant 50 projections réparties en 10 disques de 5 spirales. *Les nombres en couleur représentent l'ordre d'acquisition des données. Chacune des projections est associée à angle de rotation autour de l'axe z noté $\phi_Z(j)$ et un angle autour de l'axe x noté $\phi_X(i)$. Chacune des 50 projections acquises présente un couple d'angle différent.*

La figure 5.2 montre le remplissage d'une boule avec une vision tridimensionnelle. Les couleurs de chacune des projections correspondent à celles utilisées dans la figure 5.1. Dans cet exemple, la première projection acquise est notée D_1I_1 correspondant au disque n°1 et l'entrelacement (interleave en anglais) n°1. Comme le montre la figure 5.1, la seconde spirale acquise est notée D_2I_2 correspondant au second entrelacement du deuxième disque. L'utilisation d'un angle d'or permet d'obtenir un espace de Fourier ayant une forme de boule après seulement 10 TR. Ce mode d'encodage est ensuite répété de façon à obtenir au final un espace de Fourier 3D parfaitement échantillonné comprenant 10 disques de 5 spirales.

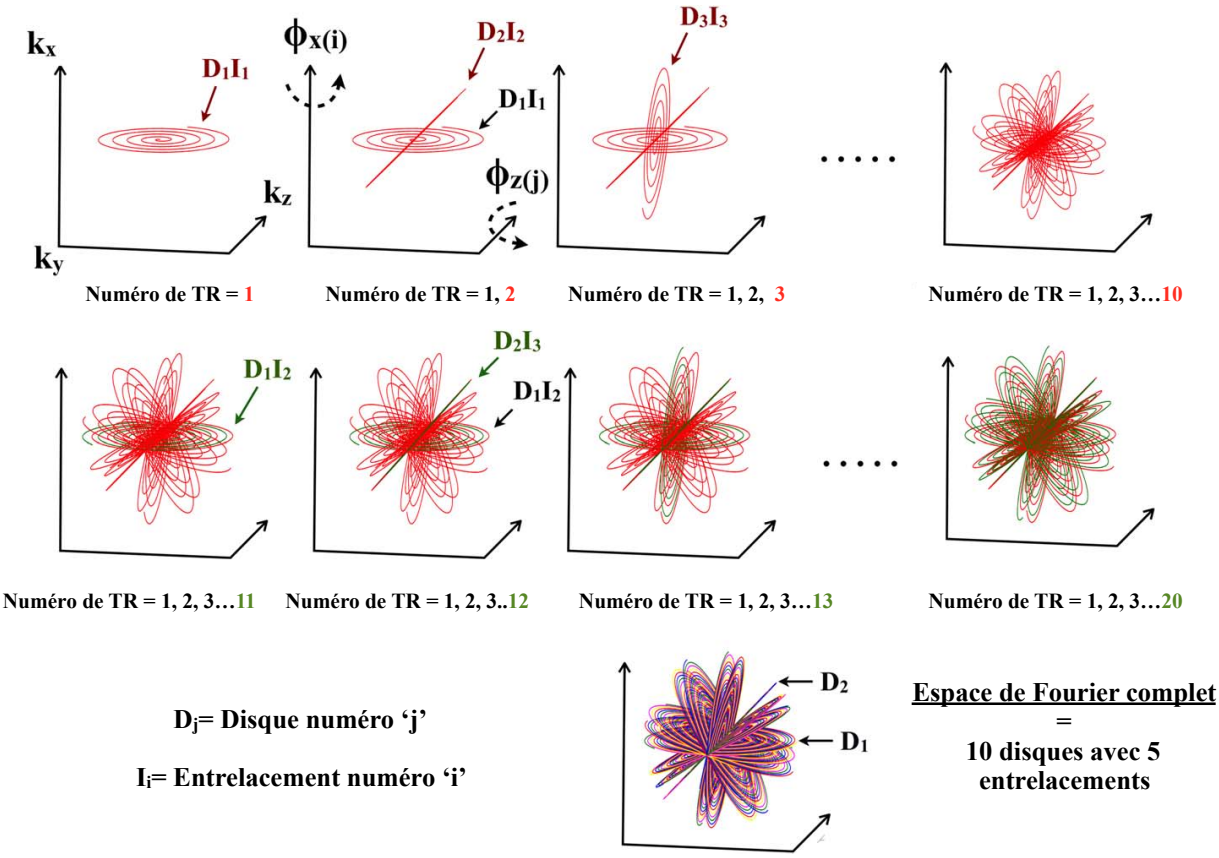

Figure 5.2. Exemple d'échantillonnage pour un espace de Fourier volumique composé de 10 disques coaxiaux contenant 5 spirales chacun. *Pour le premier TR, la première spirale (I_1) du premier disque (D_1) a été acquise. Ensuite, la seconde spirale subit une rotation simultanément autour de l'axe z et autour de l'axe x avec des angles $\phi_Z(2)$ et $\phi_X(2)$ comme le montre les flèches en pointillées. Ce protocole d'acquisition est ensuite répété de façon à obtenir au final un espace de Fourier prenant la forme d'une boule.*

5.2.2 Qualité d'image : étude de la netteté et effet au T_2^*

Afin d'évaluer et de quantifier les principales limites de ce protocole d'acquisition, plusieurs tests ont été effectués. Dans un premier temps, la netteté de l'image a été calculée en mesurant des variations de signal aux interfaces entre un compartiment liquidien et, un peigne de résolution suivant la méthode détaillée par Larson et al [10]. Pour ce faire, les intensités maximales et minimales du signal (I_{max} et I_{min}) qui correspondent respectivement au compartiment liquidien et au peigne de résolution ont été mesurées. Chacune des lignes de profil a été interpolée dix fois afin d'augmenter digitalement la résolution spatiale. Enfin, sur ce profil a été mesurée la distance d séparant les niveaux $0.8(I_{max}-I_{min})+I_{min}$ *et* $0.2(I_{max}-I_{min})+I_{min}$, la netteté étant reportée comme $(1/d)$ en mm^{-1}. Le processus de mesure de netteté est résumé en figure 5.3. Plus la valeur 1/d est grande, meilleure est la netteté.

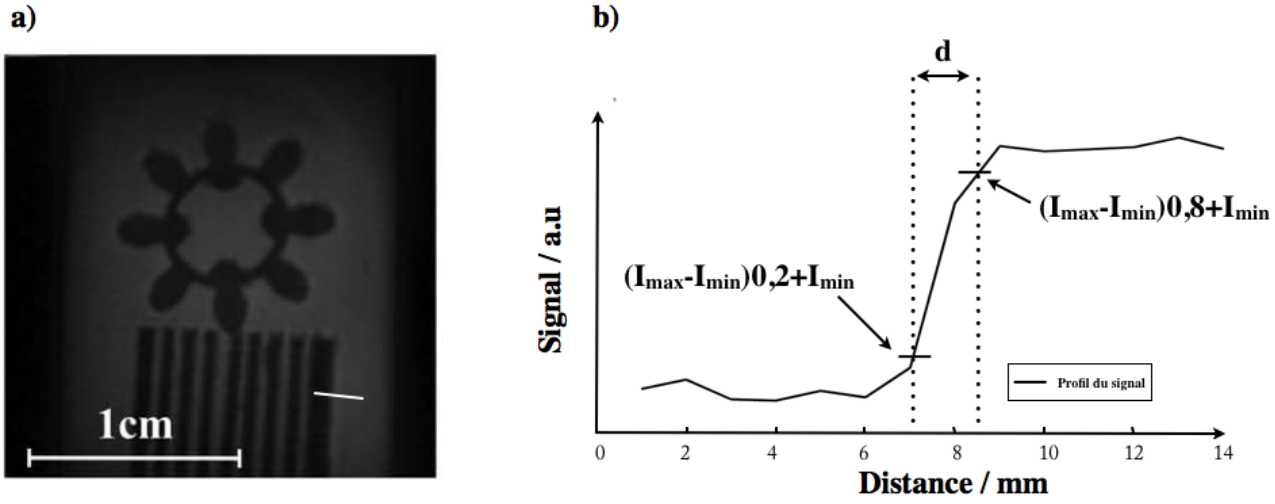

Figure 5.3 Processus de calcul de la netteté de l'image. *Le trait blanc en a) représente la ligne où est extraite le profil du signal en b). Ce profil permet de déterminer les valeurs I_{max} et I_{min} et donc de calculer la valeur de netteté de l'image (1/d) comme proposé par Larson et al. [10].*

Le fantôme qui a été utilisé pour ces mesures a été fabriqué au laboratoire et est détaillé dans la figure 5.4.

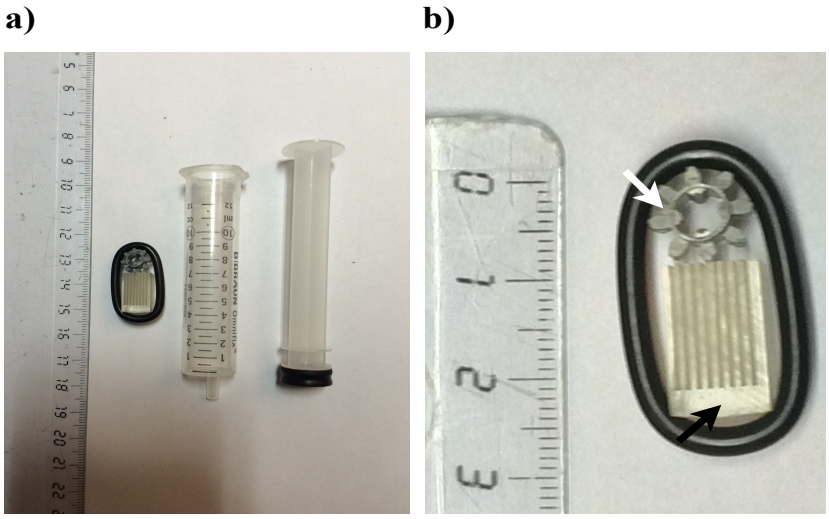

Figure 5.4 a) Fantôme de résolution composé d'une seringue de 10mL dans laquelle sont insérées deux pièces plastiques. *b) Le peigne de résolution (flèche noire) ainsi qu'une pièce de lego® (flèche blanche) mesurent moins de 3 cm sur le long axe.*

Les mesures ont été réalisées en utilisant un compartiment liquidien avec des concentrations croissantes en nanoparticules de fer (USPIO Ultrasmall particles of Iron Oxide) d'une valeur de 0, 1, 3 et 5 mM. L'augmentation de ces concentrations a permis de diminuer significativement les valeurs de T_2^* à l'intérieur de fantôme de résolution (30, 7.1, 2.6 et 1.6 ms respectivement). Les images ont été acquises avec le protocole proposé dans ce projet. Différents paramètres ont été utilisés afin de faire varier le temps de lecture

de signal. Pour cela, 128 disques ont été acquis par espace de Fourier contenant un nombre plus ou moins élevé d'entrelacements par disque (128, 64, 32 et 16). La diminution du nombre d'entrelacements par disque a conduit à augmenter le temps de lecture (1.60 ms, 1.64, 2.00 et 3.50 ms) ce qui a permis d'évaluer la qualité de l'image pour de faibles T_2*.

5.2.3 Qualité d'image : effet du sous-échantillonnage

Dans l'objectif de réduire la sensibilité au sous-échantillonnage du protocole d'acquisition proposé dans ce projet, l'angle d'or a été utilisé pour acquérir les données de façon pseudo-aléatoire. Afin d'évaluer la robustesse de cette méthode face au sous-échantillonnage, un espace de Fourier a été totalement échantillonné sur le fantôme présenté précédemment avec 128 disques contenant 128 spirales chacun. Ensuite, cet espace de Fourier a été aléatoirement sous-échantillonné d'un facteur 2, 4, 6, 8 et 10. Les images correspondant à chacun de ces facteurs de sous-échantillonnage ont été reconstruites et la netteté de l'image calculée comme précédemment exposé.

5.2.4 Validations *in vivo*

5.2.4.1 Angiographie 3D d'un cerveau sain

Afin de valider cette méthode pour des expériences *in vivo*, plusieurs images ont été acquises avec différents paramètres d'acquisition sur un effectif de souris saines (n=5) de type C57/Bl6. Pour ce faire, les images ont été acquises avec 128 disques contenant un nombre décroissant de spirales par disque (128, 64, 32, 16). Il est important de noter qu'une sélection de coupe a été ajoutée à la séquence afin d'obtenir un effet temps-de-vol dans l'objectif de visualiser l'angiogramme en 3D du cerveau.

5.2.4.2 Angiographie 3D du foie auto-synchronisée sur la respiration

La flexibilité de la méthode a été étudiée en réalisant une expérience d'angiographie auto-synchronisée sur la respiration sur une population de 5 souris saines (C57/Bl6). Pour cela, les souris ont été injectées avec 100μL de Sinerem (Guerbet, Aulnay-sous-bois, France) à 200 μmol.kg^{-1}. Cette injection, comme il a été précédemment démontré par Trotier et al [11], permet d'obtenir un contraste positif au niveau des vaisseaux lorsqu'elle est couplée à un protocole d'acquisition à temps d'écho ultracourt. Afin de reconstruire des images auto-synchronisées sur la respiration de l'animal, une méthode préalablement développée par Ribot et al [12] a été utilisée. Cette méthode consiste à ouvrir le CAN (convertisseur

analogique numérique) juste après l'excitation radiofréquence et avant l'application des gradients de lecture ce qui permet d'avoir un signal fluctuant en fonction de la respiration de l'animal. Cette opération est ensuite répétée à chaque TR ce qui permet d'assigner rétrospectivement les projections spiralées à une position dans le cycle respiratoire. L'opération est schématisée en figure 5.5.

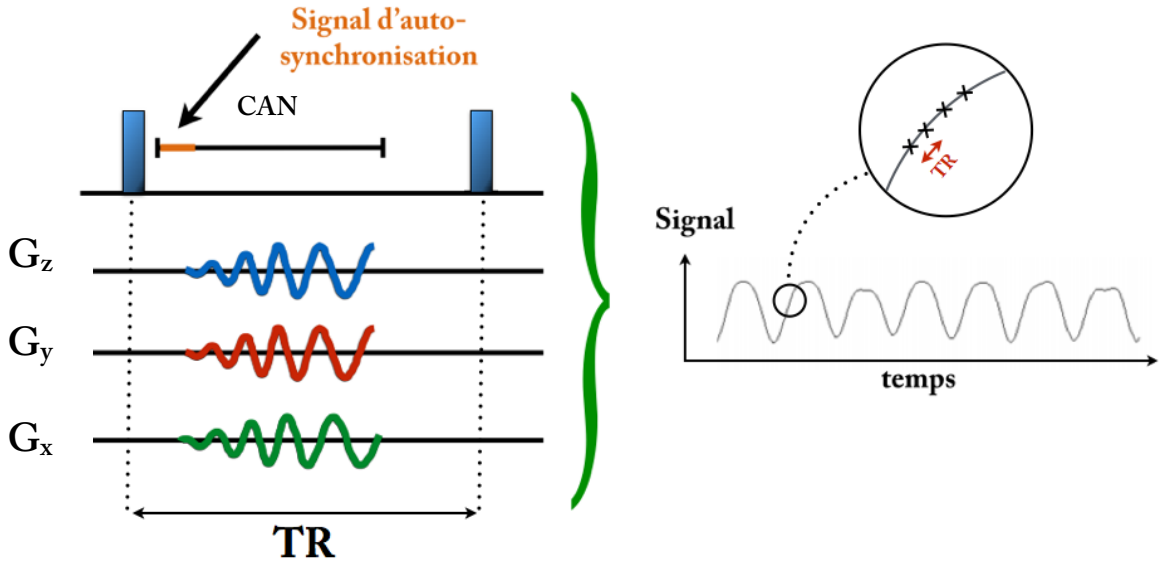

Figure 5.5 Méthode d'auto-synchronisation sur la respiration. *Le CAN est ouvert juste après l'application de l'excitation radiofréquence ce qui permet d'avoir un signal qui va fluctuer en fonction de la position dans le cycle respiratoire (à droite). Les données brutes sont ensuite triées afin d'obtenir des images ciné sans utilisation de capteur de respiration*

Pour ce faire, un jeu de 10 espaces de Fourier 3D contenant chacun 128 disques avec 128 entrelacements par disque a été acquis ce qui correspond à 16384 spirales. A partir de ce jeu de données, 20 images cinés ont été reconstruites rétrospectivement suivant la méthode de Ribot et al [12]. Il est important de noter qu'un nombre important d'images ciné par cycle respiratoire entraîne un sous-échantillonnage inévitable des espaces de Fourier aggravé par la redondance de certains entrelacements. Ainsi, dans cette configuration, chacun des espace de Fourier contenait en moyenne 7000 projections soit un sous-échantillonnage d'un facteur 2 environ.

5.2.5 Paramètres d'acquisitions

Les paramètres d'acquisitions utilisés pour ces différentes expériences sont résumés dans la table 5.1.

	Etude			
Paramètres	**s5.2.1 Validation *in vitro***	**s5.2.2 Etude de netteté**	**s5.2.4.1 angiographie du cerveau**	**s5.2.4.2 angiographie autosynchronisée**
Temps de lecture /ms	1.60 / 1.64 / 2.00 / 3.50	1.60	1.60 / 1.64 / 2.00 / 3.50	1.60
TR/TE /ms	5 / 0.025	5 / 0.025	5 / 1.3	5 / 0.025
Nombre de disques	128	128	128	128
Nombre de spirale / disque	128 / 64 / 32 / 16	128	128 / 64 / 32 / 16	128
Selection de coupe	/	/	oui	/
sous-échantillonnage	/	0,2,4,6,8,10	/	2
impulsion d'excitation	Block pulse / 0.05 ms	Block pulse / 0.05 ms	Sinus cardinal / 1 ms	Block pulse / 0.05 ms
angle de bascule	10°	10°	10°	10°
Bande passante	300kHz	300kHz	300kHz	300kHz
Matrice	$(128)^3$	$(128)^3$	$(128)^3$	$(128)^3$
Champ de vue	$(20\ mm)^3$	$(20\ mm)^3$	$(20\ mm)^3$	$(20\ mm)^3$
Resolution	$(156\ \mu m)^3$	$(156\ \mu m)^3$	$(156\ \mu m)^3$	$(156\ \mu m)^3$

Table 5.1 Paramètres d'acquisitions utilisés pour les différentes études.

5.3 Résultats

5.3.1 Effets du T_2^* court

Les mesures de netteté réalisées sur le fantôme de résolution à partir du protocole décrit dans la section 5.2.2 sont représentées dans la table 5.2.

	Netteté / mm^{-1}			
T2* / ms	Lecture = 1.60 ms	1.64 ms	2.00 ms	3.50 ms
30	4.2	2.7	1.8	1.6
7.1	4.1	2.4	1.4	1.3
2.6	3.4	2.3	1.3	1.2
1.6	2.4	2.2	1.2	1.1

Table 5.2 Evolution de la netteté (mm^{-1}) en fonction du T_2*.

Ces résultats montrent tout d'abord que pour un temps de lecture fixe, plus le T_2* diminue et plus la netteté est faible. Ce constat est valable indépendamment du temps de lecture. Enfin, pour un T_2* donné, l'augmentation du temps de lecture entraîne une diminution notable de la netteté de l'image. Par exemple pour un T_2* de 30 ms, la netteté est de 4.2 mm^{-1} pour une lecture de 1.6 ms et, 1.6 mm^{-1} pour une lecture de 3.5 ms. Des images acquises à deux T_2* différents (30 et 1.6 ms) sont représentées dans la figure 5.6.

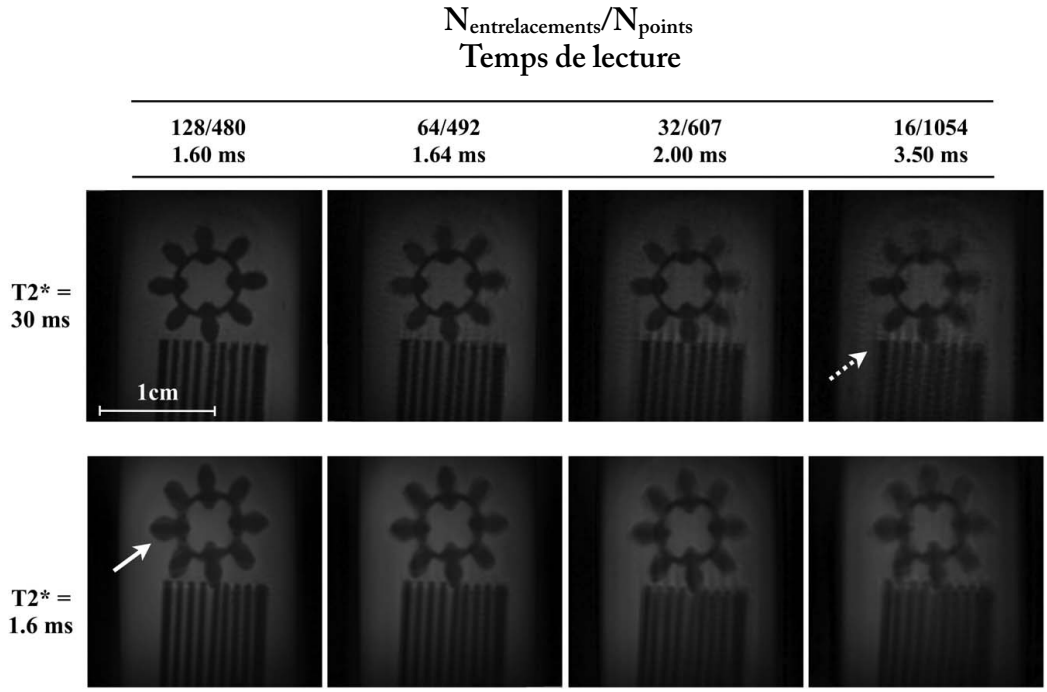

Figure 5.6 Images acquises sur le fantôme de résolution à deux T_2* différents (30 et 1.6 ms) avec des temps de lecture croissants (1.60, 1.64, 2.00, 3.50 ms). *La flèche pointillée montre l'effet de l'off-résonance au niveau du peigne de résolution. La flèche blanche montre l'effet du T_2* sur la résolution spatiale. Enfin, la barre d'échelle représente 1cm.*

Ces images permettent de constater qu'indépendamment du T_2* ou du temps de lecture, les détails fins du peigne de résolution peuvent être visualisés avec une grande précision.

5.3.2 Effets du sous-échantillonnage

La robustesse au sous-échantillonnage a été étudiée en utilisant le protocole décrit dans la section 5.2.3, c'est-à-dire pour des facteurs de sous-échantillonnage (2, 4, 6, 8, 10). Afin de quantifier la diminution de résolution spatiale induite par la perte de données brutes, la netteté a été mesurée sur chacune des images. Les mesures de netteté ainsi que les images correspondantes aux différents facteurs de sous-échantillonnage sont représentées dans la figure 5.7.

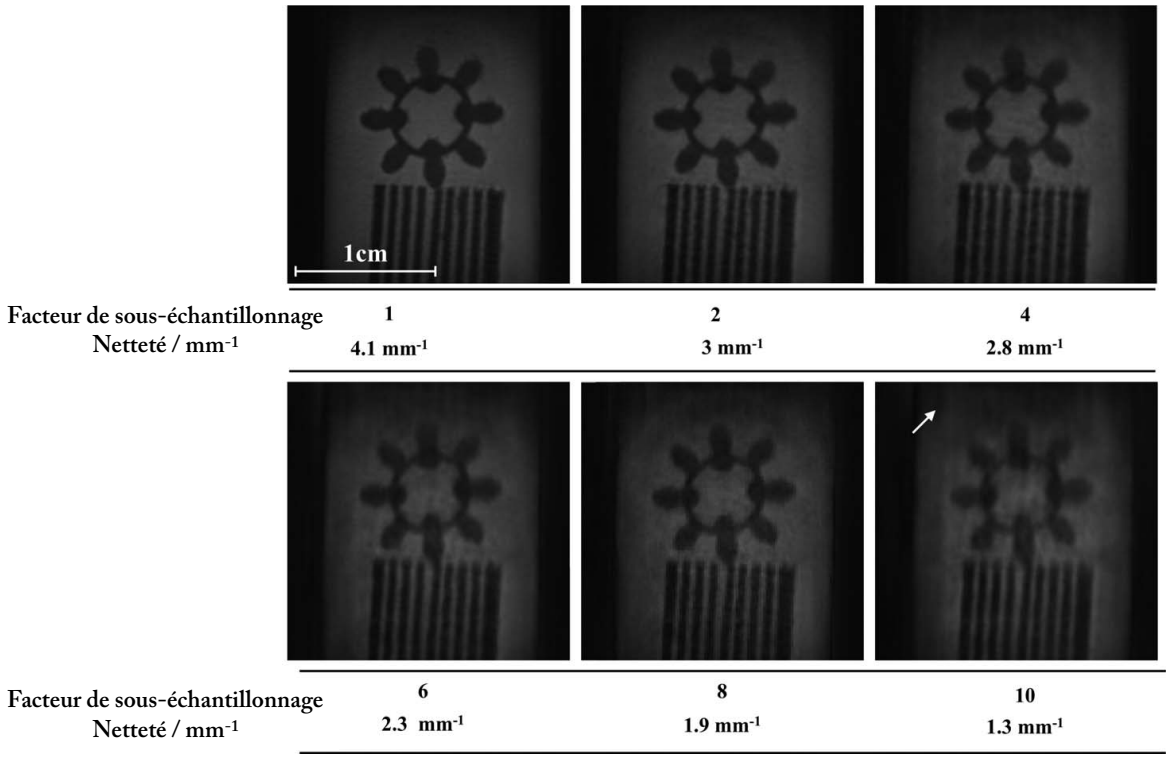

Figure 5.7 Images acquises sur le fantôme de résolution. *La première image correspond à un espace de Fourier contenant 128 disques de 128 entrelacements chacun. Différents facteurs de sous-échantillonnage ont ensuite été utilisés (2, 4, 6, 8, 10) et la netteté a été mesurée pour chacune des images. La flèche blanche représente un artéfact de « streaking ». La barre d'échelle représente 1 cm.*

Ces résultats montrent une diminution lente de la netteté en fonction du sous-échantillonnage. Par exemple, lorsqu'une image est reconstruite avec 10% de la totalité des données brutes, la netteté diminue seulement d'un facteur 3 par rapport à l'image de référence. De plus, sur chacune des images présentées, il est possible de distinguer clairement le peigne de résolution ce qui atteste d'une préservation relative de la résolution spatiale pour les facteurs de sous-échantillonnage les plus importants. On peut aussi noter l'apparition d'artéfacts de « streaking » qui sont typiques d'un fort sous-échantillonnage radial.

5.3.3 Angiographie 3D du cerveau sain sur un modèle murin

La robustesse de cette méthode a ensuite été étudiée lors d'acquisitions *in vivo* par la visualisation du système vasculaire cérébral chez un modèle murin C57/Bl6 en faisant varier le nombre d'entrelacements par disque (128, 64, 32 et 16 pour un espace de Fourier contenant 128 disques). Pour cela, une sélection de coupe a été ajoutée au protocole (perpendiculairement à la direction de flux dans les vaisseaux) mis en place afin d'obtenir un effet temps-de-vol. La figure 5.8 montre deux coupes sagittales extraites d'un cerveau de souris sain.

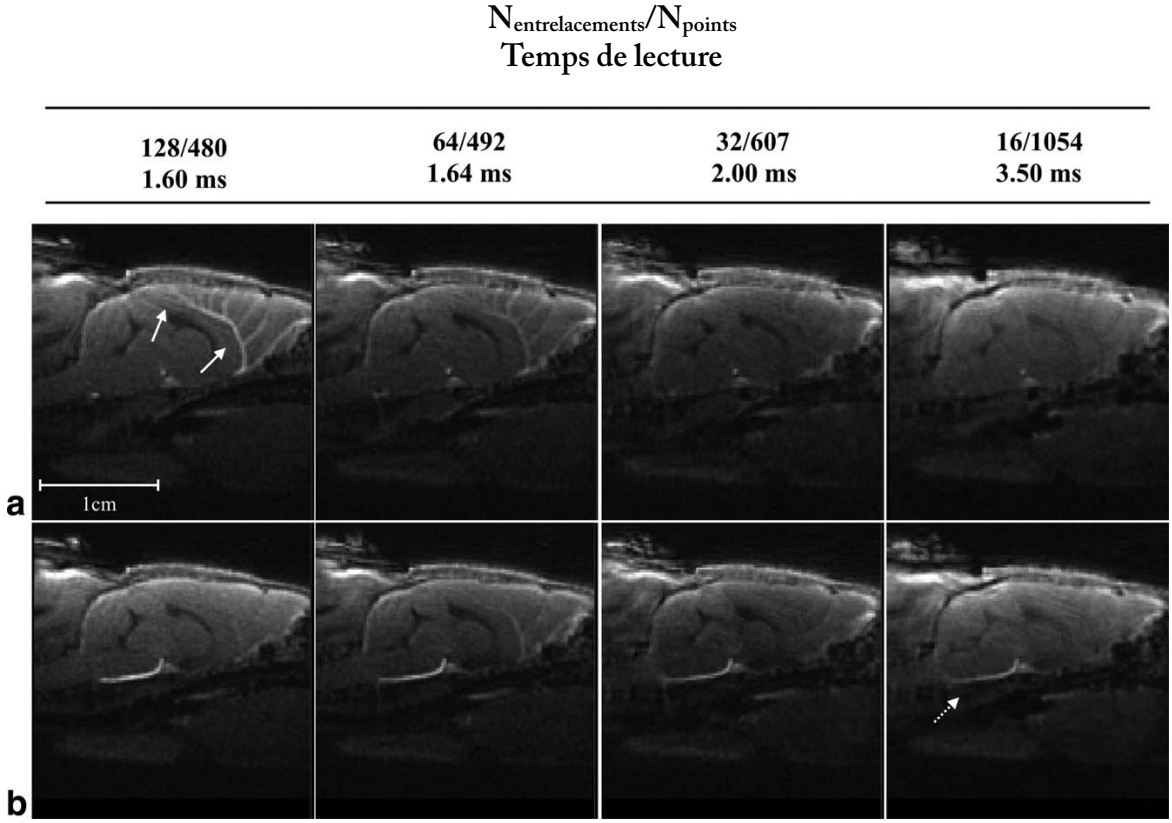

Figure 5.8 Deux coupes sagittales d'un cerveau sain acquises avec 128 disques et un nombre décroissant d'entrelacements par disque (128, 64, 32, 16). *Les deux flèches en a) montrent l'artère cérébrale commune avec ses ramifications. En b), la flèche en pointillés montre le tronc basilaire. La barre d'échelle représente 1cm.*

Ces images montrent qu'il est possible de visualiser les vaisseaux au niveau cérébral avec un bon contraste. Il est aussi très intéressant de constater que l'effet temps-de-vol reste visible même en profondeur à l'intérieur du volume d'imagerie (comme le montrent les deux flèches blanches dans la figure 5.8.a). La diminution du nombre de spirales par disque entraîne inévitablement une augmentation du temps de lecture ce qui induit une perte de contraste et de résolution notamment au niveau des petits vaisseaux. L'artère cérébrale commune et ses ramifications ne peuvent en effet plus être distinguées

pour des temps de lecture de 2 et 3.5 ms. Les vaisseaux de taille supérieure comme le tronc basilaire peuvent cependant être visualisées indépendamment du temps de lecture comme le montre la flèche blanche en pointillés dans la figure 5.8.b.

5.3.4 Angiographie 3D du foie auto-synchronisée sur la respiration

Les images ont été acquises sur 5 souris saines C57/Bl6 respirant à 120 cycles par minute et ayant été injectées avec 100 μL de Sinerem à 200 μmol.kg^{-1}. Le temps d'expérience total a été réduit à 12 minutes. L'injection de nanoparticules de fer couplée au temps d'écho très court a permis d'obtenir un contraste positif au niveau des vaisseaux du foie. Vingt images ciné ont été reconstruites par cycle respiratoire. La figure 5.9 présente ces images en coupe axiale et sagittale extraites d'un volume 3D.

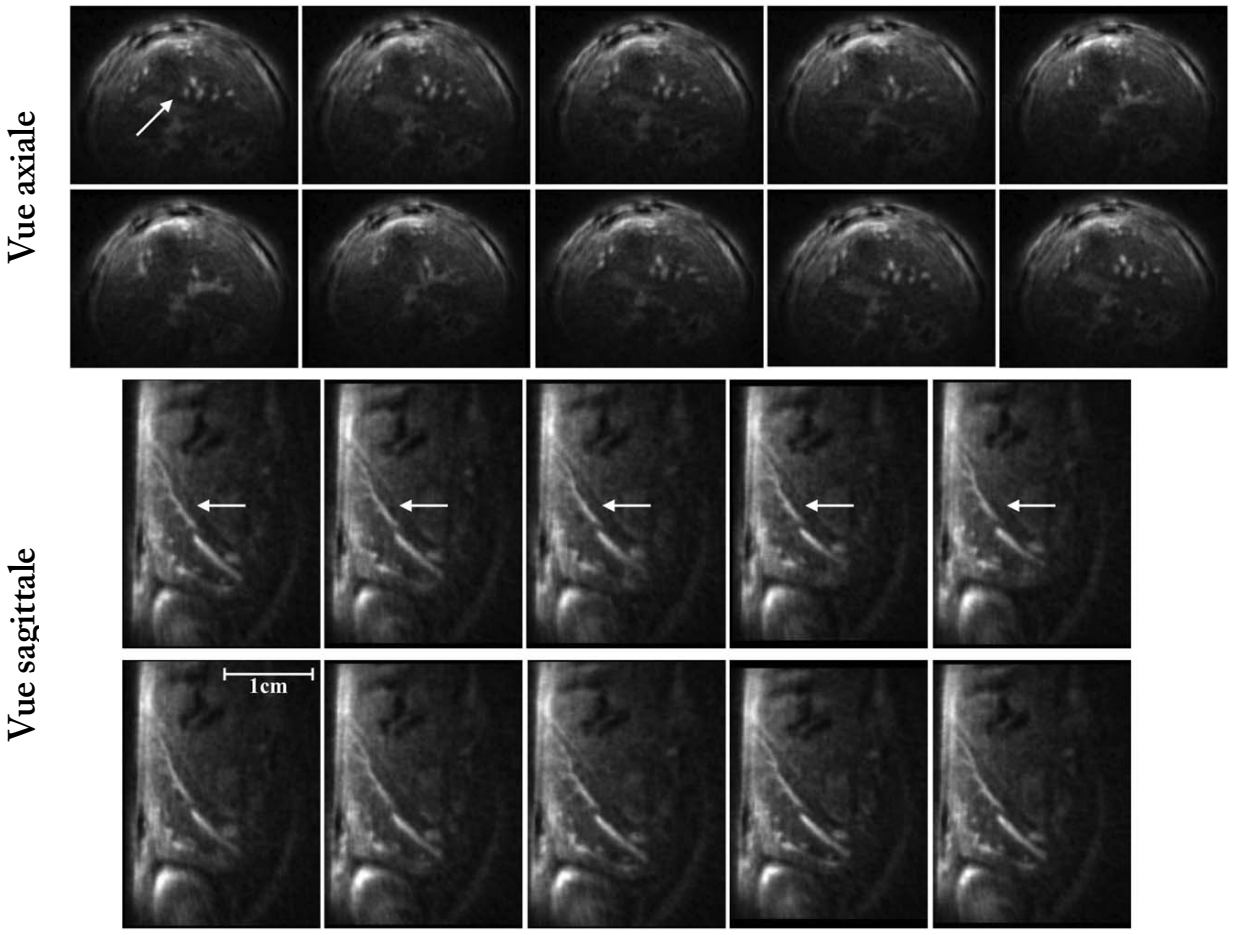

Figure 5.9 Angiographie 3D du foie auto-synchronisée sur la respiration du petit animal en vue axiale et sagittale. *Chaque image extraite du volume représente une phase différente du cycle respiratoire (inspiration et expiration). La barre d'échelle représente 1cm.*

Comme le montrent les images ci-dessus, la reconstruction auto-synchronisée permet d'obtenir une visualisation de l'angiogramme au niveau du foie sans aucun artéfact de mouvement malgré la respiration très intense chez la souris. De plus, le processus de reconstruction utilisé dans ce projet nécessitant logiquement un sous-échantillonnage d'un facteur deux par rapport à l'image de référence acquise (128 disques de 128 entrelacements) n'induit pourtant aucune perte d'information.

5.4 Discussion

Dans ce projet, une méthode couplant l'imagerie par projection de spirales avec l'angle d'or et temps d'écho très courts a été développée. La qualité de l'image permise par cette méthode face aux T_2* courts et au sous-échantillonnage a été évaluée. Enfin, son application *in vivo* a été démontrée pour l'angiographie 3D au niveau cérébral et pour l'angiographie 3D auto-synchronisée sur la respiration.

Le premier intérêt à développer une approche hybride spirale/radiale est le temps d'acquisition qui est grandement réduit par rapport à des approches cartésiennes et radiales classiques. En effet, si l'on considère l'acquisition cartésienne d'une matrice cubique 128 x 128 x 128, le temps d'acquisition sera alors 128^2 x TR (où le TR représente le temps de répétition entre deux impulsions radiofréquences successives). Pour obtenir la même matrice à partir d'une acquisition radiale, le temps d'acquisition nécessaire est augmenté d'un facteur π afin de respecter la règle d'échantillonnage de Nyquist. Le temps total est alors 128^2 x π x TR. Dans le cas d'une acquisition de type projection de spirales, le temps d'acquisition dépend de $N_{entrelacements}$, le nombre de spirales par disque, de $N_{disques}$ le nombre de disques dans l'espace de Fourier en forme de boule et du temps de répétition TR. Le temps d'expérience s'exprime alors comme suit : $N_{entrelacements}$ x $N_{disques}$ x TR. Dans le cas de dix spirales acquises par disque, il est donc possible de gagner un facteur 13 par rapport à l'imagerie cartésienne et un facteur 40 par rapport à l'acquisition radiale, et ce, sans utilisation d'imagerie parallèle ou de techniques plus agressives comme le « compressed sensing ». Le second intérêt majeur de cette approche par rapport aux méthodes de type empilement de spirales repose sur le sur-échantillonnage du centre de l'espace de Fourier qui permet l'obtention d'images avec un rapport signal-sur-bruit beaucoup plus important. Cette caractéristique est d'autant plus importante pour l'imagerie pré-clinique chez le petit animal où le signal est souvent un facteur limitant du fait de la très forte résolution spatiale utilisée. Enfin, le dernier avantage majeur de cette méthode est directement lié au mode d'encodage de l'espace de Fourier. En effet, l'application des gradients de lecture qui a lieu juste après l'excitation radiofréquence assure un remplissage immédiat de l'espace de Fourier et ne nécessite pas de déplacement préalable dans cet espace ; la suppression de ce délai permet de réduire assez

significativement le temps d'écho. Cette caractéristique permet ainsi de limiter la sensibilité aux artéfacts de flux et de mouvements. D'autres applications bénéficiant de ces avantages peuvent être envisagées telles que l'imagerie de tissus à T_2* très courts comme les poumons ou le foie. Le couplage avec une injection de nanoparticules de fer pourrait également permettre l'acquisition très rapide d'angiogrammes 3D avec une excellente résolution spatiale. Enfin, l'imagerie de noyaux à T_2* très courts comme le sodium peut être envisagée.

L'autre alternative développée dans ce projet repose sur l'utilisation de l'angle d'or pour échantillonner de façon pseudo-aléatoire l'espace de Fourier. Ce mode d'acquisition permet d'augmenter de manière très importante la robustesse face au sous-échantillonnage comme il a déjà été démontré dans certains travaux notamment chez le petit animal [7]. La qualité de l'image lors d'un sous-échantillonnage a été étudiée dans ce projet. Les résultats montrent qu'une diminution d'un facteur 10 de la quantité de données brutes permet de conserver une qualité d'image suffisamment élevée pour visualiser avec précision le peigne d'un fantôme de résolution. La possibilité de sous-échantillonner aléatoirement ou non les données brutes représente un avantage conséquent à la fois pour le monde de la clinique mais aussi pour le domaine pré-clinique. En effet, un grand nombre d'applications nécessitent une méthode flexible comme par exemple, les acquisitions en respirations libres, les expériences de premier passage ou encore les reconstructions de type « fenêtres glissantes ». La flexibilité de ce protocole présente donc de nombreux avantages pour une application future dans un domaine clinique.

Enfin, il est important de noter que l'utilisation de techniques plus agressives concernant la reconstruction d'images n'a pas été explorée dans ce projet. Cependant, plusieurs travaux récents ont démontré la possibilité de coupler l'échantillonnage spiralé avec des méthodes d'imagerie parallèles [13] mais aussi des approches de « compressed sensing » [14]. Ces couplages permettent d'envisager une réduction très importante du temps total d'acquisition. Il est cependant difficilement envisageable de les employer chez le petit animal à cause notamment du faible rapport signal-sur-bruit intrinsèque aux fortes résolutions spatiales utilisées dans ces projets de recherche. Le couplage d'une technique d'acquisition très rapide et flexible avec une méthode robuste pour la reconstruction devrait permettre d'envisager des applications notamment en imagerie interventionnelle où la résolution temporelle se doit d'être très importante. L'intérêt d'un tel protocole vient aussi de l'échantillonnage pseudo-aléatoire des données. En effet, la répartition des données pour une reconstruction de type « compressed sensing » doit être éparse c'est-à-dire aléatoirement disposée dans l'espace de Fourier. L'impact de l'utilisation de l'angle d'or devra donc être évalué dans un prochain projet afin d'optimiser l'acquisition pour ce type de reconstruction.

5.4 Limitations

Bien que le protocole proposé dans ce projet présente un certain nombre d'avantages, il existe trois limitations majeures qui doivent être discutées.

La première limitation vient de l'encodage spiralé en lui-même qui permet comme nous l'avons vu d'échantillonner rapidement un grand nombre de points dans l'espace de Fourier. Cet avantage permet d'acquérir rapidement les données mais augmente considérablement la sensibilité à l'effet d'off-résonance mais aussi au déplacement chimique (du fait des temps de lecture qui augmentent). Afin de réduire au maximum ces artéfacts, les acquisitions ont été réalisées avec un grand nombre d'entrelacements par disque et une bande passante très importante en lecture (300 kHz). Concernant le déplacement chimique, l'utilisation d'un temps d'écho très court permet de s'affranchir de ces artéfacts. Il est cependant important de noter que le couplage avec une méthode de suppression de la graisse devra être envisagé pour une implémentation en environnement clinique.

La seconde limitation est liée aux gradients de lecture et au processus de remaillage des données brutes. En effet, dû aux courants de Foucault et aux erreurs de délais, les gradients peuvent dériver lors de l'acquisition. Si ce phénomène n'est pas pris en compte dans le processus de remaillage cela peut entraîner l'apparition d'artéfacts sur l'image finale et des distorsions de l'image finale. Afin de s'affranchir de cette limitation, les trajectoires ont été préalablement mesurées sur un fantôme. Il est cependant nécessaire d'effectuer cette mesure dès lors qu'un paramètre d'acquisition (nombre d'entrelacements par disque, bande passante ou résolution spatiale) sera changé.

Enfin, le dernier inconvénient lié à cette méthode est commun à toute les approches utilisant un espace de Fourier en forme de boule. Il est en effet impossible d'acquérir un champ de vue anisotrope ce qui nécessite donc l'acquisition de grands champs de vue. Les applications de ce protocole seront donc préférentiellement sur de grands volumes.

5.5 Perspectives

La flexibilité et les nombreux avantages du protocoles développé lors de ce projet permettent d'envisager de nouvelles applications a la fois pré-cliniques et cliniques.

Dans un premier temps, la possibilité d'acquérir un grand volume d'imagerie très rapidement sera utilisée pour étudier la dissémination dans le corps entier de cellules métastatiques marquées avec des nanoparticules de fer.

Le couplage de ce protocole d'acquisition avec une technique de reconstruction comme le « compressed sensing » pourra également être envisagé dans un contexte d'imagerie interventionnelle, notamment pour effectuer un suivi de cathéter.

Enfin, bien que pour toute les acquisitions présentées dans ce projet les spirales ont été acquises en « spiral-out », c'est-à-dire du centre vers l'extérieur de l'espace de Fourier, il est important de noter que l'acquisition peut être « spiral-in » (de l'extérieur vers le centre). L'utilisation d'une telle méthode permet d'envisager différents projets notamment en imagerie fonctionnelle mais aussi en imagerie de suivi de température avec l'utilisation de temps d'écho longs.

5.6 Références

[1] Ahn CB, Kim JH, Cho ZH. High-speed spiral-scan echo planar NMRimaging-I. IEEE Trans Med Imaging 1986;5:2–7.

[2] Shin, Taehoon, Michael Lustig, Dwight G. Nishimura, Bob S. Hu.Rapid single-breath-hold 3D late gadolinium enhancement cardiacMRI using a stack-of-spirals acquisition. J Magn Reson Imaging 2014;40:1496–1502.

[3] Boada FE, Shen GX, Chang SY, Thulborn KR. Spectrally weighted twisted projection imaging: reducing T2signal attenuation effects infast three-dimensional sodium imaging. Magn Reson Med 1997;38:1022–1028.

[4] Boada F, Gillen J, Shen G, Chang S, Thulborn K. Fast three dimensional sodium imaging. Magn Reson Med 1997;37:706–715.

[5] Boada F, Gillen J, Shen G, Chang S, Thulborn K. Fast three dimen-sional sodium imaging. Magn Reson Med 1997;37:706–715.

[6] Jeong HJ, Cashen TA, Hurley MC, Eddleman C, Getch C, Batjer HH, Carroll TJ. Radial sliding-window magnetic resonance angiography (MRA) with highly-constrained projection reconstruction (HYPR). Magn Reson Med 2009;61:1103-1113.

[7] Trotier AJ, Lefrançois W, Ribot EJ, Thiaudiere E, Franconi JM, Miraux S. Time-resolved TOF MR angiography in mice using a prospective 3D radial double golden angle approach. Magn Reson Med. 2015;73:984-994.

[8] Lingala SG, Zhu Y, Kim YC, Toutios A, Narayanan S, Nayak KS. A fast and flexible MRI system for the study of dynamic vocal tract shaping. Magn Reson Med. 2016.

[9] Cline HE, Zong X, Gai N. Design of a logarithmic k-space spiral trajectory. Magn Reson Med. 2001;46:1130-1135.

[10] Larson AC, Kellman P, Arai A, Hirsch GA, McVeigh E, Li D, Simonetti OP. Preliminary investigation of respiratory self-gating for free- breathing segmented cine MRI. Magn Reson Med 2005;53:159–168.

[11] Trotier AJ, Lefrançois W, Van Renterghem K, Franconi JM, Thiaudière E, Miraux S. Positive contrast high-resolution 3D-cine imaging of the cardiovascular system in small animals using a UTE sequence and iron nanoparticles at 4.7, 7 and 9.4 T. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;7:17-53.

[12] Ribot EJ, Duriez TJ, Trotier AJ, Thiaudiere E, Franconi JM, Miraux S. Self-gated bSSFP sequences to detect iron-labeled cancer cells and/or metastases in vivo in mouse liver at 7 Tesla. J Magn Reson Imaging. 2014;41:1413-1421.

[13] Chen Y, Lee GR, Aandal G, Badve C, Wright KL, Griswold MA, Seiberlich N, Gulani V. Rapid volumetric t1 mapping of the abdomen using three-dimensional through-time spiral GRAPPA. Magn Reson Med. 2016;75:1457-1465.

[14] Zhao L, Fielden SW, Feng X, Wintermark M, Mugler JP 3rd, Meyer CH. Rapid 3D dynamic arterial spin labeling with a sparse model-based image reconstruction. Neuroimage. 2015;121:205-216.

FULL PAPER

Magnetic Resonance in Medicine 00:00–00 (2016)

Fast 3D Ultrashort Echo-Time Spiral Projection Imaging Using Golden-Angle: A Flexible Protocol for In Vivo Mouse Imaging at High Magnetic Field

Charles R Castets,[1,2] William Lefrançois,[1,2] Didier Wecker,[3] Emeline J Ribot,[1,2] Aurélien J Trotier,[1,2] Eric Thiaudière,[1,2] Jean-Michel Franconi,[1,2] and Sylvain Miraux[1,2]*

Purpose: To develop a fast three-dimensional (3D) k-space encoding method based on spiral projection imaging (SPI) with an interleaved golden-angle approach and to validate this novel sequence on small animal models.

Methods: A disk-like trajectory, in which each disk contained spirals, was developed. The 3D encoding was performed by tilting the disks with a golden angle. The sharpness was first calculated at different T_2^* values. Then, the sharpness was measured on phantom using variable undersampling ratios. Finally, the sampling method was validated by whole brain time-of-flight angiography and ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) enhanced free-breathing liver angiography on mouse.

Results: The in vitro results demonstrated the robustness of the method for short T_2^* and high undersampling ratios. In vivo experiments showed the ability to properly detect small vessels in the brain with an acquisition time shorter than 1 min. Free-breathing mice liver angiography showed the insensitivity of this protocol toward motions and flow artifacts, and enabled the visualization of liver motion during breathing.

Conclusions: The method implemented here allowed fast 3D k-space sampling with a high undersampling ratio. Combining the advantages of center-out spirals with the flexibility of the golden angle approach could have major implications for real-time imaging. **Magn Reson Med 000:000–000, 2016. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.**

Key words: spiral; 3D; UTE; golden angle; 7T; self-gating; mouse

INTRODUCTION

First introduced by Ahn et al (1) and redefined by Meyer et al (2), spiral readout has been used during the past decades in humans and more recently in small animal imaging. Its use enables fast image acquisition with reduced motion and flow artifacts. Although spiral readout presents several limitations such as off resonance and magnet shimming sensitivity, it has been validated for applications such as functional MRI studies (3), coronary artery imaging (4), and most recently cardiac three-dimensional (3D) T_1 mapping on mice (5). The ability to cover a large part of the k-space after one excitation allows faster acquisitions of images in two or three dimensions. Indeed, several methods combining spiral readouts with 3D imaging have been developed. Among the existing techniques, the stack-of-spiral (SOS) approach allowed fast space encoding by stacking spiral planes in the slice direction. This method has been applied to free-breathing late gadolinium-enhanced experiments (6,7) and to sodium imaging at high magnetic field (8). The main advantages of the SOS approach are the reduced scan times and the ability to acquire anisotropic field of view (FOV). However, SOS suffers from several drawbacks such as the slightly longer echo time (TE) caused by the spatial encoding in the third direction, and the relative undersampling in the lower spatial frequencies when compared with 3D koosh-ball radial trajectories, for example. Several spiral-encoding methods were developed to oversample the center of the k-space. First, twisted projection imaging (TPI) (9) enables fast signal acquisition with limited T_2^* effect. TPI was used for sodium imaging in both cerebral tumors (10) and human articular cartilage (11). Close to TPI, the cones method (12) allows fast k-space coverage using variable density trajectory. The cones approach was used in similar applications as TPI, among which are sodium imaging of human patellar cartilage (13) and free-breathing 3D coronary artery imaging (14).

These space-encoding approaches (spiral, TPI, and cones) are compatible with an interleaved approach and may use a minimum time between the radiofrequency (RF) excitation and the signal acquisition, hence relevant for short and ultrashort echo time (UTE) imaging (15–17). Although these techniques are very efficient in imaging and quantifying sodium concentration in various organs, the flexibility and robustness for undersampling has not yet been assessed. Among the existing methods, the golden-angle approach is particularly efficient to achieve pseudo-random sampling of the k-space, and was used in numerous applications (18). Moreover, eddy current artifacts are significantly reduced (19) and it is adapted for sliding window reconstruction. Few

[1]Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR5536 CNRS, Bordeaux, France.

[2]Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR5536 Université de Bordeaux, Bordeaux, France.

[3]Bruker Biospin MRI GMBH, Ettlingen, Germany

Grant sponsor: French National Research Agency's Investments for the Future Program; Grant number: "NewFISP"; ANR- 10-LABX-57.

*Correspondence to: Sylvain Miraux, Ph.D., Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR5536 CNRS, Bordeaux, France; 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex. E-mail: miraux@rmsb.u-bordeaux2.fr

Received 20 January 2016; revised 11 April 2016; accepted 13 April 2016
DOI 10.1002/mrm.26263
Published online 00 Month 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

© 2016 Wiley Periodicals, Inc.

examples of combinations of golden-angle and two-dimensional (2D) spiral readouts were proposed in the literature (20). As far as we know, no sequence combining ultrashort echo time and interleaved 3D spiral-projected sampling with the golden angle approach was developed.

In this paper, we aimed at developing a k-space encoding method based on spiral projection imaging (SPI) (21,22), allowing ultrashort echo time and interleaved acquisitions. This method was combined with an original sampling scheme using the golden-angle method to pseudo-randomly sample the k-space. The goal of this study was (i) to demonstrate the feasibility of ultrashort echo-time imaging using projected spiral readout; (ii) to validate that the combination with interleaves and the golden angle approach would decrease the sensitivity to T_2^* decay and enable retrospective undersampling; and (iii) to assess this new method in two different in vivo applications in mice at 7 Tesla (T).

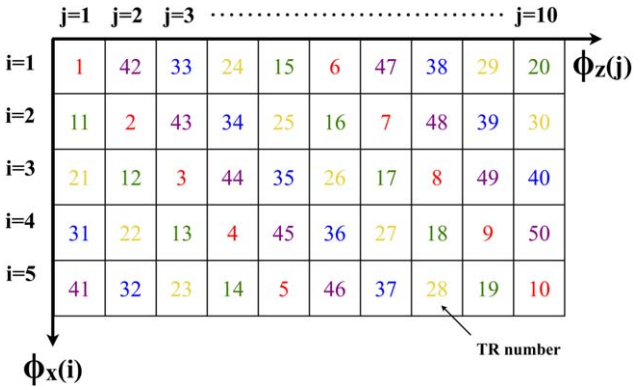

FIG. 1. Acquisition method to fill a 3D k-space using 10 disks with 5 interleaves. The colored numbers represent the TR numbers. The first acquired spiral (at TR number 1) was associated with a couple of rotation angles around the *z*-axis ($\phi_z(1)$) and *x*-axis ($\phi_x(1)$). Then, each of the following recorded spirals were associated with a different couple of rotation angles $\phi_z(j)$ and $\phi_x(i)$. The number colors match with the spiral colors in Figure 2.

METHODS

Magnet, Gradient System, and RF Coils

Experiments were performed on a 7T Bruker Biospec system (Ettlingen, Germany) equipped with a gradient system capable of 660 mT/m maximum strength and 110 µs rise time. A volume resonator (86-mm inner diameter, active length 70 mm) operating in quadrature mode was used for excitation, and a four-element (2 × 2) phased array surface coil (outer dimensions of one coil element: 12 × 16 mm^2, total outer dimensions: 26 × 21 mm^2) was used for signal reception.

k-Space Sampling and Trajectory

Spiral Design

Spiral trajectories were designed as previously proposed by Cline et al (23). The trajectory was defined as $\boldsymbol{k} = \boldsymbol{A\theta}.\boldsymbol{e}^{(i\boldsymbol{\theta})}$, in which A is the number of spiral arms. As proposed by Cline et al, the $\boldsymbol{\theta}(\boldsymbol{t})$ function was calculated by taking into account both the gradient amplitude (Eq. [1]) and the rate limitations (Eq. [2])

$$\theta_S(t) = \beta t^2 \left(2 + 2\left(\frac{2\beta}{3}\right)^{\frac{1}{6}} t^{\frac{1}{3}} + 2\left(\frac{2\beta}{3}\right)^{\frac{2}{3}} t^{\frac{4}{3}} \right)^{-1} \quad [1]$$

$$\theta_G(t) = \sqrt{\varphi_t^2 + 2\kappa(t - t_\tau)} \quad [2]$$

with $\beta = \frac{\gamma GD}{M}$ and $\kappa = \frac{\gamma SD}{M}$, where G is the maximum gradient intensity, S is the maximum available slew rate, φ_t is the continuous rotation angle, γ is the gyromagnetic ratio, D is the field of view, M is the number of interleaves, and t_τ is the transition point between slew rate and gradient amplitude limited domains.

3D k-Space Sampling

To generate a ball-like k-space, spiral gradients were applied along the three directions (*x, y*, and *z*). To minimize the T_2^* sensitivity induced by the long data collection, an interleave approach was developed to reduce the readout time and the number of sampled points per readout. Spiral interleaves were rotated around two axes, for example (*x, z*). The global aim was to produce disk-like trajectories, in which each disk contained spiral interleaves (rotated around the *x* axis). The 3D encoding was performed by tilting the disks (rotation around the *z* axis) with a golden angle. Trajectories were calculated as follows:

$$k_x = A.\theta(t).cos(\theta(t) + \phi_x(i)) \quad [3]$$

$$k_y = A.\theta(t).sin\Big(\theta(t) + \phi_x(i)\Big).\cos(\phi_z(j)) \quad [4]$$

$$k_z = A.\theta(t).sin\Big(\theta(t) + \phi_x(i)\Big).\sin(\phi_z(j))$$

$$\phi_x(i) = \frac{2\pi}{N_{Interleave}}.i \quad \text{and} \quad \phi_z(j) = \pi.(3 - \sqrt{5}).j \quad [5]$$

The θ function was chosen as previously explained; *i* is a variable corresponding to the number of interleaves per disks (from 1 to $N_{interleave}$), and *j* is a variable that corresponds to the number of disks (from 1 to N_{disks}). Figure 1 shows an example of the k-space filling order for 10 disks of five interleaves. The first acquired spiral corresponded to the first pulse repetition time (TR) and was associated with a rotation angle around the *z* axis ($\phi_z(1)$) and the *x* axis ($\phi_x(1)$). For the following TRs, each spiral was associated with a different couple of ϕ_z and ϕ_x, and was calculated as shown in Figure 1. Figure 2 shows a 3D view of the corresponding k-space filling. The first acquired spiral (TR number 1) corresponded to the first interleave (I_1) of the first disk (D_1). Then, the second spiral (TR number 2) was associated with a second couple of angles ($\phi_z(2)$ and $\phi_x(2)$), corresponding to the second interleave (I_2) of the second disk (D_2). The use of a golden angle ($\phi_z(j)$) allowed the production of a ball-like shaped k-space in a short acquisition time (from TR number 1 to TR number 10). Then, at TR number 11, the second interleave of the first disk was acquired. This acquisition scheme was repeated until obtaining the k-space made of 10 disks of five interleaves. For each experiment, the k-space was acquired with a fixed number of 128 disks (N_{disks}) and a variable couple of number

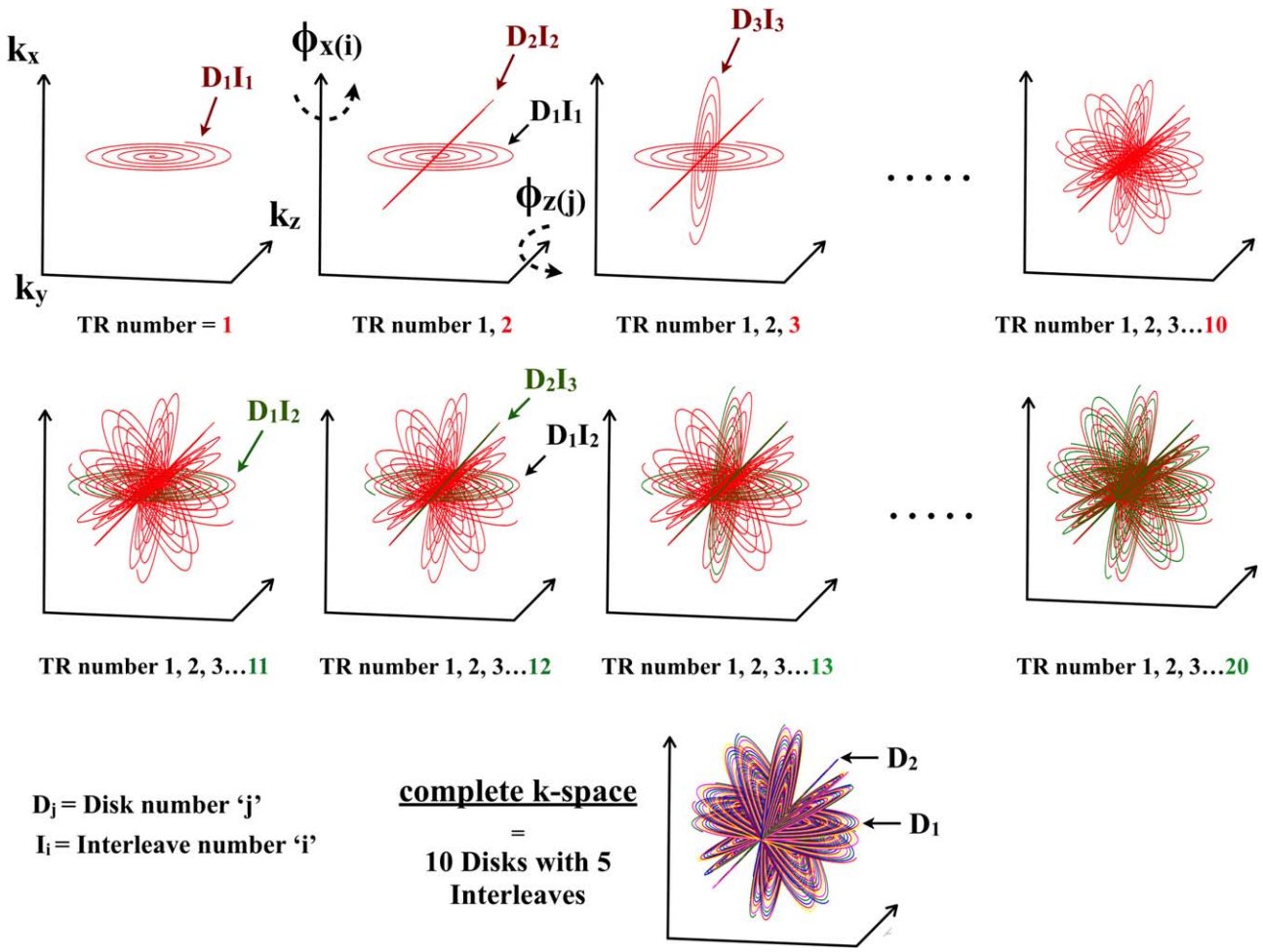

FIG. 2. Example of 3D k-space filling for 10 disks of 5 interleaves per disk. At the first TR, the first interleave (I_1) of the first disk (D_1) was recorded. Then, the next acquired spiral was rotated along the *x*-axis ($\phi_x(2)$) and *z*-axis ($\phi_z(2)$) as shown by the dashed arrows and corresponded to the second interleave (I_2) of the second disk (D_2). This acquisition was repeated to generate a ball-like complete k-space composed of 10 disks, each one containing 5 interleaves (bottom of the figure).

of interleaves and number of data points per interleave ($N_{interleaves}$ /N_{points}).

Reconstruction Process

The k-space data were regridded with an oversampling of 2 using a Kaiser-Bessel kernel (24). Final images were reconstructed by applying a fast Fourier transform (FFT). Each phased array receiver magnitude image was reconstructed using the method described previously and then combined with a sum of squares reconstruction. The reconstruction algorithm was implemented in MATLAB (The MathWorks, Natick, Massachusetts). Before the regridding, spiral trajectories were measured and averaged on a phantom filled with water to minimize the lack of signal-to-noise ratio (SNR), as presented by Beaumont et al (25). The MR signals of two slices (with three different dephasing gradient intensities) from each side of the magnet iso-center were measured. From these signals, a phase was measured for each slice. Then, the phase difference allowed for the calculation of the trajectory along the *x, y,* and *z* axis. This measurement requires 6 TR per axis for one spiral interleave. For all experiments, the trajectories were measured only for the first 128 interleaves. The whole 3D trajectory was then calculated on MATLAB and used for the regridding procedure, allowing to correct both eddy currents and the gradient delay errors.

In Vitro Experiments

Resolution Phantom

A homemade resolution phantom was built by introducing a resolution comb and a Lego wheel (Billund, Denmark) into a 10-mL syringe as shown in the Supporting Information (Supp. Figs. S1a and S1b). Then, the syringe was filled with increasing concentrations of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) (0, 1, 3, and 5 mM).

Imaging Parameters

For each USPIO concentration, the T_2^* decay was measured with a multigradient echo sequence using the

following parameters: TR/TE: 405/2 ms, number of echo images: 32, TE increment: 1.6 ms, RF pulse: cardinal sine 1 ms, flip angle (FA) = 30°, matrix: 128 × 128 × 128, FOV: 20 × 20 × 20 mm^3, spatial resolution: 152 × 152 × 152 μm^3, bandwidth/pixel: 781 Hz/pixel. Then, images were acquired with the developed sequence using the following parameters: TR/TE: 5/0.025 ms, RF pulse: block pulse 0.05 ms, FA = 10°, matrix: 128 × 128 × 128, FOV: 20 × 20 × 20 mm^3, spatial resolution: 152 × 152 × 152 μm^3, bandwidth/pixel: 2344 Hz/pixel, N_{disks} = 128, $N_{interleaves}/N_{points}$ = 128/480, 64/492, 32/607, and 16/1054, corresponding to readout times of 1.6, 1.6, 2.0, and 3.5 ms, respectively.

Image Analysis

Sensitivity to T_2^* decay was evaluated by measuring the sharpness for each concentration. Using MATLAB software, intensity profiles were measured at the interface between the solution and the resolution comb. The maximum and minimum intensity values across the profile boundary were determined (I_{max} and I_{min}), which corresponded to solution and plastic resolution comb intensities, respectively. Each line profile was interpolated by a factor of 10, allowing to digitally increase the spatial resolution. Next, the distance, *d*, between $0.8(I_{max}-I_{min})+I_{min}$ and $0.2(I_{max}-I_{min})+I_{min}$ across the profile was measured, and the sharpness value for that particular profile was reported as (1/d) mm^{-1}. This quantification strategy was similar to that used by Shea et al (26) and Larson et al (27).

Sensitivity to Undersampling

To evaluate the robustness against undersampling, a reference image was acquired on the same phantom as previously, filled with a solution of USPIO of 1-mM concentration. The imaging parameters were TR/TE: 5/0.025 ms, RF pulse: block pulse 0.05 ms, FA = 10°, matrix: 128 × 128 × 128, FOV: 20 × 20 × 20 mm^3, spatial resolution: 152 × 152 × 152 μm^3, bandwidth/pixel: 2344 Hz/pixel, N_{disks} = 128, $N_{interleaves}/N_{points}$ = 128/480, readout time = 1.6 ms. After acquisition, images were reconstructed using random undersampling with increasing factors (2, 4, 6, 8, and 10). For example, an undersampling factor of 8 corresponded to an image reconstructed with 12.5% of the available raw data. To quantify the sensitivity to undersampling, sharpnesses were measured on the magnitude images as previously explained.

In Vivo Experiments

Brain Imaging

To estimate the in vivo robustness of our method, images were acquired on the brain of five healthy mice (C57Bl/6, Charles River, Paris, France). All experimental procedures were approved by the Animal Care and Use Institutional Ethics Committee of Bordeaux, France (approval No. 5012032-A). The mice respiration was followed using a balloon (SA Instruments, Stony Brook, New York) fixed on the abdomen. To visualize the time-of-flight effect, a slice selection was added prior to signal acquisition, leading to an increase in TE. The following acquisition parameters were used: TR/TE = 5/1.3 ms, RF pulse = cardinal sine 1 ms, FA = 10°, matrix = 128 × 128 × 128, FOV = 20 × 20 × 20 mm^2, spatial resolution = 152 × 152 × 152 μm^3, bandwidth/pixel = 2344 Hz, N_{disks} = 128, number of interleaves per planes ($N_{interleaves}/N_{points}$) = 128/480, 64/492, 32/607, and 16/1054.

Self-Gated Liver Imaging

To apply our method on moving organs, images were acquired in the abdomen of five healthy mice. Respiration was monitored as previously explained. To detect signal fluctuations induced by breathing, the analog to digital converter (ADC) was turned on immediately after the RF pulse. By extracting the first data point from the free induction decay (FID) and by plotting its intensity as a function of acquisition time, a curve was obtained and respiration phases were identified as previously shown by Ribot et al (28). Raw data were re-ordered as a function of their position in the breathing cycle, allowing to reconstruct cine frames free of motion artifact. For these experiments, mice were injected with 100 µL of Sinerem (Guerbet, Aulnay-sous-bois, France) at 200 µmol.kg^{-1}. The following acquisition parameters were used: TR/TE = 5/0.025 ms, RF pulse = Block pulse 0.05 ms, FA = 25°, matrix = 128 × 128 × 128, FOV = 20 × 20 × 20 mm^2, spatial resolution = 152 × 152 × 152 μm^3, bandwidth/pixel = 2344 Hz, N_{disks} = 128, $N_{interleaves}/N_{points}$ = 128/492, corresponding to 16384 projections, and number of repetitions = 10. Twenty cine frames per respiration cycle were reconstructed. Because of the self-gated reconstruction, an average of 7000 projections were used per k-space to reconstruct each cine image, and the undersampling ratio was ~2.

RESULTS

T_2^* effect

Four solutions with increasing USPIO concentrations of 0, 1, 3, and 5 mM were inserted in the resolution phantom, and T_2^* were calculated as 30, 7.1, 2.6 and 1.6 ms, respectively. Figure 3 shows the representative images acquired on the resolution phantom with two different T_2^* of 30 and 1.6 ms, respectively. The white dashed arrow points at both the off-resonance effect and T_2^* sensitivity, which induce a severe blurring artifact at the interface between the resolution comb and the solution. This artifact showed the effect of longer readout time on image quality. The white arrow shows the T_2^* effect especially on the spatial resolution. For the same readout time, shortening the T_2^* induce a blurring of the Lego wheel. This T_2^* sensitivity is increased by using a longer readout time of 3.5 ms, showing that the resolution comb became hardly distinguishable when compared with longer T_2^* value. For all T_2^* values, the sharpnesses were calculated and are provided in Table 1. As expected, the sharpness decreased with shorter T_2^* values. For example, for a readout time of 1.6 ms, the sharpness was 4.2 mm^{-1} for the longest T_2^* (30 ms) and 2.4 mm^{-1} for the shortest (1.6 ms). Also, for a fixed T_2^* of

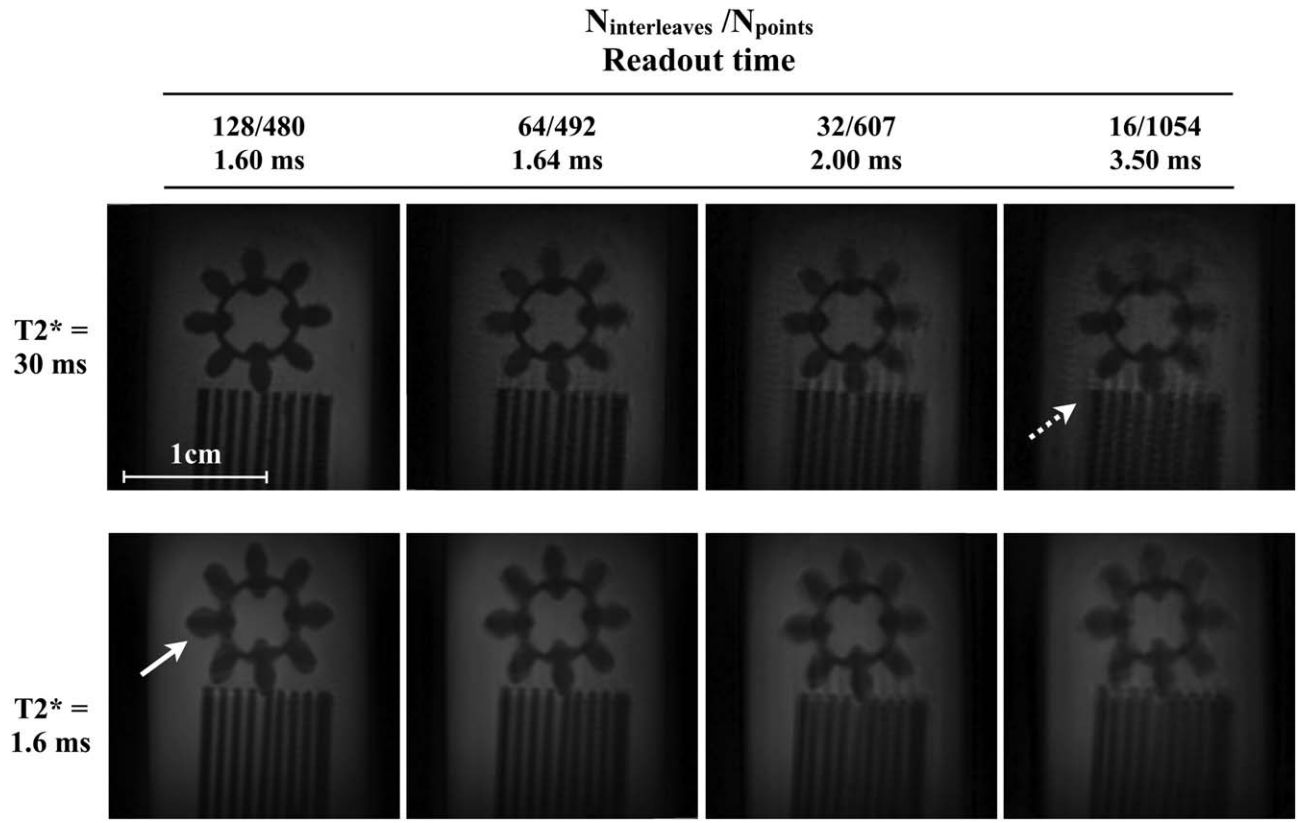

FIG. 3. Images of phantoms acquired with $N_{disks} = 128$, $N_{interleaves}/N_{points} = 128/480$, 64/492, 32/607, and 16/1054, corresponding to readout times = 1.60, 1.64, 2.00, and 3.50 ms, respectively. Two different phantoms containing two USPIO concentrations of 0 and 5 mM corresponding to $T_2^* = 30$ and 1.60 ms are shown. The dashed white arrow points at the off-resonance effect, and the white arrows point at the blurring effect induced by shorter T_2^*. Scale bar represents 1 cm.

30 ms, the sharpness was 4.2 mm^{-1} for the shortest readout time and 1.6 mm^{-1} for the longest.

Random Undersampling

Representative images using $N_{interleaves}/N_{points} = 128/492$ are shown in Figure 4. Images were acquired on a phantom containing USPIO at 1-mM concentration. Without undersampling, the resolution comb was properly visualized, and the sharpness was 4.1 mm^{-1}. The increasing undersampling ratio led to loss of spatial resolution, which was characterized by a sharpness drop from 4.1 to 1.3 mm^{-1} for the higher undersampling factor (10). For the highest undersampling ratios, streaking artifacts appeared on the magnitude images, as pointed by the white arrow in Figure 4. However, the spatial resolution is still high enough to visualize the resolution comb.

Brain Imaging

Images were acquired on healthy mice with variable $N_{interleaves}$ /N_{points}. The resulting images are shown in Figure 5. Using $N_{interleaves} = 128$ and 64, the time-of-flight effect and the spatial resolution were sufficiently high to distinguish the middle cerebral artery and its branches, as shown by the arrows in Figure 5a. With a lower number of interleaves, the middle cerebral artery could not be visualized, demonstrating the loss of spatial resolution certainly caused by off-resonance sensitivity. However, larger vessels, such as basilar arteries, could be detected regardless of the number of interleaves per disk, as shown by the dashed arrow in Figure 5b. The total scan times to acquire these 3D images were 1 min 20 s, 40 s, 20 s, and 10 s, corresponding to $N_{interleaves}/N_{points} =$ 128/480, 64/492, 32/607, and 16/1054, respectively.

Respiratory Self-Gated 3D Liver Angiography

Images were acquired on healthy awake mice breathing at 120 inspirations per min. Twenty frames were reconstructed per respiratory cycle. As shown in Figure 6, the injection of USPIO coupled with the ultrashort echo time of our sequence generated a positive contrast between the blood vessels and the liver. Moreover, after the self-gated reconstruction, the whole liver angiogram was detected (arrows) without any blurring effect caused

Table 1
Calculated Sharpness as a Function of Variable Readout Time Corresponding to Variable $N_{interleaves}$ per Disk (128, 64, 32, and 16, respectively) and Decreasing T_2^* values (30, 7.1, 2.6, and 1.6 ms)

	Sharpness/mm^{-1}			
T_2^* / ms	Readout = 1.60 ms	1.64 ms	2.00 ms	3.50 ms
30	4.2	2.7	1.8	1.6
7.1	4.1	2.4	1.4	1.3
2.6	3.4	2.3	1.3	1.2
1.6	2.4	2.2	1.2	1.1

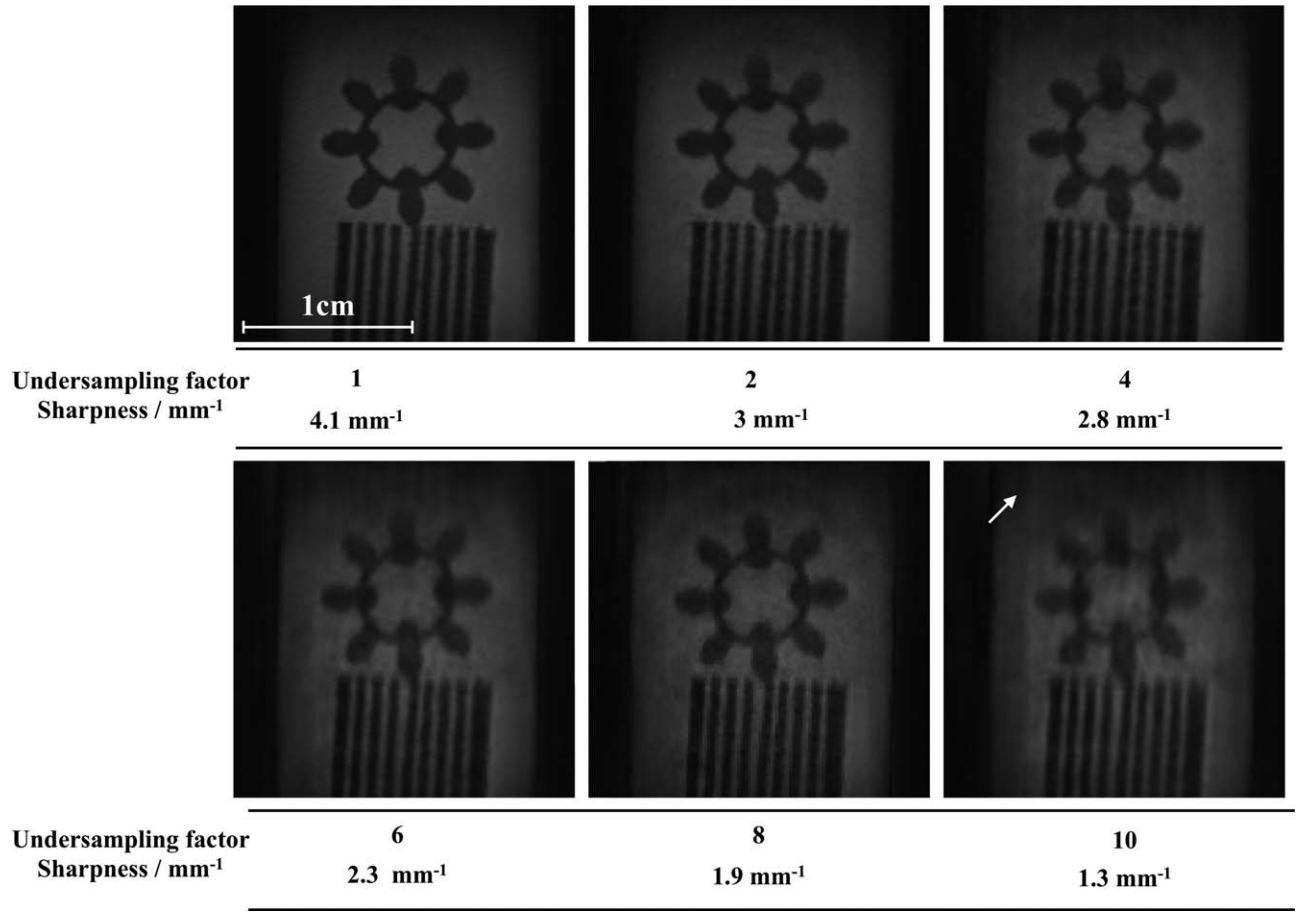

FIG. 4. Images on phantoms acquired with $N_{disks} = 128$, $N_{interleaves}/N_{points} = 128/480$, and randomly undersampled before reconstruction with increasing ratios (2, 4, 6, 8, and 10). Calculated sharpness (mm^{-1}) corresponding to each image is also shown. The white arrow points at the streaking artifact. Scale bar represents 1 cm.

by breathing. The overall acquisition time was 12 min. As previously explained, the mean number of projections per k-space was 7000, corresponding to an undersampling factor of two, as compared with the nongated reference k-space of $N_{disk} = 128$, $N_{interleaves}/N_{points} = 128/492$. The movie corresponding to the images shown in Figure 6 were added in the Supporting Information (Supporting videos S1 (axial view) and S2 (sagittal view)).

DISCUSSION

In this project, an original MRI sequence based on hybrid spiral/radial, also called *spiral projected imaging*, was developed. This method allowed ultrashort echo time and both prospective and retrospective undersampling, caused by the use of the golden-angle approach. First, the sensitivity to T_2^* and its effect on the sharpness of the images were evaluated. The robustness for undersampling was also quantified by measuring the sharpness on images reconstructed with reduced numbers of spiral projections. Then, this method was applied to mice in vivo whole brain angiography and respiratory self-gated 3D liver angiography at 7 T.

The major advantage of combining spiral and radial acquisitions versus conventional sampling strategies was the overall acquisition time reduction. By considering a 128^3 Cartesian matrix, the acquisition time is ($128 \times 128 \times TR$). For a 3D radial acquisition, this acquisition time is increased by a factor π leading to ($\pi \times 128 \times 128 \times TR$) according to the Nyquist criterion (29). Using a spiral sampling can significantly reduce the scan time by playing with several parameters such as the number of disks (N_{Disks}) and the number of interleaves ($N_{interleaves}$). In this case, the acquisition time can be expressed as ($N_{Disks} \times N_{Interleaves} \times TR$). Because N_{Disks} was fixed to 128 for all experiments, the acquisition time depends only on the number of interleaves per disk. In vitro experiments showed the possibility of decreasing $N_{interleaves}$ up to 16, allowing the reduction of acquisition time by a factor of 8 and 25 when compared with Cartesian and radial sampling, respectively, without using parallel imaging or compressed sensing (CS) reconstruction. The second advantage of this approach was the k-space center oversampling. Indeed, each spiral was registered from the center to the peripheral parts of the k-space, allowing the motion sensitivity to decrease while increasing the SNR. Moreover, such an encoding scheme did not require the use of an additional Cartesian encoding in the third direction, allowing maximal TE reduction. Both the oversampling of the k-space center (30) and the ultrashort echo time (31) allowed by this method led to a decrease in sensitivity to blood flow, particularly

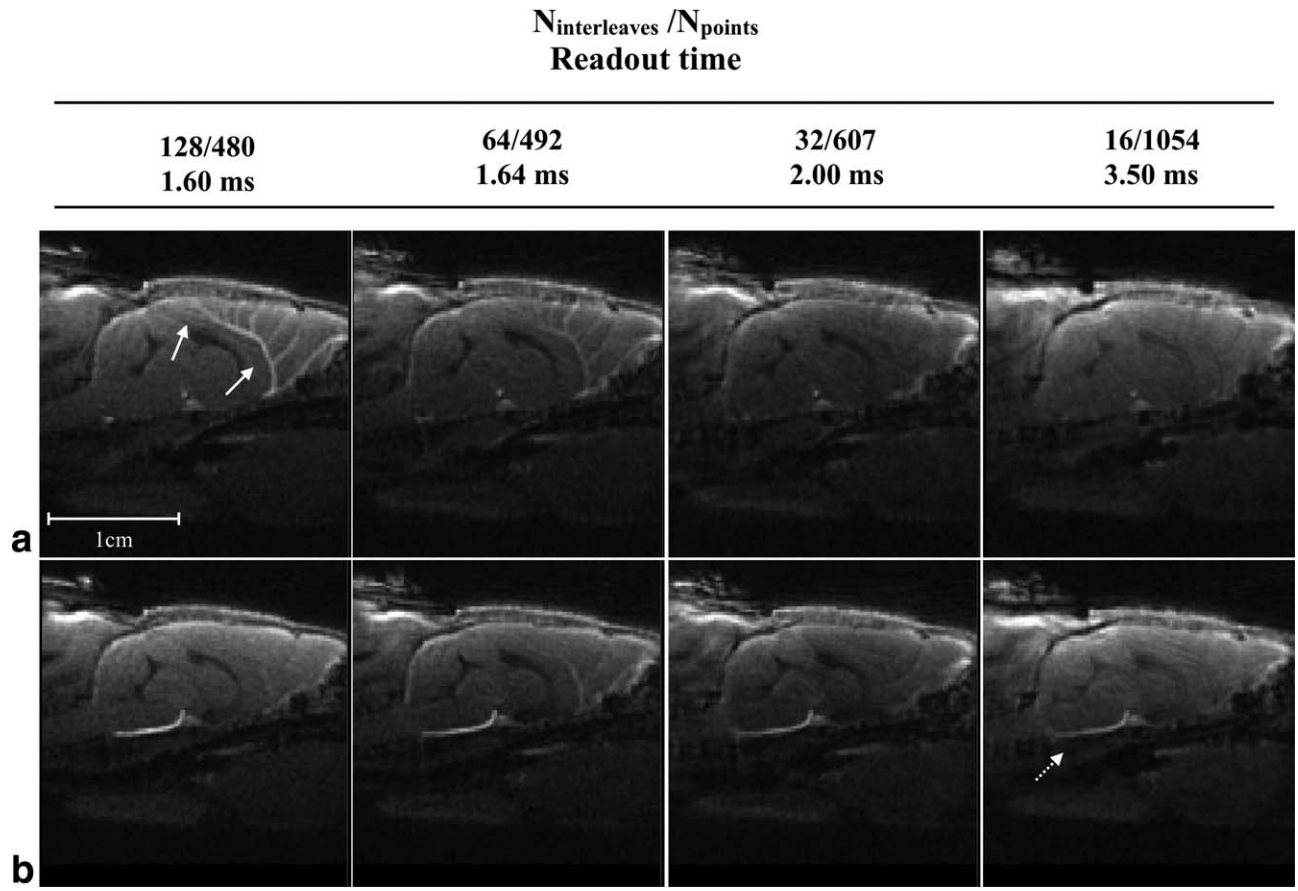

FIG. 5. Sagittal brain images acquired on a healthy mouse with variable $N_{interleaves}/N_{points} = 128/480$, 64/492, 32/607, and 16/1054. The rows (a, b) represent the two different slices. The white arrows point at the cerebral middle artery. The dashed arrow points at the basilar artery. Scale bar represents 1 cm.

for small animal angiography. Few methods similar to spiral projected imaging (SPI), namely, cones and twisted projections, enabled the oversampling of the center of the k-space. These methods have been used previously to quantify short T_2^* nucleus, such as sodium, in both brain and cartilage (13,16). However, none of these techniques were applied on the abdomen, an area that is strongly affected by motion. In this paper, after demonstrating that, even at high concentration of USPIO, no distortion or severe blurring artifact affected the in vitro images. The interest of combining UTE, USPIO injection, and spiral projected imaging was demonstrated for 3D respiratory self-gated liver angiography. As shown in Figure 6, blood vessels were visualized with a positive contrast without flow artifact. All of these results showed an interest in using this method for abdominal imaging, which is a major challenge in small animals. Potential applications on lung and osteo-articular imaging should also be considered.

Coupling SPI protocol with the golden-angle approach also allowed the use of both prospective and retrospective undersampling. Indeed, this encoding strategy allowed undersampling in both radial (by removing spiral interleaves in a given disk) and azimuthal (by recording less disks) directions. The robustness for undersampling was first demonstrated in vitro. Even with an undersampling factor of 10 (meaning that 90% of raw data were removed for image reconstruction), the sharpness only decreased by a factor of three. This result was validated in vivo with a self-gated reconstruction of a 3D mouse liver angiography, which was performed using a random undersampling (in both radial and azimuthal direction). This intrinsic robustness to undersampling made it possible to consider dynamic applications such as first-pass perfusion imaging as well as motion correction for abdominal investigations. Further experiments are currently in progress to investigate the ability of combining sliding window reconstruction with the SPI method developed in this study. Moreover, several techniques were recently proposed in the literature for combining twisted projection (32) and spiral (33) with both parallel imaging and a compressed sensing algorithm. Coupling SPI to powerful reconstruction procedures should allow very fast data collection and image reconstruction. Several technical issues should be taken into account for combining CS with the imaging protocol proposed in this paper. Indeed, as mentioned by Tolouee et al (34) and Feng et al (35), the spatio-temporal sparsity of the acquired data is of great importance for CS reconstruction using spiral and radial samplings. Although the use of golden angle between each disk allowed us to pseudo-randomly fill the ball-shaped k-space, the use of a second golden angle between each spiral interleave should be considered and the effect on the CS

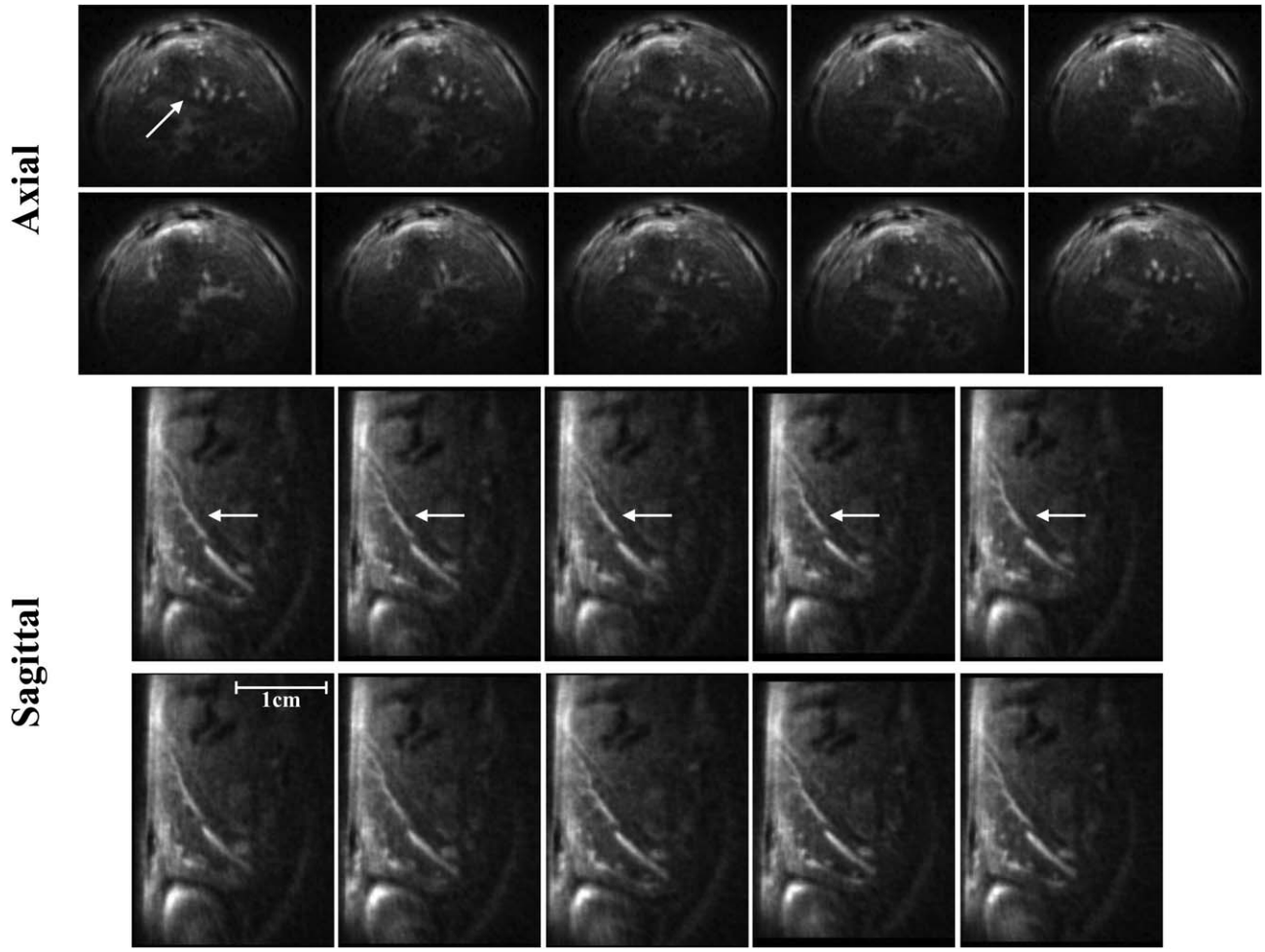

FIG. 6. Self-gated 3D liver angiography (axial and sagittal views). Each extracted image represents a cine frame synchronized with breathing. The white arrows point at regions of interest that move during the breathing cycle (inspiration and expiration). The corresponding films were added in the Supporting Information. Scale bar represents 1 cm.

reconstruction be evaluated. Moreover, the sampling strategy used for dynamic applications such as the free-breathing liver angiography presented here will also have to be modified to optimize the data sparsity through time, as proposed by Tolouee et al (34). Although the combination of this imaging protocol with CS should enable a more aggressive undersampling regime, this will require further investigations to take full advantage of this new flexible acquisition strategy.

Although this method showed promising results in vitro and in vivo, several issues still remain. First, the longer readout time generated by spiral acquisition is double-edged, especially at high magnetic field when compared with conventional fast Cartesian methods, radial sampling and echo-planar imaging. In truth, it allows fast data collection, but the resulting images may suffer from severe blurring artifact. In this paper, a combination of high bandwidth (300 kHz) and an interleaved approach limited this artifact. Furthermore, the longer T_2^* observed at lower magnetic field (1.5 T) may lead to faster signal acquisition by significantly reducing the number of interleaves per disk. The second limitation related to the use of spiral readout was the sensitivity to off-resonance and chemical shift artifacts, which should be taken care of in further investigations in the abdomen. Several methods have already been developed to suppress fat signal contribution on both clinical (36) and preclinical scanners (37) and may be easily combined with the sampling strategy as proposed in this project. The third drawback of the SPI method was related to the trajectories themselves. Indeed, to obtain a ball-like k-space, the gradients were activated in the three directions (x, y, and z), which may lead to trajectory errors caused by eddy currents and gradient delay approximations. To correct such errors, trajectories were measured before the signal acquisition and used during the regridding procedure. This measurement protocol presents two main drawbacks. The first is the lack of signal that may disturb the trajectory measurement. To overcome this drawback, the measurement of the first spiral interleaves was made on phantom with four averages. The second limitation is caused by the spiral design itself. Each time the number of points per spiral, spirals per disk, or readout bandwidth changed, a new trajectory measurement was necessary. This procedure may be time-consuming. However, because all measurements were made on phantom, this was not a limiting factor for in vivo experiments. Finally, even though isotropic FOV required for

signal acquisition may be an advantage for whole body applications, it can be a limiting factor for imaging restricted body areas. However, a previously developed method could then be applied on this sampling strategy to acquire anisotropic FOV (38).

The acquisition protocol established in this work displayed interesting features especially in terms of acquisition time, robustness for undersampling, and flexibility caused by spiral gradients. Spiral readout can be either in or out, allowing variations of the echo-time values leading to potential applications for fMRI studies. Recent works demonstrated interest in using fast spiral acquisitions for such applications (39,40). But, as far as we know, no spiral projected imaging for fMRI has yet been reported in the literature. Moreover, the ability to switch from very short to very long echo times would represent a great advantage for measuring in vivo temperature using phase image differences. The use of 2D spiral acquisition for this kind of application has already been discussed by Stafford et al (41). However, it should be very interesting to monitor temperature variations in 3D, and we believe that the proposed method provides sufficient flexibility and robustness to properly retrieve this information. Finally, the fast 3D k-space sampling enabled by this acquisition strategy may have implications in 3D real-time imaging. The usefulness of spiral trajectories has already been demonstrated for 2D imaging in applications such as real-time bSSFP heart imaging (42) and for distortion correction (43). However, no method allowing 3D real-time imaging has been proposed in the literature yet. This could have major implications, especially on applications such as catheter tracking (44).

CONCLUSIONS

In this study, an innovative method based on spiral projection imaging coupled with a golden-angle approach and ultrashort echo time has been proposed. The robustness for undersampling and the sensitivity to short T_2^* were evaluated in both in vitro and in vivo experiments. This protocol was validated for 3D angiography on both mouse brain and liver. The ultrashort echo time combined with the high robustness for undersampling would be a major asset to this sequence in a wide range of applications in which flexibility and short acquisition time are needed.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a public grant, Translational Research and Advanced Imaging Laboratory, which is part of the French National Research Agency's Investments for the Future Program ("NewFISP"; ANR-10-LABX-57).

REFERENCES

1. Ahn CB, Kim JH, Cho ZH. High-speed spiral-scan echo planar NMR imaging-I. IEEE Trans Med Imaging 1986;5:2–7.
2. Meyer CH, Hu BS, Nishimura DG, Macovski A. Fast spiral coronary artery imaging. Magn Reson Med 1992;28:202–213.
3. Glover GH. Spiral imaging in fMRI. NeuroImage 2012;62:706–712.
4. Yang PC, Meyer CH, Terashima M, Kaji S, McConnell MV, Macovski A, Pauly JM, Nishimura DG, Hu BS. Spiral magnetic resonance coronary angiography with rapid real-time localization. J Am Coll Cardiol 2003;41:1134–1141.
5. Castets CR, Ribot EJ, Lefrançois W, Trotier AJ, Thiaudière E, Franconi JM, Miraux S. Fast and robust 3D T1 mapping using spiral encoding and steady RF excitation at 7 T: application to cardiac manganese enhanced MRI (MEMRI) in mice. NMR Biomed 2015;28:881–889.
6. Shin, Taehoon, Michael Lustig, Dwight G. Nishimura, Bob S. Hu. Rapid single-breath-hold 3D late gadolinium enhancement cardiac MRI using a stack-of-spirals acquisition. J Magn Reson Imaging 2014; 40:1496–1502.
7. Pierce, Iain T., Jennifer Keegan, Peter Drivas, Peter D. Gatehouse, David N. Firmin. Free-breathing 3D late gadolinium enhancement imaging of the left ventricle using a stack of spirals at 3T. J Magn Reson Imaging 2015;41:1030–1037.
8. Yongxian Q, Zhao T, Zheng H, Weimer J, Boada FE. High-resolution sodium imaging of human brain at 7 T. Magn Reson Med 2012;68: 227–233.
9. Boada FE, Shen GX, Chang SY, Thulborn KR. Spectrally weighted twisted projection imaging: reducing T_2 signal attenuation effects in fast three-dimensional sodium imaging. Magn Reson Med 1997;38: 1022–1028.
10. Thulborn KR, Davis D, Adams H, Gindin T, Zhou J. Quantitative tissue sodium concentration mapping of the growth of focal cerebral tumors with sodium magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 1999;41:351–359.
11. Borthakur A, Hancu I, Boada FE, Shen GX, Shapiro EM, Reddy R. In vivo triple quantum filtered twisted projection sodium MRI of human articular cartilage. J Magn Reson 1999;141:286–290.
12. Boada F, Gillen J, Shen G, Chang S, Thulborn K. Fast three dimensional sodium imaging. Magn Reson Med 1997;37:706–715.
13. Staroswiecki E, Bangerter NK, Gurney PT, Grafendorfer T, Gold GE, Hargreaves BA. In vivo sodium imaging of human patellar cartilage with a 3D cones sequence at 3 T and 7 T. J Magn Reson Imaging 2010; 32:446–451.
14. Wu HH, Gurney PT, Hu BS, Nishimura DG, McConnell MV. Free-breathing multiphase whole-heart coronary MR angiography using image-based navigators and three-dimensional cones imaging. Magn Reson Med 2013;69:1083–1093.
15. Yongxian Q, Boada FE. Acquisition-weighted stack of spirals for fast high-resolution three-dimensional ultra-short echo time MR imaging. Magn Reson Med 2008;60:135–145.
16. Riemer F, Solanky BS, Stehning C, Clemence M, Wheeler-Kingshott CAM, Golay X. Sodium (23Na) ultra-short echo time imaging in the human brain using a 3D-cones trajectory. MAGMA 2014;27:35–46.
17. Konstavsndin S, Krämer P, Günther M, Schad LR. Sodium magnetic resonance imaging using ultra-short echo time sequences with anisotropic resolution and uniform k-space sampling. Magn Reson Imaging 2015;33:319–327.
18. Winkelmann S, Schaeffter T, Koehler T, Eggers H, Doessel O. An optimal radial profile order based on the golden ratio for time-resolved MRI. IEEE Trans Med Imaging 2007;26:68–76.
19. Wundrak S, Paul J, Ulrici J, Hell E, Rasche V. A small surrogate for the golden angle in time-resolved radial MRI based on generalized Fibonacci sequences. IEEE Trans Med Imaging 2015;34:1262–1269.
20. Turley DC, Pipe JG. Distributed spirals: a new class of three-dimensional k-space trajectories. Magn Reson Med 2013;70:413–419.
21. Irarrazabal P, Nishimura DG. Fast three dimensional magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 1995;33:656–662.
22. Pipe JG, Koladia KV. Spiral projection imaging: a new fast 3D trajectory. In: Proceedings of the 13th International Society of Magnetic Resonance in Medicine Meeting, Miami Beach, FL, 2005; Abstract 2402.
23. Cline HE, Zong X, Gai N. Design of a logarithmic k-space spiral trajectory. Magn Reson Med 2001;46:1130–1135.
24. Beatty PJ, Nishimura DG, Pauly JM. Rapid gridding reconstruction with a minimal oversampling ratio. IEEE Trans Med Imaging 2005;24: 799–808.
25. Beaumont M, Lamalle L, Segebarth C, Barbier EL. Improved k-space trajectory measurement with signal shifting. Magn Reson Med 2007; 58:200–205.
26. Shea SM, Kroeker RM, Deshpande V, Laub G, Zheng J, Finn JP, Li D. Coronary artery imaging: 3D segmented k-space data acquisition with multiple breath-holds and real-time slab following. J Magn Reson Imaging 2001;13:301–307.

27. Larson AC, Kellman P, Arai A, Hirsch GA, McVeigh E, Li D, Simonetti OP. Preliminary investigation of respiratory self-gating for free-breathing segmented cine MRI. Magn Reson Med 2005;53:159–168.
28. Ribot EJ, Duriez TJ, Trotier AJ, Thiaudiere E, Franconi JM, Miraux S. Self-gated bSSFP sequences to detect iron-labeled cancer cells and/or metastases in vivo in mouse liver at 7 Tesla. J Magn Reson Imaging 2015;41:1413–1421.
29. Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. Handbook of MRI pulse sequences. Burlington, MA, Elsevier Academic Press, 2004.
30. Trotier AJ, Lefrançois W, Ribot EJ, Thiaudiere E, Franconi JM, Miraux S. Time-resolved TOF MR angiography in mice using a prospective 3D radial double golden angle approach. Magn Reson Med 2015;73:984–994.
31. Hoerr V, Nagelmann N, Nauerth A, Kuhlmann MT, Stypmann J, Faber C. Cardiac-respiratory self-gated cine ultra-short echo time (UTE) cardiovascular magnetic resonance for assessment of functional cardiac parameters at high magnetic fields. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15:59.
32. Addy NO, Ingle RR, Wu HH, Hu BS, Nishimura DG. High-resolution variable-density 3D cones coronary MRA. Magn Reson Med 2015;74: 614–621.
33. Dyvorne H, Knight-Greenfield A, Jajamovich G, Besa C, Cui Y, Stalder A, Markl M, Taouli B. Abdominal 4D flow MR imaging in a breath hold: combination of spiral sampling and dynamic compressed sensing for highly accelerated acquisition. Radiology 2015; 275:245–254.
34. Tolouee A, Alirezaie J, Babyn P. Compressed sensing reconstruction of cardiac cine MRI using golden angle spiral trajectories. J Magn Reson 2015;260:10–19.
35. Feng L, Grimm R, Block KT, Chandarana H, Kim S, Xu J, Axel L, Sodickson DK, Otazo R. Golden-angle radial sparse parallel MRI: combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. Magn Reson Med 2014;72:707–717.
36. Börnert P, Koken P, Eggers H. Spiral water-fat imaging with integrated off-resonance correction on a clinical scanner. J Magn Reson Imaging 2010;32:1262–1267.
37. Ragan DK, Bankson JA. Two-point Dixon technique provides robust fat suppression for multi-mouse imaging. J Magn Reson Imaging 2010;31:510–514.
38. Larson PZ, Gurney PT, Nishimura DG. Anisotropic field-of-views in radial imaging. IEEE Trans Med Imaging 2008;27:47–57.
39. Glover GH. Spiral imaging in fMRI. NeuroImage 2012;62:706–712.
40. Jung Y, Samsonov AA, Liu TT, Buracas GT. High efficiency multishot interleaved spiral-in/out: acquisition for high-resolution BOLD fMRI. Magn Reson Med 2013;70:420–428.
41. Stafford RJ, Hazle JD, Glover GH. Monitoring of high-intensity focused ultrasound-induced temperature changes in vitro using an interleaved spiral acquisition. Magn Reson Med 2000;43:909–912.
42. Feng X, Salerno M, Kramer CM, Meyer CH. Non-Cartesian balanced steady-state free precession pulse sequences for real-time cardiac MRI. Magn Reson Med 2015;75:1546–1555.
43. Campbell-Washburn AE, Xue H, Lederman RJ, Faranesh AZ, Hansen MS. Real-time distortion correction of spiral and echo planar images using the gradient system impulse response function. Magn Reson Med 2015. doi: 10.1002/mrm.25788.
44. Whiting N, Hu J, Shah JV, Cassidy MC, Cressman E, Zacharias MN, Menter DG, Marcus CM, Bhattacharya PK. Real-time MRI-guided catheter tracking using hyperpolarized silicon particles. Sci Rep 2015;5:12842.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article

Supporting Figure S1. (a) Homemade resolution phantom composed of a 10-mL syringe with two plastic pieces. Magnified in (b), the resolution phantom is composed of a resolution comb (black arrow) and a Lego wheel (white arrow).
Supporting Video S1. Movie presenting an axial view of the liver of a breathing mouse without respiratory gating.
Supporting Video S2. Movie presenting a sagittal view of the liver of a breathing mouse without respiratory gating.

Conclusion générale & perspectives

6

6.1 Conclusion générale

Le développement de méthodes rapides et quantitatives était l'un des objectifs majeurs de ce travail de thèse. En effet, le temps d'examen et la difficulté à obtenir une méthode de quantification restent aujourd'hui les deux limitations majeures de l'IRM. Tous les développements méthodologiques proposés dans cette thèse ont été réalisés chez le petit animal à 7 Teslas ce qui a par ailleurs engendré un certain nombre de difficultés supplémentaires. Ces obstacles résident dans les hétérogénéités du champ magnétique, les erreurs de trajectoire dans l'espace de Fourier mais aussi les vitesses des mouvements physiologiques. L'imagerie chez le modèle murin présente cependant un grand intérêt puisqu'elle permet d'étudier de façon totalement non invasive un grand nombre de pathologies au niveau cérébral, cardiaque et abdominal et qu'elle permet de suivre ou de guider de nouvelles méthodes thérapeutiques. Dans ce manuscrit, trois développements méthodologiques ont été présentés et ont permis d'obtenir une information quantitative ou fonctionnelle dans de faibles temps d'expériences.

Le premier développement de ce projet a consisté à développer une séquence dérivée de la méthode Look-Locker [1] afin de mesurer les temps de relaxation longitudinale en 3D dans des temps d'acquisition compatibles avec l'expérimentation *in vivo*. La précision et la répétabilité de cette méthode ont été validées *in vitro* et i*n vivo*. De plus, la possibilité de mesurer la prise d'un agent de contraste ($MnCl_2$) chez un modèle sain et chez un modèle d'infarctus du myocarde a été démontrée. Cette méthode est le premier protocole permettant de mesurer le T_1 en 3D au niveau cardiaque avec une approche Look-Locker combinée à un encodage non cartésien de l'espace de Fourier. Bien que la technique ait été évaluée dans un premier temps à visée diagnostique et pour la caractérisation tissulaire au niveau cardiaque, il est aisé de comprendre l'intérêt d'appliquer une telle méthode sur d'autres organes et étudier d'autres types de pathologies. En effet, la cartographie T_1 est utilisée dans la littérature pour évaluer un grand nombre de dysfonctionnements physiologiques comme la fibrose rénale [2], la fibrose cardiaque [3] ou encore les gliomes [4]. Jusqu'alors, seule la méthode « Variable Flip Angle » [5] permettait d'obtenir ces informations en 3D et de manière rapide.

Cependant, il est admis que les valeurs de T_1 obtenues avec cette technique sont fortement surestimées [6]. Nous avons donc fait le choix de développer une méthode basée sur l'acquisition Look-Locker afin d'obtenir le meilleur compromis entre vitesse d'examen et précision de la méthode. Il est à noter par ailleurs, qu'il sera nécessaire lors de futurs projets de recherche, d'évaluer l'apport d'une approche tridimensionnelle par rapport aux techniques 2D existantes chez le petit animal. Enfin, le transfert chez l'homme de cette séquence représenterait un atout conséquent pour le monde de la clinique. En effet, ce type d'approche permettrait de diminuer significativement le temps d'examen (et donc d'augmenter le confort du patient) mais aussi d'apporter une information quantitative au clinicien afin d'obtenir un diagnostic plus précoce et/ou plus précis. Pour cela, l'encodage spiralé de l'espace de Fourier doit encore prouver sa robustesse dans un environnement clinique.

Le second projet de recherche a porté sur le développement d'une mesure de T_2 extrêmement rapide par rapport aux techniques existantes dans la littérature. Cette méthode basée sur une acquisition en multi-échos couplée à un encodage en empilement de spirales acquises en « spiral-in » a permis de mesurer des T_2 en 3D sur des cerveaux de souris saines ou métastatiques dans des temps d'acquisition n'excédant pas 20 minutes ce qui n'était jusqu'alors pas possible. Ce projet est, par ailleurs, l'un des premiers à voir apparaître une lecture spiralée de l'espace de Fourier avec une approche en écho de spins. La précision de cette méthode a d'abord été démontrée à la fois *in vitro* et *in vivo*. Ensuite, son application *in vivo* a été validée sur un modèle sain et sur un modèle de souris métastatiques. Cette approche a permis de visualiser la dissémination métastatique dans un cerveau entier acquis en 3D avec une résolution spatiale très importante (156 x 156 x 300 μm^3). Ce projet tend à démontrer que l'émergence de nouvelles méthodes utilisant l'encodage spiralé vont permettre d'obtenir une réelle approche quantitative en T_2. En effet, la très grande majorité des protocoles cliniques utilisent une pondération T_2 plutôt qu'une mesure du T_2. Ce choix s'explique essentiellement par la durée de l'acquisition plutôt prohibitive d'une carte tridimensionnelle. Le développement de protocole très rapide représente donc un très grand intérêt à la fois pour l'imagerie pré-clinique et clinique. Cette nouvelle approche a pour le moment été validée pour l'imagerie du cerveau. Cependant, un grand nombre de travaux montrent l'intérêt d'utiliser la cartographie T_2 pour diagnostiquer des pathologies au niveau cardiaque [7], abdominal [8] et articulaire [9]. Comme pour la méthode de mesure du T_1, il sera nécessaire de démontrer l'utilité de cette approche tridimensionnelle par rapport aux méthodes classiques de cartographie du T_2. Il sera aussi très intéressant de mesurer et d'évaluer l'efficacité de cette méthode pour la cartographie T_2 lors d'acquisitions chez l'homme dans un contexte clinique.

Enfin, la dernière séquence développée dans ce projet de recherche a eu pour objectif principal d'offrir une méthode bénéficiant à la fois des avantages de l'encodage radial de l'espace de Fourier en terme de flexibilité et des avantages de l'encodage spiralé en terme de rapidité d'acquisition et de faible sensibilité aux mouvements. A ces fins, une méthode hybride spirale/radiale autorisant des temps d'écho très courts et utilisant la technique des l'angle d'or a été développée. Récemment, un grand nombre de méthodes permettant d'obtenir un temps d'écho très courts ont été développées. L'application majoritaire est l'imagerie et la quantification de noyaux à très faible T_2* comme le sodium [10]. D'autres applications ont montré l'utilité des temps d'échos très courts pour l'imagerie du parenchyme pulmonaire [11] mais aussi pour des applications ostéo-articulaires [12]. Cependant, aucune de ces méthodes n'avait jusqu'alors démontré clairement sa flexibilité et sa capacité à fournir des images de bonne qualité notamment lors d'un sous-échantillonnage important de l'espace de Fourier. De plus, ces approches nécessitent généralement un temps d'acquisition important ce qui limite grandement leurs applications dans le domaine clinique. L'approche développée dans ce projet est la première présentée dans la littérature permettant à la fois d'obtenir une bonne qualité d'image même en cas de sous-échantillonnage important et autorisant des temps d'écho très courts. La flexibilité de ce protocole a été démontrée pour l'angiographie 3D auto-synchronisée sur un foie de souris en couplant l'acquisition à une injection d'agent de contraste à base de nanoparticules de fer qui permet d'obtenir un contraste positif au niveau des vaisseaux [13]. La robustesse et la flexibilité de ce protocole pourraient permettre d'envisager un grand nombre d'applications à la fois pour l'imagerie pré-clinique mais aussi pour la clinique qui seront étudiées dans de futurs projets.

En conclusion de ces différents projets de recherches, nous pouvons constater que l'échantillonnage spiral de l'espace de Fourier est une des méthodes les plus rapides pour l'obtention d'une image volumique. Lorsqu'il est couplé à des techniques de quantification (T_1 et T_2), son utilisation offre une réelle plus-value pour l'évaluation d'un grand nombre de pathologies. Cependant, cette approche présente encore un certain nombre de limitations qui devront être dépassées afin d'envisager une utilisation clinique en routine.

6.2 Perspectives

Au cours de ce travail de thèse, nous avons souhaité travailler sur les deux limitations majeures de l'IRM que sont le temps d'acquisition et la quantification. Des méthodes à la fois rapides et quantitatives ont été proposées et validées dans un contexte pré-clinique. Plusieurs perspectives sont envisagées pour la suite de ces travaux.

Dans un premier temps, la validation de ces techniques dans un domaine pré-clinique sur plusieurs types de pathologies et sur différents organes devrait être effectuée. Notamment, des suivis longitudinaux vont pouvoir être effectués en 3D ce qui représente un nouveau champ de recherche. Ces expériences nécessiteront certainement des développements supplémentaires afin de rendre ces méthodes moins sensibles aux différents mouvements notamment respiratoires pour des acquisitions réalisées au niveau abdominal. De plus, l'apport de la quantification 3D devra être clairement démontré par rapport aux méthodes de références majoritairement 2D.

Ensuite, un transfert de ces méthodes vers un environnement clinique paraît très intéressant. En effet, il n'existe que très peu de protocoles dans la littérature qui peuvent fournir des informations quantitatives dans des temps relativement courts. L'utilisation de l'imagerie spirale pourrait donc permettre d'obtenir ces informations beaucoup plus rapidement que les approches conventionnelles et donc d'envisager une acquisition tridimensionnelle.

Enfin, l'application de ces méthodes chez l'homme pourrait fournir des images au rapport signal-sur-bruit suffisant (qui est clairement un facteur limitant pour l'imagerie pré-clinique) pour envisager une combinaison entre acquisition spirale et des techniques de reconstruction avancées comme l'imagerie parallèle ou le « compressed-sensing », l'objectif final étant de réduire la durée d'examen au maximum tout en apportant une information quantitative.

Références

[1] D.C. Look, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPRrelaxation times. Rev Sci Instrum 1970;41:250–251.

[2] Friedli I, Crowe LA, Berchtold L, Moll S, Hadaya K, de Perrot T, Vesin C, Martin PY, de Seigneux S, Vallée JP. New Magnetic Resonance Imaging Index for Renal Fibrosis Assessment: A Comparison between Diffusion-Weighted Imaging and T1 Mapping with Histological Validation. Sci Rep. 2016;6:30088.

[3] Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. Circ Res. 2016;119:277-299.

[4] Larsson C, Kleppestø M, Grothe I, Vardal J, Bjørnerud A. T1 in high-grade glioma and the influence of different measurement strategies on parameter estimations in DCE-MRI. J Magn Reson Imaging. 2015 Jul;42(1):97-104.

[5] Coolen BF, Geelen T, Paulis LE, Nauerth A, Nicolay K, Strijkers GJ. Three-dimensional T1 mapping of the mouse heart using variable flip angle steady-state MR imaging. NMR Biomed. 2011:154-62.

[6] Stikov N, Boudreau M, Levesque IR, Tardif CL, Barral JK, Pike GB. On the accuracy of T1 mapping: searching for common ground. Magn Reson Med. 2015;73:514-522

[7] Bun SS, Kober F, Jacquier A, Espinosa L, Kalifa J, Bonzi MF, Kopp F, Lalevee N, Zaffran S, Deharo JC, Cozzone PJ, Bernard M. Value of in vivo T2 measurement for myocardial fibrosis assessment in diabetic mice at 11.75 T. Invest Radiol. 2012;47:319-323.

[8] Hueper K, Rong S, Gutberlet M, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. Invest Radiol. 2013;48:834-842.

[9] Le J, Peng Q, Sperling K. Biochemical magnetic resonance imaging of knee articular cartilage: T1rho and T2 mapping as cartilage degeneration biomarkers. Ann N Y Acad Sci. 2016

[10] Boada F, Gillen J, Shen G, Chang S, Thulborn K. Fast three dimensional sodium imaging. Magn Reson Med 1997;37:706–715.

[11] Gai ND, Malayeri A, Agarwal H, Evers R, Bluemke D. Evaluation of optimized breath-hold and free-breathing 3D ultrashort echo time contrast agent-free MRI of the human lung. J Magn Reson Imaging. 2016;43:1230-1238.

[12] Mackay JW, Low SB, Houston GC, Toms AP. Ultrashort TE evaluation of the osteochondral junction in vivo: a feasibility study. Br J Radiol. 2016.

[13] Trotier AJ, Lefrançois W, Van Renterghem K, Franconi JM, Thiaudière E, Miraux S. Positive contrast high-resolution 3D-cine imaging of the cardiovascular system in small animals using a UTE sequence and iron nanoparticles at 4.7, 7 and 9.4 T. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;17:53.

Développements méthodologiques en IRM pré-clinique chez le petit animal : Apports de l'acquisition spirale pour l'imagerie paramétrique et fonctionnelle.

Résumé : L'IRM est de plus en plus utilisée pour diagnostiquer et évaluer un très grand nombre de pathologies. Cette technique présente cependant deux inconvénients majeurs. En effet, les examens restent encore très longs (notamment en imagerie 3D) et la quantification est très difficile par rapport à d'autres modalités comme la tomographie par émission de positons. L'objectif de ce travail de thèse a été de diminuer significativement les temps d'acquisition nécessaires pour l'imagerie volumique et de développer des techniques quantitatives robustes, permettant d'effectuer des suivis longitudinaux. Pour cela, des méthodes innovantes ont été développées à très haut champ magnétique (7T) et validées sur des modèles murins sains et pathologiques. Trois développements majeurs sont ressortis de cette thèse. Tout d'abord, une mesure rapide des temps de relaxation longitudinale (T_1) a été développée. Cette méthode basée sur une approche Look-Locker a été couplée avec un échantillonnage en empilement de spirales et a permis d'obtenir au niveau cardiaque des cartes T_1 en 3D sur des souris saines et des modèles d'infarctus du myocarde en moins de 15 minutes. Ensuite, une approche dite « spiral-in » a été couplée avec une méthode de multi-échos de spin afin d'accélérer la mesure des temps de relaxation transversale (T_2). Cette méthode a permis d'obtenir des cartes T_2 en 3D sur des cerveaux de souris saines et métastatiques en moins de 20 minutes. Enfin, une approche hybride couplant les avantages de l'acquisition spiralée et ceux de l'échantillonnage radial a été développée. Cette méthode a été couplée avec une technique de Golden-Angle pour échantillonner aléatoirement l'espace de Fourier et a permis pour la première fois de visualiser une angiographie 3D d'un foie de souris en respiration libre en moins de 12 minutes. Toutes les méthodes développées dans ce travail ont été validées au niveau de leur robustesse et démontrent que l'IRM peut être une technique à la fois rapide et quantitative. Ces développements pourront être transférés vers la clinique dans de futurs travaux.

Mots clés : IRM pré-clinique , trajectoire spirale, 7T, imagerie paramétrique, cartographie T_1/T_2

Methodological developments in preclinical MRI in small animals: Contributions of the spiral acquisition for parametric and functional imaging.

Abstract : MRI is more and more used to diagnose and assess a wide range of pathologies. However, this technique is still limited by two disadvantages. Indeed, the acquisition times are too long (especially in 3D) and the quantification is still difficult compared to other techniques like positron emission tomography. The aim of this PhD project was to significantly reduce acquisition times required for 3D imaging and to develop robust quantitative techniques allowing longitudinal studies. To these ends, innovative methods have been developed at very high magnetic field (7T) and validated on healthy and diseased mouse models. Three major developments arose from this work. Firstly, a fast measurement of the longitudinal relaxation time (T_1) has been developed. This method based on a Look-Locker approach was coupled with a sampling using stack-of-spirals and allowed to get T_1 maps in 3D in healthy and myocardial infarction models in less than 15 minutes. Then, a "spiral-in" approach was coupled with a multi spin echoes acquisition to accelerate the measurement of the transverse relaxation time (T_2). This method allowed to get T_2 maps in 3D of healthy and metastatic mouse brains in less than 20 minutes. Finally, a hybrid approach combining the advantages of the spiral acquisition with those of the radial sampling has been developed. This method has been coupled with a Golden-Angle technique for randomly sampling the k-space and allowed for the first time to display a 3D angiography of a mouse liver in free breathing in less than 12 minutes. All the protocols developed in this PhD project were validated in terms of robustness and showed that MRI can be a technique both rapid and quantitative. These developments will be transferred to the clinic in future works.

Keywords : Pre-clinical MRI, spiral trajectory, 7T, parametric imaging, T_1/T_2 mapping

---