

Interface Physique-Biologie

J. Collot, M.-L. Gallin-Martel, S. Jan, P. Martin, F. Mayet

Positron Emission Tomography (PET) is one of the leading techniques of nuclear medicine. Although the image resolution is slightly worse than the one obtained with MRI, PET allows to have access to metabolic and functional information. PET is used for various medical and biological applications, such as oncology, cardiology as well as pharmacology.

Tremendous experimental efforts on a host of techniques have been made in the field of PET imaging, in particular towards the development of new generation PET cameras, including depth of interaction measurements. Moreover, the development of a dedicated Monte Carlo simulation toolkit is also one of the main goals of the nuclear medicine community.

These two subjects are developed at LPSC, with the R&D program on a liquid Xenon μ PET, dedicated to small animal imaging, and the Monte Carlo simulation activities. The experimental effort comprises both the development of the μ PET itself (cryogeny, detection of VUV at low) and the study of dedicated electronics. Simulation efforts have been made, first with the development of a Geant4 based Monte Carlo program (GePEToS), mainly dedicated to PET, and then with the participation to the OpenGATE international collaboration, aiming at providing an open source toolkit for nuclear imaging (PET, SPECT), also based on Geant4.

La tomographie par émission de positons (TEP) constitue l'une des méthodes d'imagerie *in vivo* métabolique utilisée en médecine. Actuellement, les enjeux dans ce domaine portent notamment sur le développement de caméras innovantes, incluant par exemple une mesure de la profondeur d'interaction, et également sur la simulation Monte Carlo pour l'imagerie nucléaire.

Ces deux thèmes sont traités par l'équipe du LPSC, par le développement d'un microTEP (μ TEP) à Xénon Liquide ainsi que l'électronique dédiée, et l'implication dans la collaboration OpenGATE pour l'aspect simulation.

► MicroTEP au Xénon liquide

L'imagerie nucléaire (TEP, gamma-caméra) repose sur l'utilisation de noyaux radioactifs, émetteurs β^+ ou γ , injectés au patient dans le but de produire une image avec une excellente résolution. Le noyau radioactif est inséré dans une molécule, par exemple du glucose.

Une fois injectées, les molécules marquées par un élément émetteur β^+ (^{18}F ou ^{15}O) se fixent sur les zones cibles, permettant d'en imager le métabolisme en glucose ou le débit sanguin. Le glucose peut par exemple être utilisé pour imager des tumeurs cancéreuses, qui présentent un métabolisme en glucose extrêmement important.

Dans le cas de la TEP, la désintégration du noyau radioactif produit un positon (e^+) qui s'annihile ensuite avec un électron. Il y a émission de deux photons γ à 180° qui sont ensuite détectés en coïncidence par un ensemble de détection constitué d'un milieu scintillant (liquide ou solide) couplé à des photomultiplicateurs. L'obtention de l'image se fait *in fine* par reconstruction à partir des données brutes (rétroprojection filtrée par exemple).

Cette technique est utilisée dans de nombreuses disciplines de la médecine et de la biologie (oncologie, cardiologie, pharmacologie, neurosciences, etc.) chez l'homme, les animaux et les petits animaux (rat, souris).

Le LPSC s'est engagé dans l'étude d'un prototype de microTomographe à Emission de Positons (μ TEP) au xénon liquide, dont les propriétés de scintillation sont remarquables

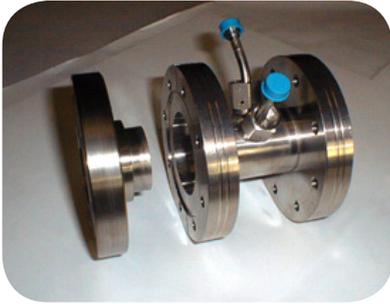


Figure 1 : Vue de la cellule prototype.

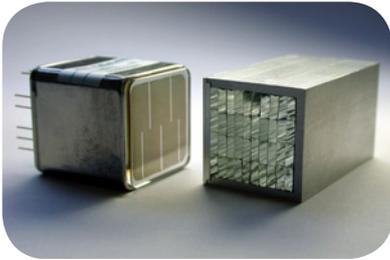


Figure 2 : Photomultiplicateur Hamamatsu à localisation et matrice de guides de lumière $L = 50 \text{ mm}$, section = $2 \times 5 \text{ mm}^2$.

par sa rapidité (environ 30 ns) et par son intensité, meilleure que celle de l'INa, ce qui le rend très compétitif dans ce domaine d'application. Les cristaux habituellement utilisés tels que le LSO, disposés radialement, sont remplacés ici par des cellules de xénon liquide disposées axialement [1]. Chaque cellule a une longueur de 50 mm et une section de $2 \times 5 \text{ mm}^2$. La difficulté réside dans le fait que la température est de 165 K et que la scintillation a lieu à 178 nm. La lumière est collectée aux extrémités par des photomultiplicateurs à localisation (PSPMT), qui délivrent directement la localisation dans le plan radial (x et y) alors que la comparaison des signaux de ces deux PSPMT permet d'accéder à la troisième coordonnée z. Les simulations montrent que ce concept permettrait une nette amélioration de la résolution par rapport aux μTEP existants, basés sur des cristaux solides. Un module prototype (Figure 1) de section $20 \times 20 \text{ mm}^2$ a été construit, contenant 10 puis 40 cellules. Les photons VUV sont collectés dans 2 PSPMT (prototypes Hamamatsu). Les tests ont été effectués avec une source alpha placée à une extrémité, puis avec une source de ^{22}Na ($\beta^+ \rightarrow 2 \times 511 \text{ keV}$). Les gammas sont alors détectés dans le xénon en coïncidence avec un détecteur BaF2 placé à l'extérieur du cryostat. Les premiers résultats sont très encourageants. La localisation de ces gammas dans un plan transverse ne sera pas un problème, comme on le voit sur la figure 3. Les tests actuels portent essentiellement sur l'amélioration de la localisation dans la direction axiale.

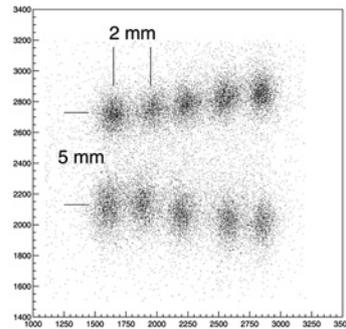


Figure 3 : Résultat récent : les 10 guides de lumière vue par le Photomultiplicateur, avec la cellule prototype (source ^{22}Na).

Électronique dédiée

Les caractéristiques principales visées pour l'électronique de lecture sont la rapidité (le xénon possède un temps de fluorescence court), la compacité et la faible consommation. On projette en effet de placer la majeure partie de l'électronique de traitement du signal dans le cryostat à température du xénon liquide puis de transmettre les signaux à un système d'acquisition, placé à température ambiante, pour la reconstruction ultérieure d'image. Mécaniquement cela signifie la présence de passages « chaud-froid » dans lesquels vont transiter les câbles. Ce nombre doit être réduit au minimum ce qui implique un multiplexage des signaux avant leur sortie du cryostat.

Deux chaînes de mesure sont à envisager, l'une en temps et l'autre en énergie. En ce qui concerne la première, les signaux de dynode de chacun des deux PSPMT qui équipent un module seront sommés et injectés à l'entrée d'un DFC (Discriminateur à Fraction Constante). La sortie de ce dernier sera envoyée sur un convertisseur temps numérique (CTN) qui fournira les données de marquage en temps de l'événement. Les signaux provenant des 16 DFC seront également envoyés à l'entrée d'un « module de coïncidence ». La sortie de ce module est validée si au moins deux cellules, situées dans deux secteurs opposés, ont été touchées. La chaîne de mesure en énergie comprendra un convertisseur charge tension (CCT) auto déclenché associé à un convertisseur analogique numérique. L'étude d'un DFC, d'un CTN ainsi que celle d'un CCT a débuté durant le dernier trimestre 2003. Ces circuits seront réalisés en utilisant la technologie CMOS $0,35 \mu$ de la société AMS (Austria Mikro Systeme). Durant l'année 2003 des tests réalisés ont permis de vérifier le bon fonctionnement des circuits CMOS à la température de 165 K. La carte de test contenait un CCT, un ADC ainsi qu'un circuit programmable de type EPLD.

► Simulation Monte Carlo pour l'imagerie nucléaire

Il existe une forte demande de la communauté médicale pour le développement d'un simulateur Monte Carlo dédié aux applications médicales, présentant à la fois une simplicité d'utilisation et également une pérennité et une stabilité dans le temps, indispensable à la comparaison des futurs projets de caméras. L'apport de la communauté Physique des Particules réside dans son expertise en simulation Monte Carlo (par exemple Geant4), appliquée ici aux basses énergies.

Dans ce contexte, le LPSC a joué un rôle pionnier en développant un package de simulation Monte Carlo (GePEToS) basé sur Geant4 et dédié à la TEP. Ce code a été validé sur des données expérimentales d'une camera TEP (ECAT EXACT HR+ de Siemens), puis rendu publique [2]. À la suite de ce développement, l'équipe du LPSC a intégré la collaboration internationale OpenGATE qui comporte 18 laboratoires et une cinquantaine de membres. L'objectif à moyen terme est le développement d'une plate-forme de simulation Monte Carlo basée sur Geant4 pour l'imagerie nucléaire (PET, SPECT...), dont la distribution sera publique sous licence GNU. Dans ce cadre, le LPSC est impliqué à la fois sur des aspects de validation (comparaison avec GePEToS), et sur des aspects de développement orientés vers les nouvelles générations de détecteurs TEP. De plus, le laboratoire a pris la responsabilité du working group en charge de la documentation liée à la distribution publique. La prochaine étape importante de la collaboration OpenGATE est la distribution publique de la première version du code de simulation GATE. Celle-ci est prévue pour avril 2004 et sera accompagnée d'un article de référence dans *Phys. In Medicine and Biology* [3].

Dans un avenir proche, le travail abordé sur cette thématique portera sur le développement de la seconde version de GATE, et notamment son application à des thématiques proches de l'imagerie TEP (hadronthérapie, curiethérapie). GATE a en effet pour objectif d'être un outil pour le développement de nouvelles méthodes de reconstruction tomographique, pour l'optimisation de la quantification et de l'analyse de cinétique sur image (application directe à la cancérologie) et enfin, GATE doit permettre l'optimisation de protocoles d'imagerie sur les modèles animaux (primates, rongeurs), thématiques particulièrement étudiées dans la communauté Biologie-Médecine.

[1] S. Jan et al., *Conception of a Liquid Xenon μ PET for small animal imaging*, soumis à NIMA

[2] S. Jan et al., *GePEToS : a Geant4 Monte Carlo simulation package for Positron Emission Tomography*, *physics/0312019*, soumis à IEEE Transactions on Nuclear Science

[3] S. Jan et al. (OpenGATE Collaboration), *GATE - Geant4 Application for Tomographic Emission : a simulation toolkit for PET and SPECT*, en preparation pour *Phys. in Medicine and Biology*.