



# Interface Biologie Physique

Ziad El Bitar

Groupe ImaBio

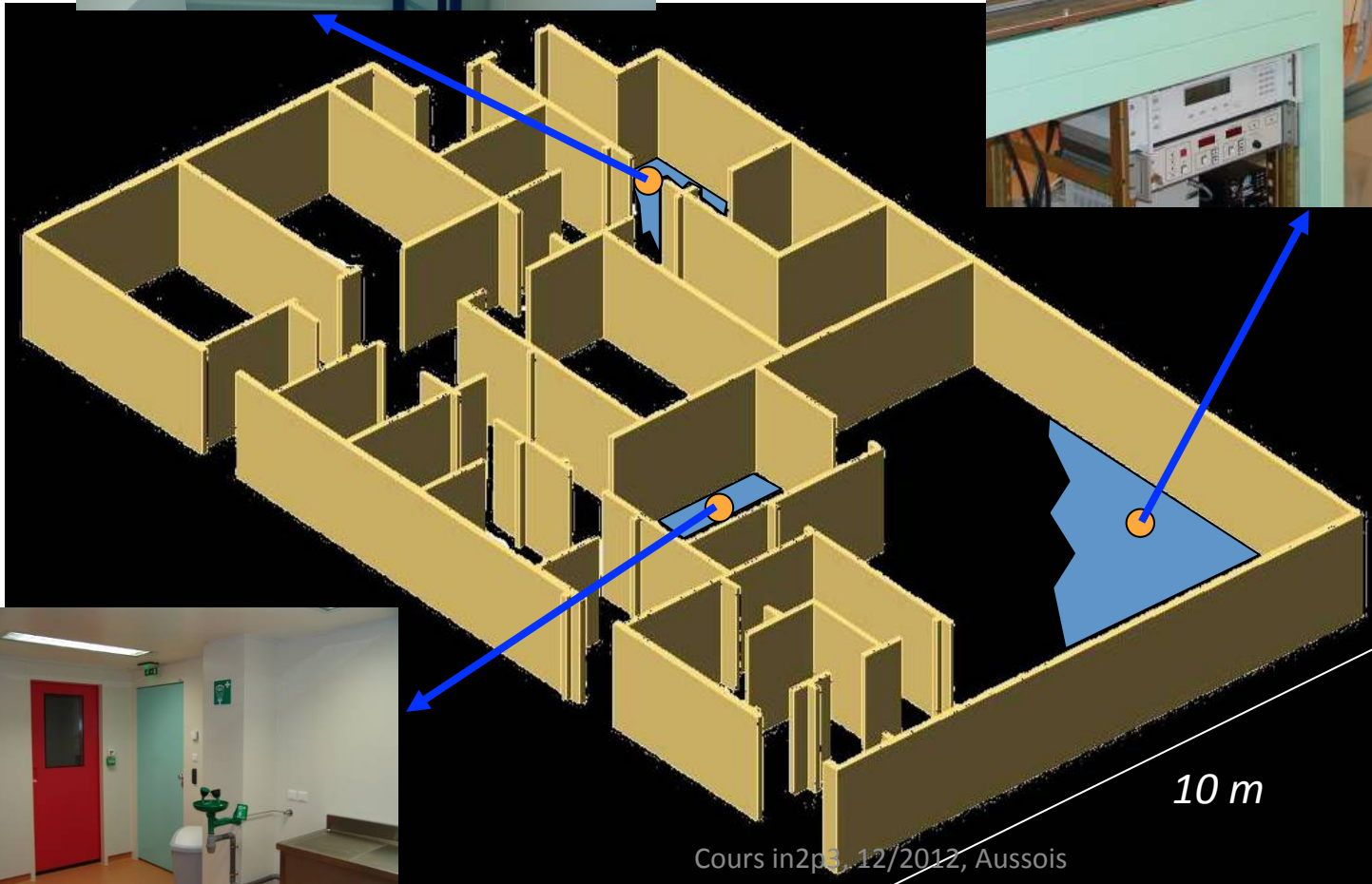
Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien

UMR 7178, UDS, CNRS-IN2P3

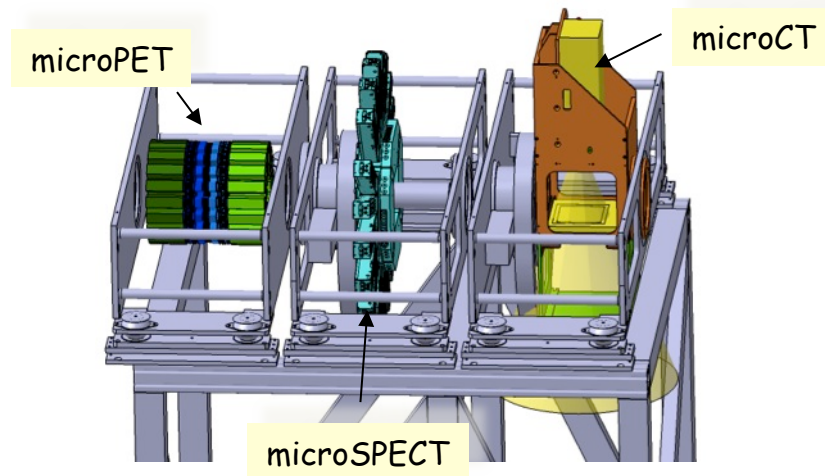
[ziad.elbitar@iphc.cnrs.fr](mailto:ziad.elbitar@iphc.cnrs.fr)

# Partie I:

- Imagerie par transmission:
  - TomoDensitoMétrie (TDM)
- Imagerie par Emission:
  - Tomographie d'Emission MonoPhotonique (TEMP)
- Algorithme de reconstruction d'images
- Outils de calcul :
  - Simulations Monte Carlo
  - Grilles de calcul
- Développements autour du TEMP



# AMISSA: A Multimodality Imaging System for Small Animal

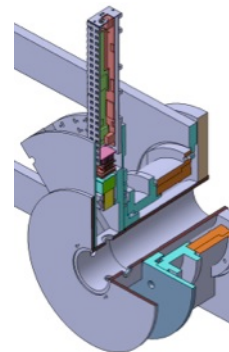


$\mu$ CT



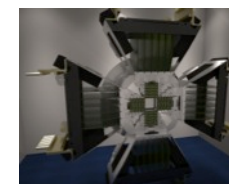
**Anatomical Imaging System**  
Acquisition/reconstruction 20s→6 min  
Spatial Resolution: 150→50  $\mu$ m

$\mu$ SPECT



**Functional Imaging System**  
Spatial Resolution: 1 mm  
Detection Efficiency: 0.014%

$\mu$ PET



**Functional Imaging System**  
Under development  
Spatial Resolution: 1mm  
Detection Efficiency: >15%

# $\mu$ TDM: présentation

---



## Source X (Hamamatsu, L8601-01)

Anode W,  $\mu$ foyer X ( $7\mu\text{m}$ ),

20-90 kV, 0 à 250  $\mu\text{A}$ ,

Ouverture  $39^\circ$ ,

Fonctionne en continu  $\rightarrow$  obturateur mécanique

## Capteur (Hamamatsu, C7942)

$120 \times 120 \text{ mm}^2$ , CsI / photodiode

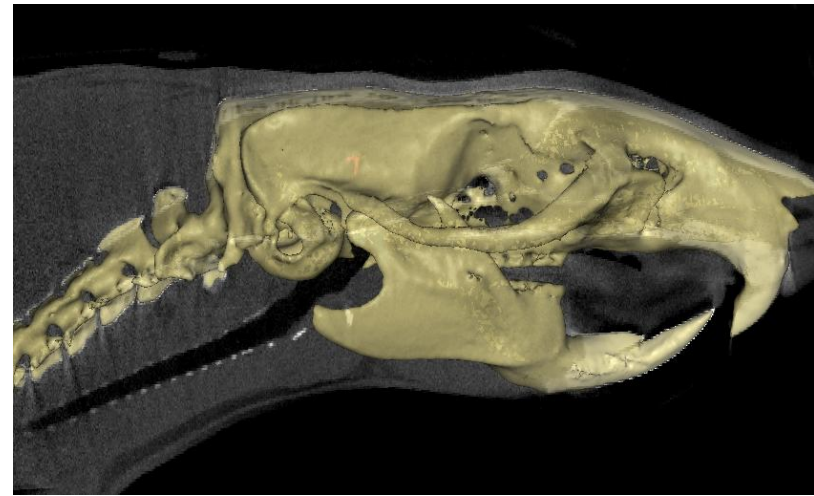
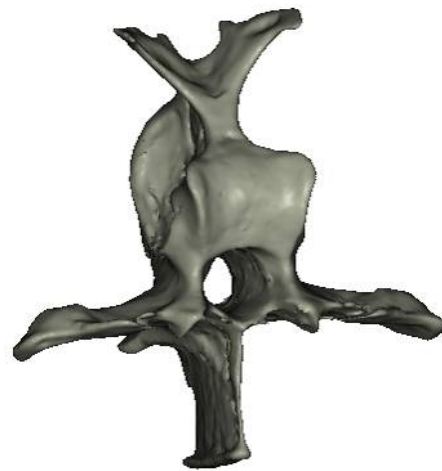
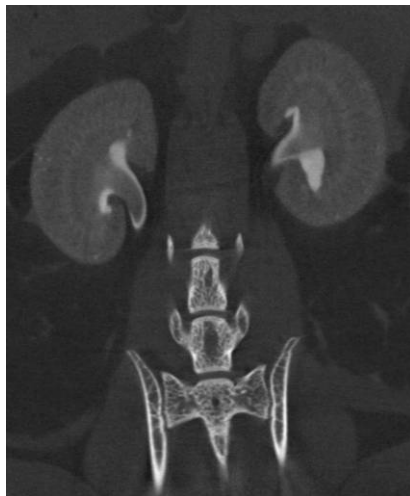
$2400 \times 2400$  pixels, pixel de  $50\mu\text{m}$

470ms/projection (1, 4, 9 images/s)

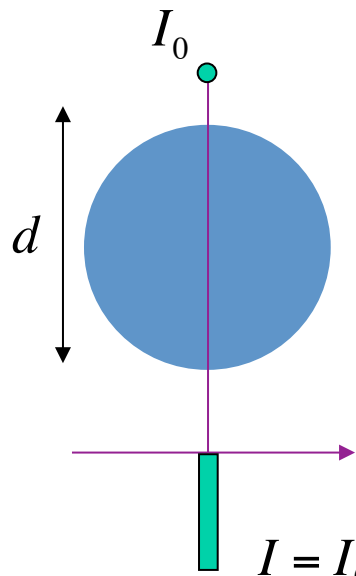
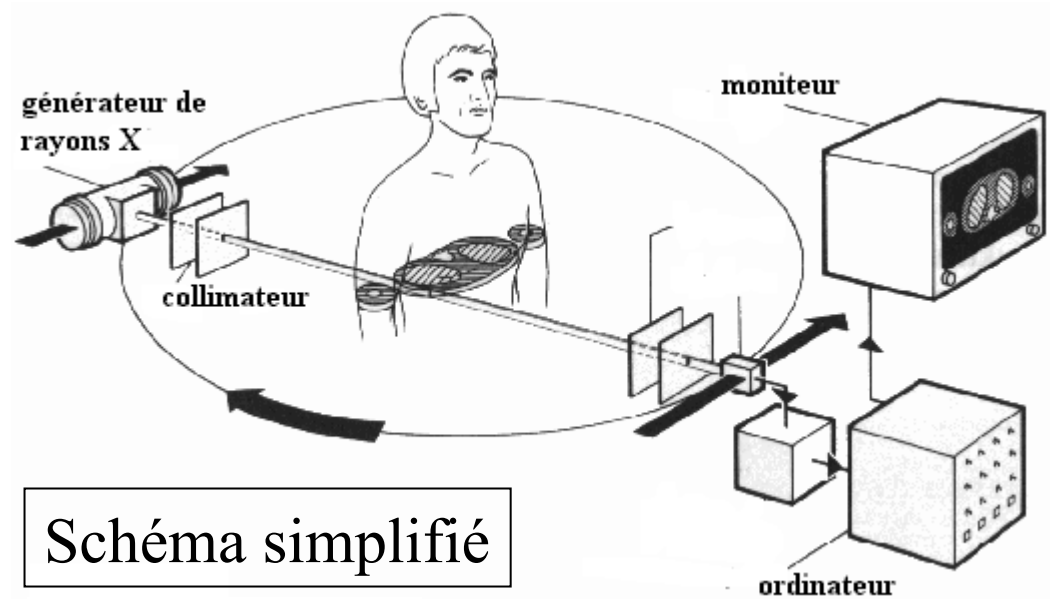
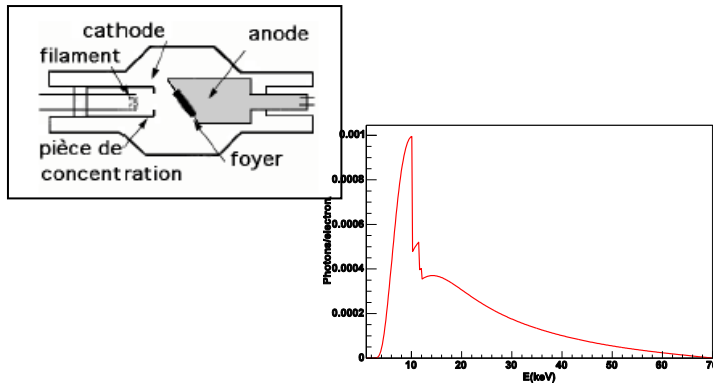
## Reconstruction:

Analytique: cluster de PCs / carte GPU

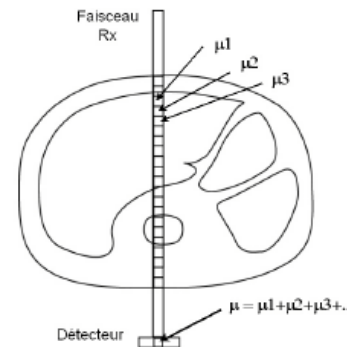
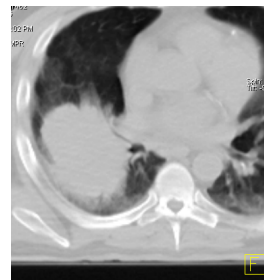
itératif: carte GPU



# Imagerie par transmission: **C**omputed **T**omography 1/3



$$I = I_0 e^{-\mu d}$$



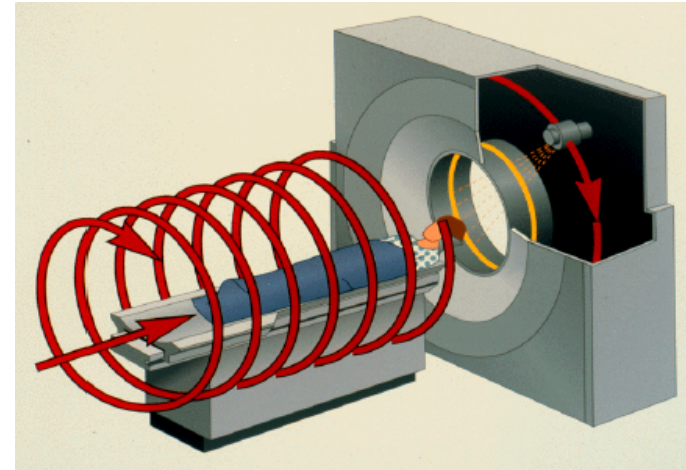
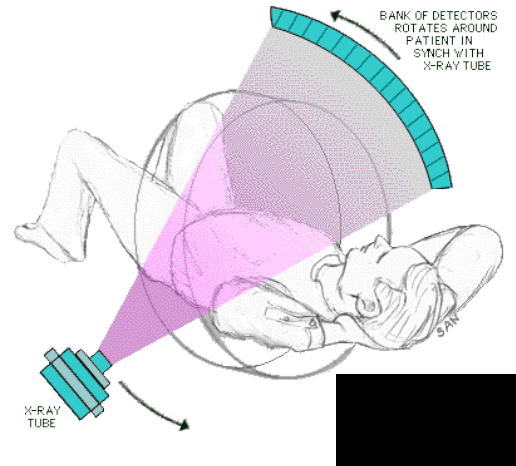
$$I = I_0 e^{-\int_L \mu_E(x,y,z) dL}$$

Hypothèse: E constante

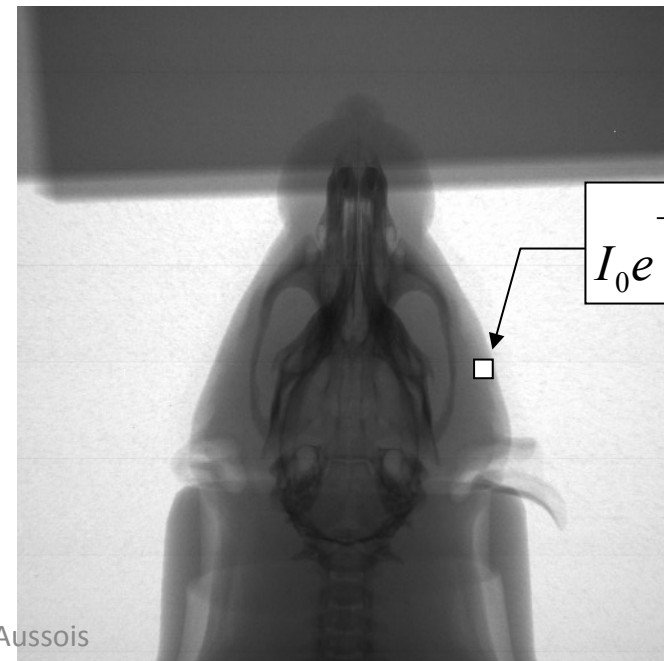
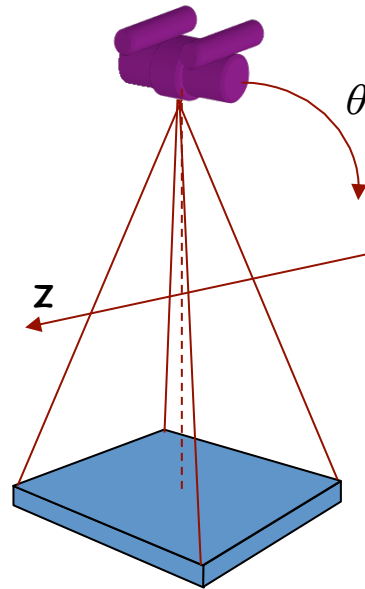
$$\int_L \mu_E(x,y,z) dL = \ln \frac{I_0}{I}$$

# Imagerie par transmission: Computed Tomography 2/3

Système homme



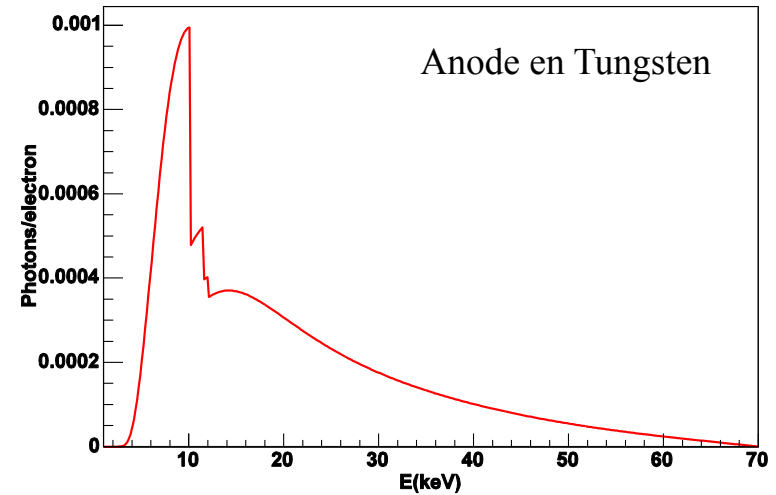
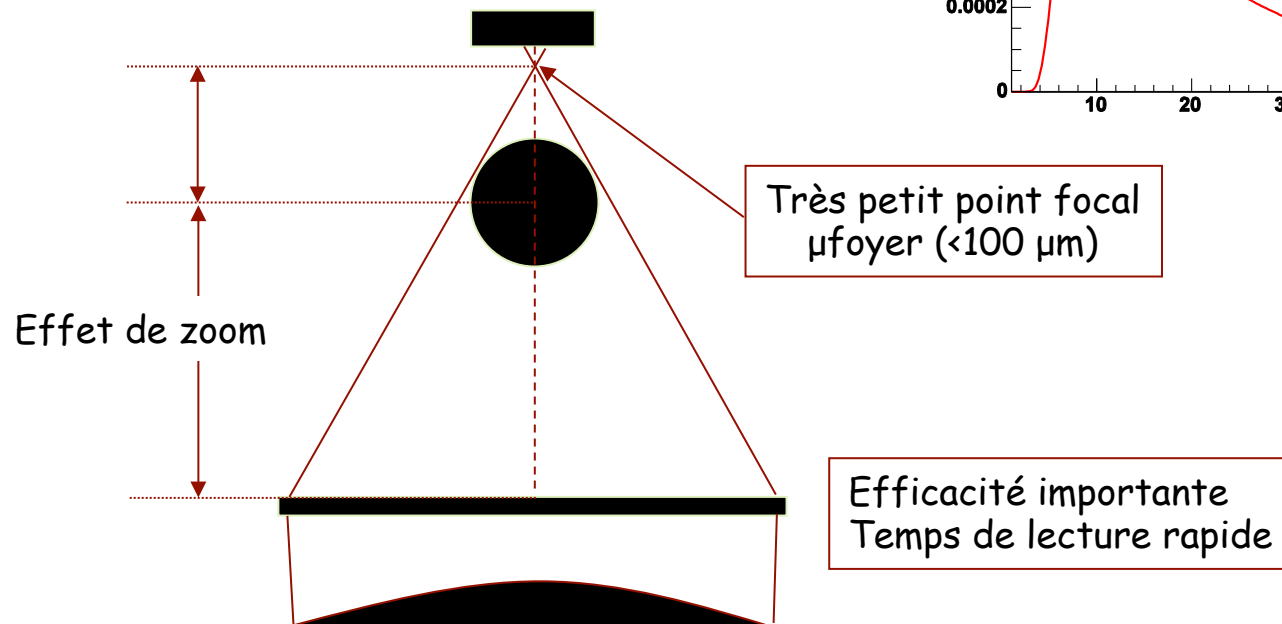
Système animal



$$I_0 e^{-\int_L \mu_E(x,y,z) dL}$$

# Imagerie par transmission: **C**omputed **T**omography 3/3

Source X  
Idéalement monochromatique  
 $I < 2\text{mA}$   
 $T < 100\text{kV}$





# Illustration CT

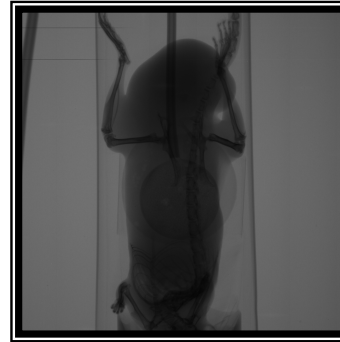
Reconstruire un volume 3D à partir de ses projections



Rotation 0°



Rotation 90°



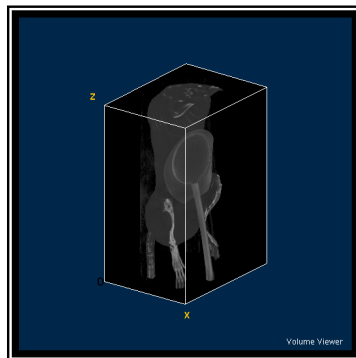
Rotation 180°



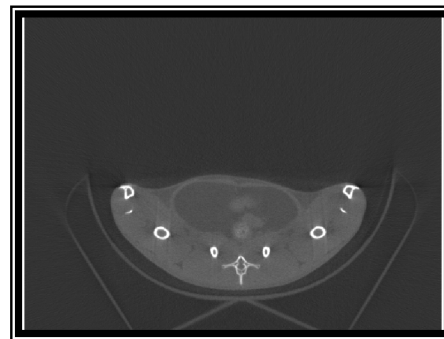
Rotation 270°

768 projections de 2048x2048 pixels (unsigned short int) : 6 Go

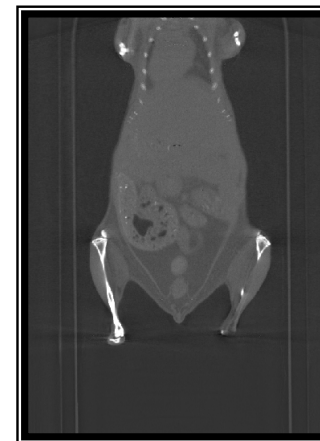
Volume 3D de 384x512x720 voxels (float) : 540 Mo



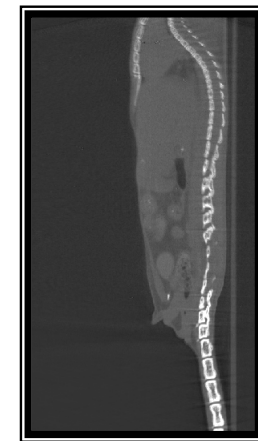
volume reconstruit



coupe axiale z=410



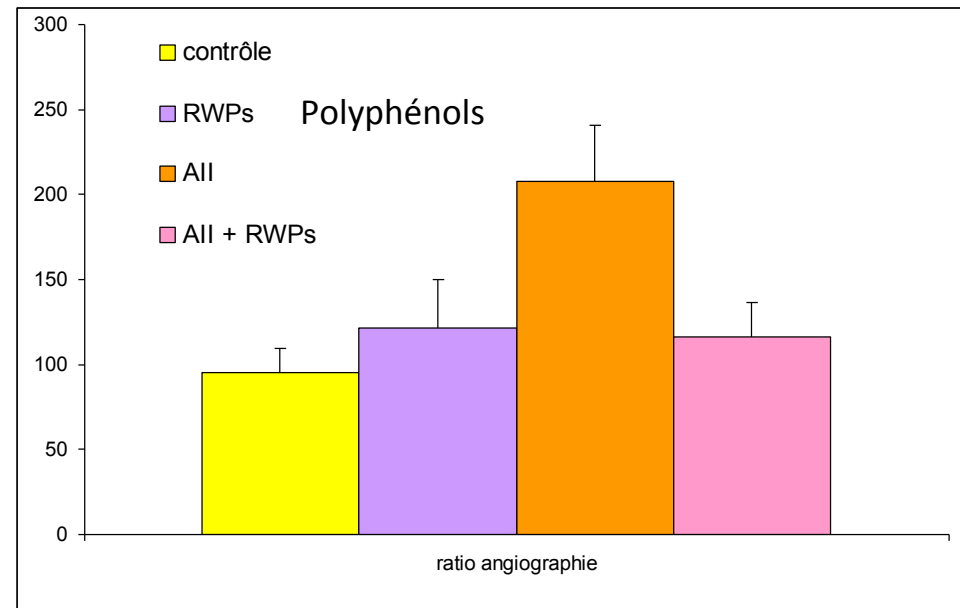
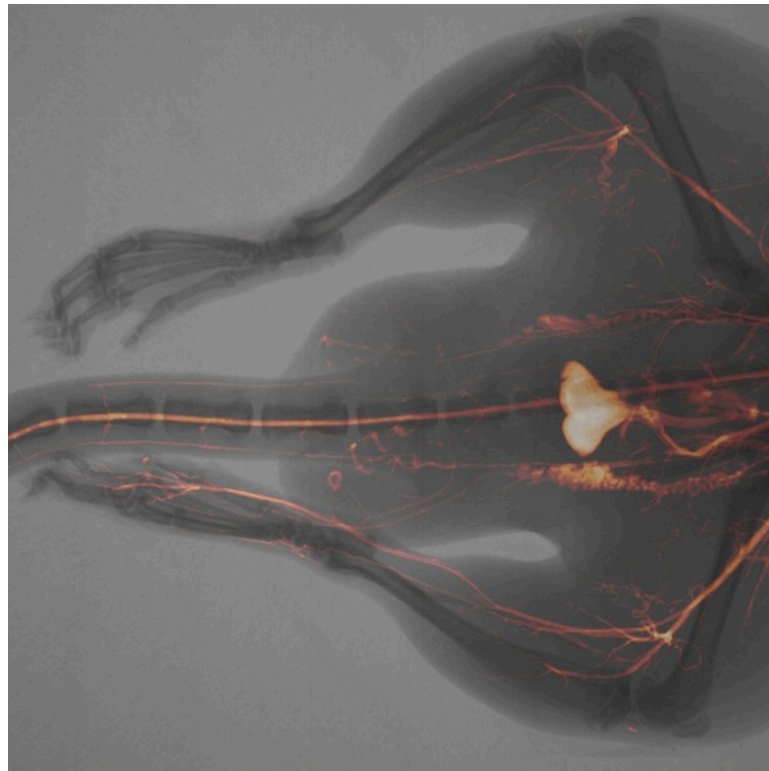
coupe coronale y=219



coupe sagittale x=257

# Etude de l'angiogénèse

Ligature de l'artère fémorale chez le rat  
Injection d'un produit de contraste



Travaux réalisés en collaboration avec la Faculté de Pharmacie de Strasbourg (N Etienne, A Walter)

A Walter et al, J Pharmacol Exp Ther, 2009

# Modèle murin du cancer du sein

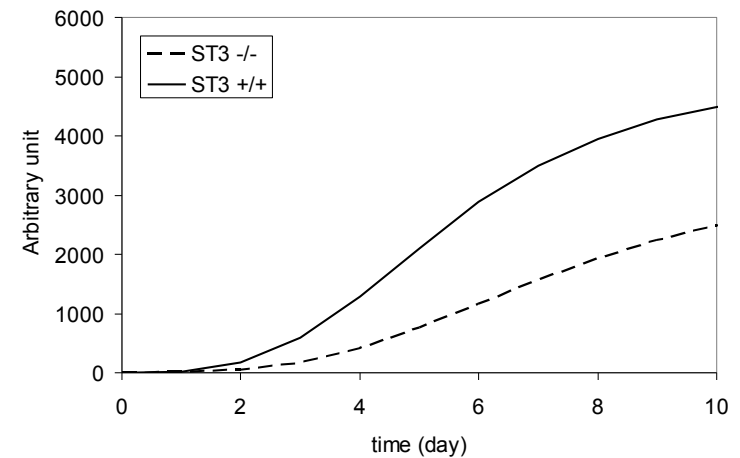
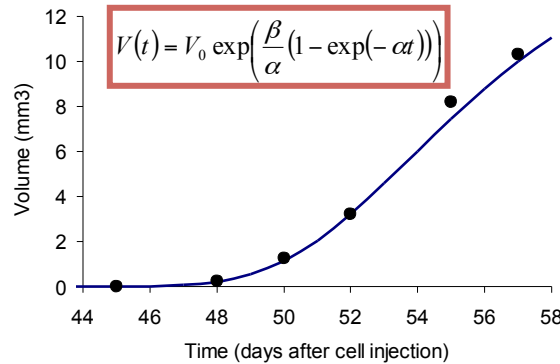
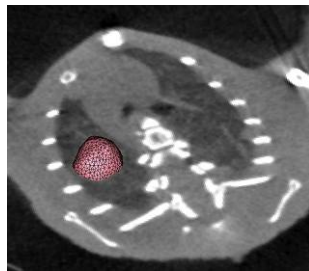
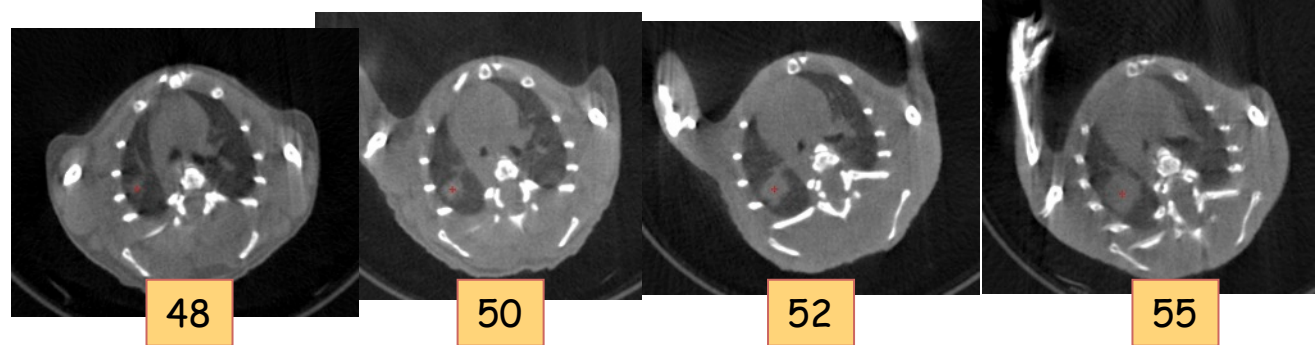
Injection de cellules cancéreuses

WT ST3 +/+

Déficiance en stromélysine-3

Développement de métastases

Influence de la stromélysine-3

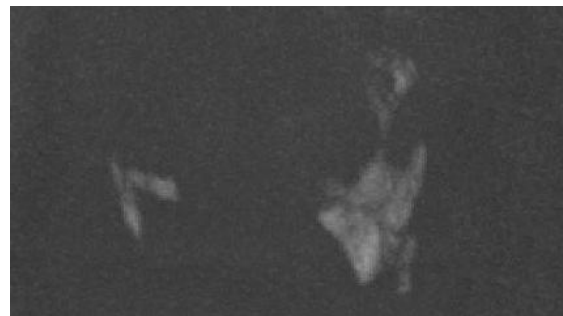
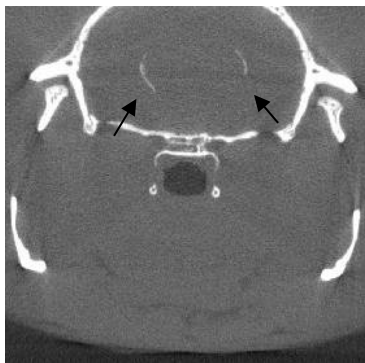
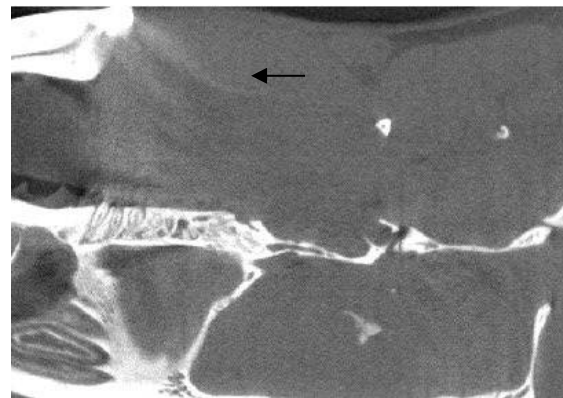
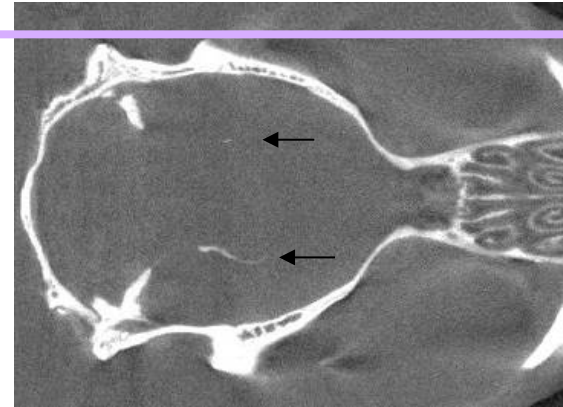
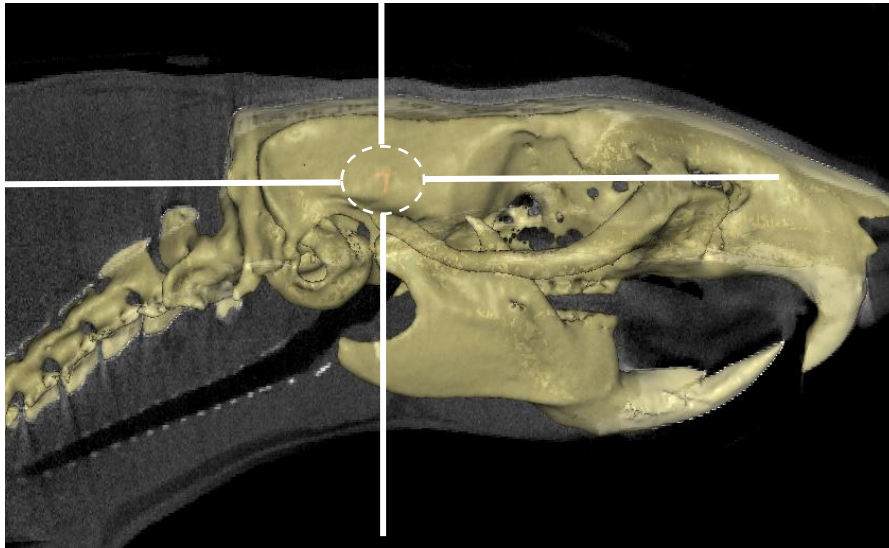


Moins de tumeurs pour les souris ST3 +/+ mais taux de croissance supérieur

La respiration limite la détection dans la région pulmonaire  
 Etude longitudinale: limiter la dose (48 mGy/acquisition)

Travaux réalisés en collaboration avec l'IGBMC (MC Rio, C Mathelin)  
 Cours m2p3, 12/2012, Aussois  
 D Brasse et al, International Journal of Cancer, 2010

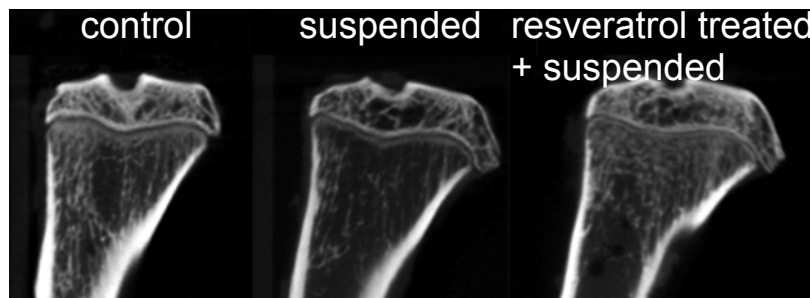
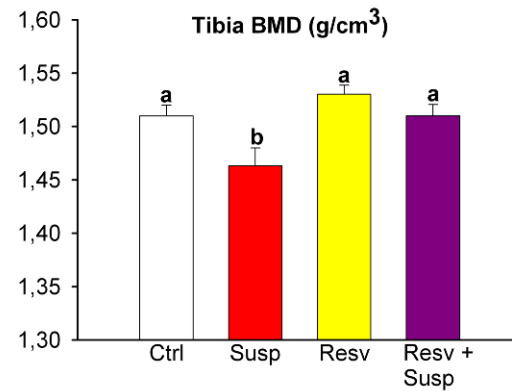
# Imagerie cérébrale : visualisation de calcifications



Travaux réalisés en collaboration avec la Faculté de médecine (G Sandner, M-J Angst)  
C E Macedo et al, Behavioural Brain Research, 2009

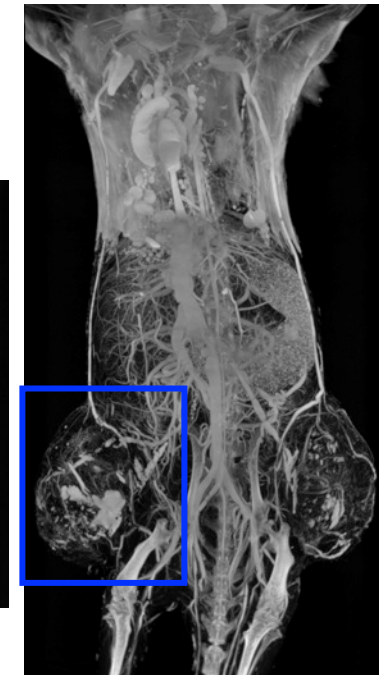
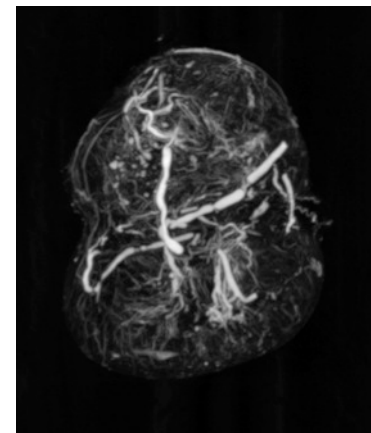
# Imagerie ex-vivo

## Effet du resveratrol sur la densité osseuse



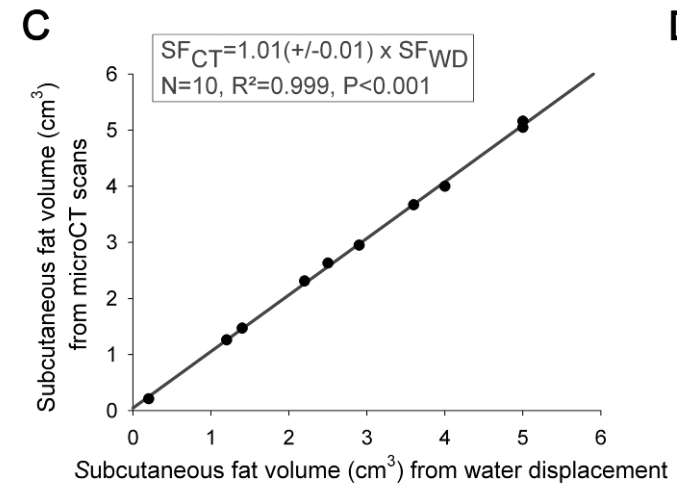
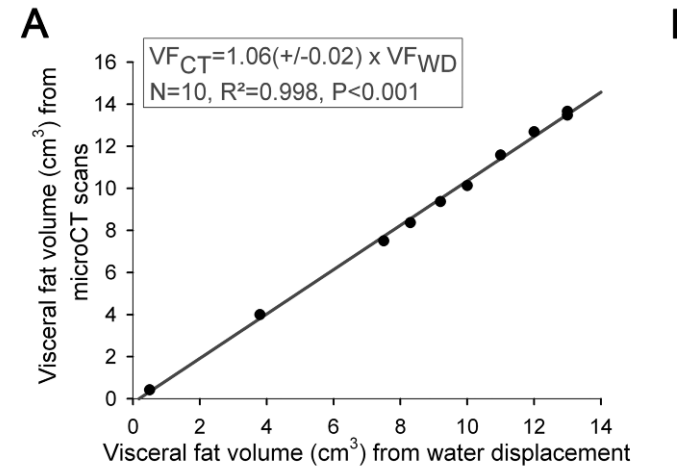
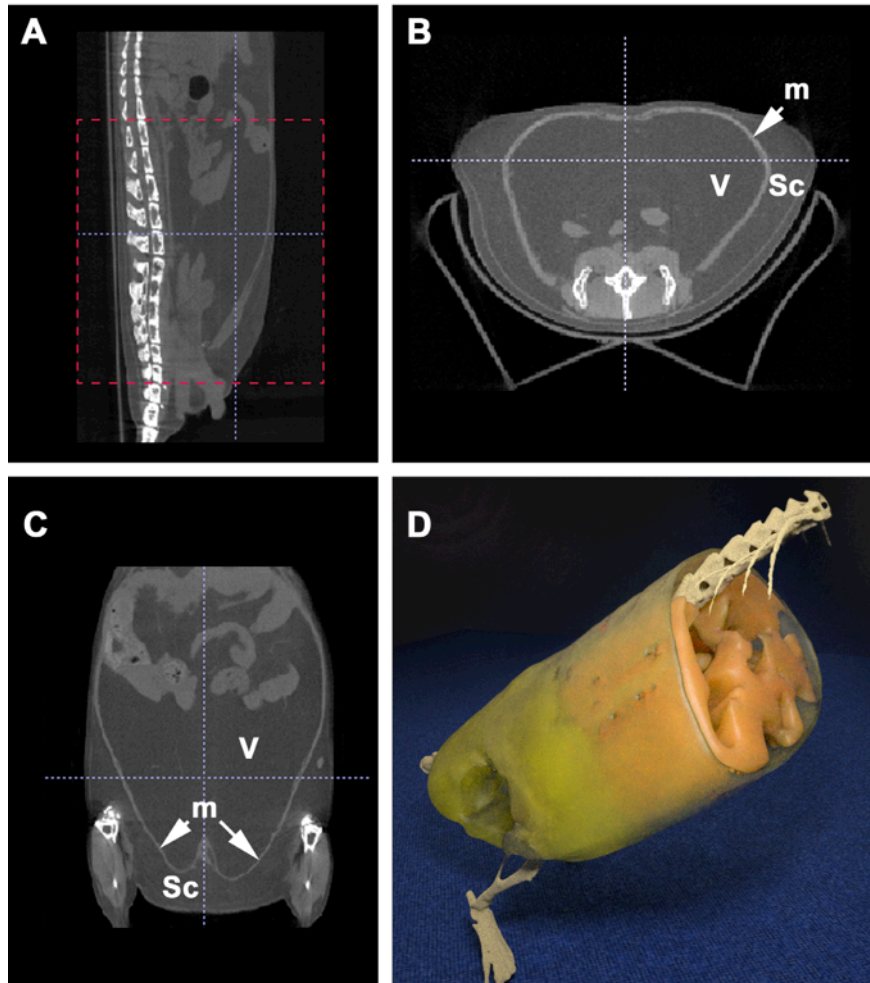
*Travaux réalisés en collaboration avec le DEPE  
C Habold, J. Bone Miner. Metab., 2010*

## Etude tumorale



*Travaux réalisés en collaboration avec la  
Faculté de Pharmacie de Strasbourg  
A Walter et al, FASEB, 2010*

# Quantification du tissu adipeux



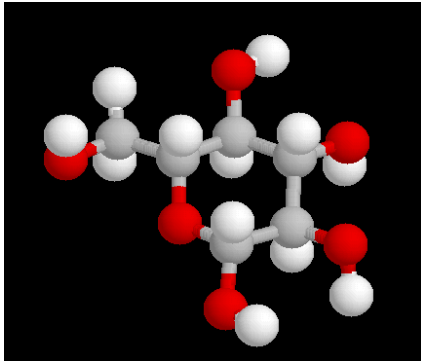
*C Habold et al, Int. J. Obes., 2010*

# Imagerie par Emission

# Radiotraceurs, marquage en imagerie par émission

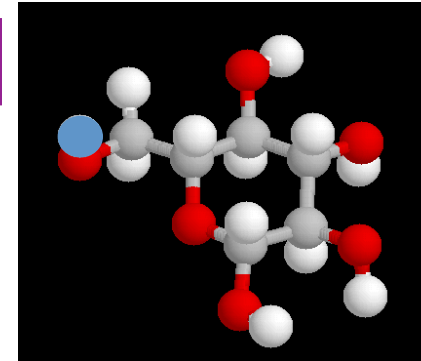
---

Acte I



Traceur caractéristique d'une fonction métabolique ou physiologique

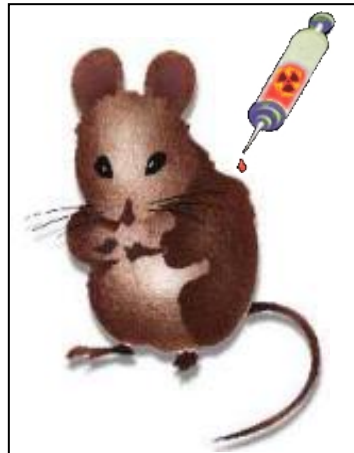
Acte II



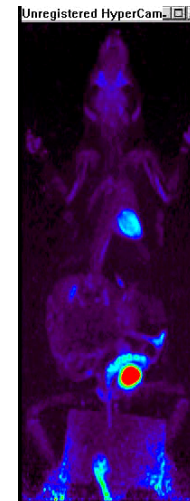
Marquage de la molécule

radiotraceur

Acte III

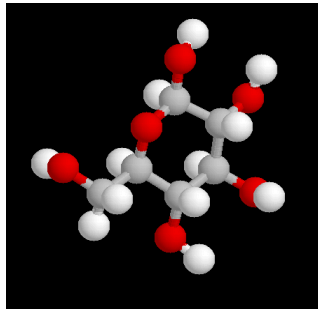


Injection et étude de la répartition de la molécule marquée

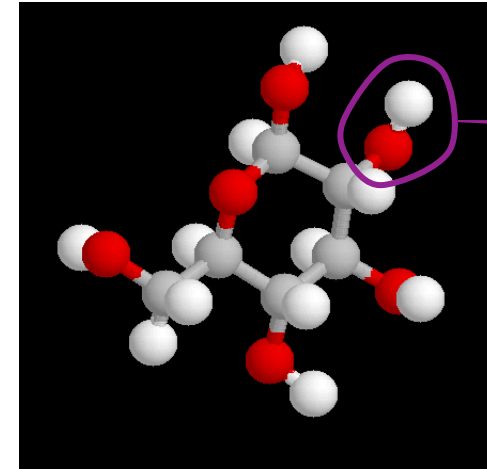
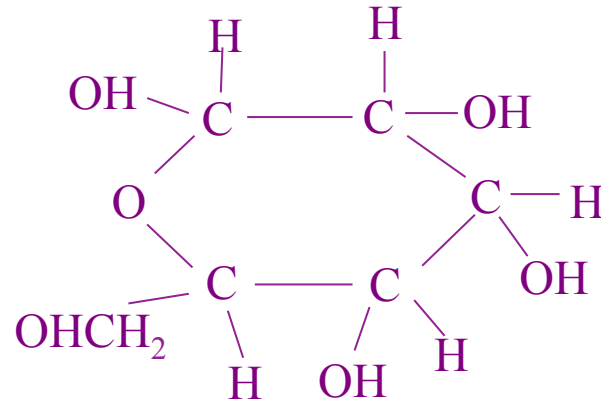




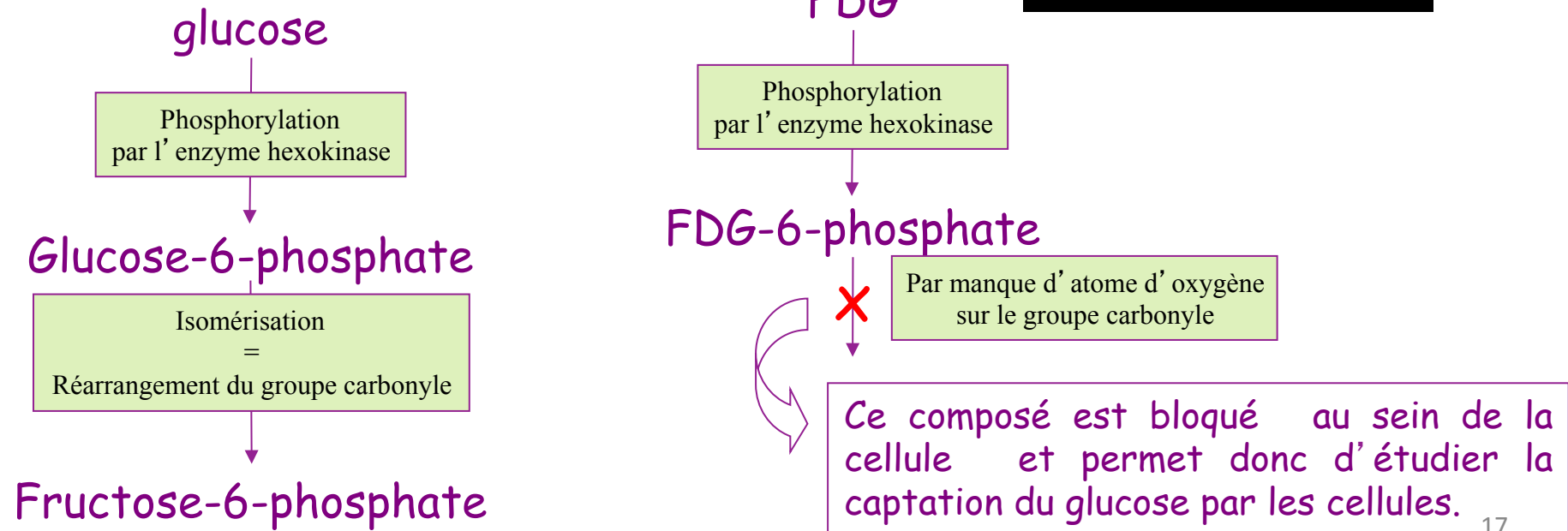
# Exemple du FDG



$C_6H_{12}O_6$



$^{18}F$



# Isotopes couramment utilisés

---

Isotope

Energie

Période

## Emetteurs $\gamma$

Technétium 99m	140 keV (89%)	6,02 heures
Iode 123	27 (71%) 159 keV (83%)	13,2 heures
Thallium 201	71 keV (47%)	73 heures

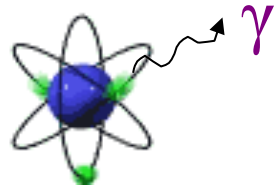
## Emetteurs $\beta^+$

Oxygène 15	1738 keV	2,1 minutes
Carbone 11	960 keV	20,4 minutes
Fluor 18	634 keV	109,8 minutes
Brome 76	3980 keV	972 minutes

# Techniques d'imagerie associées

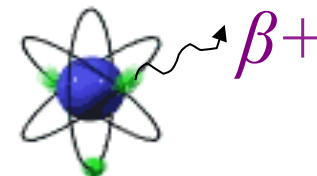
---

## Emetteurs $\gamma$



Tomographie par  
émission monophotonique  
(TEMP)

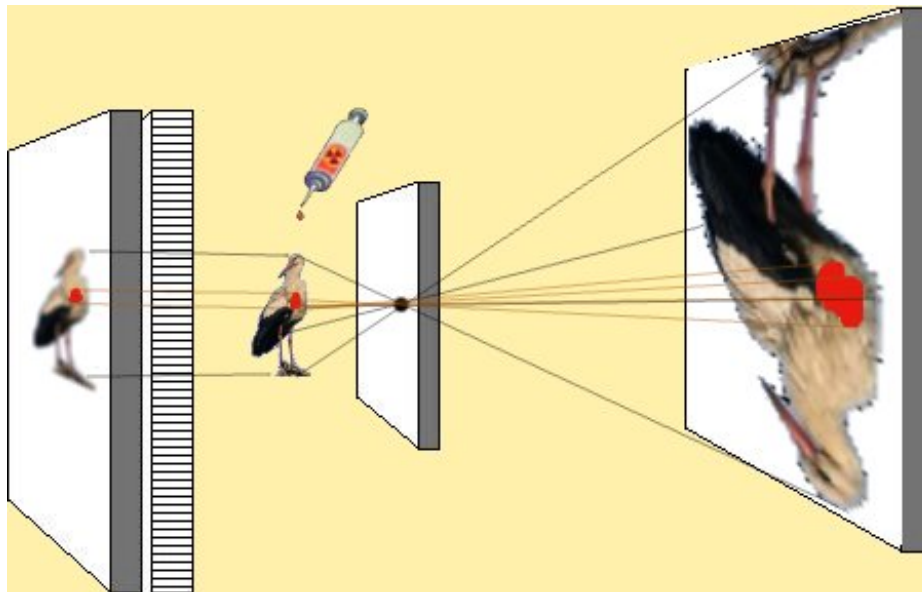
## Emetteurs $\beta^+$



Tomographie par  
émission de positons  
(TEP)  
(prochain cours)

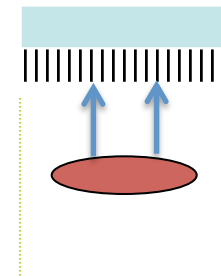
# Tomographie par Emission MonoPhotonique: TEMP

- Principe:

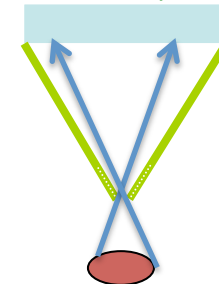


Injection du radiotracteur  
Emission isotrope  
1ère étape:  
Sélection du rayonnement

*Parallèle*

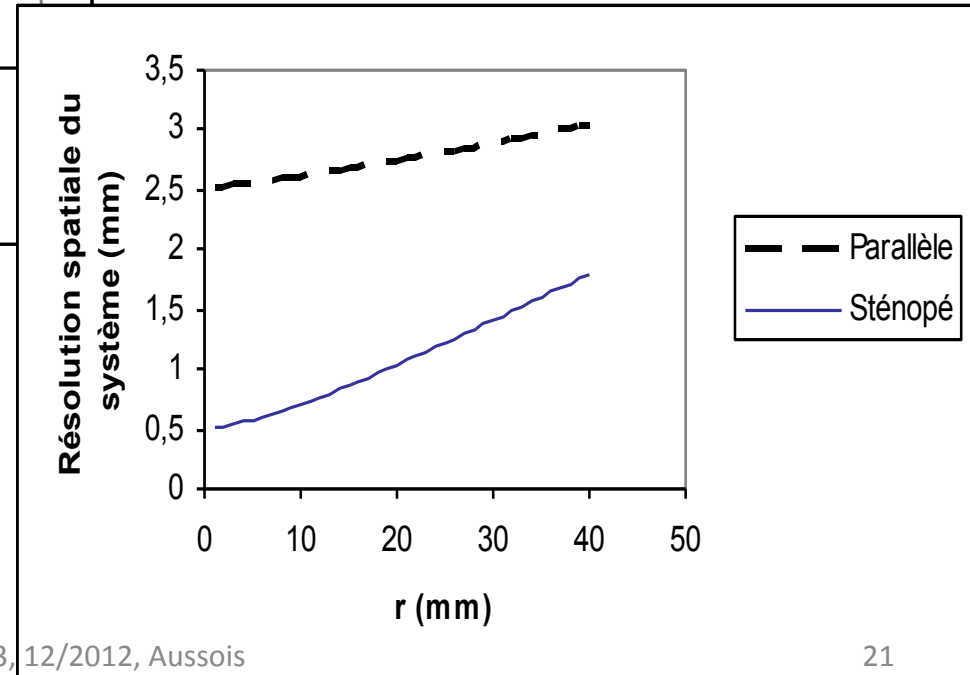
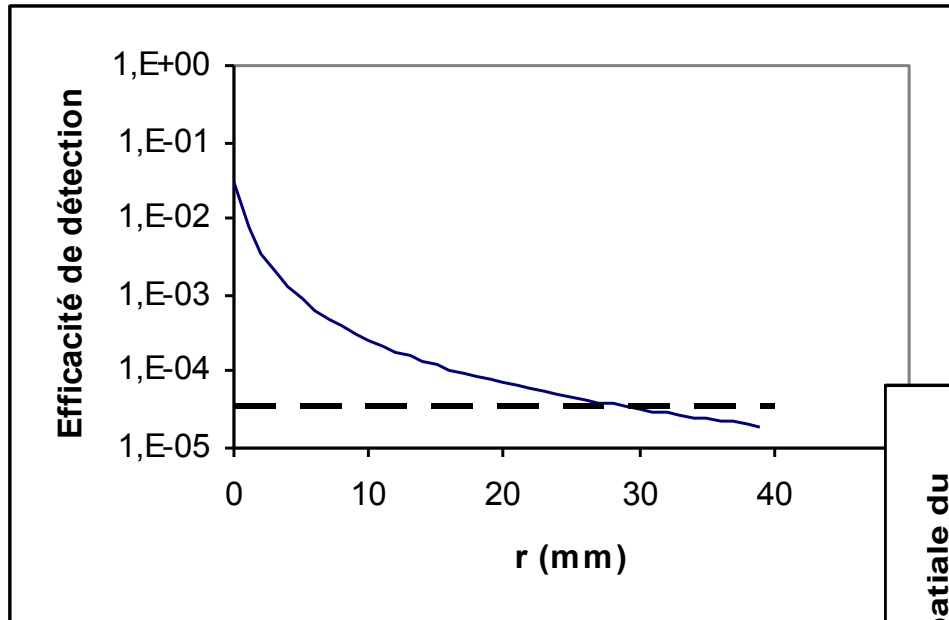


*Sténopé*



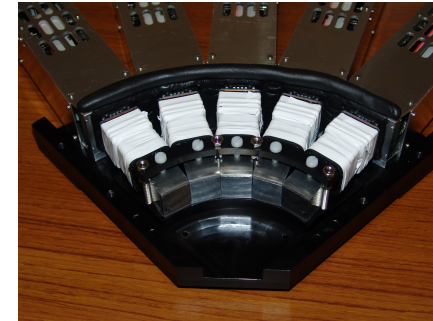
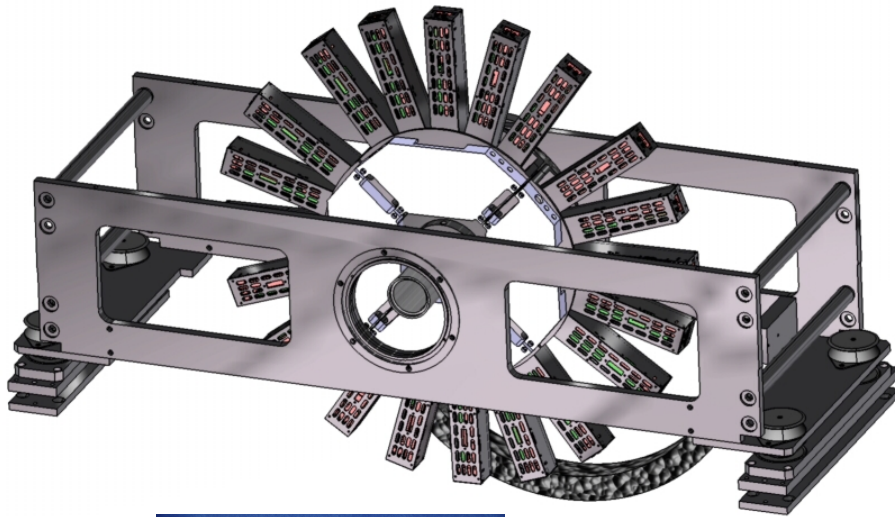
# Performances intrinsèques: efficacité de détection, résolution spatiale

$R_i = 2,3 \text{ mm}$

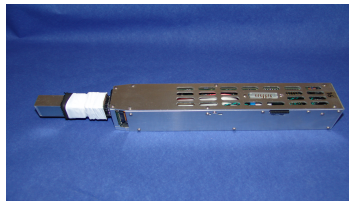


# $\mu$ TEMP: présentation

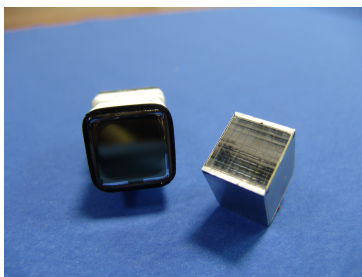
---



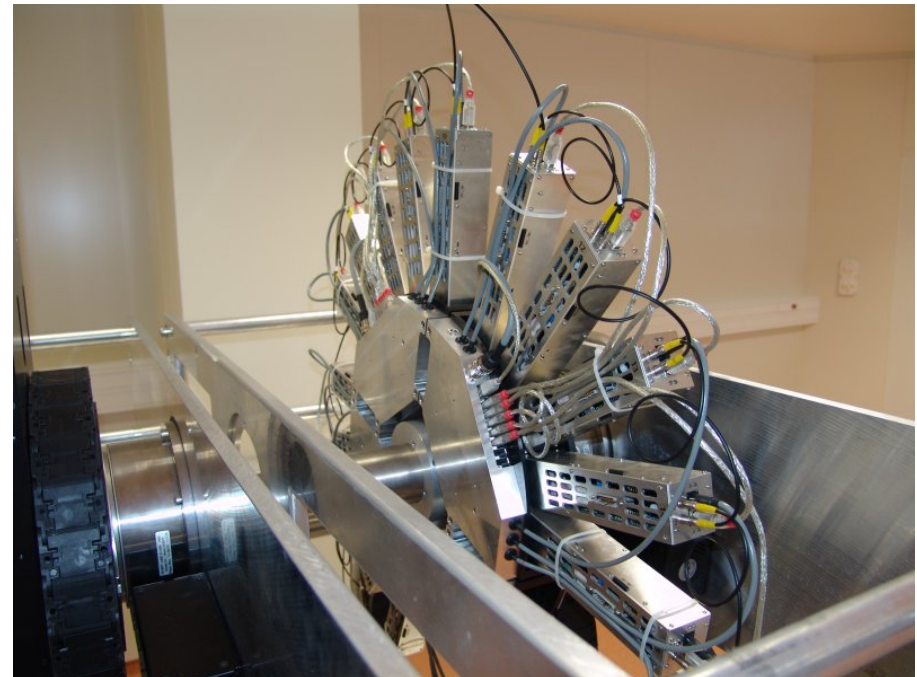
Un Secteur de détection



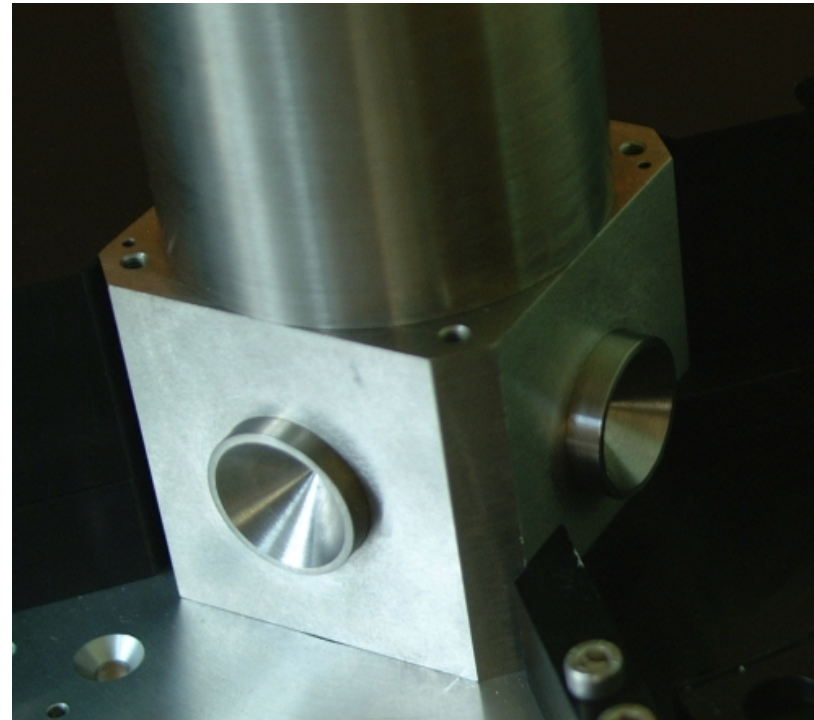
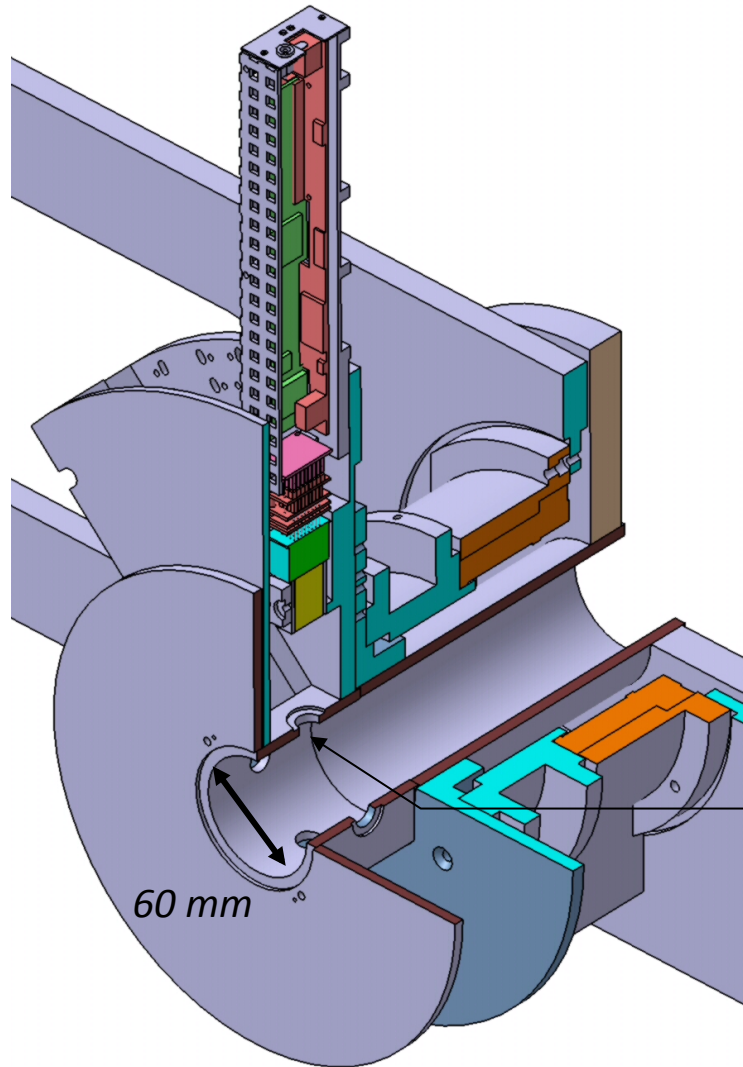
Un module de détection



Matrice de Crystal  
PhotoMultiplicateur



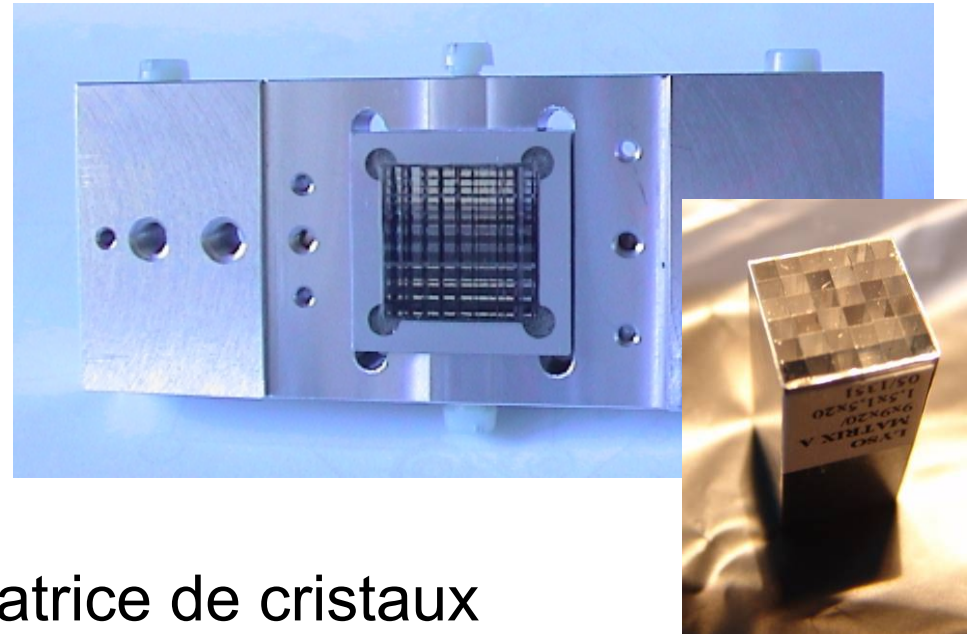
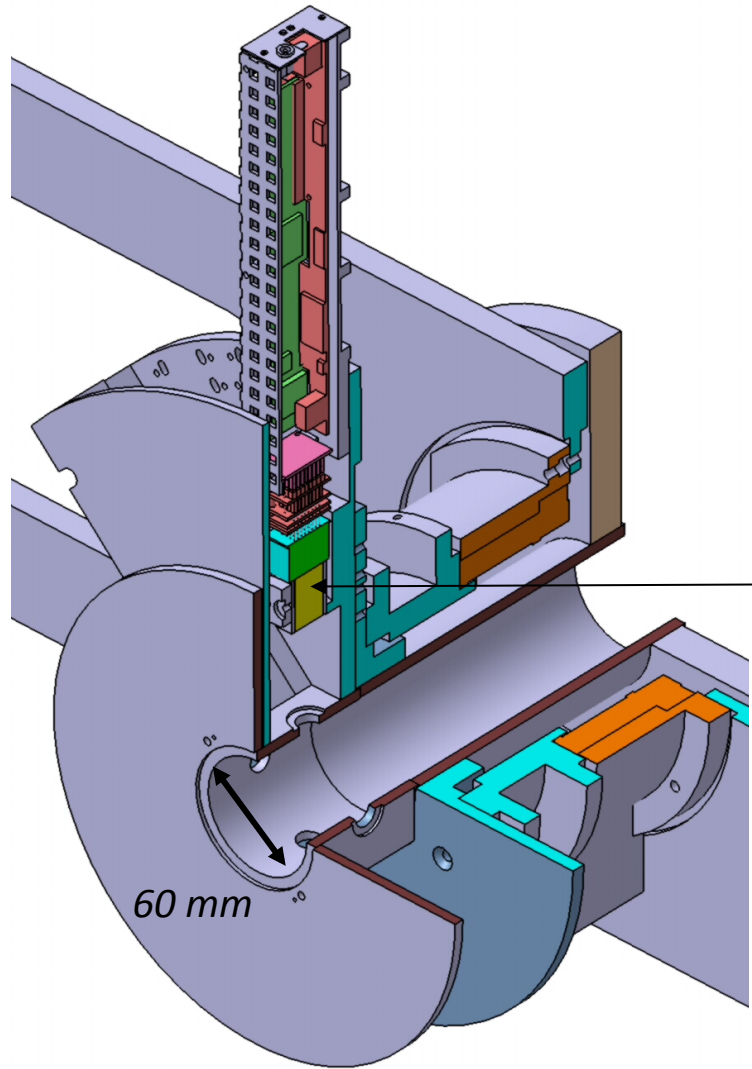
# $\mu$ TEMP: anatomie d'un module de détection



## Collimateur sténopé

Tungstène  
De type « Keel edge »  
Ouverture de 0,5 mm  
Facteur de zoom: 2,1

# $\mu$ TEMP: anatomie d'un module de détection

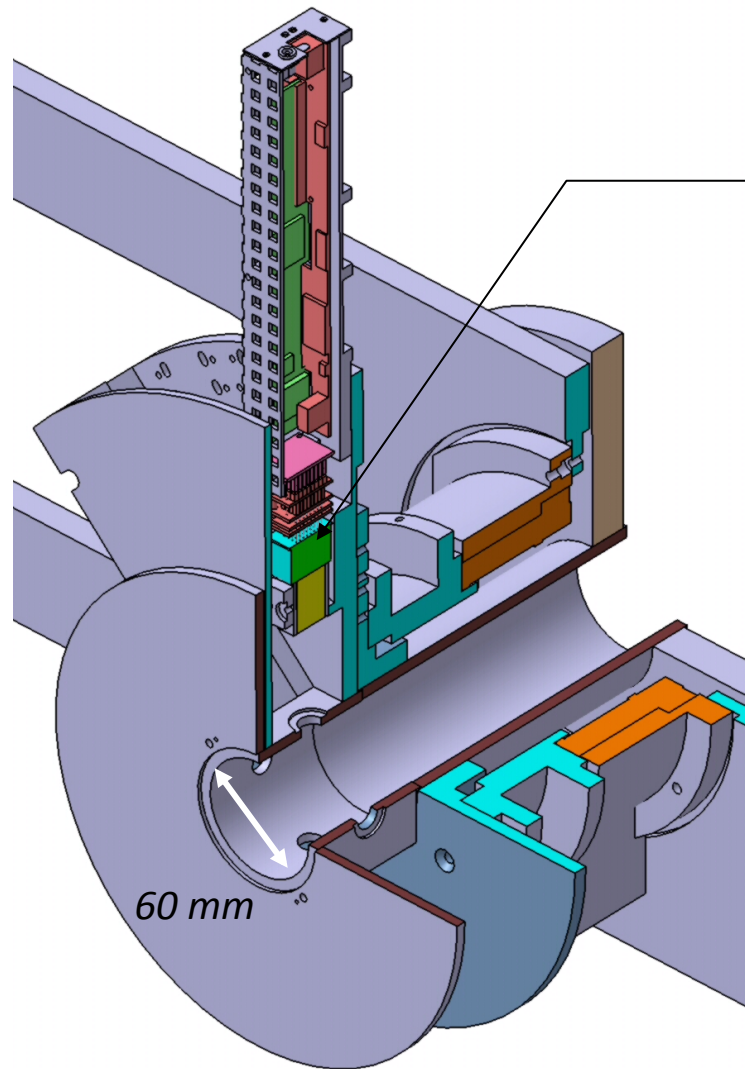


## Matrice de cristaux

Matrice 8 x 8 de YAP:Ce  
Crytur, Turnov, CZ  
Taille d'un cristal: 2,3 x 2,3 x 28 mm<sup>3</sup>

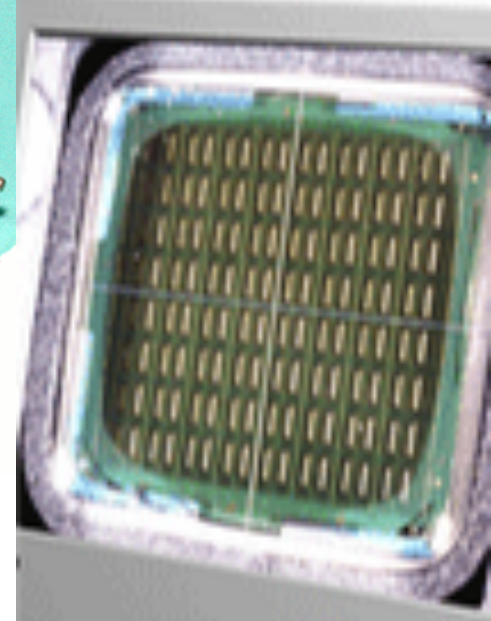
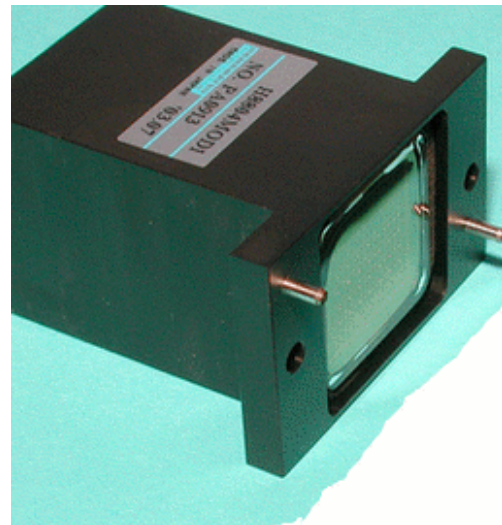


# $\mu$ TEMP: anatomie d'un module de détection

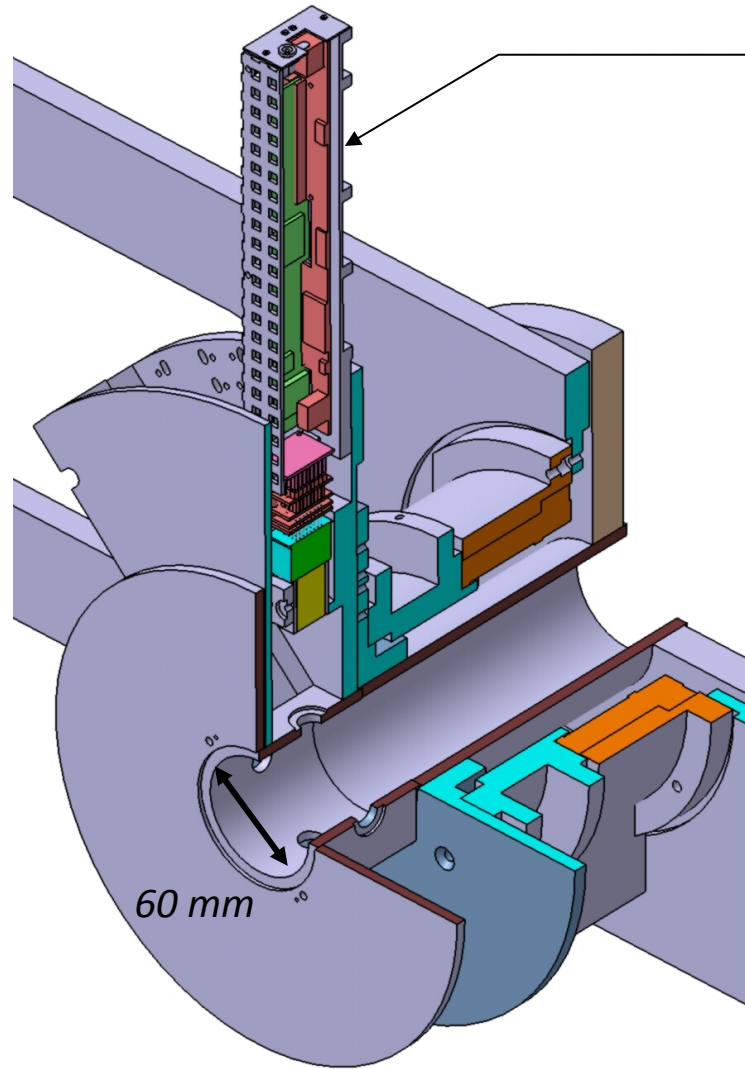


## Tube photomultiplicateur

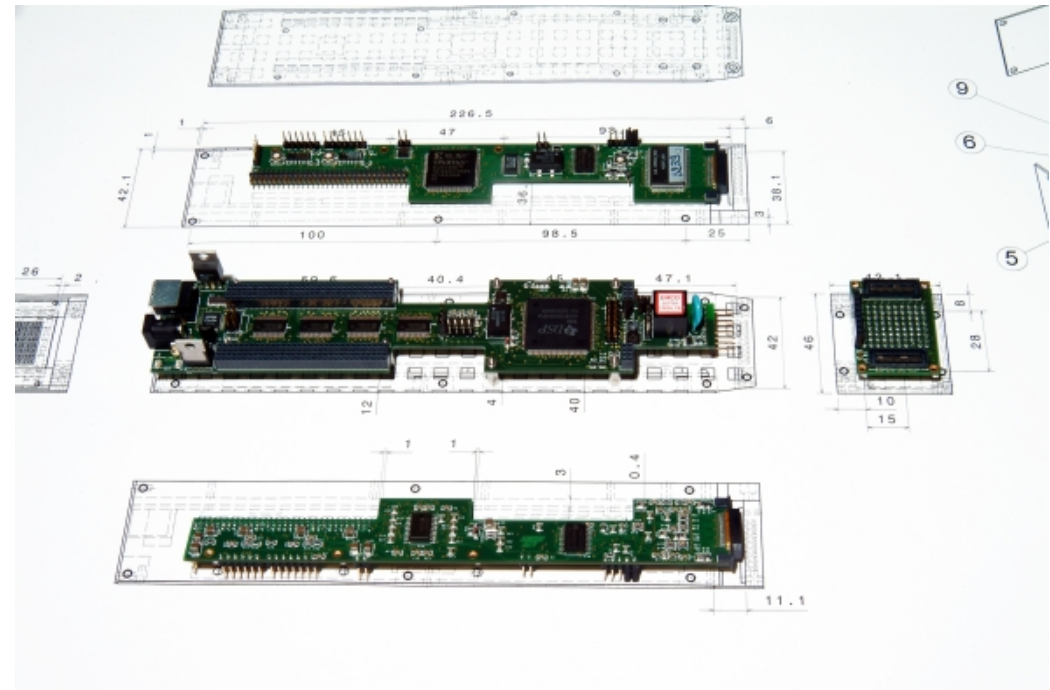
multi anodes (H8804, Hamamatsu Corp.)  
Champ de vue: 18,4 x 18,4 mm<sup>2</sup>  
64 anodes, pitch de 2,3 mm



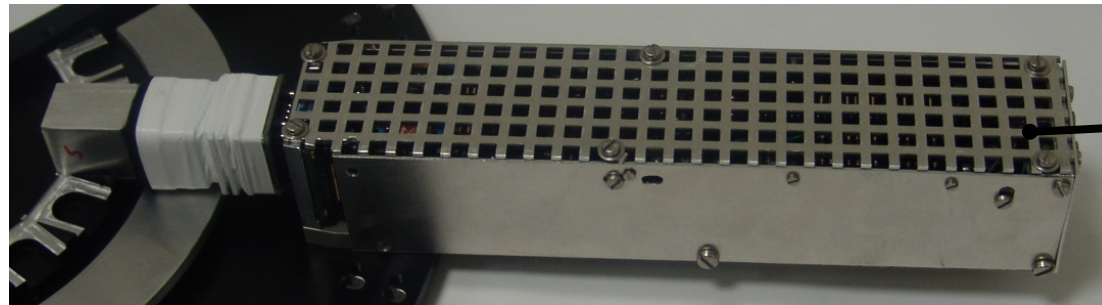
# $\mu$ TEMP: anatomie d'un module de détection



Électronique compacte



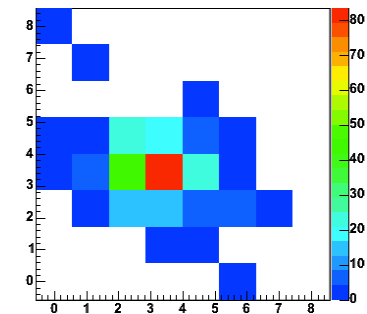
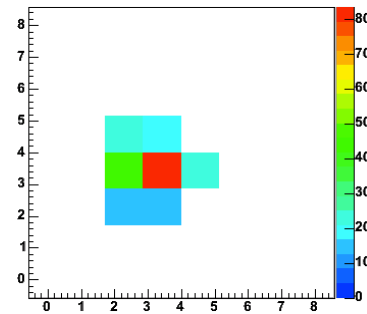
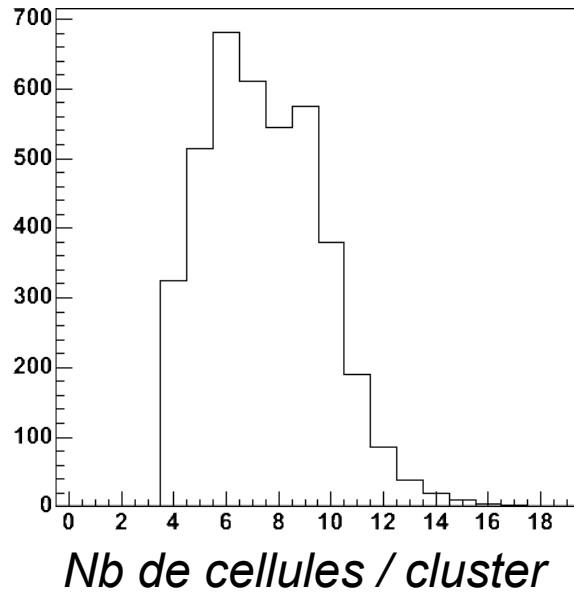
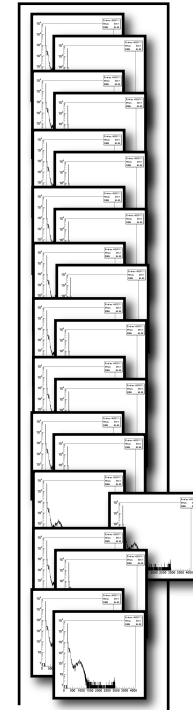
# $\mu$ TEMP: analyse des données



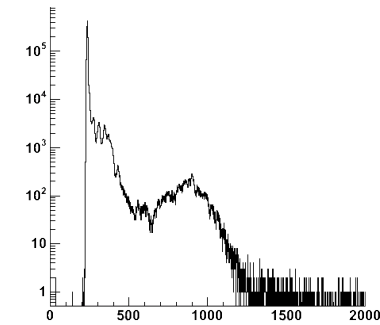
Lien USB



64 canaux

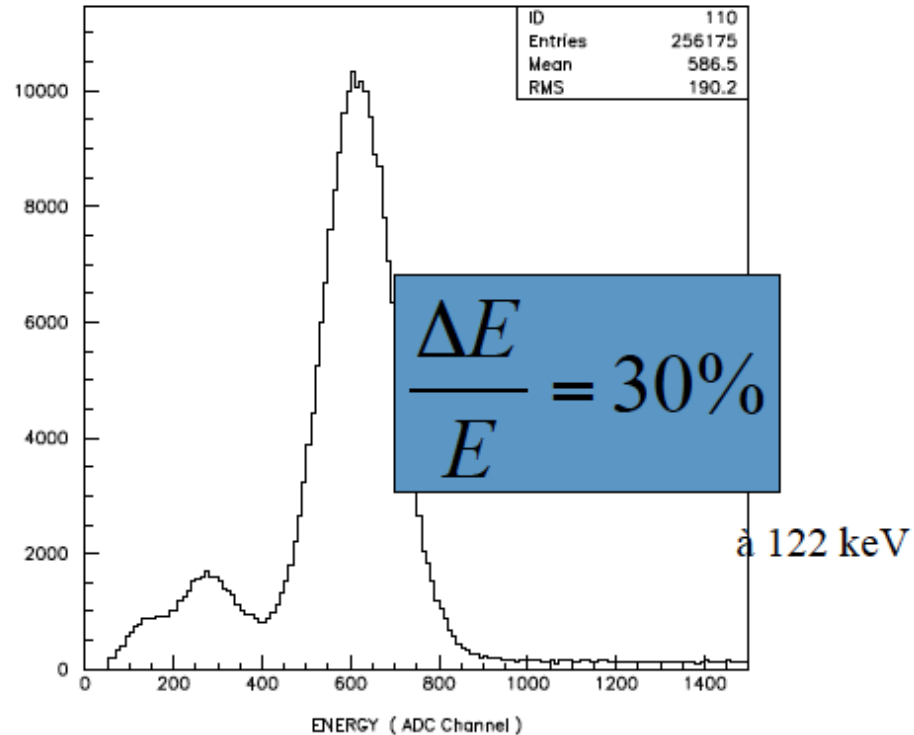


1 événement



*Coups ADC*

# $\mu$ TEMP: performances intrinsèques



$\overline{cell}/cluster \cong 7$

Résolution intrinsèque  
 $R_i = 2,3 \text{ mm}$

Résolution image  
 $R = 1 \text{ mm (pinhole } 0,5\text{mm)}$

Efficacité de détection  
 $E_{ff} = 92 \text{ cps/MBq}$

# Reconstruction d'images

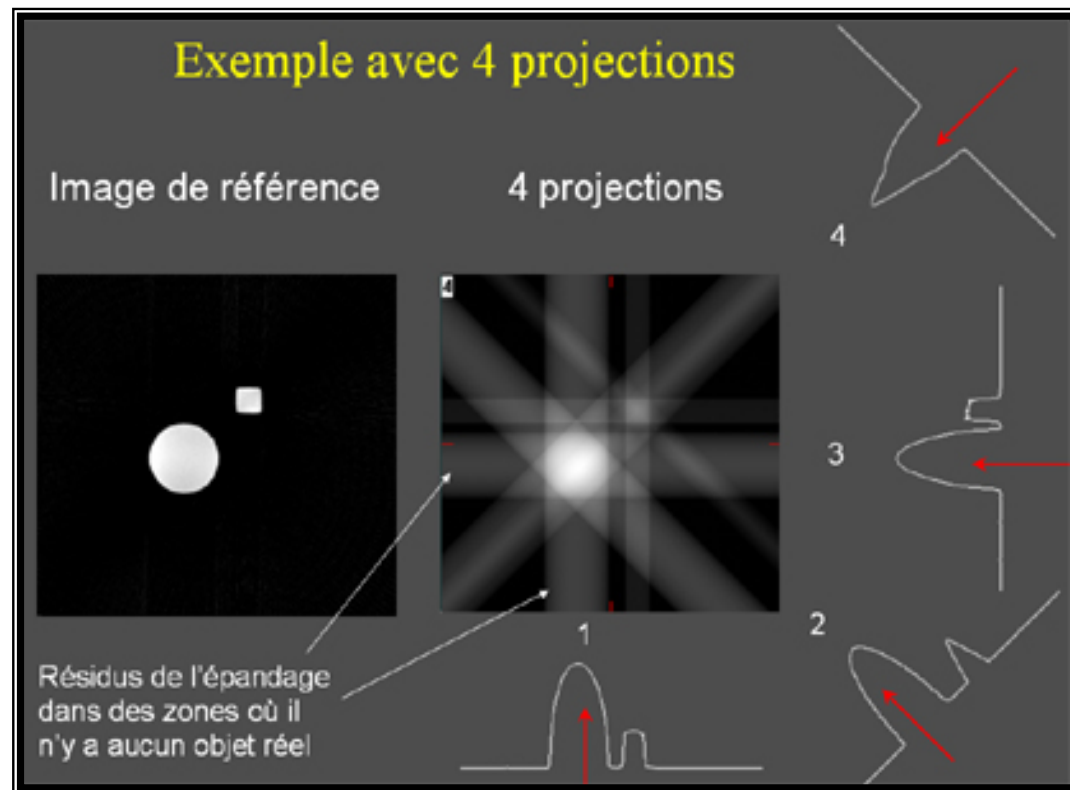


# La tomographie, c'est quoi?

---

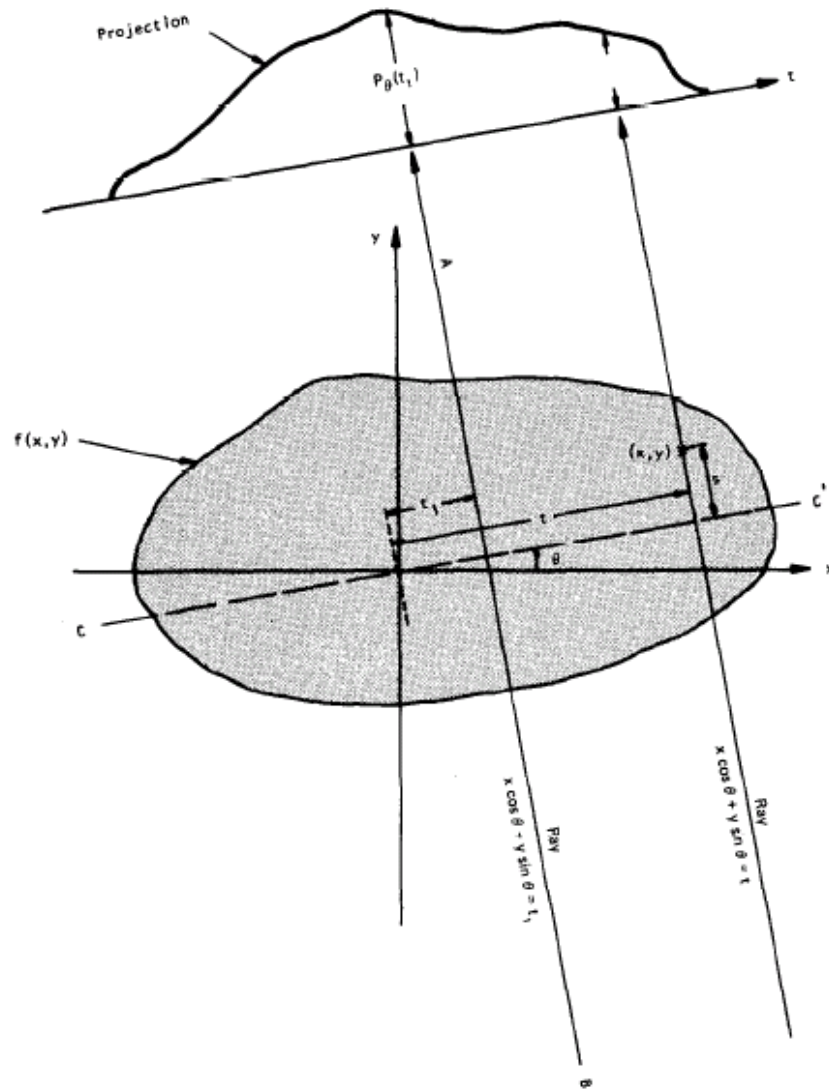
- La **tomographie** est une technique d'imagerie très utilisée dans l'imagerie, ainsi qu'en géophysique et en astrophysique. Cette technique permet de reconstruire le volume d'un objet à partir d'une série de mesures effectuées par tranche depuis l'extérieur de cet objet .

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Tomographie>



# Méthodes analytiques de reconstruction

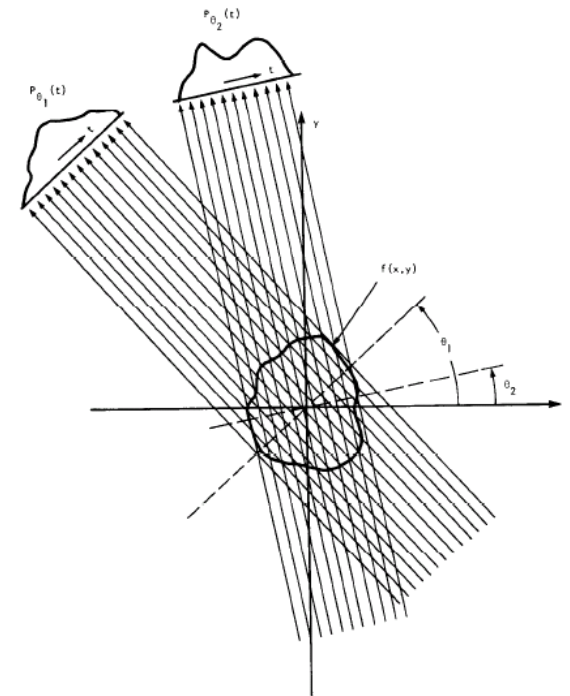
# Reconstruction analytique



*Projection à un angle  $\theta$*

$$P_\theta(t) = \int_{(\theta,t) \text{ line}} f(x, y) ds.$$

$$P_\theta(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - t) dx dy.$$



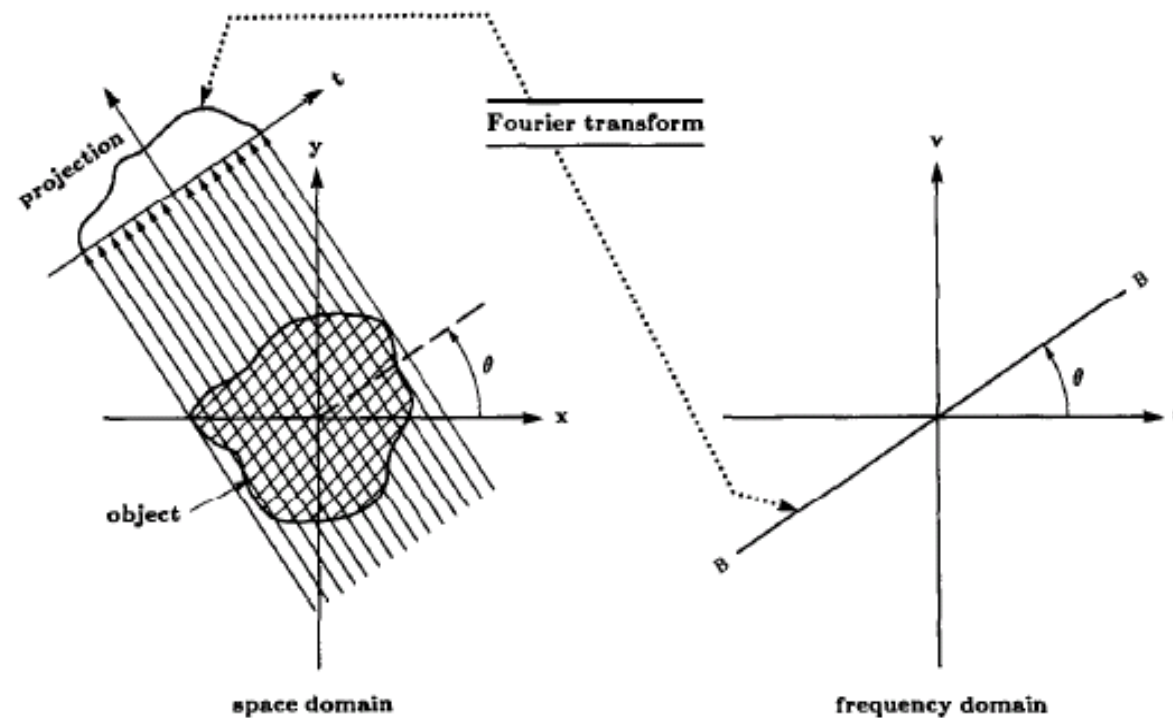
*Objectif : Estimer une certaine distribution à partir de ses projections.*

\* Principles of Computerized Tomographic Imaging



# Théorème de la coupe centrale

La Transformée de Fourier unidimensionnelle d'une projection parallèle d'une image  $f(x,y)$  pris à un angle  $\Theta$  donné est égale à la transformée bidimensionnelle  $F(u,v)$  faisant un angle  $\Theta$  avec l'axe  $u$ .



\*

\* *Principles of Computerized Tomographic Imaging*

# Théorème de la coupe centrale

---

*TF 2D image*

$$F(u, v) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-j2\pi(ux+vy)} dx dy.$$

$$F(u, 0) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-j2\pi ux} dx dy$$

$$F(u, 0) = \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) dy \right] e^{-j2\pi ux} dx.$$

$$P_{\theta=0}(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) dy.$$

$$F(u, 0) = \int_{-\infty}^{\infty} P_{\theta=0}(x) e^{-j2\pi ux} dx.$$

$$F(u, 0) = S_{\theta=0}(u).$$

*TF 1D projection*

$$S_{\theta}(w) = \int_{-\infty}^{\infty} P_{\theta}(t) e^{-j2\pi wt} dt.$$

*TF<sup>-1</sup> de F(u,v)*

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} F(u, v) e^{j2\pi(ux+vy)} du dv.$$

$$u = w \cos \theta$$

$$v = w \sin \theta$$

$$f(x, y) = \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} F(w, \theta) e^{j2\pi w(x \cos \theta + y \sin \theta)} w dw d\theta.$$

$$t = x \cos \theta + y \sin \theta.$$

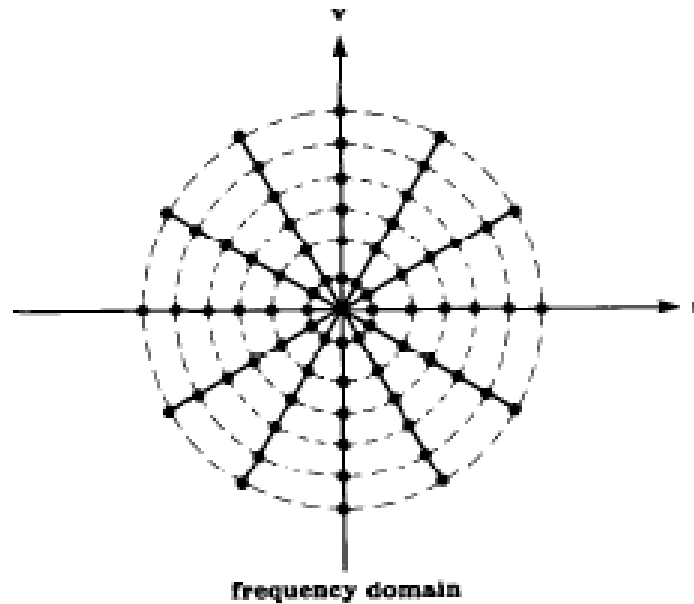
$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \left[ \int_{-\infty}^{\infty} F(w, \theta) |w| e^{j2\pi wt} dw \right] d\theta.$$

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \left[ \int_{-\infty}^{\infty} S_{\theta}(w) |w| e^{j2\pi wt} dw \right] d\theta.$$

\* Principles of Computerized Tomographic Imaging

# Théorème de la coupe centrale

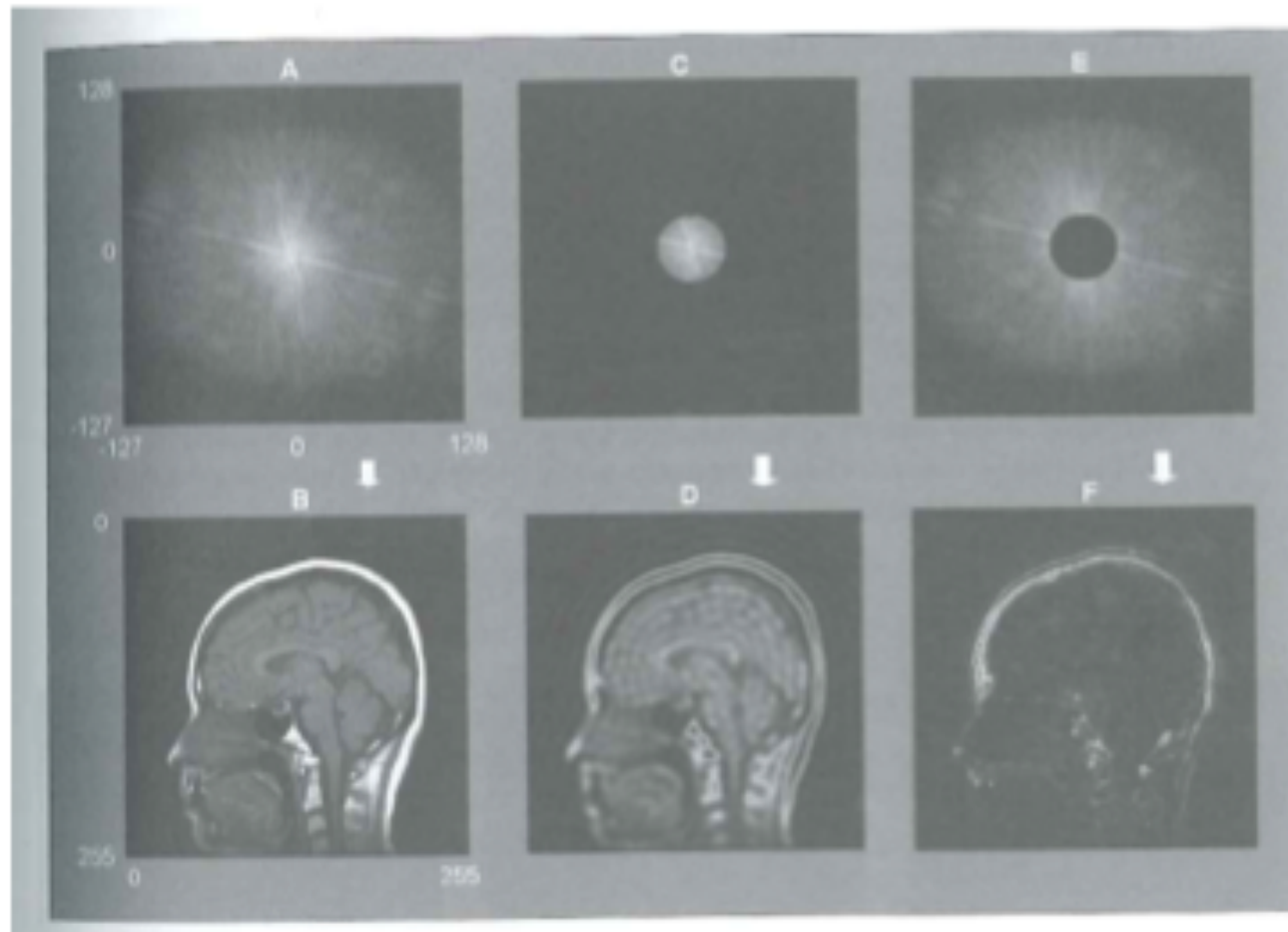
---



$$S_{\theta}(w) = F(w, \theta) = F(w \cos \theta, w \sin \theta).$$

# Illustration de l'espace des fréquences

---

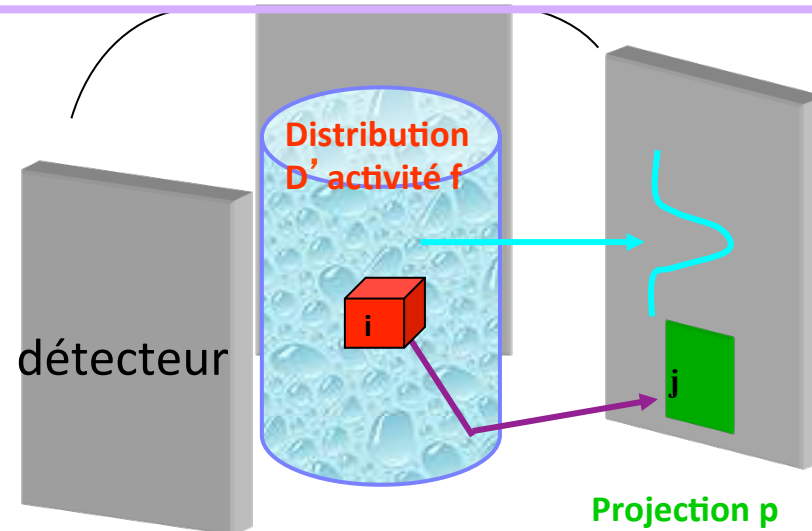


- Les faibles fréquences donnent plus d'informations
- Les hautes fréquences préservent surtout les contours

# Reconstruction 3D

## Méthodes itératives de reconstruction

# Reconstruction d'images (Fully 3D)



Formulation discrète du problème de reconstruction :  $p = R \times f$

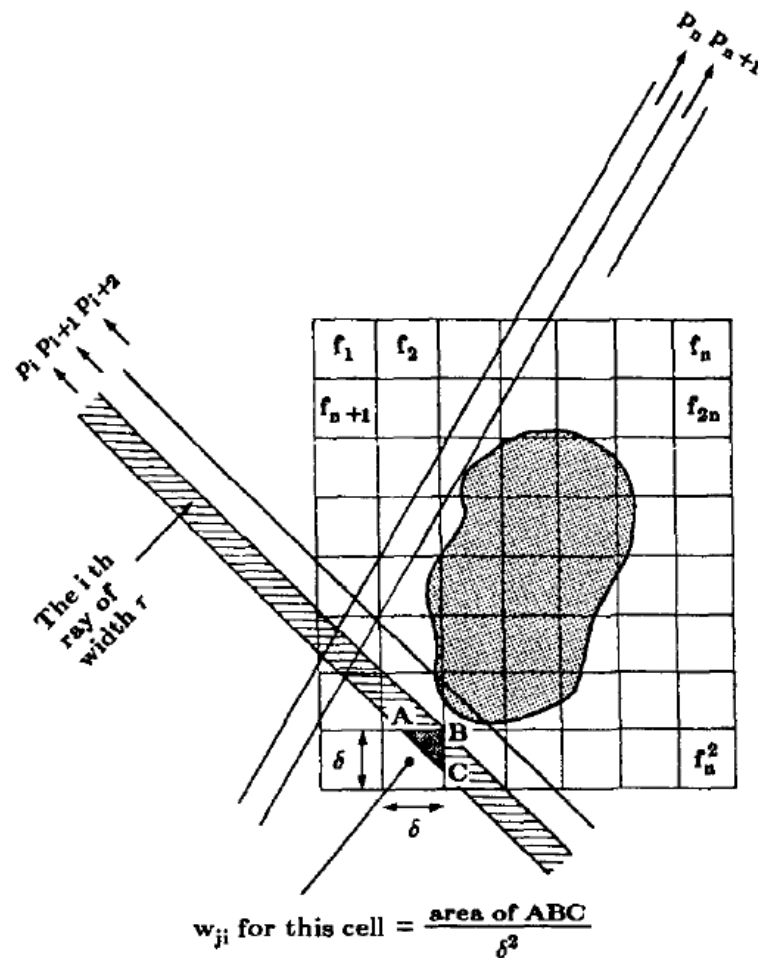
$R(i,j)$  : Probabilité pour qu' un photon émis au voxel  $i$  soit détecté au pixel  $j$

1. Reconstruction simultanée du volume entier
2. Prise en compte des phénomènes physiques 3D : diffusion et réponse du détecteur

**La matrice  $R$  est un élément clé de la reconstruction 3D**

Une fois  $R$  est calculée, la résolution de l'équation :  $p = R \times f$  se fait par méthodes itératives: ART, MLEM, OSEM, GC...

# ART: Algebraic reconstruction technique



$$\sum_{j=1}^N w_{ij} f_j = p_i, \quad i = 1, 2, \dots, M$$

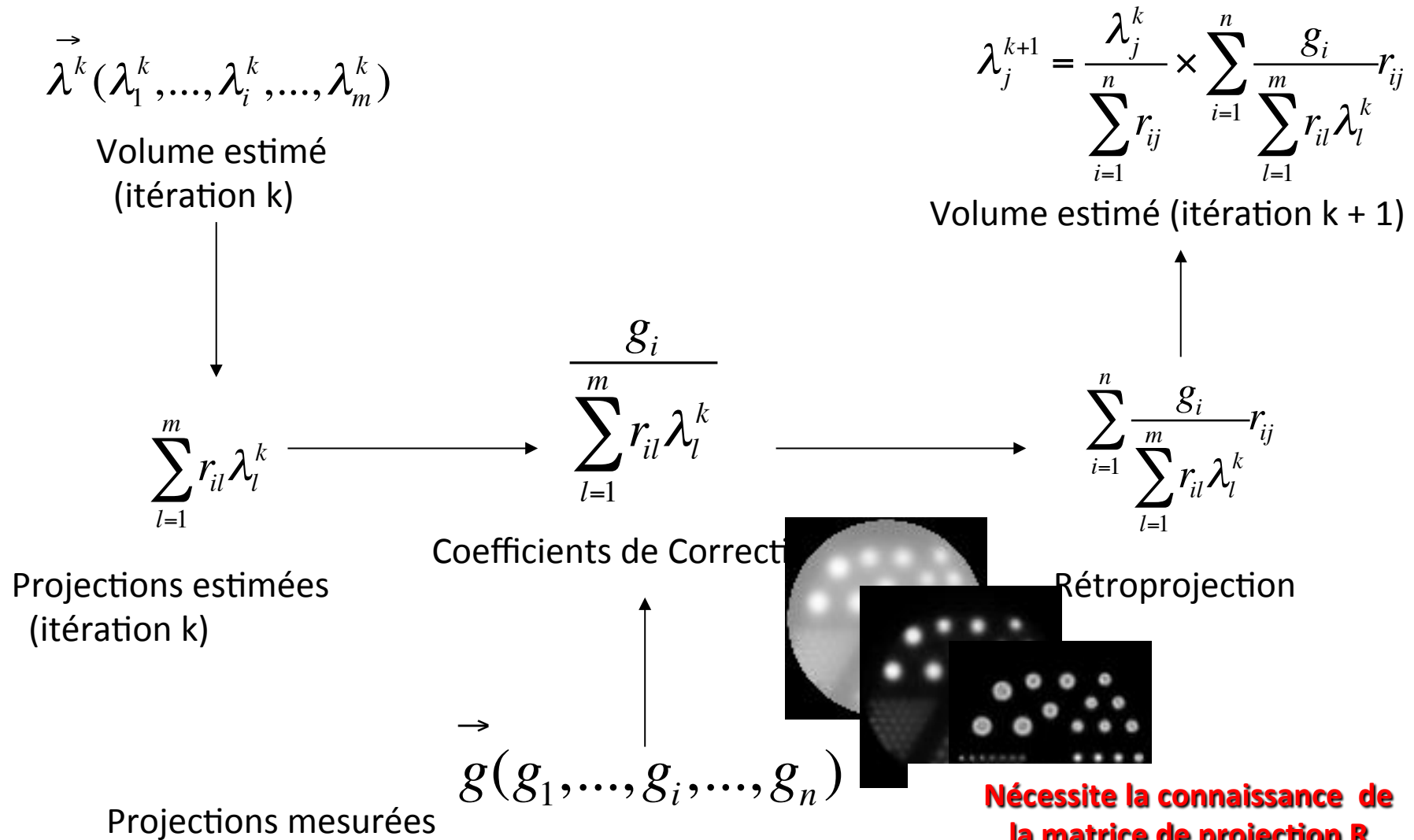
Systeme d'equations lineaires

$$\begin{aligned} w_{11}f_1 + w_{12}f_2 + w_{13}f_3 + \dots + w_{1N}f_N &= p_1 \\ w_{21}f_1 + w_{22}f_2 + \dots + w_{2N}f_N &= p_2 \\ \vdots & \\ w_{M1}f_1 + w_{M2}f_2 + \dots + w_{MN}f_N &= p_M \end{aligned}$$

$$\vec{f}^{(i)} = \vec{f}^{(i-1)} - \frac{(\vec{f}^{(i-1)} \cdot \vec{w}_i - p_i)}{\vec{w}_i \cdot \vec{w}_i} \vec{w}_i$$

\* Principles of Computerized Tomographic Imaging

# MLEM: Maximum Likelihood Expectation Maximization



**Nécessite la connaissance de la matrice de projection R**



Besoin d'un outil pour estimer la matrice système R ...



J'ai besoin de savoir comment se propage les photons depuis le patient vers le détecteur:

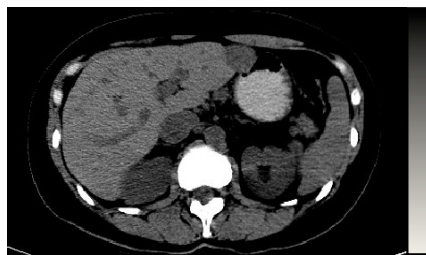
- La composition anatomique du patient.
- Un outil qui me permet de modéliser les interactions des photons dans le patient et dans le détecteur: simulations Monte Carlo (Geant4, Gate).

# Apport de la TomoDensitoMétrie en TEMP

---



Examen Tomodensitométrie



Données anatomiques

Unités Hounsfield (HU)

*Exploitation des données anatomiques*



$$H = \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \times 1000$$



Coupe voxellisée

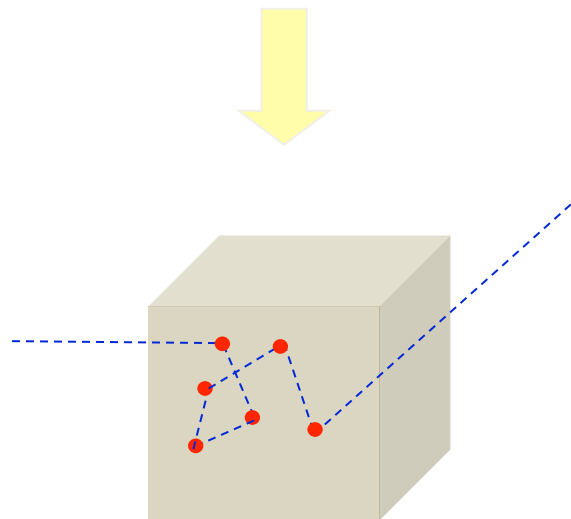
# Monte Carlo (MC) simulations

## Simulations des interactions particules/matière

Modélisation non-déterministe des processus physiques à l'échelle subatomique

- **Particules**

- Hadrons (proton ; neutron...)
- Leptons (photon ; e<sup>-</sup> ; e<sup>+</sup> ; μ<sup>-</sup> ; μ<sup>+</sup>...)
- Nucleus....
- Kinetic, initial conditions...



- **Interactions**

- Electromagnetic processes
- Hadronic processes
- Radioactive decay
- .....
- Cross section tables

- **Matériaux**

- Atomic properties : Z , A, density...
- Geometry description

**Point fort: l'histoire de toutes les particules peut être enregistrée (condition initiales, interactions, position d'interactions...)**

# Applications en Imagerie médicale ?

---

## Objective des simulations Monte Carlo

Modéliser les processus depuis l'injection de molécule radiolabellisée jusqu'à la formation e l'image

## Intérêt ?

### Instrumentation et algorithmie

- ◆ Développements de détecteurs
- ◆ Développement des techniques et de méthode de correction des phénomènes dégradant la qualité de l'image ainsi que d'algorithmes de reconstruction

### Biologique

- ◆ Modélisation de la biodistribution des radio-pharmaceutiques
- ◆ Evaluation des variations des signaux induits par des effets physiologiques

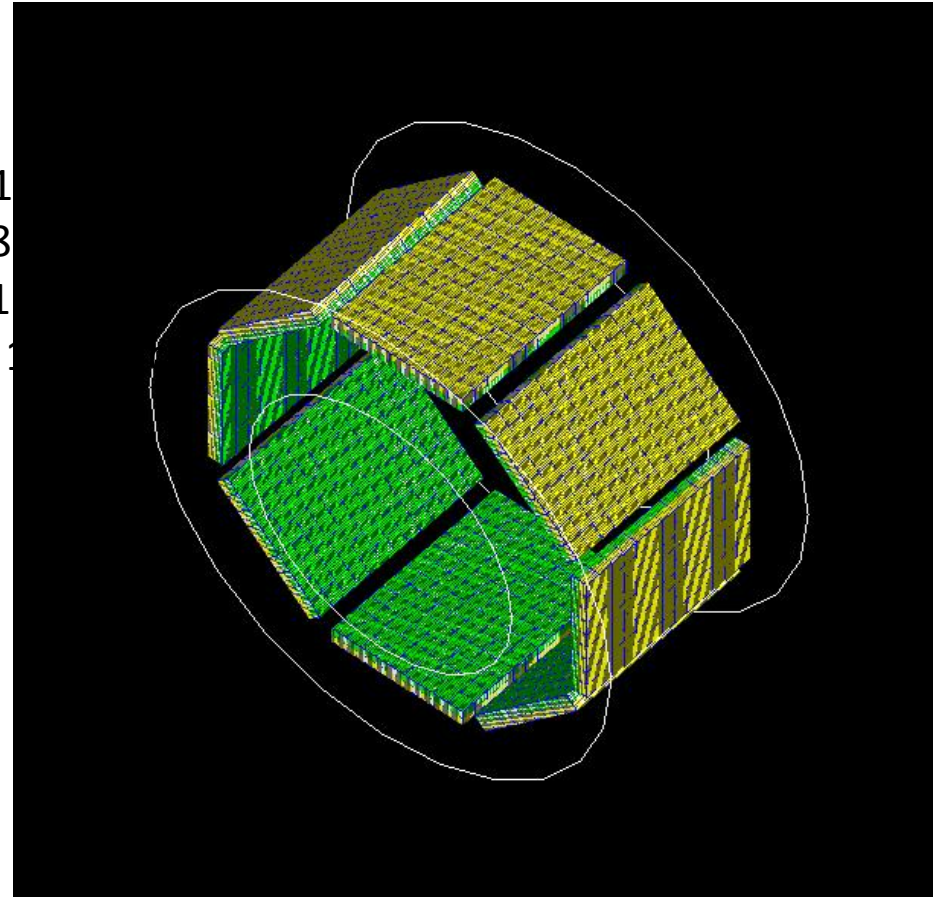
# Illustration avec Gate d'applications en imagerie

```
# BLOCK
/gate/module/daughters/name block
/gate/module/daughters/insert box
```

```
## REPEAT BLOCK
/gate/crystal/daughters/insert cubicArray
/gate/crystal/daughters/insertRepeater
/gate/crystal/cubicArray/setRepeatNumberX 8
/gate/crystal/cubicArray/setRepeatNumberY 8
/gate/crystal/cubicArray/setRepeatNumberZ 1
/gate/crystal/cubicArray/setRepeatVector 0.0 0.0 1.0
/gate/crystal/geometry/setXLength 3.0 cm
/gate/crystal/geometry/setYLength 3.0 mm
/gate/crystal/geometry/setZLength 3.8 mm
/gate/crystal/setMaterial LSO
/gate/crystal/vis/setVisible 0
```

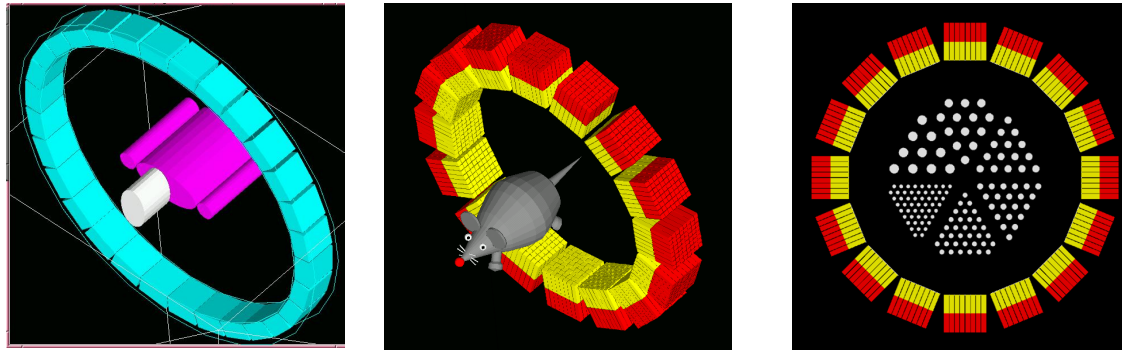
```
# REPEAT CRYSTAL
/gate/crystal/repeaters/insert cubicArray
/gate/crystal/cubicArray/
setRepeatNumberX 1
/gate/crystal/cubicArray/
setRepeatNumberY 8
/gate/crystal/cubicArray/
```

A complete tomograph

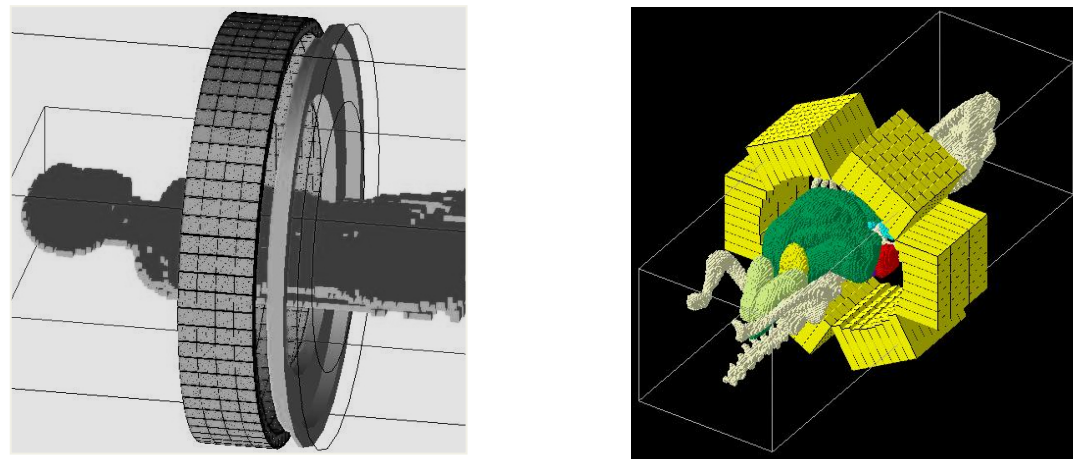


# Description de fantômes (objets test) et de géométrie

## Geometrical description



## Voxelized description



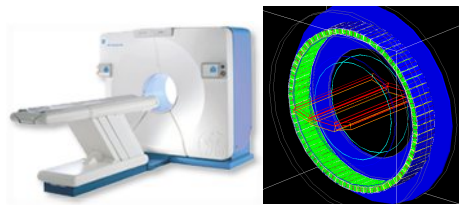
# Aperçu de modèles TEMP & TEP simulés sous Gate

*PET & SPECT  
systems*

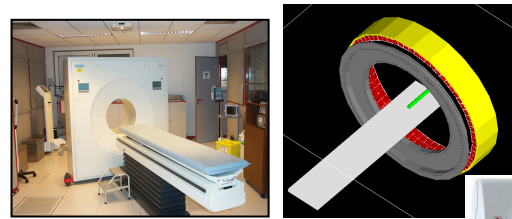
*18 commercial cameras  
4 prototype cameras*

*Simulated  
Validated  
Published*

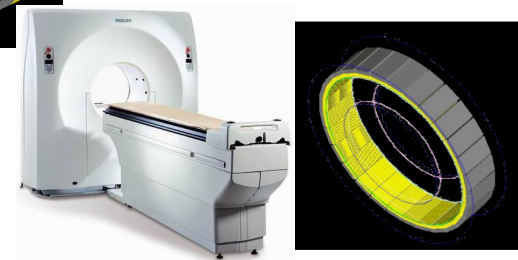
*GE - Advance*



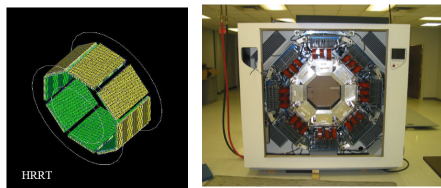
*Siemens - ECAT EXACT HR+*



*Philips - Allegro*

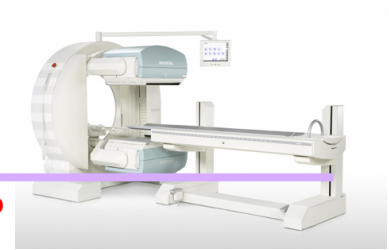


*Siemens - HRRT*



List of publications on the GATE web site

# Modélisation Monte Carlo de la matrice R

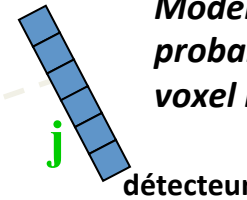
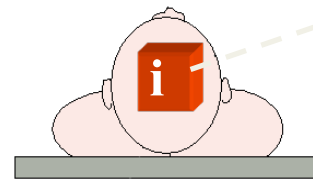
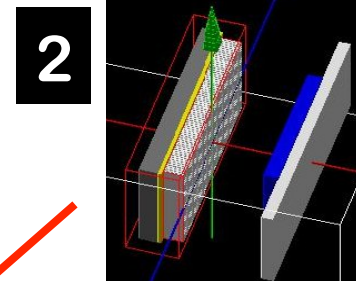


Coupe voxellisée (obtenue par TDM)



- densité
- composition atomique

Modèle du TEMP

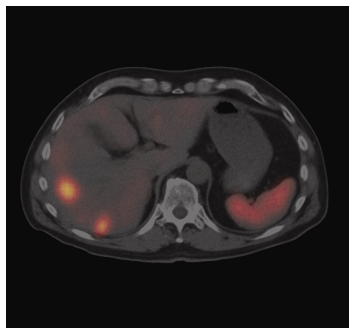


Modélisation Monte-Carlo des probabilités qu'un photon émis en voxel  $i$  soit détecté en pixel  $j$

**3**

$$N_{ij} = \frac{N_{j,i}}{N_i}$$

mesures  
EMP



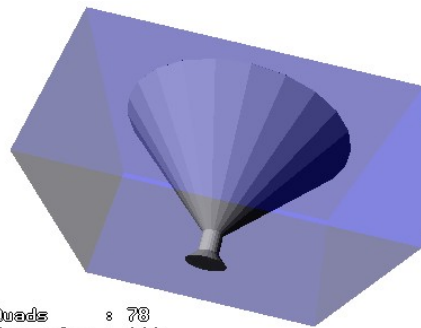
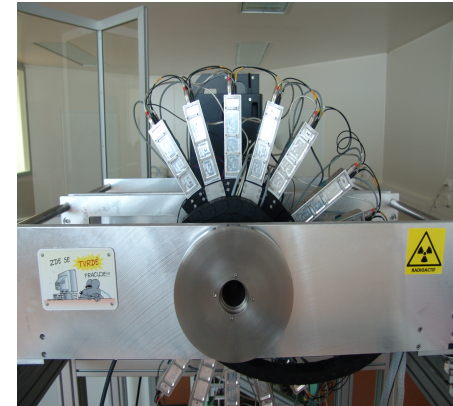
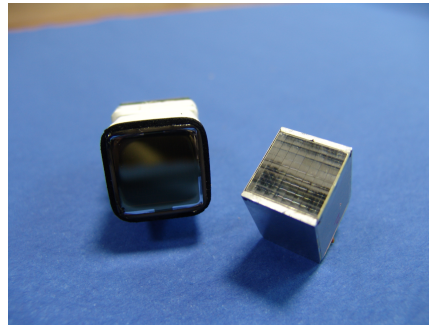
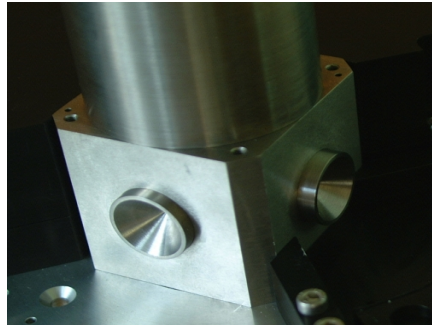
Données fonctionnelles  
TEMP (fusion avec TDM)

**4** Estimation de  $R$

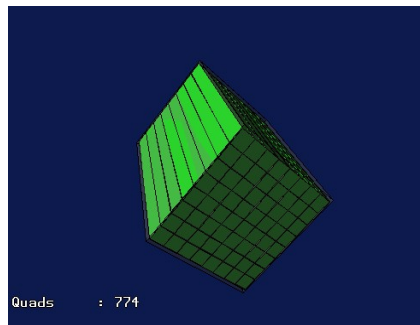
**5** Résolution du problème inverse  $P = Rx f$   
dans un algorithme itératif  
(ML-EM, OSEM, ART, CG ...)



# Application au micro TEMP

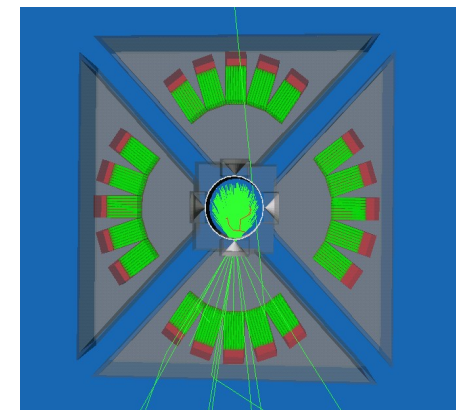


Quads : 78  
Triangles : 144



Quads : 774

**Crystal matrix**



# Accélération des simulations MC: Grille de calcul

---



# Ressources de calcul



## • Grille de calcul locale

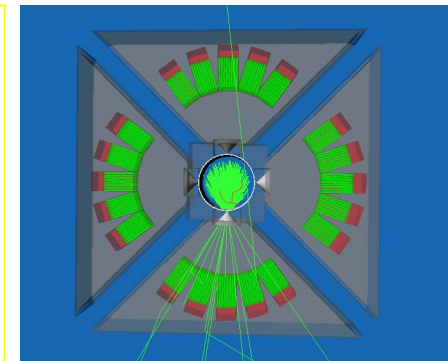
### Calcul

- 128 bi quad-core Xeon L5420.

### Stockage

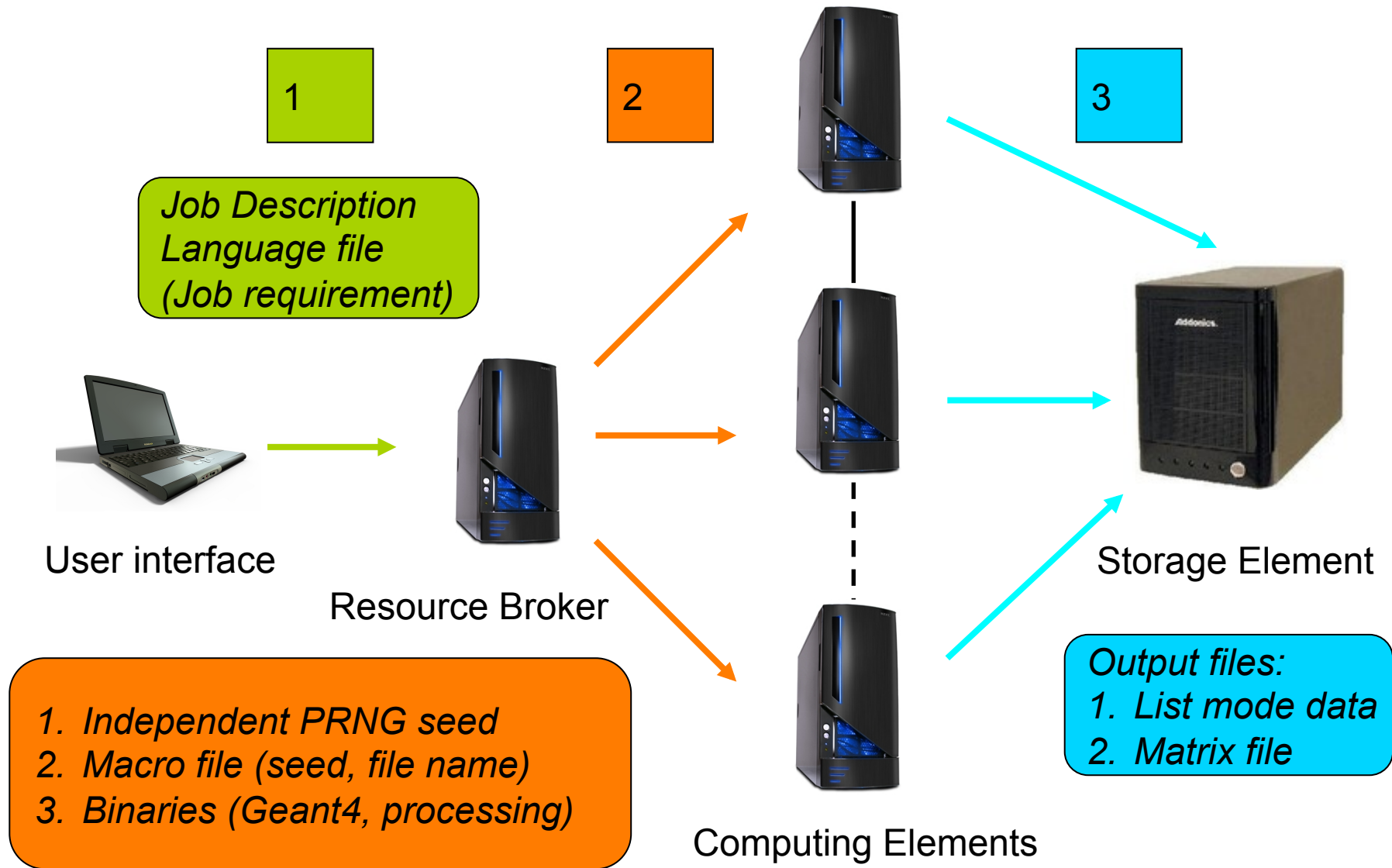
- Une machine de stockage de 18To bruts (24 disques de 750Go)
- 6 machines de stockage de 46To bruts (46 disques de 1000Go)

- $10^4$  simulations Geant4 : activation de tous les processus physiques
- 128 projections suivant  $360^\circ$
- $10^6$  photons / projection
- Distribution uniforme des photons dans le champs de vue du  $\mu$ SPECT
- Durée totale des simulations = 120 heures
- Application d' une technique de réduction de variance pour augmenter l' efficacité de détection de trois ordres de grandeur
- Taille de matrice de projection  $\sim 7$  GBytes

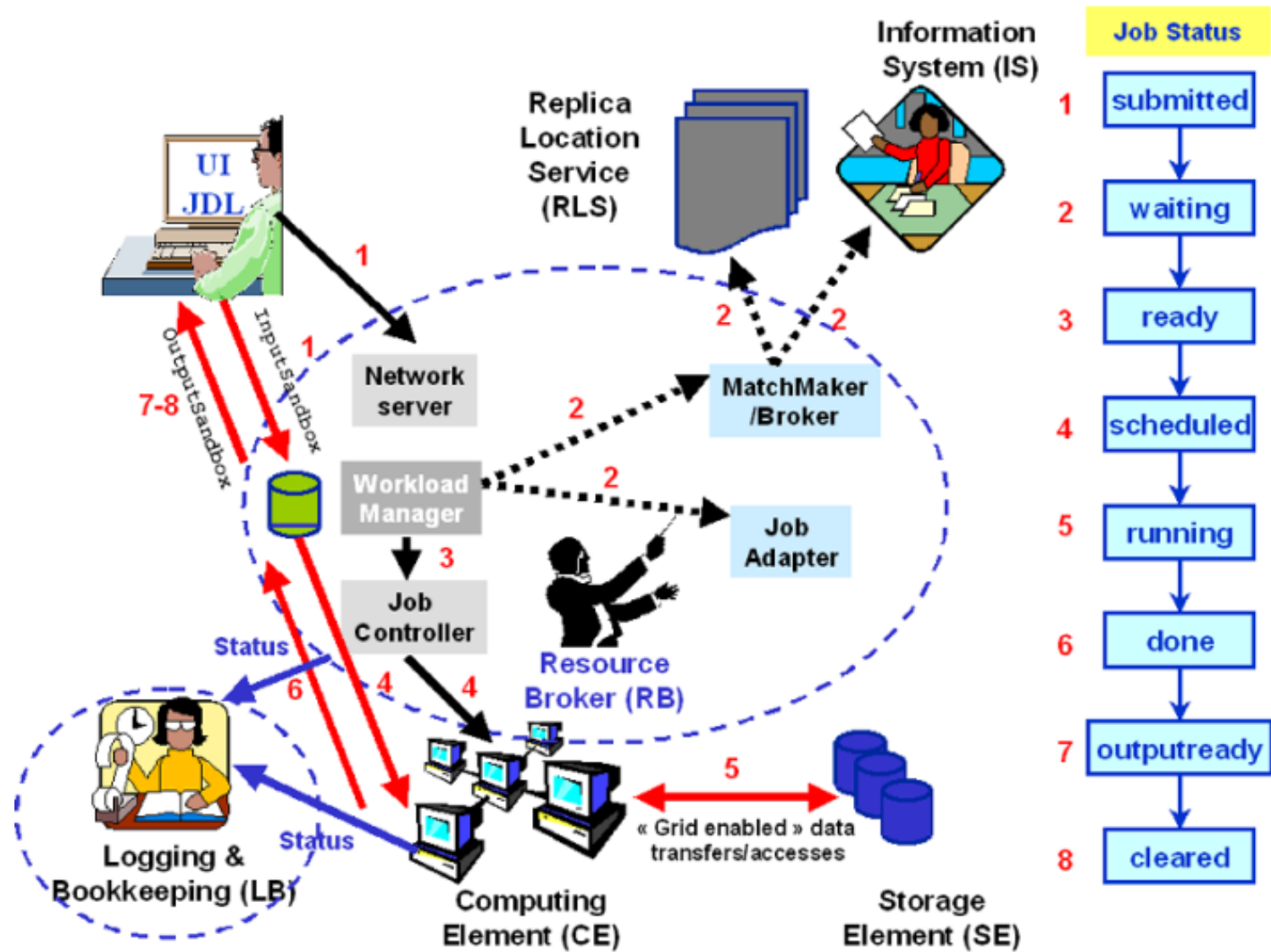


**$1,28 \times 10^{12}$  photons émis**

# Procédure de lancement sur la grille des simulations MC



# La vie d'un job (tache de calcul) sur la grille



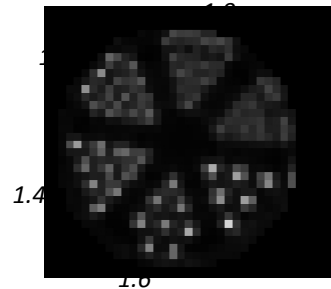
# De retour: Reconstruction en $\mu$ TEMP, résolution spatiale

## Evaluation de la résolution spatiale

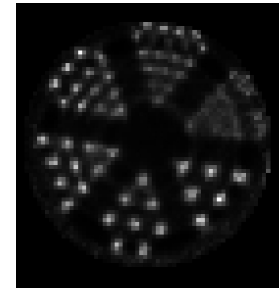
### MLEM (150 iterations)



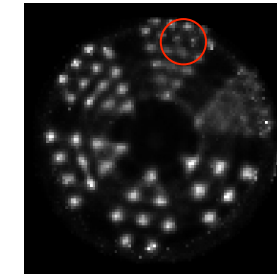
*Fantôme type Derenzo*



42x42x10  
Pixel: 1 mm  
Taille matrice : 0,8 Go



84x84x20  
Pixel: 0,5 mm  
Taille matrice : 2,4 Go



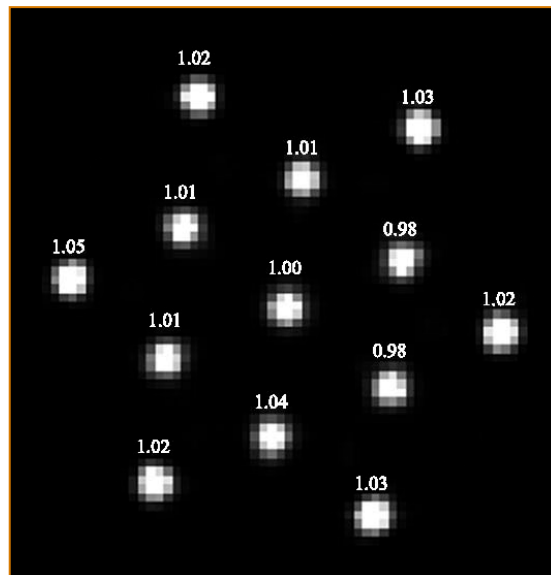
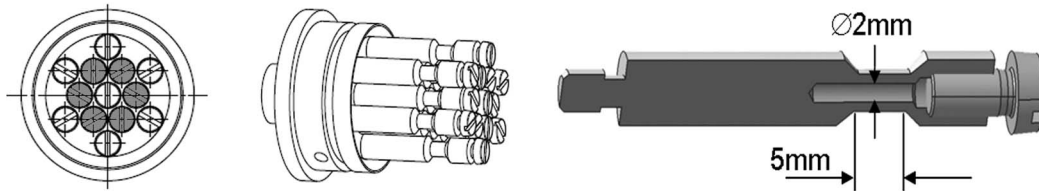
126x126x30  
Pixel: 0,33 mm  
Taille matrice : 3,2 Go

166 MBq  $^{99m}\text{TcO}_4^-$   
15s / projection  
128 projections/360°

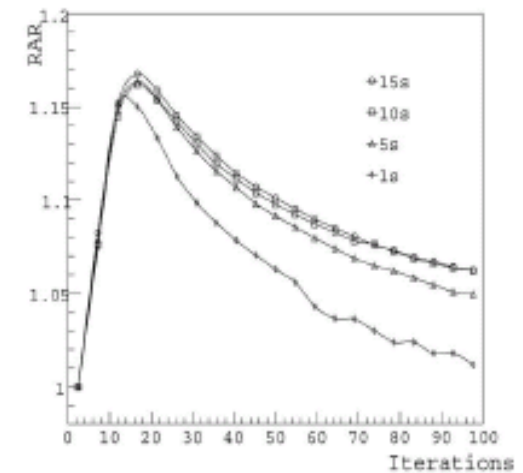
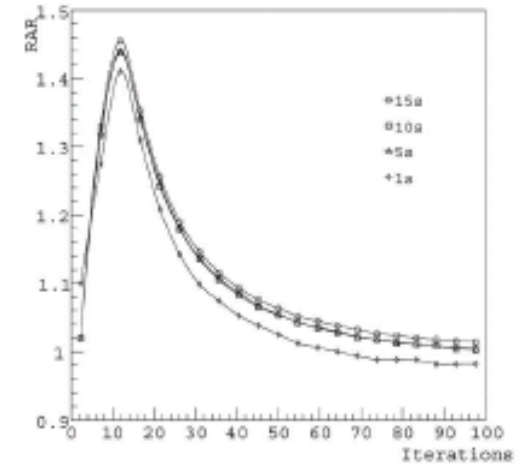
**Distinction des inserts de 1mm de diamètre**

# Uniformité dans le champ de vue

Evaluation quantitative :



**Quantification**  
0,8 MBq/ $\mu$ l/insert

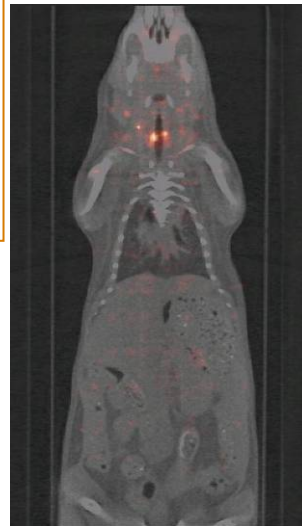


RAR : Restoration of Activity Ratio  
(restauration de contraste)

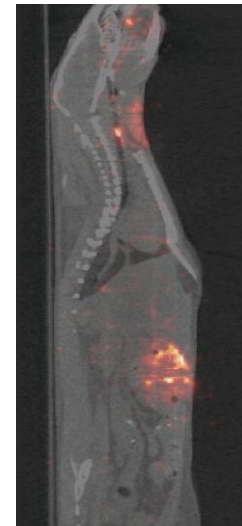
# Etude preclinique

Objectif: voir la fixation in-vivo du pertechnetate  $^{99m}\text{TcO}_4^-$

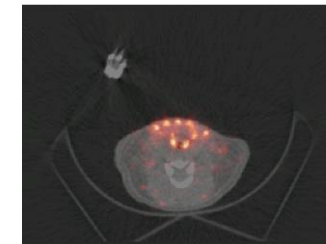
**Injection** Intraperitoneal of  $^{99m}\text{TcO}_4^-$   
0,48 mCi  
10s/projection  
128 projections/360°  
14 bed positions



*Coupe sagittale*



*Coupe coronale*



*Coupe axiale*

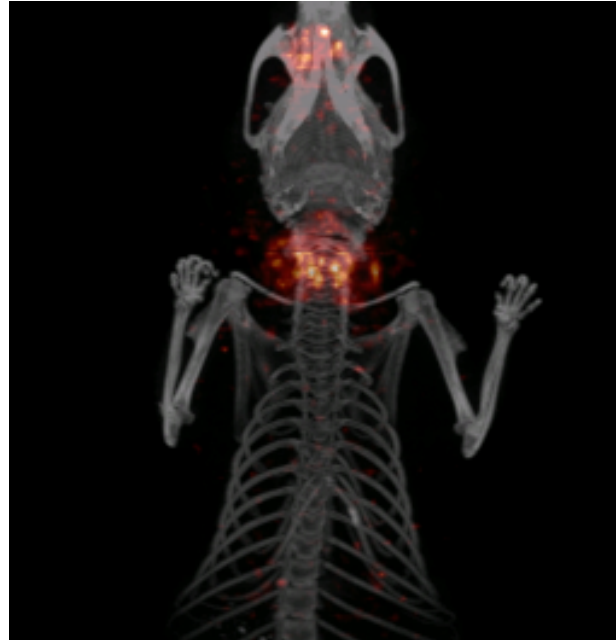
**Fixation du pertechnetate dans :**

1. Glandes salivaires
2. Glandes thyroïdiennes
3. Suc Gastrique



# Localisation spatiale par fusion d'images $\mu$ TEMP/ $\mu$ TDM

---



Visualisation 3D des glandes thyroïdiennes, des glandes salivaires