

NEUVIEME COLLOQUE SUR LE TRAITEMENT DU SIGNAL ET SES APPLICATIONS

1



NICE du 16 au 20 MAI 1983

LA RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE APPLIQUEE AU DOMAINE BIOMEDICAL

Jean-Pierre D'HAENENS

THOMSON-CSF/Branche Equipements Médicaux 48, rue Camille Desmoulins 92130 ISSY-LES-MOULINEAUX - FRANCE -

RESUME

Les applications biomédicales de la R.M.N. connaissent un développement spectaculaire par l'apport diagnostic considérable de l'imagerie proton et des études métaboliques par spectrométrie. Dans cette conférence, nous présentons un bref historique des champs d'application de la R.M.N. Nous situons l'effort de recherche de développement des principaux constructeurs dans le contexte du marché mondial de l'équipement médical. Nous donnons un bref rappel du phénomène de résonance magnétique nucléaire, en insistant sur les deux paramètres fondamentaux, les temps de relaxation T1 et T2. Nous décrivons ensuite le champ de l'imagerie proton, en précisant d'abord les méthodes de mesure locales de la densité de spin et des temps de relaxation, puis en donnant le principe des deux grandes techniques d'acquisition et de reconstruction d'image, méthode de projection reconstruction et méthode par transformée de Fourier. Les problèmes techniques et technologiques posés par l'instrumentation R.M.N. sont ensuite analysés. Nous présentons ensuite les grands domaines d'application du diagnostic par imagerie proton, en comparant cette technique à la tomographie. Le problème des risques potentiels de la R.M.N. in vivo est posé. Nous décrivons ensuite le champ des études spectrométriques en insistant particulièrement sur les études métaboliques par spectrométrie phosphore. Nous concluons par des considérations sur l'évolution vers une technique, l'imagerie chimique, qui permettrait de réaliser sur une seule machine à la fois l'imagerie du proton et la spectrométrie.

SUMMARY

We present in this conference a survey of the biomedical applications of Nuclear Magnetic Resonance. We first recall the main fields of N.M.R applications. Then, the Research and Development funding of the main manufactures of diagnostic medical equipment is replaced in the world market competition. A brief recall of N.M.R phenomenon is given. We then describe the proton imaging technique, the measurement methods of spin density and relaxation times and the principle of picture acquisition and reconstruction by two main techniques, projection-reconstruction and Fourier Transform method. The technology of N.M.R instrumentation is analysed. We then present the main fields of diagnostic by proton imaging and give a comparison with X-rays computerized tomography. We briefly discuss the potential hazards of in vivo N.M.R. The field of metabolic studies by spectrometry is then described. We conclude by some considerations on future technical progress, which may allow, by combination of proton imaging and phosphorus spectrometry, to obtain chemical imaging.



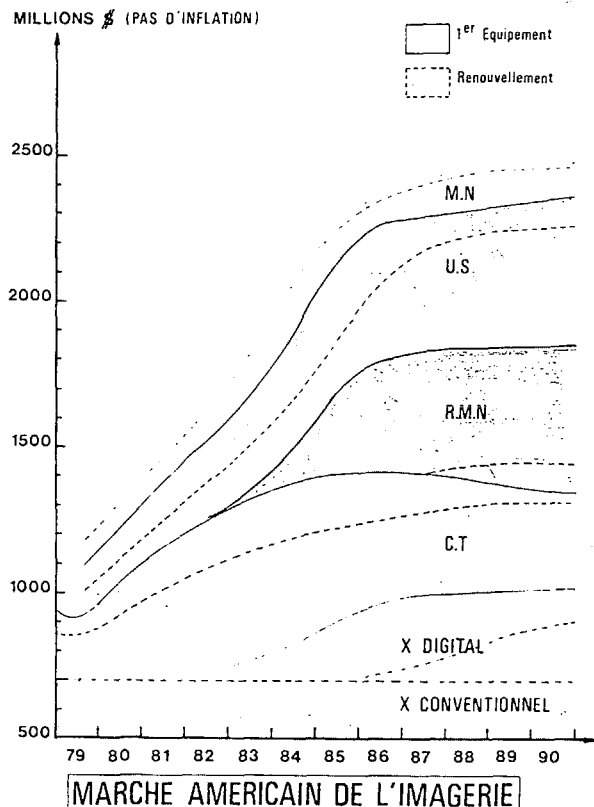
INTRODUCTION

LA TECHNIQUE RMN DANS L'IMAGERIE MEDICALE DES ANNEES 80

Le champ de l'imagerie médicale a été profondément bouleversé pendant la dernière décennie par les progrès considérables du diagnostic permis par la tomodensitométrie (Scanner X), succès dus à l'utilisation intensive des techniques de traitement numérique des signaux. Ce succès ouvre la voie à la numérisation globale de toute l'imagerie diagnostique pendant les années 80.

Les équipements de radiologie conventionnelle deviennent entièrement numériques, avec la disparition progressive du film radiologique. Une nouvelle génération d'appareils ultrasonores, faisant une part de plus en plus grande aux techniques numériques ultra-rapides, permettra bientôt l'accès à une meilleure résolution spatiale, à l'imagerie Doppler et à l'analyse tissulaire. Enfin, les applications biomédicales de la résonance magnétique nucléaire (RMN) connaissent un développement spectaculaire et on estime que cette technique représentera à la fin des années 80 de 25 à 30 % du marché de l'équipement diagnostic. Le seul marché U.S. est estimé à un montant de 300 à 500 M\$ (fig.1). Dans cette conférence, nous nous proposons de brosser un tableau de cette nouvelle technique diagnostique en présentant un bref historique de ses champs d'application, ses aspects économiques et concurrentiels, techniques et technologiques, son apport diagnostic en imagerie proton et en discutant l'apport des études métaboliques par spectrométrie.

Figure 1



I. HISTORIQUE DES CHAMPS D'APPLICATION DE LA RMN

Découverte en 1946 par les groupes de recherche de F. Bloch [1] à Stanford et E. Purcell [2] à Harvard, la résonance magnétique nucléaire s'est révélée un outil extrêmement puissant, non pas tant du noyau lui-même mais que de son environnement électronique. Les travaux de ces équipes furent couronnés par l'attribution du Prix Nobel de Physique en 1953. Notons le rayonnement de l'école française de RMN autour de A. Abragam [3].

Débordant du champ de la physique (études de diffusion, études de transition de phase) et de la chimie (analyse de structure de substances organiques), la RMN depuis le début des années 70 joue un rôle considérable en biologie moléculaire (études des structures des protéines, etc...). Seules les techniques de traitement digital du signal ont permis d'atteindre le gain important en rapport signal/bruit nécessaire pour aborder ce nouveau champ (Spectroscopie par transformée de Fourier, accumulation, filtrage) [4].

Dès lors, l'extension au champ des applications biomédicales était acquise, avec l'étude de cellules, de tissus, d'organes et d'êtres vivants.

Dès 1971, Damadian [5] observait que les propriétés RMN des tissus tumoraux de rat différaient de celles des tissus sains et, dès 1973, le Pr. Lauterbur [6] obtenait les premières images RMN de proton, noyau d'hydrogène (fantôme constitué de deux tubes à essais). Cependant, il fallut attendre les années 78-80 pour que des premières images de qualité acceptable soient obtenues sur êtres humains par des équipes anglaises de Nottingham [Andrew [7], Mansfield [8], Moore [9]]. Le champ largement ouvert aujourd'hui est le champ des études anatomiques et fonctionnelles, sur êtres humains, par imagerie proton. Dans un deuxième temps, s'ouvrira le marché de l'imagerie chimique par combinaison sur une seule machine, et de l'imagerie proton et des études métaboliques par spectrométrie du phosphore.

La lente maturation des années 70 s'explique d'une part, par des difficultés techniques majeures à résoudre, d'autre part par l'ampleur des investissements nécessaires. Les grands constructeurs d'équipements, seuls à même de réunir ces ressources, consacraient, à cette période, leurs investissements aux développements du tomodensitomètre X.

II. L'EFFORT DE R. & D. - LE MARCHÉ DES APPLICATIONS BIOMÉDICALES

Les principaux constructeurs d'équipements médicaux ont engagé, depuis 1977 pour certains, plus tardivement en 1980 pour d'autres, le développement de ces systèmes. Les principales compagnies engagées sont Siemens, Philips et CGR en Europe, G.E., Technicare, Picker, Dasonics aux Etats-Unis, Toshiba, Shimadzu, Hitachi au Japon. Le leadership technique et industriel est aujourd'hui détenu par Technicare, avec toutefois une compétition très serrée sur le plan purement technique avec Dasonics. L'effort annuel de R. & D. varie de 30 à 100 MF suivant les compagnies ; G.E. déployant aujourd'hui l'effort le plus considérable.

En ce qui concerne la branche médicale de THOMSON-CSF, l'effort de R. & D. sur la période 82-85 totalisera 150 MF, non compris la construction d'une usine de 3000m² équipée d'installations spécifiques RMN, dont le coût total est de 20 MF. Cette usine s'est ouverte fin Avril 83.

Sur le plan mondial, on comptait trois machines en évaluation clinique en fin 81 (Boston par Technicare, Londres par Picker, San Francisco par Disonics), une dizaine en fin 82, et on estime aujourd'hui que près de cinquante machines seront en exploitation clinique en fin 83. Le marché mondial devrait monter à quatre ou cinq cents machines dès 86 et, suivant notre analyse, plafonner à ce niveau. (Prix unitaire de 1 à 1,5 M\$ suivant l'aimant utilisé).

En ce qui concerne CGR, il est prévu de livrer trois machines pour évaluation clinique de fin 83 à mi 84, d'enchaîner en 85 sur une pré-série de production et d'arriver en 86 à une production couvrant 10% du marché mondial, soit une quarantaine de machines par an. Le droit d'accès à ce marché, dont le chiffre d'affaires potentiel en 1990 en francs constants est estimé de 3 à 5 milliards de francs, est élevé et il est extrêmement probable que l'on assistera à un regroupement des efforts de certains constructeurs dans quelques années.

III. LA RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

A) Le Magnétisme Nucléaire

Electron, Proton et Neutron, les particules élémentaires de l'atome, possèdent un moment angulaire intrinsèque, ou spin $|\vec{I}| = \hbar/2$. Il en découle un moment magnétique intrinsèque, $\vec{\mu} = \gamma \vec{I}$, où γ , le rapport gyromagnétique est proportionnel au rapport de la charge électrique élémentaire e divisé par la masse de la particule m . La masse du proton étant environ deux mille fois plus forte que celle de l'électron, le moment magnétique du proton est donc deux mille fois plus faible environ. En tant qu'assemblage de protons et de neutrons, de nombreux noyaux possèdent donc un moment magnétique intrinsèque (nombre total de neutrons et protons impair, ou nombre total pair, avec nombre impair de protons et de neutrons). Citons en ici un certain nombre d'intérêt biologique :

$$^1_1\text{H}, ^{13}_6\text{C}, ^{15}_7\text{N}, ^{17}_8\text{O}, ^{19}_9\text{F}, ^{23}_{11}\text{Na}, ^{31}_{15}\text{P}.$$

Plongés dans un champ magnétique statique H_0 , ces "petits aimants" ont des niveaux d'énergie quantifiés. Dans le cas d'un spin de moment magnétique 1/2, on distingue deux états d'énergie correspondant à l'alignement du moment suivant le champ, parallèlement et antiparallèlement. La différence d'énergie $2\mu H_0$, proportionnelle au champ magnétique, reste, même dans les champs élevés atteints en laboratoire (10 T), excessivement faible par rapport aux énergies de liaisons moléculaires (10^6 à 10^8 fois plus faible). Etant donné que sur le plan microscopique, le phénomène de résonance est lié à l'absorption d'un quantum d'énergie d'un champ magnétique alternatif de fréquence ω telle que l'énergie du quantum du champ électromagnétique, $\hbar\omega$ soit égale à la différence d'énergie $2\mu H_0$, nous pouvons en déduire que le phénomène de résonance magnétique nucléaire ne provoque aucune destruction à l'échelon moléculaire, contrairement aux techniques utilisant le rayonnement X ou γ , dont le quantum d'énergie est de 10^3 à 10^6 supérieur aux énergies de liaisons moléculaires. Il n'y a pas de risques d'altérations du patrimoine génétique, pas de risques de déclenchement de processus tumoraux ou cancéreux par altération locale des molécules porteuses du programme de travail cellulaire.

B) Le magnétisme macroscopique

Pour un système macroscopique à l'équilibre thermodynamique, l'énergie d'agitation thermique à température ordinaire est très largement supérieure à cette énergie d'interaction magnétique, si bien que le nombre de spins dans l'état de plus basse énergie n'excède que très faiblement le nombre de spins dans l'état de plus haute énergie. Pour une collection de spins 1/2,

$$n_1/n_2 = \exp \frac{2\mu H_0}{kT} = 1 + \frac{2\mu H_0}{kT}$$

Si N est le nombre total de spins par unité de volume, le moment magnétique local $|\vec{M}_0|$ aligné suivant H_0 , s'écrit donc :

$$M_0 = N \mu \frac{\mu H_0}{kT} = N \mu^2 \frac{H_0}{kT}$$

Il s'ensuit que le paramagnétisme du proton est (m électron)² plus faible que le paramagnétisme électronique, soit $2 \cdot 10^{-7}$ plus faible environ.

Cette simple constatation explique l'observation tardive directe de ce magnétisme nucléaire (1936) et le recours aux méthodes de résonance.

C) La rotation de Larmor

Soit un système macroscopique de spins plongés dans un champ magnétique statique H_0 . Soit M le moment magnétique local. Sous l'action du champ magnétique H_0 , s'exerce un couple qui tend à faire précesser le moment autour de l'axe du champ, exactement comme un gyroscope précesse autour d'un champ de pesanteur. Ce mouvement est décrit par l'équation dynamique de Bloch :

$$\frac{dM}{dt} = \gamma M \wedge H_0$$

La fréquence de précession est proportionnelle au champ et au rapport gyromagnétique :

$$\omega_0 = \gamma H_0$$

Le tableau 1 donne les propriétés des principaux noyaux d'intérêt biologique et leur fréquence de résonance dans un champ de 0.35T, valeur de champ utilisé à ce jour dans les machines d'imagerie RMN équipées d'aimant supraconducteur.

Tableau 1

	Spin	Abondance naturelle	Fréquence de Larmor **	Sensibilité relative *
¹ H	1/2	100 %	15.00 MHz	1,00
¹³ C	1/2	1.1 %	3.77 MHz	1.18 ⁻⁴
¹⁷ O	-5/2	0.04%	2.34 MHz	1.1 10 ⁻⁵
¹⁹ F	1/2	100 %	14,12 MHz	0.83
²³ Na	3/2	100 %	3,97 MHz	9.3 10 ⁻²
³¹ P	1/2	100 %	6,07 MHz	6.6 10 ⁻²

* compte-tenu de l'abondance naturelle de l'isotope.

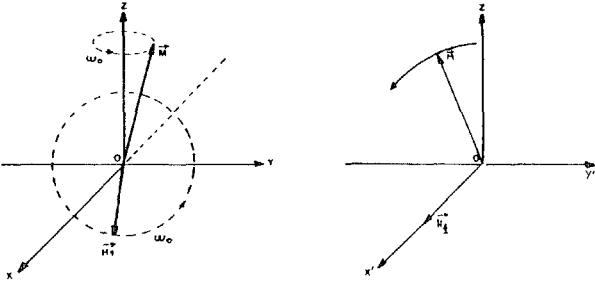
** pour un champ de 0.35T.

Si on prend en compte que les concentrations moyennes des tissus en sodium et phosphore, par exemple sont environ respectivement 1000 et 50000 fois plus faibles que la concentration en proton, étant donné que leur sensibilité relative est environ 10 fois plus faible que celle de proton, nous en déduisons que le moment magnétique associé est 10000 à 500000 fois plus faible, d'où la difficulté d'observation de ces noyaux.



D) La résonance magnétique nucléaire

Passons du repère fixe du laboratoire (Oxyz, \vec{H}_0 suivant Oz) dans un repère (Ox'y'z) tournant à la fréquence de précession de Larmor ω_0 et appliquons un champ H1 tournant suivant Ox', schéma 1.



Dans ce repère, le moment \vec{M} voit un champ fixe H1 et se met donc à précesser avec une fréquence $\omega_1 = \gamma H1$ autour de ce champ. En fonction de la durée de l'impulsion t_{imp} du champ H1, on peut par exemple basculer le moment de $\pi/2$ (impulsion $\pi/2$), annulant ainsi la composante suivant H_0 du moment magnétique local. On dit qu'il y a saturation puisque l'impulsion a fourni suffisamment d'énergie pour rétablir l'équilibre des populations. Une impulsion deux fois plus longue (impulsion π) inversera le moment magnétique local, c'est à dire inversera les populations, d'où le nom de technique d'inversion. Il y a absorption d'énergie par résonance.

Par contre, dès que la fréquence centrale de l'impulsion H1 diffère sensiblement de la fréquence ω_0 , il n'y a plus qu'une faible modulation du mouvement de précession, sans absorption moyenne d'énergie.

Pour donner quelques chiffres typiques, si H1 = 0.1G, alors la durée d'une impulsion $\pi/2$ est de : $t_{\pi/2} = \pi/2 \gamma H1 = 620 \mu s$.

Pour observer la résonance, on applique en général une impulsion $\pi/2$. A la fin de l'impulsion, le moment précesse à la fréquence ω_0 dans le plan Oxy. Si l'échantillon est placé dans une bobine de réception (quelques spires de cuivre), le moment magnétique transverse induit aux bornes de la bobine une force électromotrice $e = -d\psi/dt$. Le signal mesuré est donc proportionnel à la fréquence de Larmor ω_0 et à l'amplitude du moment (cf. IV.C) : $s(t) \propto \omega_0 M \cos \omega_0 t$.

Ce signal s'appelle le signal d'induction libre, noté classiquement F.I.D. (Free Induction Decay en anglais).

M et ω_0 étant proportionnels au champ magnétique H_0 , le signal de F.I.D est donc proportionnel au carré du champ statique. Ce résultat est fondamental et explique l'intérêt du travail à champ aussi élevé que possible en RMN. (cf. paragraphe IV).

E) Les mécanismes de relaxation

Après une impulsion R.F à la fréquence de résonance, le système se trouve hors de l'équilibre thermodynamique et revient à l'équilibre en cédant de l'énergie au réseau. Pour éclairer la physique de ce processus, considérons des noyaux voisins, enveloppés de leurs nuages électroniques. Le moment magnétique du noyau se couple non seulement aux champs magnétiques extérieurs mais aussi aux champs magnétiques locaux créés par les noyaux magnétiques voisins et éventuellement au magnétisme orbital ou intrinsèque des nuages électroniques environnants. Comme l'agitation thermique crée un mouvement permanent, brownien dans un liquide, de vibration dans un solide, le champ magnétique local vu par un noyau fluctue temporellement.

1) Le temps de relaxation spin-réseau T1

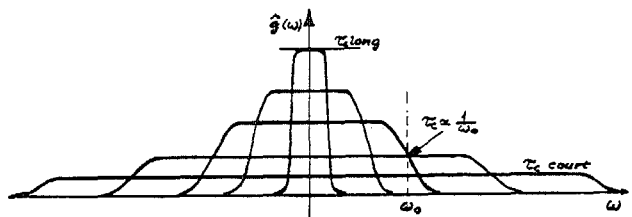
Si le spectre de fréquence du champ local perpendiculaire au champ statique comporte une composante au voisinage de la fréquence de résonance ω_0 , il y aura transition d'un niveau d'énergie ω_0 à l'autre et l'équilibre des populations se rétablira progressivement. Ce retour à l'équilibre est décrit par l'équation :

$$\frac{dM_z}{dt} = - \frac{M_z - M_0}{T1}$$

où T1 est le temps de relaxation longitudinal, ou encore spin-réseau puisque le transfert d'énergie se fait globalement vers le réseau.

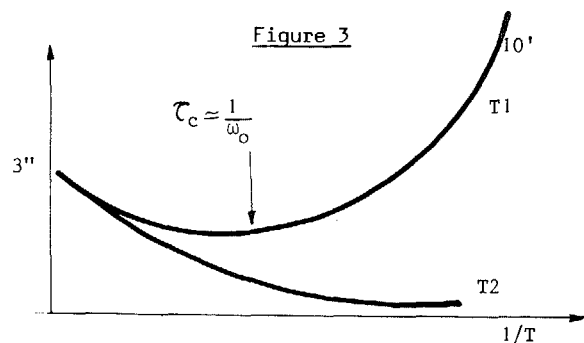
La largeur du spectre de fréquence du champ local, ou plus correctement de la fonction d'auto-corrélation $g(\tau) = \int h(t) h(t+\tau) dt$, décrit la dynamique des molécules ou des atomes de la matière. Cette largeur est inversement proportionnelle au temps de corrélation τ_c , qui caractérise le temps moyen de translation ou de rotation relatif des noyaux. Si le temps de corrélation τ_c est très court, la largeur de $g(\omega)$, transformée de Fourier, sera très large, environ $1/\tau_c$ - et inversement, figure 2.

Figure 2



Cette figure nous permet de comprendre simplement l'évolution du temps de relaxation T1 de l'eau en fonction de la température, Figure 3. ($\omega_0 \approx 10 \text{ MHz}$)

Figure 3



A température ordinaire, les mouvements sont rapides, avec des temps de corrélation typique de 10^{-11} s. Le spectre est donc très large et l'amplitude du spectre à la fréquence de Larmor est faible. Au fur et à mesure que la température baisse, le temps de corrélation augmente, la largeur du spectre diminue et son amplitude à la fréquence de résonance augmente. Le temps de relaxation diminue donc.

A température plus basse, le temps de corrélation devient de l'ordre de $1/\omega_0$, et si l'on diminue encore la température, le spectre devient si étroit que la composante à la fréquence ω_0 devient de nouveau très faible et le temps de relaxation augmente très fortement.



2) Le temps de relaxation transverse T₂

Le mouvement dans le plan transverse est essentiellement affecté par la partie basse fréquence du champ local suivant le champ statique : tout se passe comme si localement le noyau, en plus de H₀, voyait un champ H_{loc}, d'où une fréquence locale de précession $\gamma(H_0 + H_{loc})$. Pour un échantillon macroscopique, il y a une distribution gaussienne de la valeur de H_{loc} autour de 0. Si nous basculons de $\pi/2$ à t=0 l'ensemble des spins, les spins initialement en phase se déphasent progressivement et le magnétisme dans le plan transverse décroît avec un temps caractéristique T₂ de l'ordre de $(1/\gamma H_{loc-moyen})$.

Cette décroissance est simplement décrite par les équations (repère tournant à la résonance).

$$\frac{dM_x'}{dt} = -\frac{M_x'}{T_2} \quad \frac{dM_y'}{dt} = -\frac{M_y'}{T_2}$$

La largeur des raies de résonance est directement liée à ce phénomène. Dans ce processus, le transfert d'énergie s'effectue de spin à spin, d'où le nom de relaxation spin-spin aussi donné à ce mécanisme.

Si nous reprenons l'exemple de l'eau, à température ordinaire, la composante à fréquence nulle a une amplitude comparable à celle à fréquence ω , d'où il s'ensuit que T₂ ≈ T₁. Par contre, plus la température décroît, plus la composante g(0) augmente et plus le mécanisme de relaxation transverse devient efficace. T₂ devient inférieur à T₁ dans le domaine de température où $\tau_c \approx 1/\omega$. Au voisinage de 0°, τ_c devient très long et le temps de relaxation T₂ très faible (environ 10⁻⁶s) et T₁ très long (environ 10¹).

De manière générale, dans les solides, le temps de corrélation est très long, si bien que le temps de relaxation T₁ est long et le temps de relaxation T₂ très faible, élargissant donc fortement les raies et rendant difficile l'observation de la résonance. C'est ainsi qu'en RMN médicale, les structures osseuses, les calcifications ne contribuent pas au signal RMN dans les conditions expérimentales utilisées.

De même, l'adjonction d'ions paramagnétiques, dont le magnétisme d'origine électronique est supérieur au magnétisme nucléaire, perturbe fortement le champ local et peut diminuer de façon significative les temps de relaxation, jouant ainsi le rôle de produit de contraste si ces ions se fixent de manière spécifique sur certains tissus- (cf. V.C).

Enfin, dans les tissus, l'eau est dans un état dit lié, d'ailleurs mal connu, dont les temps de corrélation sont donc plus longs que ceux de l'eau libre. Les temps de relaxation sont donc plus faibles que ceux de l'eau pure, T₁ étant compris entre quelques 100 ms et 1 s et T₂ variant de 20 ms à 100 ms, (figure 12, par.V).

3) Elargissement des raies de résonance par inhomogénéité de champ

Si le champ magnétique statique H₀ présente une inhomogénéité de l'ordre de ΔH_0 sur le volume de l'échantillon, la dispersion en fréquence de précession est de l'ordre de $\gamma \Delta H_0$.

Il en résulte un déphasage progressif des spins dans le plan transverse que l'on peut caractériser par un temps de relaxation $2/|\gamma \Delta H_0|$. Le temps de relaxation observé T₂ résulte de l'inhomogénéité microscopique et de cette inhomogénéité macroscopique.

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_2} + \frac{|\gamma \Delta H_0|}{2}$$

IV. L'IMAGERIE PROTON : TECHNIQUE ET TECHNOLOGIE

Dans ce paragraphe, nous examinerons successivement les méthodes de mesures des paramètres RMN, densité de spins et temps de relaxation T₁ et T₂ d'un élément de volume supposé homogène, les méthodes d'imagerie permettant de remonter de la mesure du signal RMN d'un échantillon macroscopique aux paramètres d'un petit élément de volume, et enfin nous décrirons brièvement l'instrumentation mise en oeuvre et les problèmes technologiques posés.

A) Mesures des paramètres RMN

1/ Méthodes de mesure de ρ, T_1

a) La méthodes de saturation-récupération

Après une impulsion $\pi/2$ (technique de saturation), l'amplitude du moment transverse décroît rapidement sous l'effet du temps de relaxation transverse ($T_2 < T_2$ et $20\text{ms} < T_2 < 100\text{ms}$), et l'amplitude du moment longitudinal initialement nulle, relaxe sous l'effet de T₁ vers la valeur M₀ d'équilibre :

$$M_1 = M_0 e^{-t/T_2} \quad M_z = M_0 (1 - e^{-t/T_1})$$

Si au bout d'un temps $\tau_1 \gg T_2$, on applique un nouveau pulse à $\pi/2$, l'amplitude initiale du signal de F.I.D. n'est autre que la valeur de M_z au temps τ_1 :

$$F.I.D_1 = M_0 ; FID_2 = M_0 (1 - e^{-\tau_1/T_1})$$

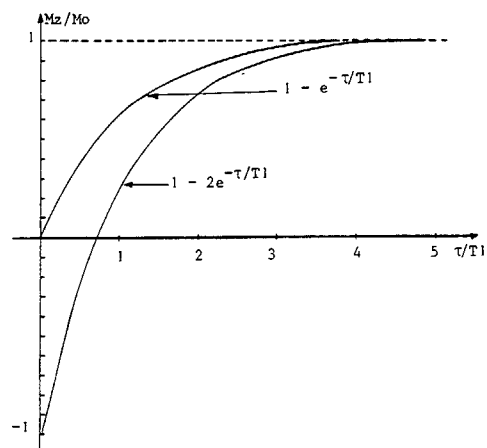
Si on applique un nouveau pulse $\pi/2$ au temps τ_2 , de même, l'amplitude initiale de la 3ème F.I.D ne sera autre que la valeur de M_z au temps τ_2 .

$$F.I.D_3 = M_0 (1 - e^{-\tau_2/T_1})$$

Pour deux valeurs de τ , on peut donc en principe calculer M₀ et T₁. La figure 4 donne l'amplitude de la F.I.D en fonction du rapport τ/T_1 .

La F.I.D. atteint près de 40% de M₀ en T₁/2 et 75% en T₁, la récupération étant pratiquement totale en 4T₁.

Figure 4





b) La méthode d'inversion-récupération

Après une impulsion π (technique d'inversion), le moment magnétique longitudinal initial ($-M_0$) relaxe sous l'effet de T_1 vers M_0 suivant la loi :

$$M_z = M_0 (1 - 2 e^{-t/T_1})$$

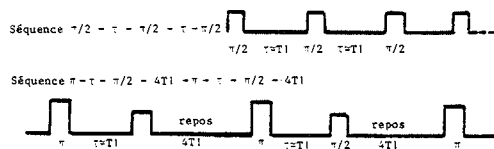
Le moment s'annule pour $\tau = .69T_1$ et la récupération est pratiquement totale pour $5T_1$, Figure 4. Comme on ne peut mesurer directement la magnétisation longitudinale, on bascule au bout d'un temps τ le moment dans le plan transverse par un pulse $\pi/2$ et l'amplitude initiale du signal de F.I.D s'écrit :

$$F.I.D = M_0 (1 - 2e^{-\tau/T_1})$$

Cependant, au bout d'un temps T_2^* , le magnétisme transverse s'annule, et le magnétisme longitudinal est pratiquement nul. Il faut donc attendre un temps de l'ordre de 3 à $4T_1$ avant de pouvoir recommencer une mesure de F.I.D.

La méthode d'inversion-récupération est donc environ trois à quatre fois plus lente que la méthode de saturation-récupération. Cette méthode a cependant un avantage considérable de discrimination des variations de T_1 . Dans les deux méthodes, le maximum de variation du signal de F.I.D, dS en fonction d'une variation dT_1 du temps de relaxation est obtenu pour $\tau = T_1$ et la variation relative du signal dS/S est de 0.6 à 3.3 fois la variation relative de T_1 , dT_1/T_1 , respectivement en méthode saturation et en méthode d'inversion. Le choix de l'une ou l'autre méthode résulte donc d'un arbitrage entre rapidité d'acquisition et discrimination en T_1 .

Ces deux méthodes sont schématisées par les diagrammes suivants :



2/ Les mesures de T_2

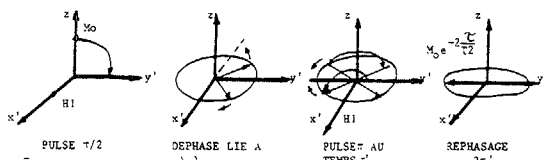
Après un pulse $\pi/2$, on observe une décroissance du signal de F.I.D, avec un temps caractéristique T_2

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \frac{\Delta H_0}{2}$$

La mesure de T_2 est donc entièrement faussée par l'inhomogénéité du champ statique. Cependant, si le déphasage lié aux fluctuations microscopiques est parfaitement irréversible, le déphasage lié aux inhomogénéités du champ est un processus parfaitement réversible. Des techniques simples permettent de simuler un renversement du temps et provoquent le rephasage.

L'amplitude du signal observé est alors uniquement liée à T_2 . La technique de Hahn [10] consiste à appliquer au temps τ' , après le premier pulse $\pi/2$, un pulse π et les spins se rephasent au temps $2\tau'$, Figure 5.

Figure 5



En appliquant de nouvelles impulsions aux temps $3\tau'$, $5\tau'$, $7\tau'$ etc..., on observe alors des rephasages appelés échos de spins aux temps $4\tau'$, $6\tau'$, $8\tau'$.

Cette séquence est dite séquence de Carr-Turcell.



L'amplitude des échos varie donc comme $e^{-2n\tau'/T_2}$. Cette méthode permet donc une mesure de T_2 , si τ' est suffisamment faible par rapport à T_2 .

En fait dans la pratique expérimentale, on utilise souvent des techniques d'écho dans les méthodes de saturation-récupération ou inversion. En effet, le signal de F.I.D doit être lu en réception immédiatement après le pulse $\pi/2$. Or, dans la pratique de l'imagerie, ces pulses ont une puissance de l'ordre du kW, et la puissance réémise par le système de spins est de l'ordre du micro-watt. Les circuits de réception sont donc saturés pendant un certain temps après le pulse. Il est donc intelligent de ne commencer la phase de lecture que sur un écho de spin suivant de $2\tau'$ et τ' respectivement les pulses $\pi/2$ et π . Les circuits de réception ont pu récupérer pendant le temps τ' après le pulse. Les signaux de F.I.D mesurés sont donc pondérés par un facteur $e^{-2\tau'/T_2}$,

soit en saturation-récupération : $M_0(1 - e^{-\tau/T_1})e^{-2\tau'/T_2}$
 soit en inversion-récupération : $M_0(1 - 2e^{-\tau/T_1})e^{-2\tau'/T_2}$
 avec $\tau' < T_2 \ll \tau \approx T_1$

On obtient donc en général une information composite ρ, T_1, T_2 .

B) Principe de l'imagerie RMN

1/ Introduction

L'obtention d'images présuppose de pouvoir extraire la contribution au signal RMN des divers points de l'objet. Quelles que soient les méthodes d'acquisition et de reconstruction utilisées, le principe de base est le même, le codage espace - fréquence obtenu en superposant au champ statique principal un gradient de champ magnétique \vec{G} .

$$\omega_0(\vec{r}) = \omega_0 + G \cdot \vec{r}$$

Nous ne décrivons ici que le principe des méthodes d'acquisition de données 2.d et 3.d et les techniques de reconstruction 2d en coupes multiples et 3.d qui prévalent dans les développements récents. L'acquisition simultanée de n^2 ou n^3 points d'image par rapport à 1 ou n dans les méthodes d'acquisition par point ou par ligne amène un avantage fondamental en rapport S/B, puisque le signal est proportionnel au nombre de points acquis simultanément. La contrepartie réside dans la mise en oeuvre de techniques d'acquisition et de reconstruction plus complexes.

Nous distinguerons deux grandes techniques, valables en 2.d comme en 3.d :

a) Les méthodes du type projection-reconstruction, de même principe que celles mises en oeuvre dans les tomodynamètres X [6].

b) Les méthodes permettant l'acquisition directe de la transformée de Fourier de l'objet à reconstruire [12] qui tendent à s'imposer aujourd'hui par la qualité de leurs résultats.

2/ Mode de sélection d'un plan en acquisition
2-d

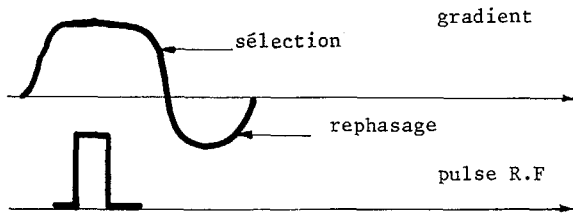
Trois grandes méthodes peuvent être mises en œuvre pour sélectionner un plan particulier.

- a) Géométrie des bobines émettrices et receptrices H.F. [13]
- b) Par gradients alternatifs de champs magnétiques [14]
- c) Par excitation sélective [15]

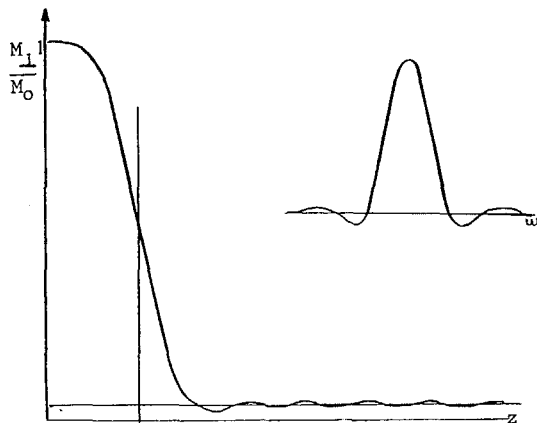
Nous ne décrivons que cette dernière méthode dont les résultats apparaissent supérieurs. Soit par exemple un gradient suivant \vec{Oz} d'amplitude G_z . La fréquence de résonance varie donc suivant Oz : $\omega_o(z) = \omega_o + \gamma G_z z$.

Un pulse H1 de fréquence centrale $(\omega_o + \gamma G_z z_o)$ et de largeur $\Delta\nu = \frac{\gamma}{2\pi} G_z \Delta z$ n'excitera donc les spins que dans une coupe centrée en z_o et d'épaisseur $\Delta z \approx \frac{2\pi \Delta\nu}{\gamma G_z}$.

Pour fixer les idées, pour un gradient de 1G/cm, la dispersion induite en fréquence de résonance est de 4.2 kHz/cm. Un pulse de largeur de bande de 2.1 kHz sélectionne donc une coupe d'épaisseur 5 mm. La qualité de la coupe dépend fondamentalement du spectre en fréquence de ce pulse H.F. Ce spectre est déterminé par simulations, relativement complexes numériquement du fait de la nonlinéarité de l'équation de Bloch. Par ailleurs, les déphasages imposés par le gradient suivant l'épaisseur de coupe sont compensés par un gradient de signe opposé appliqué après la fin du pulse H.F. La séquence de sélection de coupe est représentée par le diagramme suivant :



La figure 6 donne le résultat obtenu par une impulsion sélective $\pi/2$ de spectre en sinus cardinal pondéré par une gaussienne.
Figure 6



3/ Méthodes de projection-reconstruction

Nous décrivons le principe de la méthode 2.d, immédiatement généralisable en 3.d. Soit par exemple une coupe d'épaisseur dz suivant Oz, soit $M(x,y)$ le magnétisme transverse ($M \perp H_o$) dans ce plan. Dans ce qui suit, on admet pour simplifier que la séquence élémentaire de mesure s'effectue en un intervalle de temps $\tau \ll T1, T2$, si bien que le signal de précession libre s'écrit :

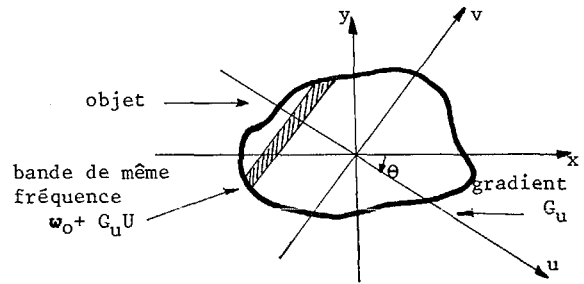
$$s(t) = \iint dx dy M(x,y) e^{i\omega_o t}$$

Appliquons un gradient d'amplitude G_u suivant Ou . L'ensemble des spins $[M(u,v) dv]$ situés dans la bande centrée en u précesse à la même fréquence : $\omega_o + \gamma G_u u$.

Le F.I.D. observé s'écrit alors :

$$s(t) = \exp(i\omega_o t) \int du \exp(i\gamma G_u u t) [M(u,v) dv]$$

Figure 7



Par transformée de Fourier, nous obtenons donc l'intégrale de ligne $\int M(u,v) dv$, projection notée $P(u, \theta)$ sur \vec{u} de $M(u,v)$ suivant v (fig.7). En balayant sur π ou 2π l'angle de projection θ , nous obtenons donc la fonction $P(u, \theta)$. Nous retrouvons alors le problème maintenant classique du tomodensitomètre X : connaissant l'ensemble des projections $P(u, \theta)$ d'un objet $M(x,y)$, comment remonter à la connaissance de l'objet ?

$M(x,y)$: inconnu -----> $P(u, \theta)$
processus expérimental :
acquisition des données
 $P(u, \theta)$ -----> $M(x,y)$
processus de reconstruction
mathématique

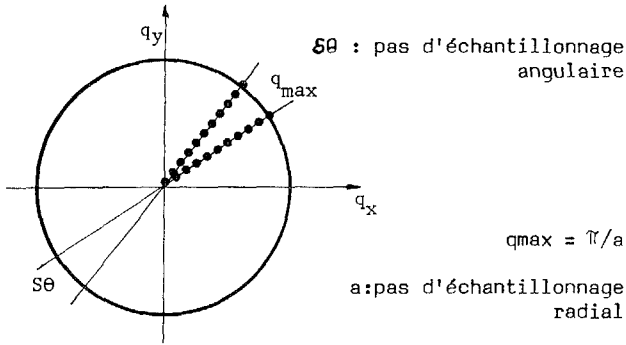
Or la transformée de Fourier 1-d $\hat{P}(q, \theta)$ de la projection $P(u, \theta)$ n'est autre que la transformée de Fourier 2.d $\hat{M}(q)$ suivant \vec{Ou} de $M(x,y)$: (Théorème de la projection)

$$\hat{M}(\vec{q}) = \int M(\vec{r}) \exp -iq \cdot \vec{r} d\vec{r}$$

$$\hat{M}(q, \theta) = \iint du dv M(u,v) \exp -iqu = \int du [\int dv M(u,v) \exp -iqu]$$

$$\hat{M}(q, \theta) = \int du [P(u, \theta)] \exp -iqu = \hat{P}(q, \theta)$$

Nous obtenons donc un maillage radial de l'espace de Fourier, d'autant plus fin que le nombre de directions de projections et le nombre d'échantillons par projections seront plus grands

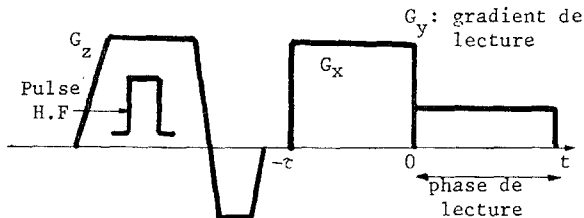


La contrepartie de ce maillage radial est une moins bonne définition des hautes fréquences, ce qui entraîne, de retour dans l'espace réel, une moins bonne définition des bords d'objets. En pratique, on ne met pas en oeuvre des techniques de reconstruction Fourier 2.d directes, qui exigent le passage d'un réseau radial à un maillage cartésien, assez délicat à mettre en oeuvre. On effectue en fait une première phase de déconvolution sur chaque projection, puis une opération de projection en retour, ou back-projection. Les difficultés et pièges de ces techniques sont maintenant bien connus depuis le très large développement des tomodensitomètres X [16]

4/ Méthodes par Transformée de Fourier

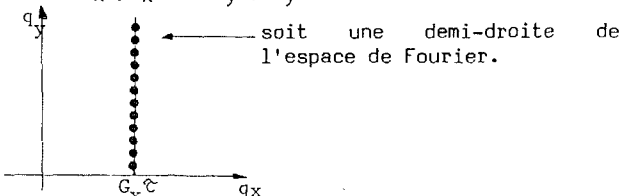
Cette méthode d'acquisition permet d'obtenir directement à l'acquisition la transformée de Fourier de la densité des spins en maillage cartésien. La très belle qualité d'image obtenue très récemment par Technicare en acquisition 3.d en est l'illustration. En effet, le nombre nécessairement limité de projections en technique 3d (8 à 10000 environ) entraîne une résolution spatiale limitée, encore davantage dégradée sur les bords d'objets si on utilise la technique de projection-reconstruction.

Le principe de cette méthode est simple : Soit un plan de coupe (x,y) dont tous les spins sont en phase, par exemple après une impulsion sélective pi/2. Appliquons alors pendant un temps un gradient d'amplitude Gx suivant Ox, puis appliquons ensuite un gradient Gy. Nous mesurons le signal de F.I.D pendant cette deuxième phase.



$$s(t) = s(G_x \tau, G_y t) = \exp i \omega_0 t \iint dx dy M(x, y) \times \exp i \gamma G_x \tau \exp i G_y t$$

Le signal échantillonné avec un pas Δt nous donne au temps $t = n \Delta t$ la composante de Fourier $M(q_x, q_y)$ avec $q_x = \gamma G_x \tau$, $q_y = \gamma n G_y \Delta t$,



En variant $G_x \tau$ lors d'acquisitions successives, on peut générer d'autres 1/2 lignes de l'espace de Fourier. Expérimentalement, il est avantageux de varier l'amplitude de $-G_{x \max}$ à $G_{x \max}$, à τ fixe, ce qui permet de générer 1/2 espace de Fourier. Le maillage sera carré si :

$$\gamma \Delta G_x = G_y \Delta t \text{ d'où } \Delta G_x = G_y \frac{\Delta t}{\tau}$$

avec $G_{x \max} = \frac{t_{\max}}{\tau} G_y$, où t_{\max} est le temps de lecture.

Le pas d'échantillonnage temporel Δt est imposé par le contenu en fréquence temporelle du signal de F.I.D, imposée par le gradient G_y et l'extension spatiale en y L_y de l'objet.

$$\Delta \nu_{\max} = \frac{1}{2\pi} \gamma G_y L_y$$

soit, suivant le théorème d'échantillonnage :

$$\Delta t \leq \frac{1}{2 \Delta \nu_{\max}} = \frac{\pi}{\gamma G_y L_y}$$

La durée de la phase de lecture t_{\max} nous donne la fréquence spatiale maximale mesurable $q_{y \max}$, elle-même imposée par le pas d'échantillonnage spatial souhaité, soit :

$$L_y / N = \frac{\pi}{q_{y \max}}$$

où N est le nombre de pixels en linéaire.

$$\text{soit } t_{\max} = \frac{q_{y \max}}{\gamma G_y} = \frac{\pi N}{G_y L_y}$$

$$\text{soit } t_{\max} / \Delta t = N$$

Pour pouvoir donner quelques chiffres, il nous reste maintenant à définir la valeur du gradient de lecture G_y . Ce gradient doit être suffisamment important pour résoudre deux pixels voisins, c'est à dire pour créer une dispersion en fréquence angulaire entre deux pixels supérieure à la largeur de la raie de résonance, soit 1/T2. Ces temps de relaxation transverse d'intérêt biologique étant supérieurs à 10 ms, le gradient G_y doit être tel que :

$$\gamma G_y L_y / N \geq 1/T2 \approx 100 \text{ Hz}$$

Exemple réaliste : $L_y = 256 \text{ mm}$, $N = 256$
 alors $\gamma G_y L_y = 25600 \text{ Hz}$, soit $\Delta \nu_{\max} = 4080 \text{ Hz}$ et
 $G_y = 0.04 \text{ G/cm}$
 soit $\Delta t \approx 120 \mu\text{s}$, soit $t_{\max} \approx 30 \text{ ms}$

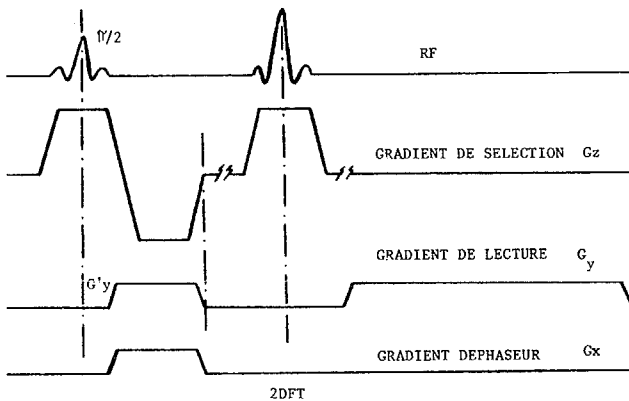
En pratique, il est souhaitable que l'acquisition ne soit pas trop ralentie par la phase de lecture, et on travaille avec des gradients deux à trois fois supérieurs pour que la durée de cette phase soit de l'ordre de la durée de la phase de sélection de coupe et de déphasage, soit de 10 à 15 ms. Cette accélération se fait au détriment de la largeur de bande $\Delta \nu_{\max}$, qui croît d'un facteur 2 à 3 et donc d'une détérioration du rapport S/B d'un facteur $\sqrt{2}$ à $\sqrt{3}$.

5/ Séquences réelles en méthode 2DFT

Pour éviter de commuter rapidement le gradient de lecture au début de la phase d'acquisition, on commute ce gradient un temps τ_y avant la phase d'acquisition. Pour compenser le déphasage ($G_y \tau_y$) induit, il suffit de précéder cette phase d'un gradient G'_y de signe opposé pendant une durée τ'_y telle que $|G'_y \tau'_y| = G_y \tau_y$. Mieux encore, ce gradient G'_y peut être de même signe, à condition d'effectuer une impulsion sélective entre G'_y et G_y .

De plus, pour accélérer la phase de préparation, le gradient déphaseur et le gradient G'_y peuvent être imposés pendant la phase de rephasage du gradient de sélection de coupe -Figure 8-

Figure 8



6/ Contraintes d'homogénéités du champ statique

En technique de back-projection, un pixel est vu de multiples directions. Il faut que l'erreur de positionnement liée à l'inhomogénéité du champ soit inférieure à la dimension d'un pixel, soit, si $|\Delta H|$ est l'inhomogénéité maximale sur tout le champ et G l'amplitude du gradient :

$$G \phi \geq |\Delta H| \text{ soit } \frac{\Delta H_0}{H_0} \leq \frac{G \phi}{H_0}$$

Si $\phi = 1 \text{ mm}$, $G = 0.1 \text{ G/cm}$ $H_0 = 5000 \text{ G}$

$$\frac{\Delta H_0}{H_0} \leq 2.10^{-6}$$

La contrainte d'homogénéité est donc extrêmement sévère, d'autant plus sévère que la résolution spatiale souhaitée et le champ statique sont élevés. On peut assouplir cette contrainte par augmentation du gradient, donc de la largeur de bande de réception, mais par conséquent au détriment du rapport signal/bruit.

En méthode de Fourier, l'inhomogénéité de champ se traduit par un terme de phase $\exp\{i\delta H_0(x,y)\}$ qui module la phase de $M_0(x,y)$.

$M_0(x,y)$ doit alors être traitée comme une fonction de variable complexe, ce qui nécessite de connaître tout le plan de Fourier. Des techniques d'échos spin donnent cette possibilité. En pratique, la méthode de Fourier tolère des inhomogénéités de champ environ cinq fois supérieures à la technique de Lauterbur.

7/ Durée d'acquisition et entreçage des acquisitions

En saturation-récupération, le temps entre deux impulsions $\pi/2$ est de l'ordre de $T_1/2$ à T_1 , soit pour un T_1 moyen de 600 ms, de l'ordre de 300 à 600 ms. En résolution 256X256, il faudra répéter au moins 256 fois cette opération, soit une durée d'acquisition de 1 à 2' environ. En technique d'inversion-récupération, l'intervalle entre deux impulsions étant de l'ordre de trois à quatre T_1 , les durées d'acquisition sont plutôt de 6 à 8'. Cependant, les opérations de commutation de gradients et de générations de pulses $\pi/2$ ou π et la phase de lecture ne durant qu'une trentaine de ms, il est possible d'entrelacer l'acquisition de coupes définies par excitation sélective, en pratique de l'ordre de quatre à huit en "saturation-récupération", vingt à trente en "inversion-récupération".

En conclusion, si les temps d'acquisition d'une coupe sont environ six fois plus rapides en technique de saturation, le taux d'entrelaçage environ six fois supérieur en technique d'inversion permet des temps d'examen, à nombre de coupes égal, sensiblement équivalents. Toutefois, à temps d'acquisition égal de 6 à 8', on peut en technique de saturation, échantillonner beaucoup plus finement le plan de Fourier et parvenir à une résolution spatiale largement supérieure. C'est ainsi que Diasonics a pu présenter en Novembre 82, au R.S.N.A., des images de résolution spatiale comparable à celle des meilleurs scanners X, mais avec une résolution en contraste des tissus mous largement supérieure.

C) L'instrumentation RMN

Les grands sous-ensembles d'un système d'imagerie RMN sont au nombre de 6 :

- L'aimant, générateurs du champ statique H_0
- Les bobines, génératrices des gradients de champ magnétique, et leurs alimentations.
- L'ensemble radio-fréquence, comprenant les bobines d'émission/réception R.F, la chaîne d'émission et la chaîne de réception.
- Le processeur de contrôle de l'ensemble de la machine
- Le processeur de calcul d'images
- Le sous-ensemble d'archivage et de visualisation des images.

Les véritables problèmes technologiques (et stratégiques dans le cas de l'aimant) se posent au niveau de l'aimant, des alimentations de puissance des bobines de gradient, du design des antennes, principalement de l'antenne de réception.

Le premier grand problème auquel est confronté le designer d'un système d'imagerie est le choix de la valeur du champ H_0 , donc de la fréquence de travail. Ainsi que nous l'avons vu, le signal RMN croît comme le carré du champ magnétique statique H_0 ; l'intérêt de monter en champ, donc en fréquence, est cependant relativement rapidement limité par deux phénomènes :

- L'atténuation et le déphasage de l'onde de RF dans le corps humain dus à l'effet de peau, lié à la conductivité intrinsèque des tissus. Les données expérimentales sont encore peu nombreuses à ce jour, chacun se fonde aujourd'hui sur les résultats de modélisation d'Andrew et Bottomley [17]. Probablement significatif en examen crâne au delà de 30 à 40 MHz, l'effet de peau perturbe très probablement l'émission et la réception dès 15 à 20 MHz en examen corps entier.



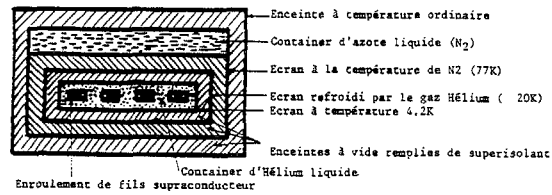
b) La diminution du rendement des antennes d'émission et de réception, et surtout l'augmentation des pertes magnétiques, voire électrostatiques dans le patient, qui ramènent une résistance équivalente au niveau de la bobine de réception, donc augmente son bruit. Le problème de design d'antenne lié à la diminution du rendement ne se pose cependant qu'au delà de 10MHz, ce qui correspond à un champ magnétique d'environ 2400 G ou 0.24T. Les machines en évaluation clinique fonctionnent aujourd'hui à des champs compris entre 0.15T et 0.35T, ces dernières machines donnant les meilleurs résultats. Sont en développement aujourd'hui des systèmes fonctionnant à 0.5T, soit 21MHz, avec quelques premiers résultats de qualité, et le record est détenu par G.E avec une image obtenue à 1.5T, soit environ 63MHz, mais de qualité très médiocre. Nous estimons que l'optimum, pour une machine fonctionnant à la fois en examens crâne et corps entier, se situera vers 0.7 à 0.8T, soit une fréquence de l'ordre de 30MHz, dans l'hypothèse où les problèmes de design d'antenne et de pénétrations R.F. auront été résolus.

1- Les aimants

Il y a trois grands types de solutions, aimants résistifs, aimants supraconducteurs et aimants permanents. Les contraintes d'homogénéité (10^{-5} sur \varnothing 30cm, $5 \cdot 10^{-5}$ sur \varnothing 50cm) et de diamètre intérieur utile, de l'ordre de 1m, sont communes aux trois solutions.

a) Les aimants résistifs : on utilise une technique classique, 4, 6 voire 8 bobines, en cuivre ou aluminium. La puissance dissipée est de l'ordre de 50kW pour un champ de l'ordre de 0.15T. Elle varie comme le carré du champ et la création d'un champ de 0,3T par cette technique entraînera une dissipation de puissance de l'ordre de 200kW. Les problèmes de refroidissement et de régulation en température, déjà délicats à résoudre à 0.15T, deviennent difficiles. (sans tenir compte du coût d'exploitation). Donc pratiquement limitée à des champs au mieux de 0.2T, cette solution a néanmoins l'avantage d'un coût environ quatre fois inférieur à la solution supraconductrice.

b) Les aimants supraconducteurs : Ce type d'aimant exploite la propriété de certains métaux d'avoir une résistance électrique nulle à très basse température. Les alliages de niobium-titane sont les plus utilisés. Ce matériau devient supraconducteur au dessous de 9K. Il peut supporter des densités de courant considérable de l'ordre de $1000A/mm^2$, et générer des champs de plusieurs Tesla, et convient parfaitement à l'application médicale. L'enroulement est réalisé sous forme de plusieurs solénoïdes et est plongé dans un container rempli d'hélium liquide, sous pression atmosphérique, à 4.2K. Le problème essentiel est de minimiser le coût d'exploitation en hélium liquide, dont le prix est de l'ordre de 25F le litre. On atteint aujourd'hui des consommations de 10 litres par jour environ, ce qui en fonction de la capacité du container, impose un remplissage mensuel et correspond à un coût d'exploitation annuel en hélium de 100.000F environ. Ce très bon résultat est obtenu en minimisant les pertes radiatives par succession d'écran à températures intermédiaires (20K et 77K) et empilement de couches de superisolant entre les différentes parois. (voir schéma).



----- axe aimant

Le développement de cryogénérateurs permettant de maintenir à très basse température le premier écran, actuellement refroidi par l'évaporation de l'hélium, réduira d'un ordre de grandeur l'évaporation et l'autonomie sera ainsi de l'ordre de 6 mois à un an.

Sur un plan purement technique, les aimants supraconducteurs représentent une solution pratiquement parfaite. Cependant, sur le plan stratégique, il existe aujourd'hui un monopole de production d'Oxford Instruments en Angleterre, qui fournit aujourd'hui l'ensemble des constructeurs mondiaux américains, japonais et européens. Le coût d'achat est élevé, de l'ordre de 2.5MF pour un aimant de 0.5T et de 3.5MF pour un aimant de 1.5T. Le risque est grand que des groupes comme G.E., Siemens ou Toshiba ne développent en interne de tels aimants et ne bénéficient ainsi d'un avantage de coût de production important dès 85-86, époque où la lutte pour s'emparer des parts du marché sera la plus vive.

Sur le plan français, deux groupes, l'un au C.E.A Saclay, l'autre au Service National des Champs Intenses de Grenoble, ont le savoir faire pour développer de tels aimants. Il reste à trouver l'industriel.

c) Les aimants permanents

Deux sociétés américaines, O.M.R et Fonar, ont développé de tels aimants. Les champs obtenus sont faibles, de l'ordre de 0.1T. L'emploi de matériaux ferro-magnétiques modernes comme le Samarium-Cobalt, permettrait d'atteindre des champs nettement plus élevés, de l'ordre de 3000 à 5000 G. Il est toutefois difficile d'estimer aujourd'hui le prix de revient de tels aimants. Par ailleurs, les problèmes de stabilité et d'homogénéité de champ sont encore mal compris.

2 - Les bobines de gradients et les alimentations de puissance

Le seul véritable problème technique réside dans les alimentations de puissance, d'une part capables de fournir l'énergie de commutation des gradients, d'autre part capables de garantir la précision exigée des gradients utilisés pendant les phases de déphasage et d'acquisition. Pendant la phase d'acquisition, la valeur maximale atteinte sur le plateau doit être stabilisée et reproductible au 1/1000. Pendant la phase de préparation, le déphasage, c'est à dire l'intégrale du gradient, doit être garantie au 1/10000. Cette qualité de champ ne peut clairement être garantie que par l'utilisation d'amplificateurs linéaires, dont le rendement est très faible, d'où il en résulte une fiabilité faible du dispositif. Donnons ici les chiffres caractéristiques d'une alimentation développée par Oxford Instrument, chargée par une bobine de gradient de $170 \mu H$ et 25mA.



- Nombre de transistors : 444 pour un courant maximum de 580A et un temps de montée de 0.9ms.
- Puissance absorbée maximum de 20.5 kW et Puissance à évacuer par refroidissement à eau de 18kW.
- MTBF à puissance max. de l'ordre de 300h.

Pour résoudre ces problèmes, nous nous appuyons sur des divisions Thomson-CSF, Division des Radars de Surface et Division d'Acoustique Sous-marine, confrontées à des problèmes similaires dans leurs propres développements.

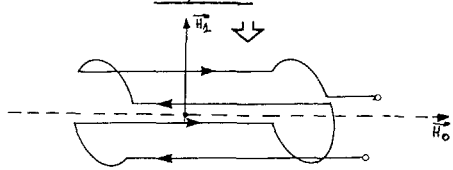
3- Antennes de réception. Chaînes d'émission-réception

a) Antenne de réception : Optimisation du rapport signal/bruit

i) Le signal : On peut démontrer que la force électromotrice induite dans une bobine par un moment magnétique en précession s'écrit : $e(t) = -d|\vec{M} \cdot \vec{H}_1|/dt$, où \vec{H}_1 est le champ qui serait créé par la bobine de réception parcourue par un courant unité [18].

En conséquence, par symétrie de construction, H_1 doit être perpendiculaire à H_0 . De plus, pour que chaque élément de volume ait une même pondération, il est nécessaire que \vec{H}_1 soit homogène, en phase et amplitude sur tout le volume de l'échantillon. L'homogénéité en amplitude impose que les dimensions de la bobine soient suffisamment grandes par rapport au volume étudié. Cependant, à haute fréquence, apparaissent des effets de déphasage du courant dans l'antenne, qui, par interférence, vont diminuer le champ localement et, de plus, provoquer une inhomogénéité en phase. A 30MHz, la longueur d'onde est de 10m, ce qui entraîne des déphasages de $\pi/2$ sur une longueur de 2.5m, longueur atteinte très facilement puisque l'antenne doit entourer le patient examiné. Ces effets sont faibles pour des fréquences inférieures à 10MHz et les antennes sont formées en selle de cheval - Fig.9 - A plus haute fréquence, les designs sont aujourd'hui tenus confidentiels.

Figure 9



ii) Le bruit : un premier facteur est le bruit Johnson généré par la résistance propre de la bobine, R (10 mΩ est un chiffre typique).

$$(\delta V)^2 = 4RkT \Delta v$$

Cette résistance varie en $(\omega_0)^{1/2}$ puisque la profondeur de peau δ_0 du rayonnement RF dans cette gamme de fréquence varie en $\omega_0^{-1/2}$ ($\delta_0 = 30/\omega_0$ dans le cuivre à 10MHz). Le signal variant en ω_0^2 , le bruit en $\omega_0^{1/4}$, le signal/bruit croît donc en $\omega_0^{7/4}$.

En fait, dans une situation réelle, les sources de bruit principales sont liées à l'absorption d'énergie par le patient due à l'induction magnétique de Courants de Foucault dans le corps du patient et aux pertes diélectriques associées au courant électrique créé par la bobine. Ces dernières pertes ne deviennent sensibles que lorsqu'on arrive dans un régime de propagation, c'est à dire dans le régime des 30MHz décrit plus haut. La source principale d'absorption d'énergie est liée aux courants de Foucault et on peut identifier ce

processus à une résistance R_m en série avec la bobine.

$$R_m \propto \omega_0^2 B l^2 b^5$$

où b est le diamètre utile de la sphère d'examen vue par la bobine. On peut calculer qu'à 6MHz, en examen crâne, cette résistance équivalente est de l'ordre de la résistance propre de la bobine, mais lui est largement supérieur en examen corps entier. A fortiori, à plus haute fréquence, R_m est la source principale de bruit. Il faut par ailleurs noter l'importance du terme b^5 , qui impose comme contrainte de minimiser les dimensions de la bobine, en opposition à la contrainte d'homogénéité décrite plus haut.

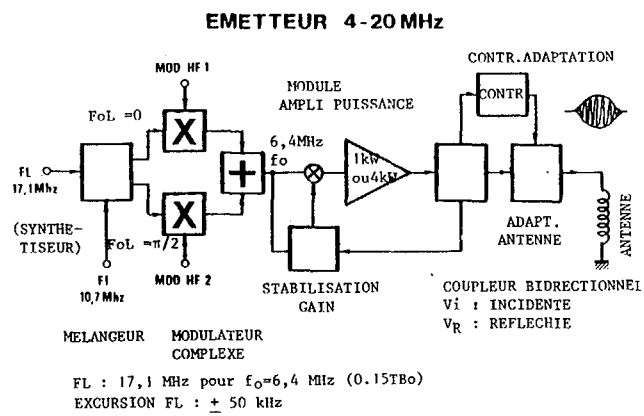
En conclusion, le rapport signal/bruit croît initialement en $\omega_0^{7/4}$ pour passer à un régime de croissance linéaire avant d'être limité sévèrement à plus haute fréquence par les pertes diélectriques et le mauvais rendement d'antenne.

iii) Conclusion : Cette optimisation du rapport signal/bruit est le problème central de l'imagerie proton. En effet, tout gain d'un facteur 2 en rapport signal/bruit ne peut être compensé, dans une machine moins performante, que par accumulation du signal, au détriment d'un allongement 4 du temps d'acquisition. Cet allongement n'est pas en général acceptable, car, ainsi que nous l'avons vu, les temps d'acquisition RMN sont intrinsèquement longs.

b) Chaîne d'émission

Le bloc diagramme d'une chaîne à 6.4MHz est donné en figure 10. Les trois points clés d'une chaîne de qualité sont le modulateur complexe, permettant le contrôle d'amplitude et de phase des pulses HF, un ampli de puissance (1 à 8 kW) large bande de qualité, et des circuits de stabilisation de gain et d'adaptation d'antenne (le facteur de qualité peut varier d'un facteur 20 d'un examen à l'autre). Notre développement s'appuie dans ce domaine sur la Division des Télécommunications de Thomson-CSF.

FIGURE 10



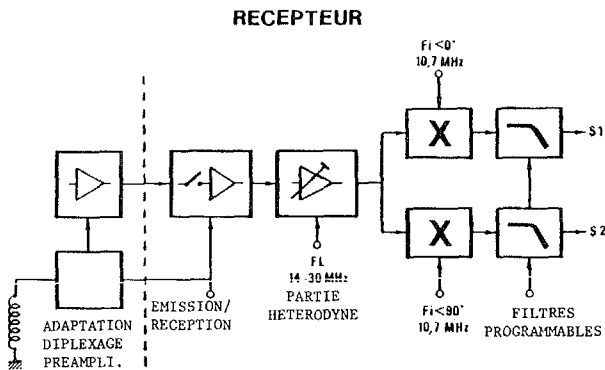
c) Chaîne de réception

Le bloc diagramme d'une chaîne de 4 à 20MHz est donné en figure 11. Un des points clés est la protection du préamplificateur d'entrée dont on demande que le temps de restauration après l'impulsion RF soit de 10μs ; cette protection est assurée par commutateurs actifs. En cas d'antenne unique réception-émission, il est nécessaire d'avoir un commutateur entrée-sortie assurant un découplage de l'ordre de 150dB. Les sous-ensembles suivants, ampli mélangeur pour la partie hétérodyne, le démodulateur amplitude-phase et les filtres sont relativement classiques. Néanmoins, cette



chaîne peut être améliorée en qualité, compacité et fiabilité par des développements récents des chaînes de réception des radars de surface (circuits hybrides spécialisés développés par la Division des Radars de Surface de Thomson-CSF.

FIGURE 11



TECHNOLOGIE ASSUREE PAR LA COLLABORATION AVEC : LABORATOIRE D'ETUDE DES RECEPTEURS DE RADARS A DRS BAGNEUX

4- Processeur de contrôle

Il s'agit d'un contrôle de séquences classique, avec, en plus, un contrôle de process temps réel de l'ensemble de la machine.

5- Processeur de calcul d'images

Nous donnerons ici quelques chiffres concernant l'acquisition et le calcul d'images en 2DFT multi-coupes.

a) Taux d'acquisition : on acquiert typiquement 256 échantillons complexes en 10 à 15 ms environ. On échantillonne éventuellement dans un rapport 2 pour minimiser le repliement du bruit. La digitalisation se fait au maximum sur 14 bits. Le taux d'acquisition maximum est donc de 100 kmots de 16 bits/s, rythme largement inférieur au rythme d'acquisition des scanners X modernes (500 k à 1000 k mots/s).

b) Charges de calcul : L'idéal est d'obtenir à la fin de l'acquisition l'ensemble des images reconstruites. Donc, au maximum 32 images 512x512 en 8' environ. Le calcul de chaque image s'effectue par une transformée de Fourier bi-dimensionnelle complexe, soit 2k F.F.T de 1024 points complexes et une transposition d'une matrice 512x512. Dans les scanners récents, comme le CE 10000, a été réalisé un processeur vectoriel réalisant la F.F.T complexe 1024 pts en 6.6ms, donc la charge de calcul en F.F.T est de l'ordre de 13s par image et dépasse légèrement 8' par 32 coupes. Quant à l'opération de transposition, elle peut être transparente à condition de disposer d'un adressage intelligent sur une mémoire de masse de 8 Mmots complexe. Ces mémoires de masse, en développement pour les applications de la radiologie numérique, seront d'un coût de production acceptable dès 85-86. Il faut par ailleurs compter sur un ensemble d'opérations de corrections de phase, de calibrages, etc..., dont certaines sont encore à définir dans le régime de fréquence 15 à 30 MHz. On peut par ailleurs imaginer un ensemble d'opérations de post-processing, comme dans les scanners, et il est utile de prévoir un canal d'échanges rapides entre mémoires de masse, mémoires d'images et array-processeur. En conclusion, les charges de calcul RMN apparaissent aujourd'hui au plus égales à celles des Scanners X modernes.

6- Processeur de visualisation

Ces processeurs seront dérivés des processeurs de visualisation scanner, avec très probablement l'intérêt d'une visualisation couleur pour présenter au médecin sur une seule et même image une information composite ρ , T1, T2. De plus, l'acquisition d'images étant en général une acquisition multi-coupes (2d ou 3d), il sera extrêmement intéressant de pouvoir présenter les organes et structures d'intérêt diagnostic en visualisation pseudo-tridimensionnelle.

L'achivage d'images est à traiter dans le contexte réseau d'imagerie numérique et banque de données images en développement aujourd'hui, et qui relieront les différentes sources d'images numériques (Scanners X, RMN, Radiologie Numérique, U.S).

V. L'IMAGERIE PROTON EN MILIEU MEDICAL

INTRODUCTION

A) Comparaison des examens RMN et TDM

Dans l'arsenal des outils d'imagerie diagnostique, la RMN apparaît comme une technique à comparer au tomodynamomètre, d'une part par sa qualité d'information anatomique, d'autre part par l'importance de l'investissement et du coût d'exploitation. Les grands domaines d'application sont aujourd'hui bien cernés. L'expérience de l'anatomie en tranches, acquise en tomodynamométrie, a facilité le travail d'évaluation clinique de l'imagerie proton. Ce travail est rendu néanmoins particulièrement complexe parce que les images obtenues sont d'aspect très différent, pour une même coupe, en fonction des séquences d'acquisition et, de plus, de leurs paramètres temporels (cf. § IV.A).

La richesse même de l'imagerie RMN est cependant liée à cette complexité, et par acquisitions multiples, on peut parvenir à une certaine caractérisation tissulaire, au détriment toutefois du temps total d'examen. Le contraste intrinsèque RMN, lié en partie à la variation de densité de protons, est principalement dû à l'important contraste en temps de relaxation T1 et T2 des différents tissus, comme le montre la figure 12, tirée de travaux sur le rat [19].

La figure 13 compare les contrastes en masse volumique, densité de protons et T1 des principaux tissus de l'organisme. Le contraste TDM, principalement lié à la masse volumique, est très faible pour les tissus mous, dont la masse volumique varie de quelques % par rapport à celle de l'eau. Par contre, le contraste en densité de protons, mais surtout en T1, est très marqué. Bien plus, certains états pathologiques, tels que les tumeurs naissantes, les processus inflammatoires, l'ischémie altèrent considérablement les processus biochimiques des tissus concernés, sans modifier la densité. Détectables en RMN par des variations de T1, ces états échappent à l'examen TDM. On a pu corréler clairement les variations de T1 aux variations de teneur en eau des tissus [19].

De même que l'extraordinaire succès de la technique TDM a été lié à un gain de près de deux ordres de grandeur en résolution en densité par rapport à la radiologie conventionnelle, le succès de la RMN aujourd'hui est lié à un gain de un à deux ordres de grandeur en résolution de contraste des tissus mous par rapport à la technique TDM.

Nous concluerons ce paragraphe par un tableau des caractéristiques comparées TDM/RMN.



B) Les domaines d'application

Pour situer brièvement les grands domaines d'application, nous nous appuyons sur les rapports du Dr. Gardeur [20] et du Pr. Laval-Jantet [21].

Figure 12

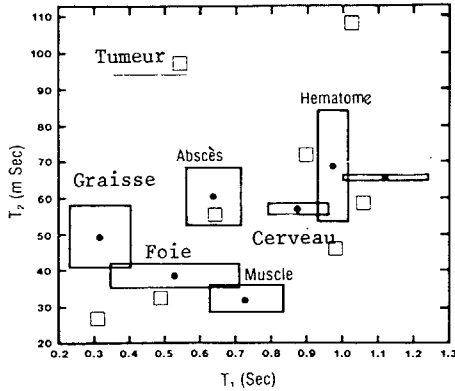


Figure 13

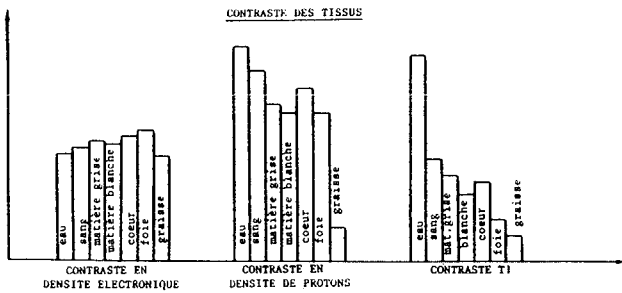
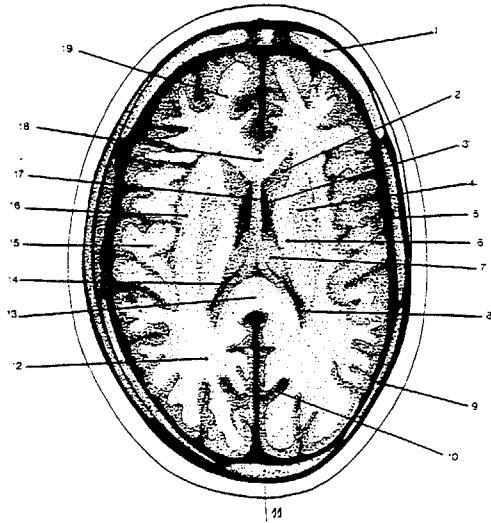


Tableau des caractéristiques comparées TDM/RMN

	C.T.	R.M.N.
Acquisition 3.d Plans de reconstruction	Non	Oui - 20 à 30' Quelconque
Acquisition 2.d Plan de coupe Temps d'acquisition par coupe Multicoupes	axial 1 à 10" 2 au maximum	Quelconque 1' à 8' 4 à 32 suivant la sé- quence
Temps d'examen Résolution spatiale	15 à 30' 0,5 à 1 mm en fonc- tion du nombre de détecteurs	15 à 30 0,5 à 4 mm en fonction de la durée d'acqui- sition et de la séquence
Résolution en contraste	0,2 à 0,5 % en den- sité	Contraste intrinsèque en p, T1, T2 élevé
Risques patients	radiation ionisante	Risques très faibles, non identifiables sans enquê- te épidémiologique appro- fondie
Contraintes d'implan- tation	peu contraignantes	contraignantes
Montant de l'investis- sement machines haut de gamme	6 à 8 MF	12 à 15 MF
Coût de possession an- nuel (amortissement + main- tenance + coût d'ex- ploitation hors per- sonnel)	2 à 2,5 MF	4 à 5 MF

1- Encéphale : L'ensemble des structures anatomiques est mieux résolu qu'en TDM (Figure 14) ; en particulier, le contraste matière grise-matière blanche est largement supérieur et permet l'étude de pathologies de la substance blanche : sclérose en plaque, dismyélinisation, etc... impossible à mener en TDM. La RMN a aussi l'immense avantage de pratiquer des coupes dans les différents plans de l'espace, axial, frontal et sagittal, permettant une excellente visualisation tridimensionnelle de l'encéphale. Infarctus, hémorragies cérébrales, malformations vasculaires, dilatations ventriculaires sont clairement observables. Les différents types de tumeurs sont bien visibles, avec toutefois une moins bonne délimitation entre tumeur et oedème qu'en TDM après injection de produit de contraste. Les espoirs initiaux de spécificité sont cependant déçus car il existe d'importants recouvrements des valeurs de T1 et T2 entre tumeurs malignes et bénignes. Les lésions traumatiques sont bien visibles, mais le temps d'examen beaucoup plus long qu'en TDM est un handicap majeur en diagnostic d'urgence. De plus, la résolution spatiale TDM est supérieure et les structures osseuses ne sont pas visibles en RMN.

Figure 14



- 1 Frontal
- 2 Tête du noyau caudé
- 3 Corne frontale du ventricule
- 4 Noyau lenticulaire
- 5 Ecaille du temporal
- 6 Capsule interne
- 7 Face supérieure du Thalamus
- 8 Corne occipitale
- 9 Pariétal
- 10 Scissure calcarine
- 11 Occipital
- 12 Lobe occipital
- 13 Splenium du corps calleux
- 14 Pilier postérieur du trigone
- 15 Lobe temporal
- 16 Insula
- 18 Bec du corps calleux
- 19 Lobe frontal

* Document tiré du rapport du Pr.Laval-Jantet [21]



2- Les rachis : les résultats par coupe sagittale ou frontale sont impressionnants, et placent d'emblée la RMN comme la technique de choix d'étude du canal rachidien. La moelle et les racines nerveuses sont parfaitement visibles. Les myélographies, gazeuses ou iodées, traumatisantes, coûteuses puisqu'elles nécessitent une hospitalisation, disparaîtront au profit de l'examen RMN. Par contre, dans l'ensemble des études nécessitant une étude correcte des structures osseuses, l'examen TDM s'impose. Les deux techniques semblent donc parfaitement complémentaires dans l'étude du canal rachidien.

3- Etude des pelvis : La RMN devrait se substituer au TDM du fait de l'absence d'irradiation des gonades. Les tumeurs de l'utérus et de la prostate peuvent être étudiées. Cependant, les examens échotomographiques sont de haute qualité au niveau du pelvis.

4- Etude des reins, du foie, pancréas, rate
Les très grandes techniques d'imagerie, TDM, US et RMN apparaissent complémentaires ou concurrentes, avec peut-être toutefois un avantage de la RMN dans les études du rein et de la rate. Certains troubles du métabolisme hépatique se traduisent par une augmentation notable de la concentration intra-hépatique d'ions paramagnétiques, cuivre ou fer, qui diminuent donc fortement les temps de relaxation et sont donc particulièrement bien visibles en RMN.

5- Etude des vaisseaux : la circulation sanguine emmène au dehors de la coupe les noyaux ayant subi l'impulsion RF, si bien que les vaisseaux apparaissent avoir une densité de proton nulle. Le contraste avec les parois est donc excellent et permet dans certains cas d'identifier l'artériosclérose des parois. Toutefois, les études Doppler et l'angiographie digitalisée sont des techniques extrêmement performantes de l'étude des vaisseaux et beaucoup plus économiques.

6- Etudes cardiaques : le couplage de l'acquisition à l'ECC permet de visualiser les cavités cardiaques, d'apprécier l'épaisseur du myocarde, de voir les valves aortiques et de visualiser certains infarctus du myocarde. Néanmoins, l'échotomographie très économique, permet l'observation dynamique des valves cardiaques, l'angiographie digitalisée en plein développement permet une étude plus précise de la cinétique cardiaque, et enfin, la tomographie par émission au thallium 201 permet une meilleure exploration des zones ischémiques. Le développement de produits de contraste permettra peut être cependant des études de perfusion myocardique. Les apports de l'imagerie proton apparaissent limités. En fait, seules les études par spectrométrie du phosphore 31 (cf. § VI) pourront avoir un impact considérable par leur valeur pronostique.

C) "Produits de contraste en RMN"

Bien que le contraste RMN entre tissus soit intrinsèquement élevé, les résultats préliminaires des recherches en produits de contraste apparaissent prometteurs [22]. Les recherches sont conduites dans trois directions :

a) Développement de composés fluorés (perfluorocarbogène, fréon, dérivés du trifluométhyl). Le noyau ^{19}F , de spin 1/2, a une abondance naturelle de 100%. Expérimentalement, on recherche la résonance du fluor.

b) Injection de substances qui changent de densité de protons dans les tissus (alcool, glucose, etc...)

c) Injection de substances paramagnétiques. Il s'agit de paramagnétisme électronique. Les champs locaux autour du proton sont alors perturbés et les temps de relaxation T1 et T2 considérablement diminués. De nombreuses substances marquées par des ions paramagnétiques (métaux de transition tels que le manganèse, le gadolinium, radicaux libres de nitroxyde) ont été expérimentées sur animaux. C'est ainsi que les ions manganèse permettent de renforcer le contraste entre tissus ischémiques et normaux d'un cœur de chien [23]. Les radicaux libres de nitroxyde peuvent être liés à un grand nombre de biomolécules pouvant avoir pour cibles des organes spécifiques. C'est ainsi que, utilisés en tant qu'agents de contraste urographique, ces composés permettent d'évaluer la fonctionnalité différentielle des reins [24]. Ce troisième axe de recherche apparaît le plus prometteur. Néanmoins, il faudra le résultat d'études de toxicité avant de pouvoir utiliser ces produits sur des êtres humains.

D) Les risques biologiques potentiels de la RMN in vivo.

La très faible énergie du quantum du champ de radio-fréquence, au niveau moléculaire, n'induit aucun phénomène d'ionisation, donc ne peut provoquer en aucun cas une altération du phénomène génétique ou le déclenchement de processus tumoraux. Cependant, au niveau macroscopique, les risques de l'utilisation de champs magnétiques statiques, de la commutation rapide de champs magnétiques et de pulses de champs de radio-fréquence doivent être évalués. En vue d'imposer un certain contrôle à l'expérimentation humaine de la RMN, le "National Radiological Protection Board" en Angleterre [25] (le Bureau of Radiological Health [26] aux Etats-Unis) ont publié en 80 et 81 des normes provisoires.

- a) Champ magnétique statique inférieur à 2.5T (2T)
- b) Gradient de champ commuté tel que la dérivée temporelle soit inférieure à 20T/s (3T/s)
- c) i- Augmentation de température moyenne du corps < 1°C
ii- Champ de radio-fréquence tel que la puissance absorbée soit inférieure à 0.4W/kg en moyenne sur la région d'examen, ou inférieure à 2W/kg dans les tissus les plus exposés.

Nous citerons les conclusions d'une compilation extensive des effets biologiques de ces champs par Thomson F. Budinger [27], reprises par le B.R.H. pour l'établissement des normes américaines provisoires.

1) Effet d'un champ magnétique statique : Quatre mécanismes par lesquels les champs statiques pourraient modifier les processus biologiques ont été proposés à ce jour :

- a) Changement d'orientation de macromolécules, pouvant réagir sur la cinétique chimique ou la perméabilité de membrane
- b) Modification de la cinétique enzymatique par quenching de la supraconductivité (processus hypothétique).

c) Diminution de la vitesse de l'influx nerveux
 d) Potentiels induits, se superposant aux potentiels biologiques lorsque le flux sanguin, de haute vitesse, coupe perpendiculairement les lignes de champ.
 Le seuil est de l'ordre de 2T pour le premier mécanisme, de 20T environ pour les mécanismes b et c. En ce qui concerne le mécanisme d, des potentiels de 10 mV ont été observés par des champs de 1T, mais sans aucun effet physiologique.
 En conclusion, les champs utilisés en RMN in vivo ($\leq 1T$ en imagerie, $\leq 2T$ en T.M.R.) sont en deça de ces seuils.

2) Effets des commutations rapides de gradient de champ magnétique.

Une variation de champ magnétique provoque, dans un milieu conducteur, l'apparition de forces électromotrices, et donc de courant. On peut estimer qu'une variation de 1T/s crée dans l'organisme humain des courants électriques de densité maximale de l'ordre de $1 \mu A/cm^2$ [27].
 Il existe une vaste littérature sur les effets biologiques de courants induits alternatifs, depuis les flashes visuels ou phosphènes magnétiques découverts par d'Arsonval, les mécanismes d'accélération de réparation du tissu osseux, et les déclenchements de fibrillation cardiaque, dont les seuils d'observation en densité de courant varient respectivement de quelques dizaines de $\mu A/cm^2$ à quelques centaines de $\mu A/cm^2$. Ces seuils dépendent de manière complexe de la forme d'onde, de l'amplitude, de la durée et du taux de répétition. En RMN, la norme de 3T/s correspond donc à des densités de courants induits de l'ordre de $3 \mu A/cm^2$, inférieures au seuil d'observation des inoffensifs de phosphènes de d'Arsonval, et très largement inférieures au seuil de déclenchement de fibrillation cardiaque.

3) Effets du champ de radio-fréquence

Les effets thermiques sont aujourd'hui à peu près correctement compris. Ainsi utilise-t-on des rayonnements entre 13 et 27 MHz pour certains traitements du cancer par diathermie. Il n'en est pas de même pour les effets non thermiques, qui donnent lieu à une vaste controverse entre chercheurs américains et soviétiques. Les normes américaines sont basées aujourd'hui uniquement sur les effets thermiques (exposition de l'ordre de $1mW/cm^2$) ; elles imposent que la puissance maximale absorbée soit de 1 à 4 W/kg suivant la fréquence et la zone exposée. Elles reposent sur le fait que le métabolisme énergétique de l'être humain est de 1.5 W/kg pendant le sommeil et peut monter à 15W/kg pendant des phases d'exercice intense. Les normes soviétiques sont cent fois plus sévères (exposition maximale de $10 \mu W/cm^2$) car elles prennent en compte d'éventuels effets non thermiques. Nous ne décrivons pas ces éventuels effets, tant le domaine est mal compris aujourd'hui.
 Pour conclure sur ces effets biologiques des divers champs magnétiques utilisés en imagerie RMN, remarquons que nous disposons à ce jour d'un ensemble d'observations considérables sur une période de plus de trente ans d'une part sur les personnels de laboratoires de physique exposés à des champs magnétiques intenses et d'autre part sur les personnels des installations militaires ou civiles exposés à des niveaux élevés de champs de

radio-fréquence. Les normes imposées dans le domaine médical apparaissent être largement en deça du seuil de risque. Cependant, seules des enquêtes épidémiologiques sur des collections de patients ayant été soumis à un examen RMN dans des conditions précises permettront à l'avenir de répondre à cette importante question du risque de l'examen RMN.

F) Les risques "triviaux" de l'examen RMN

Le risque le plus grand de l'examen RMN est très probablement celui de la projection à l'intérieur du tunnel d'examen d'objets ferromagnétiques aspirés par les lignes de champ magnétique. Si le phénomène est trivial en lui-même, les contraintes de contrôle d'accès à la salle d'examen, par contre, devront être sévères.
 Par ailleurs, tous les patients munis de pacemakers ou d'implants ferromagnétiques, ou d'implants métalliques devront être exclus de l'examen RMN tant que les risques n'auront pas été clairement évalués.

VI - ETUDES SPECTROMETRIQUES R.M.N IN-VITRO ET IN-VIVO

Il s'agit aujourd'hui d'un domaine de recherche très actif en bio-chimie des cellules, tissus, organes des êtres vivants, dont les retombées dans le domaine clinique sont potentiellement très importantes.

A - LE PHENOMENE PHYSIQUE : le déplacement chimique

L'environnement électronique de chaque noyau tend à écranter le champ statique H_0 , si bien que le champ réel vu par le noyau et sa fréquence de résonance s'écrivent respectivement :

$$H_0(1-\sigma) \text{ et } \omega_0(1-\sigma)$$

où σ est la constante d'écran, indépendante de H_0 . Le déplacement de la résonance est mesuré par rapport à une résonance étalon du même noyau, caractérisée par une constante d'écran étalon $\sigma_{\text{étalon}}$.

L'écart relatif des deux résonances est alors caractérisé par le paramètre δ appelé déplacement chimique :

$$\delta = \frac{d\omega_0}{\omega_0} = \sigma - \sigma_{\text{étalon}}$$

Les déplacements chimiques sont faibles, de 0 à 100 ou 200 p.p.m suivant l'environnement électronique. C'est cet effet de déplacement chimique qui confère à la R.M.N. une extraordinaire puissance dans l'analyse de structure des molécules organiques.

La fig. 15. donne le spectre proton d'une protéine, la peptidolipidine, dont la structure est donnée fig. 16. Le Dr PTACK, d'Orléans, a pu identifier les raies de résonance des sites protons de tous les acides aminés de la protéine [28]. L'utilisation d'un champ élevé ($\sim 4T$ pour une fréquence de 400 MHz) est fondamentale pour résoudre ce spectre qui s'étend sur moins de 10 p.p.m de déplacement chimique, soit 4 kHz. La largeur de certaines raies n'excède pas 0,2 Hz, soit une résolution de l'ordre de $5 \cdot 10^{-10}$. Il n'est pas nécessaire d'insister sur la perfection expérimentale de tels spectromètres (homogénéité de H_0 de l'ordre de 10^{-10} , asservissement du champ H_0 et de la fréquence R.F, etc...)

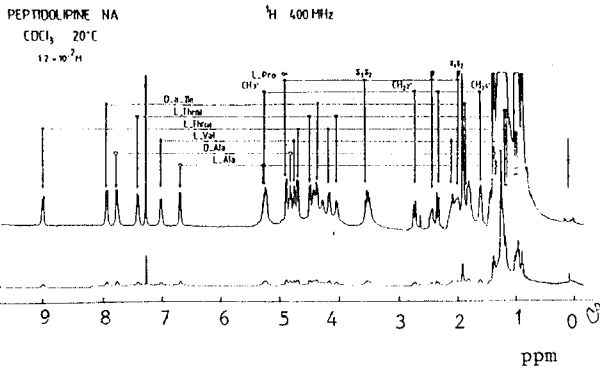


FIG. 15

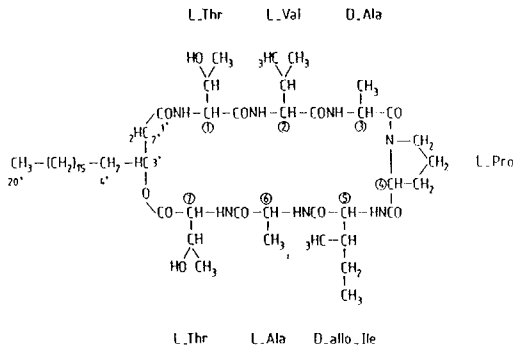


FIG. 16

PEPTIDOLIPINE NA

Expérimentalement, on obtient un tel spectre par transformée de Fourier du signal observé après une séquence d'impulsions plus ou moins complexes. En effet, le signal observé est la somme des F.I.D de chaque type de noyau, densité de moment magnétique M_i , précessant à sa fréquence propre ω_i :

$$s(t) \propto \sum_i M_i \exp(i\omega_i t) \approx \sum_i M_i \exp(-i\omega_i \Delta t)$$

Par transformée de Fourier, on obtient donc l'amplitude M_i de chaque composante spectrale.

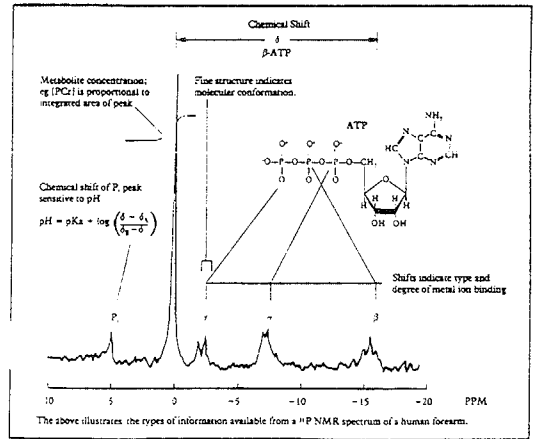
Par rapport aux techniques d'observation individuelle de chaque résonance, les techniques d'impulsion permettent un gain important en rapport S/N puisqu'une seule impulsion, de durée t_{imp} , permet d'exciter toute une gamme de noyaux dans une bande spectrale $\Delta\nu \approx \frac{1}{t_{imp}}$. Les techniques modernes d'accumu-

lation de signal permettent, si nécessaire, d'améliorer encore davantage le rapport S/N.

B - LA SPECTROMETRIE DU ^{31}P : les applications biomédicales

L'importance de ces études est liée à la possibilité d'observation des sites phosphore des principaux métabolites cellulaires, l'adénosine tri-phosphate, (A.T.P) la phospho-créatine (PCr) et les phosphates inorganiques (Pi). L'adénosine di-phosphate (A.D.P) n'est en général pas observée du fait de sa faible concentration et du recouvrement avec les raies de l'A.T.P. (pour un article de revue, [29]).

La fig. 17. présente le spectre du ^{31}P d'un avant-bras humain [30]. On y observe les trois sites α, β, γ des phosphates de l'A.T.P, le site phosphore de la PCr et la résonance du Pi. Ces déplacements chimiques sont faibles, de l'ordre de 10 p.p.m. Le champ statique doit être suffisamment élevé (1.89T dans ce spectre) pour séparer les différentes raies de résonance et suffisamment homogène pour ne pas les élargir (qq 10^{-7} d'homogénéité sur le volume d'examen).



* Document Oxford Research Systems

FIG. 17

C'est en 1941. que F. LIPMANN a démontré que ces métabolites sont les acteurs principaux des processus énergétiques intra-cellulaires, dont le cycle est schématisé sur la fig. 18.

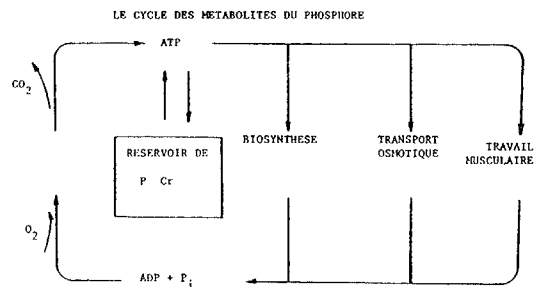


FIG. 18

C'est ainsi que l'énergie nécessaire à la contraction musculaire est fournie par la dissociation de l'A.T.P en A.D.P et Pi. En cas de travail musculaire intense, la synthèse normale d'A.T.P à partir d'A.D.P et de Pi n'est pas suffisamment rapide, et l'A.T.P est formée à partir de la PCr, véritable réservoir d'énergie, qui permet de maintenir constante la concentration d'A.T.P. C'est ainsi que dans un muscle sain, la concentration de PCr est importante. Nous décrivons maintenant deux applications importantes de la spectrométrie du ^{31}P .

1) Les études de protection cardiaque :

En chirurgie cardiaque, le myocarde est sous circulation extra-corporelle pendant la phase opératoire. De grands progrès ont été acquis récemment dans la minimisation des dommages tissulaires pendant cette



phase par association d'hypothermie et de cardioplégie chimique. Néanmoins, toutes les complications ischémiques post-opératoires n'ont pas été éliminées et les travaux de recherche visent à améliorer la qualité des solutions perfusées. Jusqu'à une date récente, on ne disposait, pour évaluer les résultats, que de mesures très globales, comme les mesures de fraction d'éjection du ventricule gauche. Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années par l'étude sur coeur de rat, isolé, perfusé et travaillant de l'évolution des concentrations des métabolites énergétiques (A.T.P, PCr, P.) au cours des phases d'ischémie et de reperfusion, et d'apprécier la récupération tissulaire en fonction des solutions utilisées.

En dehors des travaux d'équipes anglaises et américaines, il convient ici de citer les travaux de P. COZZONE, de l'Université d'Aix-Marseille

2) Les sélections d'organes pour greffes :

La R.M.N du ^{31}P est utilisée pour évaluer l'état métabolique des reins humains avant transplantation. L'équipe de G. RADDA [31] à Oxford a pu établir, sur un nombre limité de cas, une certaine corrélation entre l'état in-vitro du rein et le succès de la greffe.

C - SPECTROMETRIE DU ^{13}C :

Malgré sa très faible sensibilité et la faible abondance du ^{13}C (1 % de ^{13}C pour 99 % de ^{12}C non magnétique), le rôle primordial du carbone justifie l'étude de son spectre. La procédure qui apparaît la plus prometteuse consiste à injecter des molécules marquées au carbone 13 et d'étudier le métabolisme d'organes cibles de ces molécules (pour un article de revue, [32]). C'est ainsi que le processus d'incorporation du glucose marqué au ^{13}C dans le glycogène du foie d'un rat a pu être entièrement suivi [33].

D - SPECTROMETRIE DU SODIUM -23- (^{23}Na) :

Les flux d'ion Na^+ à travers les membranes cellulaires joue un rôle fondamental dans de nombreux processus associés à l'activité cellulaire. C'est ainsi que des concentrations élevées de Na^+ intracellulaire semblent associés, aussi bien in-vivo que in-vitro à la mitogenèse et à l'oncogenèse [34]. Malheureusement les résonances des sodium intra et extra-cellulaires ne sont pas résolus. Cependant, en 1981, une technique de déplacement de raie du sodium extra-cellulaire par un réactif paramagnétique ne pénétrant pas dans la cellule a permis la séparation de ces raies [35] et autorise aujourd'hui de monitorer la concentration du sodium intra-cellulaire. C'est donc un nouveau champ de recherches qui s'ouvre.

E - L'INSTRUMENTATION EN SPECTROMETRIE R.M.N IN-VIVO: in-vitro

Les études de cellules, tissus, organes de petites dimensions peuvent être conduites dans des spectromètres haute résolution conventionnels. Par contre, les études in-vivo sur êtres humains ont nécessité, non seulement la construction d'aimants supra-conducteurs de diamètre suffisamment grand pour recevoir un être humain, mais aussi le développement de bobines de profilage de champ créant un champ extrêmement homogène ($\sim 10^{-7}$) dans une sphère de quelques cms de diamètre et un champ rapidement variable à l'extérieur de cette sphère. On ne recueille ainsi le signal de résonance que dans une région choisie du sujet examiné. Pour améliorer la sensibilité, on travaille à champ magnétique aussi élevé que possible,

compatible avec la pénétration R.F dans le corps humain (1.9T \rightarrow 32 MHz pour ^{31}P , \rightarrow 20 MHz pour le ^{13}C) en utilisant les techniques de spectrométrie par transformée de Fourier et d'accumulation de signal des spectromètres haute résolution.

Cette technique, développée par Oxford Research Systems qui en détient tous les brevets, connue sous le nom de Topical Magnetic Resonance (T.M.R), a été reprise récemment par la société Bruker, leader mondial de l'instrumentation scientifique R.M.N.

F - DOMAINES D'APPLICATION ET EVOLUTION DE LA SPECTROMETRIE R.M.N IN-VITRO ET IN-VIVO

Aujourd'hui encore essentiellement outil de recherche, on peut penser que la spectrométrie R.M.N aura des applications cliniques in-vivo importantes dans les domaines suivants [30]

- Etudes du métabolisme d'organes
- Etude d'états pathologiques d'organes spécifiques
- Identification et estimation de :
 - . l'extension de la zone d'ischémie
 - . l'état du réseau vasculaire périphérique
 - . de l'infarctus du myocarde
 - . de l'infarctus cérébral
- Estimation de l'efficacité thérapeutique de médicaments
- Etude de la viabilité d'organes transplantés.

Le but ultime est de faire une véritable imagerie chimique, en combinant l'imagerie proton et les études spectrométriques. L'imagerie proton permettrait de localiser les zones d'intérêt, et la spectrométrie limitée à cette zone apporterait une information biochimique complémentaire, permettant un diagnostic plus précis. Les difficultés expérimentales sont néanmoins considérables : en effet, il apparaît difficile d'obtenir une imagerie proton de qualité au-delà de 1T (§ IV.C) par contre la spectrométrie ^{31}P , ^{13}C ou ^{23}Na demande des champs de l'ordre ou supérieur à 2T. Néanmoins, General Electric a montré récemment (déc.82 R.S.N.A) quelques images protons du cerveau obtenues à 1.5T et quelques spectres ^{31}P . Peut-être existe-t-il une fenêtre de champ magnétique vers 1.5T permettant la réalisation de cette imagerie chimique.

CONCLUSION

Les résultats des premières évaluations cliniques permettent de conclure dès aujourd'hui que l'imagerie R.M.N. du proton et les études métaboliques par spectrométrie feront partie à la fin des années 80 des techniques majeures d'investigation non invasive du diagnostic médical. Cette technique sera supérieure à la tomодensitométrie dans de nombreux domaines, et il est aujourd'hui certain que le marché du tomодensitomètre en sera significativement affecté. Le coût et les contraintes assez sévères d'implantation seront cependant un facteur limitant de l'utilisation de la R.M.N. en dehors des grandes institutions médicales. Il reste à souhaiter que notre pays ne prenne pas dans ce nouveau domaine un retard d'équipement aussi considérable qu'en tomодensitométrie.



REFERENCES

- [1] F. Bloch and al., Phys.Rev, 70, 474, (1946)
- [2] E.M. Purcell and al., Phys.Rev.69, 37, 1946
- [3] A. Abragam, The principles of nuclear magnetism, Oxford at the Clarendon Press
- [4] D. Shaw, Fourier Transform N.M.R. Spectroscopy, New-York, Elsevier, 1971.
- [5] R. Damadian, Science, Vol 171, p.1151, 1971
- [6] P. Lauterbur, Nature, Vol 242, p.190, 1973
- [7] E. Andrew and al., Nature, vol 270, Cover, 1977
- [8] P. Mansfield and A. Maudsley, J.Phys. E : Sci.Instruments, Vol 9, p.271, 1976.
- [9] G. Holland, R. Hawkes and W. Moore, J. Computer. Asst. Tomo., vol 4, p.429, 1980.
- [10] E. Hahn, Phys. Rev. 80, 580, 1950
- [11] H.Y. Carr and E.M. Purcell, Phys. Rev 94, 630, 1954.
- [12] A. Kumar, D. Welte, R. Ernst. J. Magnetic. Reson. 18, 69, 1975.
- [13] J. Hutchinson and al. J. Phys. E, 13, 947, 1980
- [14] W. Hirschaw, Physics Letters, 48A, 87, 1974
- [15] A.N. Garroway, P.K. Grannel and P. Mansfield J. Phys. C, Vol 7, p.457, 1974
- [16] H.J. Scudder, Introduction to computer tomography, Proc. IEEE, vol.66, p.628, 1978.
- [17] E. Andrew and P.A. Bottomley. Physics in Medicine and biology 23, 630, 1977.
- [18] D. Hoult, R. Richards, Signal-to-noise ratio of nuclear magnetic resonance experiment, J.Magn. Reson. 24, 71, 1976
- [19] Données de travaux de P. Davis, L. Kaufman and I. Crooks, Proceedings of N.M.R. imaging symposium of Winson-Salem, North Carolina, October 81, published by Bowman Gray School of Medicine.
- [20] Dr. D. Gardeur, Service de neuroradiologie du Pr.Metzger, CHU La Pitié-Salpêtrière. Rapport d'évaluation clinique - Dec 82.
- [21] Pr. M. Laval-Jantet - Rapport à la Commission Imagerie du Ministère de la Santé - Avril 82.
- [22] R.C. Brash and al. Symposium, 22/10/82, San-Francisco. The impact of new imaging technology.
- [23] M.H. Mendonea and al, Symposium, 16/08/82, Boston. N.M.R. biomedical applications.
- [24] R.C. Brash and al. Symposium, 16/08/82, Boston, N.M.R. Biomedical Applications.
- [25] R.D. Saunders, Proceedings of N.M.R. imaging symposium of Winson - Salem, North Carolina, october 81 - published by Bowman Gray School of Medicine.
- [26] Document provisoire du B.R.H. Interim guide lines for evaluating electromagnetic exposure risk for trials of clinical N.M.R. systems.
- [27] T.F. Budinger, J. of Comput.tomography, 5(6), p.800, 1981.
- [28] Travaux du Dr. Ptack, d'Orléans - Service Pr. Sauzade, I.E.F. Orsay (1981)
- [29] D.G. Gadian and G.V. Radda. Ann. Rev. Biochem.,50, 225 (1980)
- [30] Topical Magnetic Resonance, Oxford Research Systems
- [31] P.J. Bosc et al. Transplantation Proc. 13, 707, 1981.
- [32] R.G. Schulman et al. Science, 205, 160 (1979)
- [33] J.R. Alger et al., Science, 214, 660 (1981)
- [34] I.L. Cameron et al. Cancer Research, 40, 1493 (1980)
- [35] R.K. Gupta and P. Gupta, J. Mag.Res., 47, 344 (1982)

LIVRES D'INTERET GENERAL

- P. Mansfield and P.G. Morris.
NMR Imaging in Biomedicine, Academic Press, New-York, 1982.
- L. Crooks, L. Kaufman and A. Margulis.
N.M.R Imaging in Medicine, Igaku-Shoin, New-York, 1982.
- Jak S. Cohen.
Magnetic Resonance in Biology : Vol 1. Wiley, N.Y. 1980.
- D. Gadian.
N.M.R. and Applications to living systems.
Oxford. Univers. Press, 1982.