

Groupe Interface Physique-Médecine

O. Rossetto, M.-L. Gallin-Martel, 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 having access to metabolic and functional informations. 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. Time reconstruction is also a limitation for real time and dynamic PET exploration, so that dedicated hardwares for image computation become a key for high performance PET development.

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. The LPSC also initiated a research project on dedicated hardware architectures (based on SOPC) study for image reconstructions.

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 profondeur d'interaction, et également sur la simulation Monte-Carlo pour l'imagerie nucléaire. Il y a par ailleurs une forte demande du milieu médical afin de réduire les temps (souvent prohibitifs) de reconstruction d'images.

Ces trois thèmes sont traités au LPSC, par le développement d'un microTEP à xénon liquide ainsi que son électronique dédiée, par l'implication dans la collaboration OpenGATE pour l'aspect simulation ainsi que par la mise en place à l'initiative du laboratoire d'une collaboration locale et régionale dans le domaine des architectures matérielles dédiées à la reconstruction d'images TEP dans le cadre du projet ArchiTep.

Introduction

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.) Cependant, la résolution et la rapidité de la reconstruction logicielle des images 3D restent un frein majeur pour de nombreuses applications.

Notre projet se situe donc dans ce contexte et vise à développer des solutions innovantes sur les deux points suivants :

- l'amélioration de la résolution par l'utilisation de détecteurs au xénon liquide (mesure de la profondeur d'interaction),
- l'amélioration des temps de reconstruction par l'utilisation de techniques matérielles/logicielles adaptées.

◆ **MicroTEP au xénon liquide**

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 par sa rapidité (environ 30 ns) et par son intensité, meilleure que celle du NaI, 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. 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 μ TEP 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 Lyso placé à l'extérieur du cryostat. L'objectif de localisation de ces gammas dans un plan transverse a été atteint, comme on le voit sur la figure 2 qui illustre la bonne séparation des guides en x, y. La mesure de résolution en z s'est avérée plus délicate (Figure 3). La résolution est largement tributaire du nombre de photoélectrons détecté par chaque photomultiplicateur et donc de paramètres tels que la pureté du xénon, le coefficient de réflexion des guides et l'efficacité de collection de lumière UV. Cette collection de lumière peut être sensiblement améliorée en supprimant des interfaces optiques et donc en immergeant les photodétecteurs dans le xénon. Les photodiodes à avalanche (APD) qui présentent une efficacité quantique supérieure à celle des photomultiplicateurs peuvent, de plus, être produites sans fenêtre d'entrée ce qui dans le cas où le détecteur est immergé réduit au minimum le nombre d'interface. Une telle diode peut atteindre une QE proche de 100% à la longueur d'onde considérée. Il faut néanmoins noter qu'il n'existe pas, sur catalogue, d'APD dont les caractéristiques correspondent à l'ensemble de nos besoins : surface active, pixellisation, sensibilité dans le VUV et donc de nombreuses interactions sont nécessaires avec les fabricants. Les tests de différentes APD se sont déroulés durant l'année 2005 principalement dans le but d'appréhender ce type de photodétecteur et de caractériser les besoins en électronique de lecture. Ces tests, effectués à température ambiante et à -40° C dans une enceinte thermostatée, ont permis de faire des mesures de courant d'obscurité, de gain ainsi que de résolution en utilisant une LED et une source de ^{55}Fe (X de 5,9 keV en détection directe). Des APD ont finalement été retenues pour être testées avec le xénon liquide, elles ont été livrées en décembre 2005. Il s'agit de diodes sans fenêtre de 16 mm de diamètre et d'une efficacité quantique proche de 100% à 178 nm. Les contraintes mécaniques, dues à la température, étant incompatibles avec les boîtiers proposés dans la version catalogue, ces diodes ont été commandées sous deux formes : puce nue et puce montée sur un support en céramique. L'électronique de lecture comprendra un préamplificateur de charge discret situé dans le cryostat au plus près de la diode et une chaîne de spectrométrie associée à un détecteur de crête située à température ambiante.

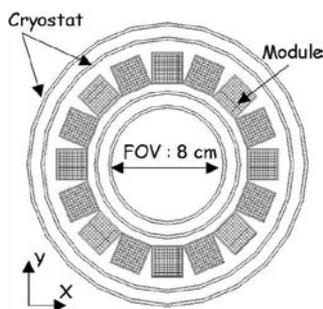


Figure 1: Coupe transaxiale du μ PET LXe.

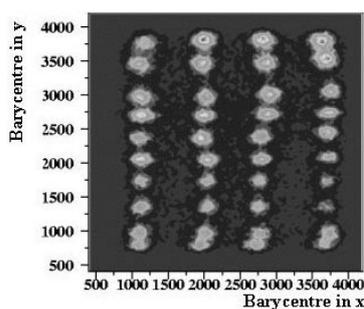


Figure 2: Localisation en x et y en utilisant les guides de lumière $2 \times 5 \text{ mm}^2$.

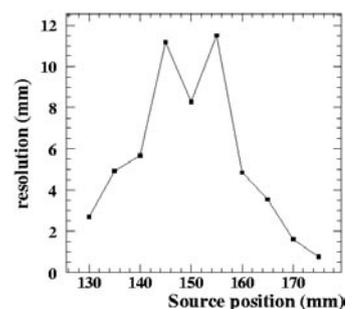


Figure 3: Résolution suivant z en fonction de la position de la source.

◆ **Électronique dédiée**

On projette de placer l'électronique de traitement (localisation, marquage en temps, conversion analogique numérique) dans le cryostat à température du xénon liquide puis de transmettre les données à un système d'acquisition placé à température ambiante. Les caractéristiques de l'électronique chargée de la localisation (mesure de charge) étant étroitement liées au choix des photodétecteurs, l'étude d'un Convertisseur Temps Numérique (CTN) a débuté en 2004. Ces circuits ont été réalisés en utilisant la technologie CMOS $0,35 \mu\text{m}$ de la société AMS (Austria Mikro Systeme). Ils permettent le marquage en temps des interactions par rapport à une horloge de référence commune aux 16 modules prévus dans le μ TEP. Les tests qui se sont déroulés durant le premier

trimestre 2005 ont permis de vérifier les performances du circuit. Une résolution de 244 ps et une non linéarité différentielle inférieure à $\pm 20\%$ ont été obtenues sur une gamme de température allant de 80°C à -120°C .

◇ 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, indispensables 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 caméra TEP (ECAT EXACT HR+ de Siemens), puis rendu public. À la suite de ce développement, l'équipe du LPSC a intégré la collaboration internationale OpenGATE. Plus de 20 laboratoires européens (EPFL, IN2P3, DAPNIA, INSERM...), nord-américains (UCLA, MSKCC-New York, Umass-Worcester...) et asiatiques (Samsung Medical Centre-Séoul) participent à cette collaboration. L'objectif à moyen terme était le développement d'une plateforme de simulation Monte-Carlo basée sur GEANT4 pour l'imagerie nucléaire (PET, SPECT...) dont la distribution a été rendue 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 groupe de travail en charge de la documentation liée à la distribution publique.

Par rapport aux autres logiciels Monte-Carlo utilisés en imagerie médicale nucléaire, GATE apporte la flexibilité de GEANT4 en matière de paramétrisation de la géométrie et des processus physiques tout en cachant la complexité d'utilisation de GEANT4 derrière une interface utilisateur conviviale. S'y ajoutent des modules très originaux introduisant la dimension temporelle dans la simulation comme la gestion de la décroissance radioactive, du mouvement des sources et des équipements de détection, ainsi que le temps mort de l'acquisition. L'utilisation de GEANT4 permet également de profiter de la pérennité de ce code développé au CERN, ainsi que sa validation sur de très nombreuses expériences de physique des particules.

Le code source a fait l'objet d'une diffusion publique le 1^{er} mai 2004 sous licence LGPL et a été accompagné d'un article de référence dans *Physics in Medicine and Biology*.

Le projet a été mené à son terme et aujourd'hui, un peu plus d'un an après sa diffusion publique, GATE est utilisé par plus de 450 personnes dans le monde. Il est en train de devenir la référence dans le domaine de l'imagerie nucléaire (PET et γ -caméra), un outil indispensable au développement et à la comparaison des projets de nouvelles caméras.

◇ Architectures matérielles pour la reconstruction d'images

Pour passer des données brutes fournies par les détecteurs aux images (2D ou 3D) finales, un calcul souvent lourd et complexe est nécessaire. Ce calcul peut prendre de quelques minutes pour les cas les plus simples à plusieurs heures, voire dizaines d'heures, pour de l'imagerie dynamique avec des algorithmes de reconstruction élaborés. Il y a une forte demande de la part des utilisateurs pour réduire considérablement ces temps de calculs.

En collaboration avec trois laboratoires de la région (le LIS, TIMC et le CERMEP), nous avons initié un projet de recherche dont l'objectif est de réaliser ces calculs de reconstruction d'images sur des systèmes électroniques dont l'architecture est optimisée pour le type de calcul à effectuer. Les premiers résultats de cette étude sur un cas simple de reconstruction 2D ont montré que des facteurs importants peuvent être gagnés : avec une électronique aux capacités limitées, des gains en temps de calculs allant de 2 à 4 ont été démontrés. Le type de calcul à effectuer se prête bien à une parallélisation de ces derniers, le calcul d'un pixel image pouvant être fait indépendamment de ses voisins. La parallélisation des calculs est donc uniquement limitée par les ressources matérielles disponibles et par le débit de données engendré.

Un système dédié intégrant 7 SoPC (System On Programmable Chip) de la dernière génération (contenant 2 cœurs de processeur Power PC, 128 unités « MAC » et plusieurs dizaines de milliers de cellules logiques) ainsi que plusieurs centaines de méga-octets de mémoire par SoPC (nous utiliserons des barrettes de mémoires analogues à celles utilisées dans les PC portables) est en cours de conception. Le laboratoire est le maître d'œuvre de cette réalisation, les partenaires se focalisant plus sur les aspects algorithmes et adéquation matériel/algorithme. Le volume total d'informations à traiter ou à stocker est de l'ordre de plusieurs giga-octets. Le système intégrera de ce fait une unité de disque ainsi que des interfaces ethernet pour échanger ces données avec l'extérieur. L'utilisation de composants SoPC qui sont des composants reprogrammables offre une certaine souplesse, puisque le même système pourra être utilisé pour implémenter différents algorithmes classiquement utilisés en TEP.