

# Mise en opération et évaluation des performances du scanner TEP LabPET II dédié à l'imagerie moléculaire chez la souris

Étienne Auger

Département de physique, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke

19 décembre 2016

Dans le cadre du cours PHQ 662  
Initiation à la recherche  
sous la supervision du Pr Roger Lecomte

## Résumé

Un scanner à tomographie d'émission par positrons (TEP) est un appareil complexe dont le mode de fonctionnement et les performances peuvent varier grandement d'un modèle à l'autre. Pour uniformiser la caractérisation de ces scanners, depuis 2008, la *National Electrical Manufacturers Association* (NEMA) émet des normes pour l'évaluation des performances des scanners TEP pour petit animal. Ce sont ces normes qui servent de ligne directrice lors des expériences décrites dans cet article. Ainsi, la sensibilité de l'appareil, les taux de comptage qu'il permet d'enregistrer et la qualité d'image qu'il peut produire furent mis à l'épreuve.

## 1 Introduction

Le scanner à tomographie d'émission par positrons (TEP) dont les performances en imagerie seront ici évaluées est le scanner « préclinique » LabPET II, développé par l'équipe du Pr Roger Lecomte. Ce scanner, puisque dédié à l'imagerie moléculaire chez la souris, doit être en mesure de détecter des doses radioactives présentes dans l'organisme d'activité relativement faible, d'où l'importance d'une bonne sensibilité et de capacités d'acquisition de taux de comptage adéquates. De plus, étant donné les dimensions réduites des organes chez la souris, une haute résolution spatiale est essentielle pour obtenir des images de bonne qualité. Cependant, il est nécessaire de savoir dès le départ que le scanner, en raison de contraintes techniques, n'était pas complètement assemblé lors de sa caractérisation, dans le sens où seulement 1 des 4 anneaux de détection était monté sur l'armature (voir figure 1 (b)). Ainsi, la plupart des mesures ne seront pas comparables directement aux résultats antérieurs obtenus par Bergeron dans [2] lors de l'évaluation des caractéristiques d'imagerie de la génération précédente du scanner, ou encore aux résultats d'autres équipes de recherche, mais fourniront néanmoins une idée du comportement du scanner LabPET II lorsque celui-ci atteindra sa forme définitive. Toutefois, des simulations numériques du détecteur à un seul anneau réalisées avec GATE<sup>1</sup> furent effectuées dans le but de pouvoir y comparer les résultats expérimentaux obtenus.

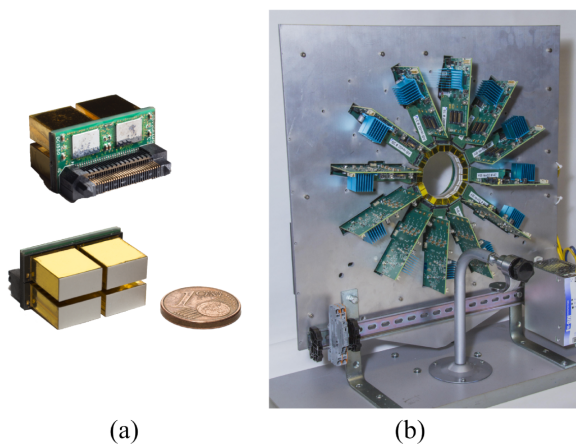


FIGURE 1 – (a) Modules de détection vus de derrière (haut) et de devant (bas) présents dans le scanner. (b) Le scanner LabPET II dédié à l'imagerie de la souris, tel qu'il fut caractérisé, c'est à dire avec un seul des quatre anneaux assemblé.

## 2 Théorie

L'imagerie TEP repose sur la détection en coïncidence, par des cristaux scintillateurs, de paires de photons de haute énergie (511 keV). Ces photons sont issus d'une annihilation entre un électron du milieu à imager et un positron émis par désintégration  $\beta^+$  de la substance radioactive injectée dans l'animal (ou la mire, selon le cas). Par accumulation d'événements dits de « coïncidence », et en sachant quels détecteurs furent impliqués à chaque fois, il est possible de reconstruire des images.

1. *Geant4 Application for Tomographic Emission*, un logiciel de simulation Monte Carlo permettant la modélisation de systèmes d'imagerie d'émission, de transmission et de radiothérapie.

## 2.1 Types de coïncidences

De manière générale, dès que deux détecteurs différents enregistrent un évènement à l'intérieur d'une certaine fenêtre de temps  $\tau$ , de l'ordre de quelques nanosecondes, on dit qu'une coïncidence *prompte* est survenue.

De plus, ces coïncidences promptes se divisent en trois types de coïncidences pouvant être détectées par un tomographe d'émission par positrons : vraies, diffusées et fortuites. Les coïncidences dites *vraies* sont celles issues de la détection simultanée (à l'intérieur d'une certaine fenêtre de temps) de deux photons provenant de la même annihilation qui s'est produite à l'intérieur du volume compris entre les deux détecteurs impliqués. Les coïncidences *diffusées*, comme leur nom l'indique, surviennent quand un ou les deux photons provenant d'une même annihilation sont déviés de leur trajectoire initiale, principalement par effet Compton, pour se retrouver sur un détecteur autre, menant ainsi à une mauvaise identification de la position du tube de réponse. Pour leur part, les coïncidences *fortuites* se produisent quand les photons d'annihilation de deux évènements d'annihilation distincts atteignent les détecteurs à l'intérieur d'une fenêtre temporelle de coïncidence. Encore une fois, cela mène à une identification erronée du tube de réponse.

Ainsi, nous avons donc la relation assez simple suivante :

$$C_P = C_V + C_D + C_F \quad (1)$$

où  $C_P$ ,  $C_V$ ,  $C_D$  et  $C_F$  représentent respectivement le nombre de coïncidences promptes, vraies, diffusées et fortuites.

## 2.2 Architecture physique du scanner caractérisé

Le scanner LabPET II (partiel) qui fut caractérisé ici comporte un anneau (diamètre interne de 7,8 cm) de 12 modules de détection disposés en dodécagone (voir figure 5 (a)). Chacun des modules de détection (voir figure 1 (a)) comporte quatre matrices  $4 \times 8$  de cristaux à scintillation denses (faits de LYSO, pour lutécium-yttrium-oxyorthosilicate) qui convertissent les photons de haute énergie issus de l'annihilation en lumière visible. Les cristaux individuels sont des colonnes de  $1,125 \times 1,125 \times 10 \text{ mm}^3$ . Chaque matrice de cristaux est couplée à une matrice de photodiodes à avalanche (PDA) de même dimension pour assurer une correspondance individuelle un-à-un entre les pixels de scintillateur et de photodiode. Ces PDA décèlent les photons visibles et les convertissent en un signal électrique qui pourra être traité par un circuit intégré monté à l'arrière du module et le reste de la chaîne électronique.

## 3 Expériences, résultats et analyse

### 3.1 Sensibilité

La sensibilité  $S$  (ou efficacité de détection ou encore sensibilité absolue) est une mesure du taux de détection des coïncidences vraies (et diffusées, dont on ne peut s'affranchir totalement) en présence d'une source radioactive d'activité connue. Elle fournit donc une idée du temps d'acquisition et/ou de l'activité à injecter afin d'obtenir une image statistiquement fidèle et représentative de la réalité. On a donc expérimentalement, par définition :

$$S = \frac{C_V + C_D}{A_{\text{cal}} \times T_{\text{acq}}} \quad (2)$$

où  $C_V$  et  $C_D$  ont la même définition qu'en (1),  $A_{\text{cal}}$  est l'activité de la source et  $T_{\text{acq}}$  est la durée de la mesure.

Expérimentalement, la sensibilité du scanner LabPET II fut évaluée à l'aide d'une source quasi-punctuelle de  $^{22}\text{Na}$  d'activité  $A_{\text{cal}} = 0,438 \text{ MBq}$  et de 0,3 mm de diamètre contenue dans un cube d'acrylique de  $1 \text{ cm}^3$ . Cette configuration du bloc, comprenant beaucoup de matière autour de la source radioactive à proprement parler, assure une annihilation dans un volume relativement restreint.

Au départ, la source est placée à l'extérieur du champ de vue de l'anneau de détecteurs et centrée axialement en étant posée sur le lit pour petits animaux. Puis, à l'aide d'un moteur, la source est déplacée le long de l'axe principal du scanner par incréments de 0,3 mm, soit environ le quart de la largeur d'un cristal de scintillation (1,125 mm). À chaque position, une acquisition de 10 min est effectuée.

Les données recueillies peuvent être analysées d'au moins 2 façons. La première, et la plus simple, consiste à tracer la somme brute du nombre de coïncidences vraies et diffusées divisée par l'activité de la source et le temps d'acquisition, le tout en fonction de la position axiale de la source :

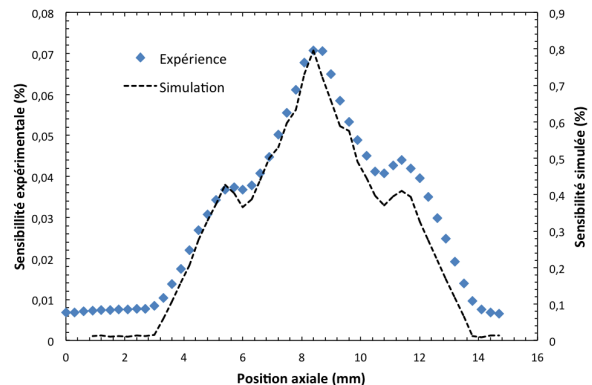


FIGURE 2 – Sensibilité du scanner en fonction de la position axiale

On observe à la figure précédente une sensibilité non nulle à peu près constante en dehors de l’anneau. Ceci s’explique du fait qu’en dehors du champ de vue, la fraction d’angle solide interceptée par les détecteurs est en première approximation stable. Ce bruit de fond pourrait également s’expliquer du fait qu’une tige de  $^{68}\text{Ge}$  était tombée dans le scanner au moment de l’acquisition (!). De plus, la sensibilité croît, tel qu’attendu, à mesure que l’on se rapproche du centre du module de détection pour atteindre une valeur maximale de 0,0707%. En sommant sur toutes les positions, on trouve une sensibilité totale de 1,5%. Ce dernier résultat concorde avec la valeur pour la sensibilité absolue de 1,4% rapportée dans [3] pour la génération précédente du scanner, soit le LabPET4, bien que ce dernier présentait un diamètre plus grand. Ainsi, on remarque que la progression technologique de la nouvelle génération fut compensée par le fait qu’un seul anneau était présent.

Cette méthode ne discarte aucune coïncidence. De ce fait, elle tient donc compte des lignes de réponse diagonales. Ainsi, ce que nous observons correspond à la somme des deux fonctions de réponse triangulaires fournies par les deux rangées de détecteurs. Ceci explique la présence des deux minimums secondaires de part et d’autre du maximum. En effet, pour des détecteurs discrets, les fonctions de réponse sont triangulaires au centre du plan transverse de l’anneau de détection [4].

En comparaison avec la simulation, il est évident que la forme de la courbe est adéquate. Cependant, il apparaît un facteur 10 environ entre les deux séries de points. Cet écart peut s’expliquer d’une différence dans les seuils de temps de coïncidence entre la réalité et la simulation, ou encore du fait que le bloc n’était pas tout à fait centré au moment de l’acquisition. Cependant, l’explication la plus plausible provient sûrement des seuils d’énergie employés dans les deux situations. Expérimentalement, le scanner ajuste sa fenêtre en énergie de manière très serrée autour du pic photoélectrique, pour écarter le plus possible de coïncidences diffusées d’énergie moindre que 511 keV. Dans la simulation par contre, tous ces évènements sont gardés, expliquant du coup la plus haute sensibilité.

La seconde méthode nécessite la création d’un sinogramme par position de la source de  $^{22}\text{Na}$ . Pour chaque rangée d’un sinogramme, la valeur maximale est trouvée et les pixels situés à plus de 1 cm de part et d’autre sont mis à zéro, tel qu’illustré à la figure 3. Cela élimine la majorité des évènements diffusés et fortuits.

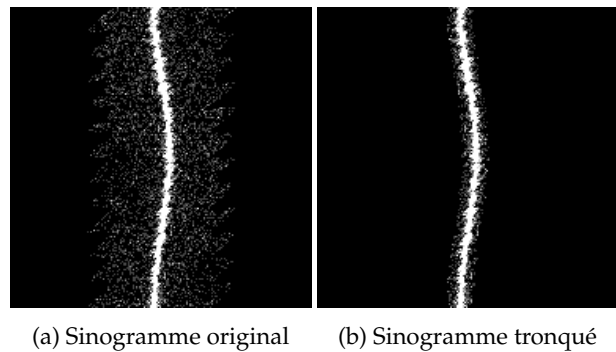


FIGURE 3 – Illustration du processus de troncage dans l’évaluation de la sensibilité. On observe que le bruit dans l’arrière-plan en (a), soit des coïncidences diffusées et fortuites, est presque complètement disparu en (b).

Par la suite, la somme de l’intensité des pixels de l’image tronquée est divisée par l’activité de la source ainsi que le temps d’acquisition, tel que prescrit par l’équation (2), afin de pouvoir à nouveau tracer la sensibilité en fonction de la position de la source :

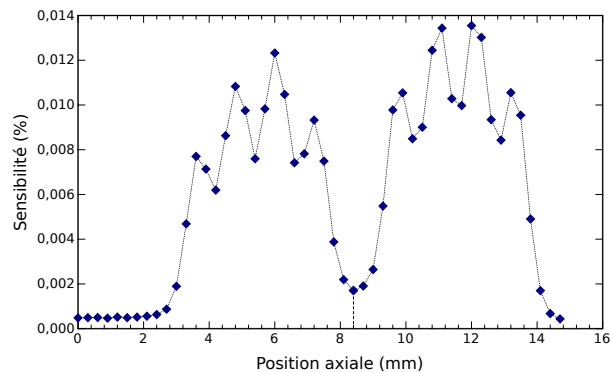


FIGURE 4 – Sensibilité en plans directs du scanner en fonction de la position axiale

Il est à noter que les valeurs de sensibilité qu’on y retrouve sont beaucoup plus faibles car le processus de construction des sinogrammes emploie uniquement les plans directs, c’est-à-dire qu’il ne tient compte que des lignes de réponse contenues dans des plans perpendiculaires à l’axe longitudinal du scanner (contrairement à la première méthode qui considérait les lignes de réponse diagonales). Ainsi, beaucoup d’évènements de coïncidences sont rejetés, diminuant du même coup directement la sensibilité mesurée. Par contre, la figure 4 illustre bien le genre de résolution spatiale qu’il est possible d’atteindre avec ce scanner. En effet, on y distingue clairement les deux modules de détection séparés d’un espace, en plus des quatre cristaux de largeur de chacun des modules.

### 3.2 Fraction diffusée et taux de comptage

Cette section a pour objectif, en premier lieu, de quantifier la fraction d'évènements de coïncidences dont au moins un des photons a subi une diffusion Compton. Puisque ces évènements résultent en un mauvais positionnement de l'évènement d'annihilation, et que ce phénomène néfaste mais inévitable dépend fortement de la géométrie du scanner, il est important d'évaluer la contribution des coïncidences diffusées sur les performances du tomographe. En second lieu, les performances en termes de taux de comptage selon l'activité présente dans le scanner permettront de calculer le rapport signal sur bruit donné par le taux de comptage dit « efficace » (NEC ou *Noise Equivalent Count Rate*).

D'un point de vue expérimental, une mire faite de polyéthylène haute densité ( $0,97 \text{ g/cm}^3$ ) dont la taille est proportionnelle à celle d'une souris fut employée. De forme cylindrique, cette mire Souris comporte une cavité décentrée, également cylindrique, la traversant de bord en bord (voir section 4 de [1] pour ses dimensions exactes). Cette cavité permet l'insertion d'un capillaire flexible et transparent, d'une longueur remplissable de 60 mm (centrée). Le radioisotope utilisé est du  $^{18}\text{F}$  en raison de sa demi-vie relativement courte (109,77 min) qui permet d'observer rapidement une variation des performances du scanner en fonction de l'activité.

Il est nécessaire de comprendre que les détecteurs présents dans le scanner sont eux-mêmes quelque peu radioactifs en raison de la présence de  $^{176}\text{Lu}$ , un isotope du lutécium (le L dans LYSO). Ainsi, une mesure de fond ambiant est nécessaire. Cependant, tel que rapporté dans [2], cette contribution s'avéra absolument négligeable.

Le capillaire est donc d'abord rempli de liquide radioactif, d'activité initiale la plus forte possible (35,04 MBq dans notre cas), puis inséré dans la cavité de la mire Souris prévue à cet effet. Cette dernière est ensuite placée dans le scanner tel que le suggère la figure 5 (b), centrée à la fois dans les champs de vue axial et transverse du scanner avec une précision de  $\pm 1 \text{ mm}$ .

Par la suite, une mesure est lancée pour une durée la plus longue possible (16h dans notre cas). Par la suite, les données enregistrées dans le temps sont séparées en fichiers correspondant à un temps d'acquisition de 20 min. Autant de sinogrammes que de tranches temporelles d'acquisition sont créés.

Tel que mentionné auparavant, le scanner ne fournit qu'un nombre de coïncidences prompts ainsi qu'un estimé du nombre de coïncidences fortuites. Ainsi, il nous manque de l'information pour pouvoir résoudre (1). Les normes NEMA (voir section 4 de [1]) fournissent justement la démarche à suivre pour trouver  $C_D + C_F$  ainsi que  $C_P$  à l'aide des sinogrammes.

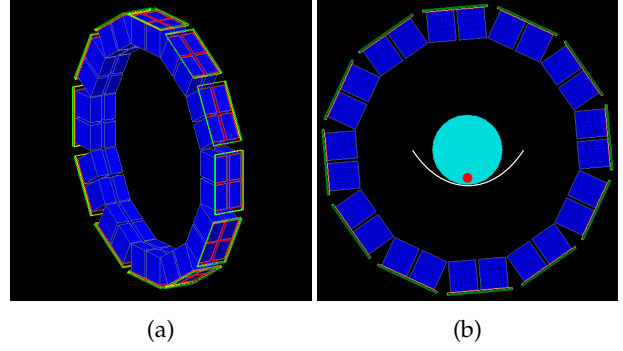


FIGURE 5 – (a) Anneau de détecteurs vu de côté et (b) position dans le plan transverse de la mire Souris lors de l'acquisition. L'arc de cercle blanc représente le lit du scanner. Il est important de noter que le tube radioactif doit être placé vers le bas tel qu'illustré.

Ainsi, la fraction diffusée  $F_D$  est obtenue en prenant la limite aux basses activités (pour lesquelles la contribution des coïncidences fortuites est négligeable par rapport aux autres types d'évènements) du rapport de ces deux dernières quantités :

$$F_D = \lim_{A \rightarrow 0} \frac{C_D + C_F}{C_P} \quad (3)$$

$$= \lim_{A \rightarrow 0} \frac{C_D + C_F}{C_V + C_D + C_F} \quad (4)$$

$$\approx \frac{C_D}{C_V + C_D} \quad (5)$$

Une fraction diffusée de 18,0% fut ainsi trouvée, ce qui est dans les normes comparativement aux résultats obtenus par [2], considérant que le seuil en énergie utilisé par le scanner se situe au-dessus de 400 keV.

Nous sommes maintenant en mesure de trouver tous les taux d'acquisition correspondants :

$$T_P = \frac{C_P}{T_{\text{acq}}} \quad (6)$$

$$T_V = T_P - \frac{C_D + C_F}{T_{\text{acq}}} \quad (7)$$

$$T_F = T_P - \frac{T_V}{1 - F_D} \quad (8)$$

$$T_D = T_P - T_V - T_F \quad (9)$$

$$T_{\text{NEC}} = \frac{T_V^2}{T_P} \quad (10)$$

et de les tracer en fonction de l'activité :

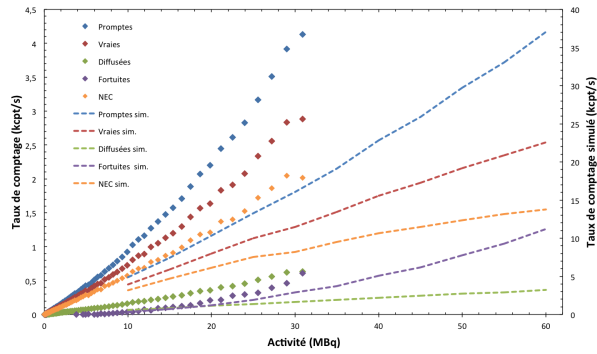


FIGURE 6 – Graphique montrant l'évolution des différents taux de comptage expérimentaux et simulés en fonction de l'activité

À la vue de la figure 6, plusieurs constats sont possibles. Premièrement, l'allure des courbes, tant expérimentales que simulées, semble bonne. Toutefois, le même phénomène de perte d'événements de coïncidences en raison de la fenêtre en énergie expérimentale plus « serrée » semble avoir affecté l'ordre de grandeur des deux ensembles de courbes. De plus, on remarque que l'activité initiale injectée n'était visiblement pas suffisante pour atteindre le taux maximal NEC. En effet, par simple extrapolation des données expérimentales obtenues, il fut constaté que le taux NEC commençait à saturer à des activités de l'ordre des GBq. Ceci s'explique du fait qu'il n'y a qu'un seul anneau présent : le lien de transfert de données est amplement suffisant pour acheminer toute l'information sans qu'il y ait saturation. Ainsi, la seule limitation se situe au niveau des taux de traitement ou de transfert de l'électronique du scanner. Ajoutant à cela le fait que le fenêtrage en énergie restreigne le nombre de données acceptées, nous nous retrouvons dans une situation où le scanner, dans sa configuration actuelle, ne présente pas de limite instrumentale dans la plage normale d'exploitation.

### 3.3 Qualité d'image

Cette dernière section a pour but de produire et d'évaluer des images simulant une étude sur un corps entier d'un petit rongeur présentant des zones radioactives (*chaudes* dans le jargon) concentrées de différentes tailles, une région uniformément radioactive ainsi que des zones *froides*.

Pour ce faire, les normes NEMA recommandent l'utilisation d'une mire spécialement conçue à cet effet (voir section 6 de [1] pour plus de détails). Celle-ci consiste en trois sections distinctes : une région pleine percée de 5 colonnes, de diamètre allant de 1 à 5 mm, dont les coefficients de recouvrement seront représentatifs de la résolution spatiale de l'anneau de détection (effet de volume partiel), une région uniforme au centre dont le bruit dans l'image fournira une indication quant au rapport signal sur bruit du système, et enfin une région consti-

tuée de deux chambres cylindriques *froides* (une remplie d'air, l'autre d'eau) dans lesquelles une mesure de l'activité apparente quantifiera l'effet de la correction due aux coïncidences diffusées.

Cette mire fut donc remplie d'une solution de  $^{64}\text{Cu}$  dont la concentration d'activité initiale  $[A_{\text{cal}}]$  était de 1,58 MBq/ml. Considérant le volume remplissable de la mire (21,338 ml), cela correspond à une activité initiale (33,7 MBq) bien supérieure aux  $3,7 \text{ MBq} \pm 5\%$  suggérés par les normes. Toutefois, cela était nécessaire afin que l'entièreté de la mire soit imagée et que suffisamment de données soient amassées étant donné que l'acquisition devait se faire sur plusieurs positions en raison de la présence d'un seul anneau de détecteurs. De fait, 17 positions de la mire, espacées de 4,8 mm chaque, furent échantillonnées au cours d'une mesure d'une durée totale de 3h10. À noter que la procédure pour une acquisition à différentes positions tient compte de la décroissance de l'isotope en question pour donner à chaque position une exposition équivalente en modulant le temps d'acquisition.

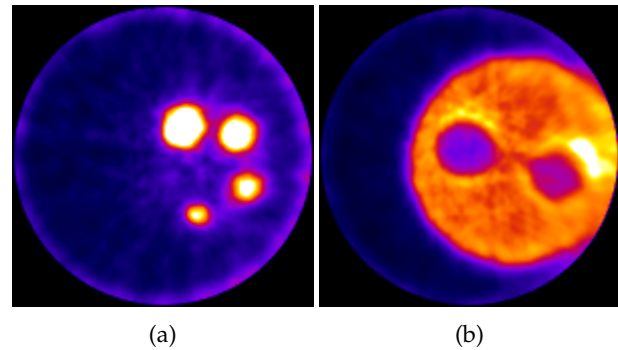


FIGURE 7 – (a) Image de la région comportant les 5 colonnes de diamètre variant de 1 à 5 mm. À noter que le cylindre de 1 mm y est totalement absent, possiblement en raison de la présence d'air dans la colonne. (b) Image de la région comportant les deux chambres *froides*

#### 3.3.1 Uniformité

Un volume d'intérêt (VOI) cylindrique de 22,5 mm de diamètre et de 10 mm de hauteur fut analysé dans la région uniforme de la mire pour en ressortir les mesures suivantes :

Activité moyenne (u.a.)	Min	Max	%STD
1,39	0,70	2,56	13,8%

L'écart-type normalisé par la moyenne (%STD) obtenu est un peu plus élevé que ceux retrouvés dans [3], et est probablement le résultat d'un manque de statistiques. Il peut aussi simplement être signe d'un mauvais brassage de la source après l'injection de la dose.

### 3.3.2 Coefficients de recouvrement

Les coefficients de recouvrement furent évalués en analysant une image correspondant à la moyenne des tranches correspondant aux 10 mm centraux de la région percée des 5 colonnes. Ces coefficients furent calculés de trois façons distinctes : en prenant la valeur maximale de régions circulaires de diamètre deux fois plus grand que ceux des cylindres réels, la moyenne de ces mêmes régions ou encore la moyenne, mais cette fois sur des régions circulaires de même diamètre que la réalité, et en divisant par la valeur moyenne de la région uniforme à chaque fois. Le graphique suivant illustre le tout :

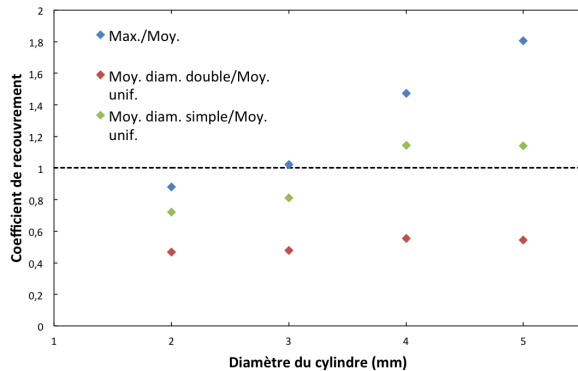


FIGURE 8 – Graphique montrant les différents coefficients de recouvrement obtenus pour trois techniques d’analyse différentes

On remarque que la méthode employant le maximum des régions d’intérêt présente une trop grande variabilité et dépasse de beaucoup le seuil théorique maximal de l’unité, tandis que la méthode utilisant la moyenne des régions de diamètre double est trop uniforme en raison du grand volume *froid* considéré. Toutefois, la troisième méthode correspond davantage au résultat attendu, présentant un coefficient de recouvrement croissant avec le diamètre et tendant à peu près vers l’unité. Le dépassement du seuil s’explique directement du manque d’uniformité et possiblement d’une mauvaise distribution de l’activité. D’un point de vue plus technique, une autre cause peut être un trop grand nombre d’itérations utilisé lors de la reconstruction.

### 3.3.3 Ratio d’épanchement (*spill-over ratio*, SOR)

Enfin, la valeur moyenne d’un VOI cylindrique de 4 mm de diamètre et de 7,5 mm de hauteur fut divisée par la valeur moyenne de la région uniforme pour chacune des chambres cylindriques *froides* d’air et d’eau :

Région	SOR
Air	0,432
Eau	0,620

Tel qu’attendu, le cylindre d’eau présente un SOR plus élevé que celui d’air en raison de la plus grande probabilité de diffusion en son sein. Cependant, des régions anormalement *chaudes* en bordure des chambres cylindriques (voir figure 7 (b)) ont visiblement contribué aux valeurs de ratio relativement élevées trouvées pour les deux régions. Encore une fois, la répartition inégale de l’activité semble être en cause. Le fait que la mire n’était pas très bien centrée dans le champ de vue peut également expliquer en partie le débordement apparent observé de l’activité.

## 4 Conclusion

Bien que les résultats de cette étude soient difficilement comparables à ce qui fut réalisé ailleurs dans la communauté de l’imagerie TEP pour petit animal, ceux-ci suggèrent que le scanner à quatre anneaux présentera néanmoins des performances très respectables. Ainsi, la sensibilité absolue totale du scanner (à un seul anneau, faut-il le rappeler) fut mesurée à 1,5%. De plus, il s’avéra que le taux de comptage efficace maximal ( $T_{NEC}$ ) était pratiquement impossible à atteindre à l’heure actuelle, du moins pas avec des activités de valeur typique en imagerie préclinique. Finalement, en termes de qualité d’image, une valeur d’écart-type normalisé par la moyenne (%STD) de 13,8% fut déterminée pour l’uniformité, des coefficients de recouvrement plausibles furent trouvés, et des ratios d’épanchement de 0,432 pour l’air et de 0,620 pour l’eau furent calculés. De manière plus importante, le travail réalisé pour extraire ces résultats (manipulations expérimentales, simulations, scripts d’analyse, etc.) pourra servir de base lors de la caractérisation du scanner complet.

## Références

- [1] N. Belcari et al. *Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs (PETs)*, NEMA NU 4-2008. National Electrical Manufacturers Association, 2008.
- [2] M. Bergeron. *Évaluation des performances du scanner LabPET*. Université de Sherbrooke, 2009.
- [3] M. Bergeron et al. *Imaging performance of LabPET APD-based digital PET scanners for pre-clinical research*. IOP Publishing, 2014.
- [4] S. Cherry et al. *Physics in Nuclear Medicine*. Elsevier Health Sciences, 2012.