

Développement d'une séquence à haute résolution spatiale pour l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle cérébrale (IRMf) à 11.7T



Durée : 36 mois

Date de démarrage souhaitée : octobre 2017

Site : NeuroSpin, CEA Saclay, Gif Sur Yvette

Directeur de thèse : Dr Nicolas Boulant

Co-encadrant : Dr Philippe Ciuciu

Depuis la découverte de l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) par Ogawa [Ogawa et al, 1990], l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), qui repose sur ce phénomène, n'a eu de cesse de démontrer son intérêt pour l'exploration du cerveau, en repoussant toujours plus loin les limites de la compréhension des mécanismes cérébraux (Le Bihan, 2014).

L'IRMf s'appuie sur les variations de volume et de niveau d'oxygénation du sang aux abords des neurones lors de leur activation par une tâche cognitive. Ces variations vont modifier très légèrement les propriétés magnétiques locales de la région stimulée, ce qui est observable sur les images acquises durant l'exercice. Cette modification du signal IRM est extrêmement faible, elle nécessite donc une excellente sensibilité. La méthode de référence pour acquérir les images en IRMf est appelée Echo Planar Imaging (EPI). Cette technique est capable de capturer une image de l'intégralité du cerveau en quelques secondes tout en pondérant l'image par l'effet BOLD.

Pour mener plus amont les recherches visant à isoler et identifier des mécanismes mentaux toujours plus complexes, il devient nécessaire d'accroître la résolution spatiale et temporelle des images EPI produites, sans dégradation de leur sensibilité, indispensable pour bien mettre en évidence les régions mises en jeu. La recherche menée à l'heure actuelle en utilisant des IRM cliniques standards, à des intensités de champs intermédiaires ($B_0 \leq 3T$), atteint ses limites lorsqu'il s'agit de dépasser les 8mm^3 isovolume (voxel de dimension $2 \times 2 \times 2\text{mm}^3$) comme indiqué par Bodurka (Bodurka et al, 2007). Une autre barrière empêchant, a priori, de dépasser cette résolution est la fonction de dispersion de l'information (Point Spread Function, PSF) produite par l'effet BOLD qui rend inintelligible toute information obtenue à une résolution plus fine à cause de la contribution des gros vaisseaux environnants les neurones excités et qui contribue à une surestimation de la taille des régions stimulées. De nombreux auteurs ont en effet évalué la PSF du phénomène autour du millimètre isotrope (Engel S.A. et al, 1997 ; Turner R., 2002 ; Shmuel A., et al 2007). Pourtant plus récemment, certains auteurs (Polimeni et al, 2010), ont démontré qu'il était possible de s'affranchir de cette limite en se plaçant à une résolution spatiale très supérieure, infra-millimétrique, s'assurant ainsi de l'absence de gros vaisseaux dans les voxels d'intérêts. A cette résolution, il devient alors possible de ne s'intéresser qu'au signal provenant exclusivement des capillaires irrigants directement les neurones.

Une telle résolution spatiale, sans compromis sur la sensibilité du signal BOLD, ne peut être atteinte qu'en augmentant l'intensité du champ magnétique principal B_0 (Budinger T.F., 2016). En effet comme cela a été démontré dans la littérature, le Signal to Noise Ratio (SNR) des images augmente de manière au moins linéaire (Pohmann et al, 2015), avec le champ magnétique principal. L'accroissement de B_0 renforce aussi le contraste BOLD grâce à une dépendance renforcée aux inhomogénéités locales de B_0 . Par voie de conséquence le SNR temporel (tSNR), grandeur caractéristique pour évaluer la sensibilité disponible expérimentalement s'accroît lorsque le champ magnétique principal augmente (Triantafyllou C., 2005).

L'acquisition d'images IRMf aux ultra-hauts champs magnétiques (UHF) n'est pourtant pas chose aisée (Ugurbil, 2012 ; Francis S. et al, 2014). En particulier, les études de ce type sont actuellement entravées par le manque d'homogénéité de l'excitation obtenue avec les méthodes classiques de transmission radiofréquence (RF), ce qui donne lieu à des ombrages ou à des pertes de contraste localement dans les images. De plus, l'amélioration de la résolution spatiale dans l'approche standard des acquisitions IRM a un coût en termes de résolution temporelle

qui devient rapidement inacceptable. Ainsi devient-il nécessaire de repenser complètement la méthode d'acquisition en IRMf dans le contexte des UHF.

De nombreuses approches novatrices ont été envisagées en terme de stratégie d'acquisitions (Miller, 2009 ; Pfeuffer J. et al, 2002 ; Van der Zwaag W. et al, 2012) mais elles se heurtent toutes aux contraintes décrites plus haut. C'est dans ce contexte que souhaite s'inscrire ce sujet de thèse, en fournissant un outil adéquat et novateur pour l'exploration du cerveau en IRMf à des champs magnétiques encore jamais utilisés chez l'homme. Cette thèse de doctorat sera réalisée à NeuroSpin, centre de recherche en IRM dirigé par Stanislas Dehaene. NeuroSpin est situé sur le campus du CEA Saclay et partenaire de l'Université Paris Saclay. Plusieurs IRM sont implantées sur le site, allant d'une IRM 3T humain au 17T préclinique. NeuroSpin dispose aussi du premier IRM 7T humain de France et d'un unique 11.7T clinique au monde. Le travail sera mené dans l'Unité d'Imagerie par Résonance Magnétique et de Spectroscopie (UNIRS), laboratoire dirigé par Cyril Poupon, qui est spécialisé dans la recherche sur les méthodes d'acquisitions en IRM et plus particulièrement à UHF. Les expériences seront menées à la fois sur le 7T clinique et sur le 11.7T clinique (lorsque ce dernier deviendra opérationnel dans le courant de l'année 2018).

L'approche retenue est de faire profiter la séquence EPI des nombreuses avancées réalisées ces dernières années à NeuroSpin pour exploiter les nouvelles possibilités offertes par les très hauts champs magnétiques ($B_0 \geq 7T$). Il devient maintenant très intéressant de les assembler dans une séquence d'acquisition ayant un très fort potentiel applicatif, telle que la séquence EPI. L'objectif de ce projet est ainsi de développer une séquence EPI d'un nouveau genre, en lui offrant un grand nombre de possibilités nouvelles :

1) Modularité de l'encodage spatiale

Nous souhaitons introduire la possibilité d'acquérir les images fonctionnelles avec un encodage tridimensionnel (3D), de manière modulaire (acquisition en une seule fois « single-shot » (Rabrait C. et al, 2008) ou segmentée) pour disposer d'une plus grande flexibilité dans la manière d'acquérir le signal et de compresser l'information (Jorge J. et al, 2013).

2) Intégration des techniques de compression d'image « Compress Sensing »

L'émergence récente d'une nouvelle stratégie d'acquisition (Lustig et al, 2007) non-cartésienne appelée Compress Sensing (CS) semble en mesure de révolutionner les méthodes d'acquisition en IRM. La possibilité de n'acquérir qu'une infime portion de l'information et de reconstruire le reste, en particulier lorsqu'on augmente la résolution spatiale (Lazarus C. et al, 2016), devrait profondément changer la manière d'acquérir les images en IRM dans les années à venir. Le travail effectué au laboratoire depuis plusieurs années pour rendre l'acquisition de l'information sous-échantillonnée physiquement plausible (Chauffert N., 2015 ; Boyer C. et al, 2016) est en passe d'être validé dans un modèle simple d'acquisition anatomique. L'intégration de telles approches dans l'EPI en 2D puis en 3D se situe dans la continuité de ce qui est actuellement développé. Cela devrait accroître significativement le facteur d'accélération R de ce type d'acquisition rendant enfin possible les acquisitions en IRMf sur le cerveau entier dans une résolution isotrope infra-minimétrique en moins de 2 secondes.

3) Intégration des solutions d'homogénéisation RF à l'émission en utilisant la transmission parallèle (pTx)

Le laboratoire est leader dans le domaine du design de pulse RF homogénéisé sous contraintes de SAR, c'est-à-dire, en s'assurant que les pulses sont bien sécurisés pour une utilisation chez l'homme. Des stratégies pour les acquisitions 3D (Gras V. et al, 2016 ; Massire et al, 2015) mais aussi en 2D (Gras V. et al, 2016) ont été développées et validées très récemment et sont applicables à l'IRMf. L'utilisation de la pTx dans le domaine de l'IRMf est restée très limitée jusqu'ici en raison des difficultés techniques inhérentes aux deux méthodes (De Martino et al. 2012). Le fait de disposer de telles solutions développées localement à NeuroSpin et donc du savoir-faire associé, devrait permettre de maximiser le signal à disposition sur l'intégralité du volume du cerveau et de rendre enfin parfaitement viable ce type de séquence aux UHF.

Ce sujet est classé parmi les sujets « phares » du CEA, puisqu'il est vital dans la réussite du projet de l'aimant 11.7T du projet ISEULT (unique IRM au monde qui permettra de faire de l'imagerie chez l'homme à 11.7T). En effet, la conception et l'exploitation d'un tel IRM n'est justifiée que si cet IRM permet de s'intéresser à des questions médicales ou de neurosciences inaccessibles à plus bas champ magnétique. En particulier, la nécessité de disposer d'une séquence pour l'IRMf optimisée pour les UHF sera cruciale pour bénéficier pleinement du potentiel de cet imageur. La réussite de ce projet nécessite, comme décrit précédemment, des compétences extrêmement bien maîtrisées au CEA. Il a donc de fortes chances de succès et les possibilités en matière d'applications sont importantes puisque NeuroSpin comprend plusieurs laboratoires de recherche (UNICOG et UNATI/Pariétal) en neurosciences cognitives dont les chercheurs attendent la conception d'un outil adapté pour poursuivre l'exploration du fonctionnement cérébral aux UHF.

Références:

- Ogawa S, Lee T-M, Kay AR, Tank DW. Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 9868–9872.
- Ogawa S, Lee T-M, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990;14: 68–78.
- Ogawa S, Lee TM. Magnetic Resonance Imaging of Blood Vessels at High Fields: in Vivo and in Vitro Measurements and Image Simulation. *Magn Reson Med*. 1990;16:9–18.
- Le Bihan D., *Le cerveau de cristal*, édition Odile Jacob, 2012
- Bodurka J., Ye F., Peridou N., Murphy K., Bandettini P. A. Mapping the MRI voxel volume in which thermal noise matches physiological noise – Implications for fMRI. *NeuroImage* 2007; 34: 542–549.
- Engel S.A., Glover G.H., Wandell B.A. Retinotopic Organization in Human Visual Cortex and the Spatial Precision of Functional MRI. *Cerebral Cortex* 1997; 7: 181–192.
- Turner R. How Much Cortex Can a Vein Drain? Downstream Dilution of Activation-Related Cerebral Blood Oxygenation Changes. *NeuroImage* 2002 ; 16, 1062–1067.
- Shmuel A., Yacoub E., Chaimow D., Logothetis N.K., Ugurbil K. Spatio-temporal point-spread function of fMRI signal in human gray matter at 7 Tesla. *NeuroImage* 2007; 35: 539–552.
- Polimeni J.R., Fischl B., Greve D.N., Wald L.L. Laminar analysis of 7 T BOLD using an imposed spatial activation pattern in human V1. *NeuroImage* 2010; 52: 1334–1346.
- Pohmann R., Speck O., Scheffler K. Signal-to-Noise Ratio and MR Tissue Parameters in Human Brain Imaging at 3, 7, and 9.4 Tesla Using Current Receive Coil Arrays. *Magn Reson Med* 2016 ; 75: 801–809.
- Harel N., Ugurbil K., Uludag K., Yacoub E. Frontiers of brain mapping using MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 945-957.
- Triantafyllou C., Hoge R.D. et al. Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters. *NeuroImage* 2005; 26: 243–250.
- Ugurbil K. The Road to Functional Imaging and Ultrahigh Fields. *Neuroimage*. 2012; 62: 726–735.
- Francis S., Sanchez Panchuelo R. Physiological measurements using ultra-high field fMRI: a review. *Physiol Meas* 2014 ; 35 : R167–R185.
- Budinger T.F., Bird M.D., Frydman L., Long J.R., Mareci T.H., Rooney W.D., Rosen B., Schenck J.F., Schepkin V.D., Sherry A.D., Sodickson D.K., Springer C.S., Thulborn K.R., Ugurbil K., Wald L.L. Toward 20 T magnetic resonance for human brain studies: opportunities for discovery and neuroscience rationale. *MAGMA* 2016; 29:617-39.
- Miller K.L. fMRI using balanced steady-state free precession (SSFP). *Neuroimage* 2012; 62: 713–719.
- Pfeuffer J., Van De Moortele P.F., Yacoub E., Shmuel A., Adriany G., Andersen P., Merkle H., Garwood M., Ugurbil K., Hu X.P. Zoomed functional imaging in the human brain at 7Tesla with simultaneous high spatial and high temporal resolution. *NeuroImage* 2002; 17: 272–286
- Van der Zwaag W., Marques J.P., Kober T., Glover G., Gruetter R., Krueger G. Temporal SNR Characteristics in Segmented 3D-EPI at 7T. *Magn Reson Med* 2012; 67: 344–352.
- Rabrait C., Ciuciu P., Ribés A., Poupon C., Le Roux P., Dehaine-Lambertz G., Le Bihan D., Lethimonnier F. High temporal resolution functional MRI using parallel echo volumar imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27: 744-53.
- Jorge J., Figueiredo P., van der Zwaag W., Marques J.P. Signal fluctuations in fMRI data acquired with 2D-EPI and 3D-EPI at 7 Tesla. *Magn Reson Imaging* 2013; 31: 212-20.
- Lustig M., Donoho D., Pauly J.M. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med* 2007; 58: 1182-95.
- Lazarus C., Chauffert N., Coste A., Vignaud A., Ciuciu P. Compressed Sensing in MRI: how the Maximum Undersampling Factor depends on the Image Size and the SNR. SFB Workshop on Imaging with Modulated/Incomplete Data, September 22-24th 2016, Graz Austria.
- Boyer C., Chauffert N., Ciuciu P., Kahn J., Weiss P. On the generation of sampling schemes for Magnetic Resonance Imaging. *SIAM Imaging Science* 2016 *in Press*.
- Chauffert N. Échantillonnage compressé le long de trajectoires physiquement plausibles en IRM. Thèse de doctorat soutenue en octobre 2015.

De Martino F., Schmitter S., Moerel M., Tian J, Ugurbil K., Formisano E., Yacoub E., van de Moortele P.-F. Spin Echo functional MRI in bilateral auditory cortices at 7 Tesla: an application of B1 shimming. *Neuroimage*. 2012; 63: 1313–1320.

Gras V., Vignaud A., Amadon A., Mauconduit F., Le Bihan D., Boulant N. In Vivo Demonstration of Whole-Brain Multislice Multispoke Parallel Transmit Radiofrequency Pulse Design in the Small and Large Flip Angle Regimes at 7 Tesla. *Magn Reson Med* 2016 .

Gras V., Vignaud A., Amadon A., Le Bihan D., Boulant N. Universal pulses: a new concept for calibration-free parallel transmission. *Magn Reson Med* 2016 *in Press*.

Gras V., Vignaud A., Mauconduit F., Luong M., Amadon A., Le Bihan D., Boulant N. Signal-domain optimization metrics for MPRAGE RF pulse design in parallel transmission at 7 Tesla. *Magn Reson Med* 2016; 76: 1431-1442.

Massire A., Vignaud A., Robert B., Le Bihan D., Boulant N., Amadon A. Parallel-transmission-enabled 3D T₂-weighted imaging of the human brain at 7 Tesla. *Magn Reson Med* 2015; 73: 2195–2203.