



**HAL**  
open science

# Méthodes pour la modélisation et la quantification en imagerie fonctionnelle par tomographie d'émission de positons et imagerie par résonance magnétique

Nicolas Costes

► **To cite this version:**

Nicolas Costes. Méthodes pour la modélisation et la quantification en imagerie fonctionnelle par tomographie d'émission de positons et imagerie par résonance magnétique. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Claude Bernard Lyon 1, 2017. tel-01517158

**HAL Id: tel-01517158**

**<https://hal.science/tel-01517158>**

Submitted on 2 May 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MEMOIRE

*Présenté devant*

l'Université Claude Bernard - Lyon 1

*Pour l'obtention du diplôme de d'*

HABILITATION A DIRIGER LES RECHERCHES

*arrêté du 23 novembre 1988*

soutenue publiquement le 31 mars 2017

*par*

Nicolas COSTES

Ingénieur physicien-électronicien  
*CPE Lyon*

Docteur en Neurosciences  
*Université Claude Bernard*

Méthodes pour la modélisation et la quantification en  
imagerie fonctionnelle par tomographie d'émission de  
positons et imagerie par résonance magnétique

Jury

Dr Olivier Bertrand	Examineur
Dr Hadi Fayad	Rapporteur
Pr Alexander Hammers	Rapporteur
Dr Carole Lartizien	Examineur
Pr Franck Semah	Rapporteur
Pr Luc Zimmer	Examineur



# Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin à ces travaux.

En particulier, je dois beaucoup à l'équipe constituée autour du projet Equipex IRM-TEP Marjorie Villien, Inés Mérida, Anthonin Reilhac, Zacharie Irace, Jérôme Redouté, et, qui nous ont rejoint récemment, Nikolaos Makris et Justine Debatisse.

Tout au long de mon activité, j'ai trouvé un soutien et aide auprès de la grande famille du CERMEP, et les personnes indispensables à la mise en oeuvre des travaux présentés dans cet HDR. Je remercie Luc Zimmer, Didier Le Bars, Franck Lavenne, Christian Pierre, Jean-Baptiste Langlois, Radu Bolbos, Caroline Bouillot, Frédéric Bonnefoi, Thibault Iecker, Florence Cadarossanesaib, pour leurs conseils et leur expérience en IRM Danielle Ibarrola et Franck Lambertson, pour leur professionnalisme dans la réalisation des examens Véronique Berthier, Elise Greusard, Audrey Maurin, Christine Vighi, Ludovic Lamberet.

Je remercie les porteurs de projets de recherche applicatifs et leur équipe. Ils justifient et donnent un sens à ces travaux. Ils contribuent quotidiennement à l'enrichissement de mes connaissances médicales et biologiques.

Je remercie les personnes à qui j'ai pu confier la lecture de ce rapport, et à qui j'ai demandé de bien vouloir en donner un avis scientifique, au-delà de la reconnaissance et l'amitié que j'ai pour eux. Il s'agit d'Olivier Bertrand, Alexander Hammers, Luc Zimmer, Carole Lartizien, Franck Semah et Hadi Fayad.

Merci à ma famille et mes proches pour leurs encouragements, et particulièrement François, Ludovina et Camille.

# Abstract

This report presents experiences and researches in the field of *in vivo* medical imaging by positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI). In particular, advances in terms of reconstruction, quantification and modeling in PET are described. The validation of processing and analysis methods is supported by the creation of data by simulation of the imaging process in PET. The recent advances of combined PET/MRI clinical cameras, allowing simultaneous acquisition of molecular/metabolic PET information, and functional/structural MRI information opens the door to unique methodological innovations, exploiting spatial alignment and simultaneity of the PET and MRI signals. It will lead to an increase in accuracy and sensitivity in the measurement of biological phenomena. In this context, the developed projects address new methodological issues related to quantification, and to the respective contributions of MRI or PET information for a reciprocal improvement of the signals of the two modalities. They open perspectives for combined analysis of the two imaging techniques, allowing optimal use of synchronous, anatomical, molecular and functional information for brain imaging. These innovative concepts, as well as data correction and analysis methods, will be easily translated into other areas of investigation using combined PET/MRI.

## Résumé

Ce rapport d'habilitation à diriger les recherches présente une expérience et des travaux de recherche dans le domaine de l'imagerie médicale *in vivo* par tomographie par émission de positons (TEP) et par imagerie par résonance magnétique (IRM). En particulier, des avancées en terme de reconstruction, quantification et modélisation en TEP sont décrites. La validation de méthodes de traitement et d'analyse est soutenue par la création de données par simulation du processus de formation de l'image TEP. L'apparition récente de caméras cliniques combinées IRM-TEP, permettant l'acquisition simultanée de l'information moléculaire/métabolique TEP et de l'information fonctionnelle/structurale de l'IRM ouvre la porte à des innovations méthodologiques uniques exploitant l'alignement spatial et temporel du signal TEP et IRM. Elle mènera à une augmentation de la précision et de la sensibilité dans les mesures des phénomènes biologiques. Dans ce contexte, les projets développés abordent des nouvelles questions méthodologiques liées à la quantification, aux apports respectifs des informations IRM ou TEP pour l'amélioration réciproque des signaux des deux modalités. Ils ouvrent des perspectives d'analyse combinée des deux imageries permettant une exploitation optimale de l'information pour l'imagerie cérébrale. Ces concepts novateurs ainsi que des méthodes de correction et d'analyse des données, seront facilement traduits dans d'autres domaines d'investigation utilisant la IRM-TEP combinée.



# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>Chapitre I Parcours professionnel et motivations</b> .....	<b>13</b>
Parcours .....	13
Activité professionnelle actuelle .....	15
Motivations pour présenter l'H.D.R .....	21
<b>Chapitre II Curriculum Vitae</b> .....	<b>23</b>
Détails personnels .....	23
Diplômes .....	23
Positions occupées et fonctions .....	23
Autres fonctions et affiliations .....	25
Contrats de recherche et financements .....	25
Enseignements .....	27
Production scientifique .....	28
Activité d'encadrement .....	28
<b>Chapitre III Exposé des travaux antérieurs et publications</b> .....	<b>35</b>
Doctorat .....	35
Activité de recherche depuis la thèse .....	36
<b>Chapitre IV Projets actuels et perspectives de recherche</b> .....	<b>45</b>
Méthodologie pour l'imagerie hybride IRM-TEP .....	45
Travaux Préalables – Adaptation du simulateur de Monte-Carlo SORTEO .....	49
Thème 1 - Méthode multi-atlas pour l'atténuation TEP basée sur l'IRM .....	52
Thème 2 - Amélioration de la quantification et réduction du bruit .....	66
Thème 3 - Correction de mouvement .....	76
Thème 4 - Quantification et AIF.....	79
Thème 5 - PhamarcoIRM couplée à la TEP .....	80
<b>Conclusion</b> .....	<b>83</b>
<b>Liste complète de publications</b> .....	<b>85</b>
Articles .....	85
Articles de conférences .....	93
Communications affichées ou orales.....	97
Communications scientifiques orales invitées .....	103
<b>Références</b> .....	<b>105</b>



---

# Introduction

L'imagerie cérébrale *in vivo* révolutionne depuis plus de vingt ans l'exploration des fonctions du système nerveux central (SNC). Grâce à cette capacité nouvelle à voir le cerveau en fonctionnement, de nombreuses thèses, élaborées préalablement grâce à l'observation comportementale, à la psychophysique et à la neuropsychologie clinique, ont pu ainsi être confirmées. Si les approches électroencéphalographiques et magnétoencéphalographiques permettent cette exploration à un niveau de résolution temporelle bien inférieure à la seconde (quelques millisecondes), elles n'offrent qu'une grossière localisation des zones cérébrales impliquées dans l'activité électrique neuronale. Parallèlement, la tomographie par émission de positons (TEP), par le biais d'un marqueur simple du débit sanguin cérébral, a permis d'accéder, avec une bonne résolution spatiale, à la localisation des réseaux neuronaux mis en jeu lors de la perception, la cognition ou de l'action. Cette exploration a cependant été supplantée par l'imagerie par résonance magnétique nucléaire qui permet une mesure de la dynamique de l'oxygénation sanguine, avec un meilleur compromis entre résolution spatiale et temporelle. En revenant à la méthodologie fondamentale du marquage radioactif moléculaire, la TEP a néanmoins trouvé un développement irremplaçable en exploitant sa capacité à visualiser l'activité moléculaire du cerveau. Dépassant le cadre de l'observation de la conduction électrique et du métabolisme oxydatif générés par l'activité neuronale, la voie d'exploration de l'activité chimique s'est trouvée ouverte par l'introduction des traceurs de la transmission synaptique. Dès lors, les systèmes se complètent et permettent d'envisager l'étude approfondie *in vivo* des mécanismes physiologiques, physiopathologiques et dégénératifs du SNC.

En outre, l'introduction de l'imagerie par émission de positons dans le cadre de la médecine nucléaire hospitalière permet d'envisager l'utilisation de ces techniques d'exploration *in vivo* sur un large spectre

diagnostique s'étendant bien au-delà de l'application courante de la mesure de métabolisme du glucose au [<sup>18</sup>F]FDG en oncologie.

La TEP mesure la distribution volumique et temporelle d'un traceur injecté par voie intraveineuse dans le corps sur une échelle de quelques secondes pour des volumes élémentaires de quelques millimètres cubes. Les cinétiques de fixation de ce traceur qui reflètent l'évolution de la concentration sont fonction de l'utilisation locale de la molécule. La sensibilité de détection des modifications de concentration de traceur est de l'ordre du pmol/ml. Ainsi, dans le cadre des molécules marquées possédant une configuration chimique analogue à un ligand endogène, il est possible de réaliser l'imagerie *in vivo* d'un récepteur. Comme, dans ce contexte, l'environnement biochimique de la molécule est respecté, on peut envisager d'étudier, par exemple, les interactions pharmacologiques d'un récepteur avec un médicament, dans des conditions de fonctionnement normales ou pathologiques. Cette technique peut être également utilisée dans un contexte de suivi thérapeutique et de diagnostic.

La modélisation compartimentale permet d'expliquer la cinétique de fixation du radioligand par l'identification de paramètres de transport et d'utilisation locale du traceur. Ces paramètres peuvent être reliés à des indices physiologiques reflétant la fonction étudiée, permettant ainsi l'interprétation clinique. Les modèles compartimentaux utilisés sont dérivés de la biophysique classique, et adaptés aux contraintes liées à la mesure par TEP.

Finalement, la modélisation des cinétiques TEP mène à la définition d'un protocole d'acquisition simple, non invasif, permettant d'identifier avec une faible marge d'erreur les paramètres les plus pertinents du modèle compartimental tels que l'affinité du traceur pour son récepteur, la concentration locale de récepteur, ou une composition de ces paramètres, comme le potentiel de liaison. Comme la définition et la validation d'un tel examen simplifié reposent sur une série d'hypothèses simplificatrices, il est nécessaire d'effectuer des expériences de mise au point au cours desquelles tous les paramètres régissant le modèle compartimental sont

---

identifiés. À partir de cette étape, on peut ensuite mener des études de simulations afin de définir des conditions de dose, de radioactivité spécifique et l'échantillonnage temporel d'examen à respecter pour une exploitation clinique du traceur.

#### THEMATIQUE DE RECHERCHE ACTUELLE

Ayant établi ces conditions d'utilisation de traceurs TEP du SNC, le spectre d'expérimentation clinique et préclinique s'ouvre largement. Cependant, la spécificité de la TEP est très variable, allant d'un marquage d'une fonction uniformément répartie dans les tissus à une hyper spécificité. Comme exemple, le [<sup>18</sup>F]FDG trace un processus métabolique cellulaire présent dans tous les tissus, de façon intermédiaire la [<sup>11</sup>C]Diprenorphine marque indifféremment tous les récepteurs opioïdes (mu, delta et kappa) présents dans l'ensemble du cortex, ou le [<sup>18</sup>F]MPPF est hyper spécifique du sous récepteur 5-HT<sub>1A</sub> parmi 17 sous-récepteurs identifiés de la sérotonine. De ce fait, la TEP doit être nécessairement associée avec une méthode d'imagerie *in vivo* structurale. La tomodensitométrie (TDM) reposant sur une mesure physique de la densité tissulaire est peu adaptée à produire un contraste important entre les structures anatomiques du cerveau. En revanche la vaste polyvalence de contrastes fournis par l'IRM permet une bonne association à la TEP pour compléter l'exploration fonctionnelle par une exploration anatomique, structurale et fonctionnelle. C'est pourquoi un nombre important d'études de TEP sont réalisées de manière combinée avec une exploration IRM. Disposant de la structure grâce à l'IRM, il est alors utile de pouvoir pratiquer une parcellisation des régions cérébrales corticales et sous-corticales de manière manuelle, ou préférentiellement, de manière automatique. Ainsi, l'IRM parcellisée et recalée à la TEP permet d'extraire les cinétiques régionales de fixation d'un traceur TEP. Ces cinétiques TEP de la captation du traceur sont soumises à un model permettant de calculer les paramètres de transport à travers la barrière hémato-encéphalique, ainsi que les paramètres de fixation spécifique du traceur. Les méthodes de parcellisation parmi les plus efficaces reposent sur les méthodes multi-atlas (Iglesias and Sabuncu 2015, Heckemann et al. 2010). Elles ont été mises au point chez l'homme (Hammers et al. 2003), mais n'étaient pas

étendues à l'animal, en particulier le rat, le chat et le primate non-humain (PNH), chez des animaux pourtant très utilisés en imagerie préclinique en TEP et en IRM, pour leur capacité à reproduire des modèles physiopathologiques, et pour la proximité avec l'Homme pour ce qui est du PNH. Ce mémoire présente entre-autres ces travaux.

Jusque récemment, les deux examens TEP et IRM étaient pratiqués séparément, ou au mieux sur un système d'imagerie combinant IRM et TEP dans la même pièce, disposant du même lit patient. En 2010, un pas en avant vers la multimodalité a été achevé par la mise sur le marché d'un appareil combinant TEP et IRM sur le même champ de vue (Delso et al. 2011). Ouvrant le champ d'exploration combinée IRM et TEP, cette nouvelle technologie justifie des travaux de recherche et développement méthodologiques.

Ce mémoire d'HDR comporte quatre chapitres.

Le chapitre 1 présente mon parcours professionnel comme ingénieur de recherche, les positions que j'ai occupées et de l'activité de recherche induite par les besoins de développements méthodologiques inhérents à l'activité d'imagerie prise en charge.

Le chapitre 2 est un curriculum vitae plus formel permettant de présenter mes engagements annexes dans la recherche, la formation et l'encadrement.

Le chapitre 3 présente les travaux post-thèse dans les domaines de la modélisation, la reconstruction, la quantification TEP, et les atlas cérébraux.

Le chapitre 4 présente mes projets de recherche en cours et futurs dans le domaine de l'imagerie TEP combinée et simultanée avec l'imagerie IRM.

---

# Chapitre I

## Parcours professionnel et motivations

### Parcours

Mon activité professionnelle démarre en 1994, à l'issue d'une formation d'ingénieur physicien électronicien de l'Ecole supérieure de chimie physique électronique de Lyon (CPE Lyon, 1993). J'ai appris le métier d'ingénieur de recherche à travers divers contrats à durée déterminée établis par l'INSERM, le CNRS, l'université Claude Bernard et les Hospices civils de Lyon. J'ai pu pendant quatre ans participer à des projets de recherche en imagerie d'activation cérébrale. Cheminant parmi trois laboratoires de recherche INSERM et CNRS, j'ai été intégré à des équipes de réputation internationale produisant parmi les articles<sup>NB</sup> les plus cités dans le domaine sur lesquelles je suis co-auteur<sup>1,2,3,4</sup>. L'apprentissage de l'imagerie par tomographie d'émission de positons (TEP), et le complément de formation trouvé en DEA (Master Recherche) de génie biologique et médical (1998), m'ont rapproché du CERMEP, plateforme lyonnaise d'imagerie dédiée à la recherche en imagerie *in vivo*. Le CERMEP disposait à l'époque de la seule modalité de TEP. En 1998, j'ai été recruté au CNRS comme ingénieur de recherche 2ème classe pour prendre en charge le support et l'aide méthodologique dans la préparation, la réalisation et le traitement de données de TEP au CERMEP. Responsable informatique du centre, j'ai élaboré le développement d'un système informatique servant quelques Go de données à plus de 100 To actuellement.

Le poste comportait une activité de recherche et de développement autour de la méthodologie TEP. Cette activité m'a mené à poursuivre des travaux de modélisation compartimentale des échanges entre ligand et récepteur.

---

<sup>NB</sup>Les références bibliographiques des travaux scientifiques sur lesquels je suis auteur sont notées en caractère exposant : de <sup>1</sup> à <sup>84</sup> pour les articles scientifiques parus dans des revues internationales à comité de lecture (*articles*), de <sup>P1</sup> à <sup>P42</sup> pour les articles de conférences publiés (*conference proceedings*), et de <sup>C1</sup> à <sup>C66</sup> pour les résumés de communications affichée ou orale en congrès (*communications*). Les références bibliographiques générales sont notées entre parenthèses.

J'ai eu la chance de participer à la conception d'un nouveau traceur TEP du système sérotoninergique : j'ai ainsi pu mener le travail de développement nécessaire pour passer de l'exploration préclinique du traceur vers une exploitation clinique. Ce travail a été validé par la publication en premier auteur de trois articles<sup>10,23,39</sup>, et validé également par ma thèse de neurosciences soutenue en 2007. Ce développement a généré plus de 20 publications<sup>17,18,32,33,37,43,44,46,47, 51,52,54,57,58,60,64,69,70,72,74,77,78</sup>, sur lesquelles je suis co-auteur, dont une encore dernièrement dans PNAS<sup>72</sup>.

Parallèlement j'ai encadré de nombreux étudiants, principalement des ingénieurs de l'école CPE, de l'Ecole Centrale de Lyon et Paris, et de l'INSA, avec lesquels j'ai pu assurer le développement et l'implémentations de techniques innovantes en quantification et modélisation TEP. Ces étudiants menaient des travaux de fin d'études de leur formation d'ingénieur, ou des Masters de recherche en ingénierie biomédicale, traitement de l'image ou du signal.

En outre, j'ai souvent été amené à co-encadrer des étudiants de formation biologique, neuro-scientifique, psychologique ou médicale, en particulier parce que ces derniers étaient engagés par leur tuteur sur des études d'imagerie qui comportaient un apprentissage et un développement méthodologique que j'assurais.

J'ai notamment encadré un étudiant en thèse pour le développement d'un simulateur d'acquisition de TEP par la méthode de Monte-Carlo<sup>20, P2, P8</sup> (PET-SORTEO, Anthonin Reilhac). Avec PET-SORTEO, nous avons créé des bases de données simulées réalistes (trois publications<sup>28,37,49,P10</sup>) distribuées par un site web (<http://sorteo.cermep.fr>), générant des travaux encore actuellement et assurant un taux de citation notoire de nos publications. Les développements logiciels que j'ai menés se sont également illustrés à travers un projet RTRS (PLAMAVIC, plateforme logicielle de traitement de l'imagerie clinique de l'épilepsie, licenciée et distribuée par MEDASYS), et du logiciel Activis, co-développé avec deux laboratoires INSERM et CNRS, distribué gratuitement dans le milieu

---

académique (<http://www-crnl.univ-lyon1.fr/unite/equipe-07/activite/activis.html>).

Au niveau de l'instrumentation TEP, j'ai été engagé, entre 2002 et 2006, dans le projet de développement d'un appareil de microTEP européen, coordonné par le CERN<sup>11,76,P6,P9</sup> (ClearPET, projet Crystal Clear, commercialisé depuis par Raytest, <http://www.raytest.de/pet/clearPET/clearPET.html>).

A l'issue de cette période j'ai passé une année de césure au Montreal Neurological Institut, dans le Brain Imaging Centre, centre d'imagerie cérébrale *in vivo* de réputation mondiale. J'ai mené des travaux de recherche menant à deux publications dans le domaine de la modélisation compartimentale<sup>P25</sup> et de la correction de mouvements au cours des acquisitions de TEP<sup>49,53</sup>.

A la reprise de mon poste au CERMEP, j'ai continué d'assumer la responsabilité des développements méthodologiques et de l'analyse de données de TEP et microTEP. Durant cette période, j'ai co-écrit les demandes de financements développées plus loin, qui ont notamment mené à l'implantation à Lyon de la première caméra combinée et simultanée IRM-TEP.

## Activité professionnelle actuelle

### Nature des fonctions exercées

Depuis fin 2013, je suis responsable du département IRM-TEP (Equipex LILI – Lyon Integrated Life Imaging) du CERMEP, créé par l'arrivée de la première caméra combinée et simultanée IRM et TEP en France, financée dans le cadre de l'Equipex 2012. J'assure la responsabilité opérationnelle de l'IRM-TEP, et j'encadre le projet de recherche et développement méthodologique sur imageur.

A l'équipe initiale s'est ajouté un ingénieur de recherche, deux assistants ingénieurs, un étudiant en thèse, et deux post-docs en CDD.

#### ACTIVITE PRINCIPALE : IRM-TEP

- Supervision opérationnelle et technique de la mise en place de l'imageur et de l'activité IRM-TEP.
- Elaboration des budgets d'équipement, de fonctionnement, et des ressources humaines associées.
- Elaboration des protocoles de recherche, de l'acquisition à l'analyse de données (env. 10/an). Avec le comité de pilotage scientifique de LILL, je rencontre les investigateurs. Nous étudions la question biologique et nous proposons le protocole expérimental à mettre en œuvre en imagerie TEP et IRM combinée. Je rédige les parties techniques des demandes d'autorisation (CPP), des demandes de financements (ANR, Fondations ...). J'élabore le synopsis de traitement, de modélisation et d'analyse. Si besoin est, je lance un projet de R&D pour développer et valider un outil manquant.
- Prospective, recherche et développement sur la quantification, la modélisation et la simulation de données TEP impliquant développement de méthodes, développements logiciels, expérimentation et publication des résultats. Je propose des projets de R&D sur lesquels j'encadre des étudiants, ingénieurs, masters, doctorants et post-doctorants pour la réalisation de ces projets de 1 à 3 ans. L'issue représente une à deux publications méthodologiques par an.
- Veille technologique et logicielle en matière de traitement de données fonctionnelles par TEP et IRM. Je me tiens au courant de la bibliographie dans le domaine. J'anime un journal club sur le sujet (bimensuel). Je participe aux congrès majeurs de mon domaine et présente mes résultats méthodologiques. Je participe aux réseaux de structuration nationale de la recherche (FLI, GDR, ITMO TS ...).
- Adaptation et développement d'outils nouveaux, de manière autonome ou en collaboration avec des équipes externes. Je rends disponible des logiciels de traitement développés dans le milieu

---

académique ce qui nécessite adaptation, test et validation pour l'utilisation dans notre centre.

- Achat, installation, mise en route, validation des nouveaux équipements d'imagerie TEP et des systèmes informatiques associés.

#### ACTIVITES DE COORDINATION ET/OU DE DIRECTION

##### *Coordination d'un projet ou d'une étude*

J'encadre les personnes qui assurent avec moi la préparation, le suivi et l'accompagnement méthodologique des protocoles de recherche en TEP, en IRM-TEP et microTEP. Cela représente un tiers de l'activité du centre qui compte un centaine de protocoles actifs en cours, sur les 250 comptabilisés depuis 2003. Cette activité me vaut de figurer sur la plupart des publications issues des travaux d'imagerie réalisés en TEP (h-index 33), pour lesquels j'ai assuré un apport méthodologique dans le traitement, l'analyse, la modélisation et les statistiques

5,6,7,8,9,12,13,14,15,16,17,18,19,21,22,24,26,27,29,30,31,32,33,34,35,36,38,40,41,42,43,44,45,46,47,48,50,51,52,54,55,

56,57,58,59,60,61,62,63,64,66,67,68,69,70,72,73,74,75,77,78,80,81,82. En collaboration avec

différents chercheurs des unités environnantes, je continue de développer la quantification et la modélisation des processus métaboliques et hémodynamiques en imagerie fonctionnelle. Je lance et suis des projets de R&D pour lesquels je recrute et encadre des étudiants ingénieurs, master de recherche et thésards.

Par la prise en charge du département IRM-TEP du CERMEP, ma fonction s'est élargie nettement par la promotion et le développement méthodologique autour de l'IRM-TEP qui a créé une nouvelle modalité d'explorations fonctionnelles proposée aux chercheurs et cliniciens.

A ce titre, j'assure la coordination de la mise en place des projets d'imagerie fonctionnelles *in vivo* obtenus sur Lyon dans le cadre des investissements d'avenir (Equipex LILI, IHU CESAME) détaillés plus loin. Ce programme a pour ambition de mener une recherche axée sur la quantification de l'imagerie combinée IRM-TEP. La coordination de ce projet scientifique et technologique impose la composition d'une équipe pour laquelle j'ai recruté un ingénieur de recherche, et un chercheur

expérimenté, un post-doc et une thèse CIFRE. Une deuxième thèse CIFRE démarrera bientôt et une manipulatrice électro-radiographique sera recrutée au moment de l'augmentation de l'activité de recherche clinique. Les projets de recherche applicatifs sur l'IRM-TEP sont écrits et ont obtenu des financements complémentaires pour leur réalisation. J'anime cette équipe scientifique amenée à s'intégrer dans une structure de recherche, potentiellement le Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL).

Par ailleurs en tant que responsable informatique, je continue d'assurer l'architecture technique et fonctionnelle du système d'information en intégrant les attentes et les contraintes des utilisateurs. Notamment en intégrant les nouvelles modalités d'imagerie accueillies au CERMEP (IRM 1,5 T en 2004 et magnétoencéphalographie en 2005, TEP/TDM en 2010, IRM 3T en 2013 et IRM-TEP en 2014, IRM dédié cardiaque en 2015, scanner multi-spectral à comptage photonique en 2015, IRM 1,5 T dédié à la recherche cardiovasculaire en 2016), et en assurant le support informatique de la gestion de l'activité du centre sur une base de données conforme à la norme ISO9001 pour laquelle nous sommes certifiés depuis 2007.

#### *Direction de personnes ou d'équipes*

J'assure la gestion des ressources humaines affectées à mon équipe, œuvrant pour la participation de tous et leur progression professionnelle. Au niveau de la gouvernance du centre, je suis membre de l'équipe de direction, composée du directeur, des responsables de département du CERMEP et des responsables de service d'appui. Je participe en tant qu'expert au Comité de sélection et d'expertise de projets de recherche (Comex), qui étudie la faisabilité et le rationnel des trente nouveaux projets annuels. Je suis membre consultatif du Conseil d'administration du centre.

Je suis très actif dans les réponses aux appels d'offres régionaux (CPER, Cluster), nationaux (ANR, IBISA) afin de rédiger et justifier les demandes de financement visant à apporter des nouveaux équipements au centre. J'ai ainsi coordonné la rédaction des demandes pour l'acquisition du TEP/CT installé en 2010 (CPER, 2M€), j'ai activement participé à la

---

rédaction de la demande d'équipement en microTEP, obtenu et installé en 2010 (IBISA, 500 k€), participé à la rédaction des applications liées à l'acquisition d'un automate de synthèse radiochimie (FRM, 250 k€, 2011), et à la justification de la rénovation des laboratoires de radiochimie (IBISA, 250 k€, 2011).

## Engagement dans les Investissements d'avenir

### EQUIPEX : LE PROJET LILI

En 2010 et 2011, avec Alexander Hammers, responsable de la Chaire de neuroimagerie de la Fondation Neurodis, et Olivier Bertrand, directeur du Centre de recherche en neurosciences de Lyon, nous avons élaboré une réponse aux appels d'offres des investissements d'avenir pour obtenir le financement permettant d'acquérir un imageur clinique combiné IRM-TEP. Avec Alexander Hammers, nous avons sondé la communauté des scientifiques de la région, utilisateurs des appareils d'imagerie fonctionnelles du CERMEP (TEP et IRM), sur un choix à réaliser entre une IRM-TEP hybride et une IRM clinique haut champ de 7T. La communauté s'est majoritairement prononcée pour l'IRM-TEP, en proposant une trentaine de projets de recherche potentiels si le financement était obtenu. Cette consultation et la rédaction d'une réponse au second appel d'offres national Equipex nous a permis d'obtenir en 2012 un financement pour l'acquisition et l'exploitation du premier imageur hybride corps entier IRM-TEP installé en France. Sur un budget de 12 M€ de l'ensemble du projet de 7 ans, l'ANR EQUIPEX nous a permis de réaliser l'acquisition de l'appareil pour un montant de 3.7 M€. Hormis la participation à la rédaction du projet, j'ai rédigé le cahier des charges technique de l'appel d'offres (AO) de marché public passé l'été 2012. La Commission de choix de cet AO, dans laquelle j'ai siégé, a décidé l'acquisition de l'appareil Siemens, avec une réduction substantielle de prix obtenue entre la proposition de 2010 et celle de 2011, et la négociation d'un programme de R&D industriel valorisé à 2M€.

Je siège au Comité de pilotage du projet LILI en tant que responsable opérationnel de l'activité IRM-TEP.

## L'IHU CESAME

L'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Cerveau et santé mentale (CESAME) a été créé en 2010. Décliné en six workpackages, la plateforme de neuroimagerie fonctionnelle associée à l'Equipex LILI a reçu un financement de plus d'1,1 M€ sur 5 ans afin de renforcer l'équipement des laboratoires de radiochimie du CERMEP en automate de synthèse et en cellule blindée, d'équiper la plateforme d'IRM-TEP en matériel périphérique de monitoring de radioprotection et en matériel informatique. Le programme de ce workpackage comporte également un apport important en ressources humaines pour la production de radiotracer, la coordination de l'activité d'IRM-TEP, mais également sur un programme de recherche méthodologique. Coordinateur de ce WP neuroimagerie IRM-TEP, j'ai pris en charge le recrutement de doctorant, post-doctorant et d'un chercheur sénior sur le programme de recherche méthodologique qui comporte quatre axes :

- 1) correction d'image TEP avec récupération de la résolution et la réduction du bruit,
- 2) identification de la fonction d'entrée artérielle TEP à partir de l'image,
- 3) correction d'atténuation TEP grâce à l'IRM, pour le cerveau,
- 4) correction de mouvement dans les données TEP, sur une estimation du mouvement issu d'image IRM.

## FLI

La représentation du nœud lyonnais dans les projets de structuration des plateformes d'imagerie du vivant, en réponse à la sollicitation de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN), à travers l'ITMO Technologie pour la santé, et la sollicitation du CNRS (INSIS), demande un investissement particulier. L'élaboration d'un réseau national permettant de répondre aux projets européens, en particulier France Life Imaging, demande un effort pour l'intégration du CERMEP, et oriente les priorités des personnels travaillant au CERMEP.

Comprenant les enjeux de cette restructuration nationale, je me suis investi dans ce sens. J'organise mon activité locale pour la promotion de notre centre, en diversifiant les collaborations dans nos projets de recherche, rejoignant les orientations en proposant des Working Packages

---

de développement méthodologique pour contribuer à cette diversification. Par ailleurs, le projet IRM-TEP est particulièrement motivant et porteur de nouvelles possibilités inédites pour l'exploration multimodale, notamment dans l'étude du cerveau. J'ai organisé avec Dimitris Visvikis (LatIM, Brest) et Carole Lartzien (CREATIS, Lyon) le premier colloque français sur le traitement de données combiné pour l'IRM-TEP simultané qui a eu lieu à Lyon les 1er-2 décembre 2014. La prise en charge des projets de développement méthodologique sur un appareil de conception totalement nouvelle, et quasiment unique au monde, m'enthousiasme particulièrement. J'ai pris la responsabilité locale de deux axes de développement méthodologique, en collaboration avec les équipes de recherche connectées ou intéressées pour les premières applications de cette technique.

## Motivations pour présenter l'H.D.R

Après une vingtaine d'années d'activité de recherche et de développement en imagerie fonctionnelle, d'encadrement d'étudiants et recherche de financement pour les projets de recherche, je souhaite concrétiser ces engagements pour réaliser l'encadrement officiel de travaux de thèses. Par ailleurs mes responsabilités et implications auprès des partenaires des Investissements d'Avenir dans lesquels je suis engagé me conduisent à prendre la direction à part entière de projets de recherches sur lesquels je dispose de budgets pour l'encadrement de chercheurs post-doctorants et d'étudiants en thèse. Naturellement, l'obtention d'une habilitation à diriger les recherches validera cette compétence et donnera un caractère académique indispensable à ces responsabilités.



---

# Chapitre II

## Curriculum Vitae

### Détails personnels

**Date de naissance**

29/08/1970

**Situation de famille**

Trois enfants : 22, 20 et 18 ans

**Situation professionnelle actuelle**

Ingénieur de recherche CNRS 1<sup>ère</sup> classe. Recruté en septembre 1998.

**Adresse professionnelle actuelle**

CERMEP – Imagerie du vivant

59 Bd Pinel

60677 BRON cedex

Directeur : Didier Revel

### Diplômes

1993 **Ingénieur**      Physicien-électronicien CPE Lyon

Spécialité traitement de l'image

1998 **Master**      DEA de Génie biologique et médical

UCB Lyon 1

2007 **Thèse**      Neurosciences

Ecole doctorale Biologie moléculaire et intégration Cognitive

UCB Lyon1

### Positions occupées et fonctions

**1994-96**      **Ingénieur contractuel à l'UCB puis INSERM,**

Unité INSERM 94

Traitement et analyse de données TEP d'activation cérébrale dans l'équipe de Jean Decety (Unité INSERM 94, M. Jeannerod)

**1997-98**      **Ingénieur contractuel à INSERM puis CNRS**

Unité INSERM 280

Traitement et l'analyse de données TEP et IRM fonctionnelles d'activation cérébrale dans l'équipe de Jean Decety (Unité INSERM 280, J. Pernier)

**1998-2007     Ingénieur de recherche CNRS**

CERMEP – Imagerie du Vivant

Plateforme d'imagerie *in vivo* dédiée à la recherche biologique et médicale. Directeurs : Dominique Comar (1998-2000), Jean-François Pujol (2000-2004), Gérard Gimenez (2004-2016), Didier Revel (2016 à ce jour).

**2007-2008     Chercheur invité au Brain Imaging Centre (BIC)**

Université McGill, Institut neurologique de Montréal.

Responsable équipe : Alain Dagher.

Développement d'une méthode de correction de mouvements pour les acquisitions dynamique TEP tenant compte du désalignement de la carte d'atténuation<sup>53</sup>. Etude par simulation de Monte-Carlo de la quantification de concentration de ligand endogène par un traceur TEP compétitif, par multi-injections<sup>P25</sup>.

**2009-2013     Ingénieur de recherche CNRS**

CERMEP – Imagerie du Vivant

Reprise des activités précédentes et engagement dans le remplacement de la caméra TEP/CT (projet INNOVATEP), et dans le projet Lili (Equipex 2012 pour l'implantation à Lyon du premier imageur IRM-TEP hybride).

**Depuis 2013     Responsable du département IRM-TEP au CERMEP**

CERMEP – Imagerie du Vivant

En charge du fonctionnement opérationnel du plateau technique d'imagerie IRM-TEP, avec notamment les missions d'expertise, de soutien et de conseil pour la préparation méthodologique, la réalisation, le traitement et l'analyse statistique des données d'imagerie fonctionnelle couplée IRM-TEP., ainsi que la recherche et développement méthodologique associée.

---

## Autres fonctions et affiliations

### Activité de revue dans les journaux internationaux à comité de lecture

NeuroImage, Journal of Nuclear Medicine, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Human Brain Mapping, IEEE Transactions on Nuclear Sciences, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Archive of General Psychiatry, PloS ONE, Journal of Physiology.

### Comités de pilotage

Membre du comité de pilotage de la plateforme ANIMAGE (2002-2007)  
Animateur du comité de pilotage du programme IRM-TEP LILI (depuis juillet 2012)

### Réseaux nationaux

Membre du groupe Quantification en imagerie médicale (Irène Buvat) du GDR STIC Santé

France Life Imaging

- co-représentant avec Olivier Beuf (CREATIS) du WP 2 Instrumentation en imagerie médicale pour le nœud lyonnais
- co-représentant lyonnais avec Carole Lartizien (CREATIS) pour la réalisation du WP4 Imagerie multimodal pour le nœud lyonnais.
- co-représentant lyonnais avec Radu Bolbos (CERMEP) pour le groupe de travail « Analyse de données précliniques » du nœud transversal Information Analysis and Management (IAM).

## Contrats de recherche et financements

**2003-2004 PLAMAIVIC** – Partenaire - RNTS (Réseau national des technologies pour la santé). Porteur : Philippe Ryvlin (CRNL/HCL). Développement d'une plate-forme de traitement de l'imagerie clinique pour l'épilepsie. 77 k€

**2006-2007 ArchiTEP** – Partenaire - Programme « Santé : Information et Technologies ». Porteur : Michel Desvignes (LIS, INPG, Grenoble). Architecture et algorithme de reconstruction 3D, application à la TEP. 5k€

**2008 INNOVATEP** – Coordinateur avec Luc Zimmer – Contrat de Projet Etat-Région (CPER 2007-2012). Installation d'un imageur TEP/TDM pour l'exploration *in vivo* chez l'Homme au CERMEP. 2.8 M€

**2009 microTEP** – Partenaire – Réseau IBISA pour le financement des plateformes d'imagerie *in vivo*. Porteur : Luc Zimmer. Acquisition d'un microTEP pour l'imagerie pre-clinique *in vivo* au CERMEP. 0.5 M€

**2010 Module de radiosynthèse** – Partenaire – Rotary Club « Espoir en tête » Porteur : Didier Le Bars (CERMEP). Acquisition d'un automate de radiosynthèse par méthylation en phase gazeuse pour le CERMEP. 199 k€

**2012 Equipex : Lyon Life Imaging (Lili)** – Partenaire – Equipex 2011 Investissements d'avenir. Porteurs: Olivier Bertrand (CRNL) et Alexander Hammers (Fondation Neurodis). Acquisition du premier imageur simultanée IRM-TEP. 4 M€ + 2M€ de contrat de collaboration Siemens

**2014 France Life Imaging - WP4 traitement d'image** – Coordinateur avec Hadi Fayad – Projet de recherche collaboratif avec le Laboratoire de traitement d'image (LaTIM - INSERM UMR 1101) de l'Université de Bretagne occidentale. Collaboration avec Hadi Fayad et Dimitris Visvikis (LATIM, Brest) sur un programme de recherche sur la correction de mouvement et la correction d'effet de volume partiel en TEP combinée à l'IRM. 15 k€.

## Enseignements

<b>Année</b>	<b>Heure</b>	<b>Etablissement</b>	<b>Intitulé</b>
2004	6	DESS GBM – INSA Lyon – M2	Principes de la TEP et applications
2005	30	Journées inter-régionales de formation en neuro-imagerie/INSERM	TEP : conception, réalisation et analyse d'une expérimentation - formation INSERM
2005	4	Ecole Doctorale EEA INSA/Université Claude Bernard Lyon	Tutorial Imagerie du vivant : les modalités
2006	3	Option Imagerie Opto-electronique - CPE Lyon - 3ème année	Principes de la TEP et applications
2007	4	Ecole Doctorale EEA INSA/Université Claude Bernard Lyon - M2	Tutorial Imagerie du vivant : les modalités
2007	4	Ecole Doctorale EEA INSA/Université Claude Bernard Lyon - M2	Tutorial Imagerie du vivant Principes, applications, démonstrations
2007	2	Option transversale Imagerie du vivant (OT OMAVI), INSA Lyon - 5ème année	Principes de la TEP et applications
2007	12	Option transversale Imagerie du vivant (OT OMAVI), INSA Lyon - 5ème année	Miniprojet bibliographique
2007	3	Option Imagerie Opto-electronique - CPE Lyon - 3ème année	Principes de la TEP et applications
2009	2	Option transversale Imagerie du vivant (OT OMAVI), INSA Lyon - 5ème année	Principes de la TEP et applications
2009	1	Journée Petit Animal de l'IFNL - Chercheurs IFNL	Acquisition, traitement et analyse de données TEP
2009	2	Master européen Ingénierie Biomédicale (IMESI) - INSA Lyon - M2	PET principes and applications
2009	4	Option transversale Imagerie du vivant (OT OMAVI), INSA Lyon - 5ème année	Principes de la TEP et applications
2010	10	Formation Médecine Nucléaire - Université de Lille - Médecin-Chercheur	SPM en médecine nucléaire et recherche PET/SPECT
2010	3	Option Imagerie Opto-electronique - CPE Lyon - 3ème année	Principes de la TEP et applications
2010	2	Master européen Ingénierie Biomédicale (IMESI) - INSA Lyon - M2	PET principes and applications
2010	30	Journées inter-régionales de formation en neuro-imagerie/INSERM	TEP : conception, réalisation et analyse d'une expérimentation - formation INSERM
2011	2	Ecole d'ingénieur EPUL, ingénierie biomédicale - Lyon - 2ème année	TEP : modélisation des interactions ligand-récepteurs
2011	4	Option transversale Imagerie du vivant (OT OMAVI), INSA Lyon - 5ème année	TEP : modélisation des interactions ligand-récepteurs
2011	4	Option Imagerie Opto-electronique - CPE Lyon - 3ème année	Principes de la TEP et applications
2011	4	Classe de 1ère S - Lycée de Privas (26)/Université Joseph Fourier	Conférence sur la recherche en imagerie du vivant
2011	2	Master européen Ingénierie Biomédicale (IMESI) - INSA Lyon - M2	PET principes and applications

2012	2	UE Traceurs - Faculté de Médecine Rockefeller	TEP : modélisation des interactions ligand-récepteurs
2012	4	Option transversale Imagerie du vivant (OT OMAVI), INSA Lyon - 5ème année	TEP : modélisation des interactions ligand-récepteurs
2012	1	Cours supérieur de la Société française d'évaluation et de traitement de la douleur	Base physiques et biophysique de l'imagerie fonctionnelle TEP et IRM
2012	2	Formation CNIL	Introduction à la loi informatique et liberté et au référentiel d'expérimentation biomédicale MR-001
2013	2	Formation CNIL	Introduction à la loi informatique et liberté et au référentiel d'expérimentation biomédicale MR-001
2013	2	UE Traceurs - Faculté de Médecine Rockefeller	TEP : modélisation des interactions ligand-récepteurs
2013	4	Option transversale Imagerie du vivant (OT OMAVI), INSA Lyon - 5ème année	TEP : modélisation des interactions ligand-récepteurs
2013	2	Master européen Ingénierie Biomédicale (IMESI) - INSA Lyon - M2	PET principes and applications
2014	3	UE Traceurs - Faculté de Médecine Rockefeller	TEP : modélisation des interactions ligand-récepteurs
2014	1	EPU : TEP aspects physiques et quantitatifs. Hôpital St Louis - Société française de Physique médicale	Imagerie paramétrique TEP : Introduction à la modélisation compartimentale
2015	3	UE Traceurs - Faculté de Médecine	IRM-TEP simultanée : principes et mise en oeuvre
2016	1	Conférence du laboratoire de Centre des Neurosciences Cognitives Lyon	Etat de l'art et retour d'expérience en IRM-TEP
2016	3	UE Traceurs - Faculté de Médecine Rockefeller	TEP : modélisation des interactions ligand-récepteurs
2016	1	EPU Nouvelles technologies en Médecine Nucléaire	Etat de l'art et retour d'expérience en IRM-TEP

## Production scientifique

126 publications référencées sur ISI Web of Science, dont 84 articles, 42 communications publiées dans des revues internationales à comité de lecture.

h-index : 34

4500 citations au total, 32 citations par articles en moyenne.

66 communications dans des congrès internationaux, 15 communications orales invitées.

## Activité d'encadrement

### Projets de fin d'étude élèves ingénieurs

Encadrement de 14 étudiants en Projet de fin d'étude d'école d'ingénieur (INSA Lyon, CPE Lyon, Ecole centrale de Lyon, Polytech/Lyon) depuis 2000

---

## Masters de recherche

**2004 - Axel Martinez : DEA** Images et Systèmes, INSA Lyon

Encadrement : Nicolas Costes (100%)

Titre : Analyse des séries dynamiques de neurotransmission TEP

Poster : C32

**2005 - Claire Chardès : Master** Ingénierie des données de la recherche médicale et biotechnologie, Ecole Centrale de Paris

Encadrement : Nicolas Costes (100%)

Titre : Simulation d'une base de données d'image TEP pour l'étude de la neurotransmission sérotoninergique

Poster : C32

**2006 - Caroline Cohen : Master Recherche** Sciences de la matière, option Physique, Ecole Normale Supérieure Lyon

Encadrement : Nicolas Costes (100%)

Titre : Etude de la reproductibilité des mesures de disponibilité des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1A</sub> au [<sup>18</sup>F]-MPPF en Tomographie par Emission de Positons (TEP) chez le sujet normal

**2007 - Louise Grèzes-Besset : Master Recherche** Sciences de l'information, des dispositifs et des systèmes, , Option Image & Systèmes, INSA Lyon

Encadrement : Anthonin Reilhac (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Reconstruction itérative en imagerie cérébrale TEP – Tomographie par Emission de Positons

Conference proceeding : P23

**2011 - Afifa Slimen : Master Recherche** Ingénierie Biomédicale et Pharmaceutique, Imagerie Morphologique Fonctionnelle et Métabolique (IMFM), UCBL

Encadrement : Sophie Lancelot (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Développement d'un atlas numérique voxélisé d'un cerveau de rat

Conference proceedings : P32

Articles : 71

**2011 - Jeremy Soranzo : Master Recherche** Santé et populations, UCBL

Encadrement : Bogdan Galusca (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Mesure de l'activité opioïde dans l'anorexie mentale en phase maigre et de reprise de poids : une étude TEP à la [<sup>11</sup>C]Diprenorphine

Conference proceedings : P37

**2012 - Chloé Blanc : Master recherche** Sciences de l'information, des dispositifs et des systèmes, Option Image & Systèmes, INSA Lyon

Encadrement : Nicolas Costes (50%), Josiane Njiwa (50%)

Titre : Imagerie de la neuroinflammation en tomographie par émission de positons (TEP) sur un modèle de rat épileptique : mise au point méthodologique

Poster : C54, C55

**2012 - Sarah Ghrenassia – Master recherche** Sciences de l'information, des dispositifs et des systèmes, Option Image & Systèmes, INSA Lyon

Encadrement : Nicolas Costes (50%), Alexander Hammers (50%)

Titre : Implémentation et développement d'un outil d'aide au diagnostique dans le cas d'épilepsies pharmaco-résistantes.

Poster : C51

---

**2015 - Joao Piraquive Agudelo : Master recherche** Ingénierie pour la santé et les médicaments, Parcours Imagerie médicale et instrumentation, UCBL, Lyon

Encadrement : Nicolas Costes (50%), Emmanuelle Canet-Soulas (50%)

Titre : Imagerie de l'atteinte cérébro-vasculaire, conséquence de l'athérosclérose : une étude en TEP et IRM dans un modèle de primate.

**2016 - Bruno Mendez de Vigo : Master recherche** Electronique Electrotechnique Automatique Procédés EEAP, Parcours Système et image, CPE Lyon

Encadrement : Nicolas Costes (50%), Zacharie Irace (50%)

Titre : Inclusion d'une fonction de réponse impulsionnelle spatialement variante dans la reconstruction TEP

Communication orale : C60, C65

**2016 – Rania Berrada : Master recherche** Master 2 Ingénierie des Dispositifs pour la Santé, Montpellier

Encadrement : Anthonin Reilhac (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Implémentation d'une méthode de correction de mouvement de tête en IRM-TEP

Poster : C63

## Thèses

**2007 - Anthonin Reilhac** : Thèse EEA 4 ans (Dir. Gérard Gimenez)

Encadrement : Gérard Gimenez (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Validation et exploitation d'un simulateur TEP de Monte Carlo

Thèse doctorat : Images et Systèmes : Villeurbanne, INSA : 2000-2007.

Conference Proceedings : P2, P6, P8, P9, P10, P16, P17, P18, P22, P23

Articles : 20, 28, 37, 39

**2007 - Lydie Truchot** : Thèse de Neurosciences 3 ans (Dir. Alain Vighetto)

Encadrement : Alain Vighetto (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Apports diagnostiques du <sup>18</sup>F-MPPF en Tomographie par émission de Positons dans la maladie d'Alzheimer

Thèse de doctorat : Neurosciences : Lyon 1 : 2004-2007.

Articles : 43, 52

**2007 - Joseph Maarrawi** : Thèse de Neurosciences 3 ans (Dir. Luis Garcia-Larrea)

Encadrement : Luis Garcia-Larrea (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Douleurs neuropathiques et système opioïde endogène encéphalique

Thèse de doctorat : Biologie moléculaire : Lyon 1 : 2003-2007

Articles : 34, 40, 41, 66

**2008 – Bogdan Galusca** : Thèse de Neurosciences 3 ans (Dir. Bruno Estour)

Encadrement : Bruno Estour (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Mesure de l'activité sérotoninergique dans l'anorexie mentale : étude TEP

---

Thèse doctorat : Université Jean Monnet, Saint-Etienne : 2005-2008

Articles : 44, 70

**2014 – Inés Mérida** : thèse de Neurosciences 3 ans (Dir. Olivier Bertrand)

Encadrement : Alexander Hammers (50%), Nicolas Costes (50%)

Titre : Développement d'une méthode de correction de l'atténuation pour des examens cerveau sur un imageur hybride IRM-TEP

Thèse doctorat : Université Claude-Bernard, Lyon 1

Poster : C57, C58, C61, C62, C64

Conference proceedings : P39, P40

Articles : 83, 84



---

# Chapitre III

## Exposé des travaux antérieurs et publications

### Doctorat

#### Titre

**Modélisation et évaluation d'une mesure quantitative *in vivo* cérébrale des échanges ligand-récepteur du système sérotoninergique en TEP chez l'Homme**

#### Structure d'accueil

CERMEP – imagerie du vivant, Université Claude Bernard

#### Directeurs de thèse

Pr Philippe Rylvin et Pr Gérard Gimenez

#### Dates

Novembre 2007

#### Résumé

Cette thèse présente un travail relatif à la méthodologie développée pour permettre l'exploitation neurophysiologique et clinique d'un traceur de tomographie par émission de positons (TEP). Le cas du [<sup>18</sup>F]MPPF, marqueur TEP spécifique du récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>1A</sub> est l'objet d'application de cette démarche.

Les travaux contenus dans cette thèse comprennent : i/ une expérience de modélisation compartimentale des échanges *in vivo* entre le ligand et son récepteur soutenue par une étude chez un échantillon réduit d'hommes sains dans un protocole TEP multi-injection de [<sup>18</sup>F]MPPF, ii/ la recherche et la validation d'un protocole de modélisation simplifiée grâce à la connaissance du modèle complexe élaboré dans l'expérimentation multi-injection, iii/ la réalisation d'une base de données normative du marquage des récepteur 5-HT<sub>1A</sub> par le [<sup>18</sup>F]MPPF dans la cas sain, chez les hommes

et les femmes au cours de la vie adulte, iv/ la réalisation d'un étude TEP test-retest pour la connaissance de la reproductibilité de la mesure au [<sup>18</sup>F]MPPF, v/ la constitution d'une base de données simulées par la méthode de Monte-Carlo pour le développement et la validation des outils de correction et d'exploitation de la mesure quantitative de la fixation du traceur.

La base simulée est utilisée pour la mise au point de méthodes de correction (effet de volume partiel) ou de détection (libération de sérotonine endogène).

L'application des travaux expérimentaux est exposée dans le contexte d'une utilisation de cette mesure quantitative à l'usage de la recherche clinique.

Ce travail constitue une phase importante dans le développement d'un traceur : il se situe à l'interface entre les expérimentations biologiques sur l'animal et l'utilisation du traceur TEP dans un examen chez l'Homme.

Publications de thèse : 10, 23, 37, 39

## Activité de recherche depuis la thèse

La recherche méthodologique développée dans mon activité répond aux besoins de mesure pour l'exploitation expérimentale et clinique de la TEP. Ils ont pour objectif de fournir une mesure quantitative précise et non biaisée, à la résolution spatiale la plus proche possible de la limite intrinsèque de la TEP. Elle concerne donc :

- l'élaboration et la justesse de la mesure physique TEP (reconstruction, quantification),
- les méthodes robustes et reproductibles d'extraction de cinétiques régionales (atlas),
- la modélisation compartimentale et simplifiée des cinétiques TEP,
- l'adaptation des méthodes pour une utilisation clinique de la TEP,

- 
- le développement d'outils d'évaluation de la justesse et performance de la mesure (simulation).

Ces développements trouvent de nombreuses applications dans les études de recherche cliniques et fondamentales pratiquées en TEP, sur le cerveau, les poumons et le cœur en particulier.

Spécifiquement les axes de développement depuis 2007 sont les suivants.

### Reconstruction en TEP : validation quantitative

Grâce au simulateur de Monte-Carlo SORTEO développé au cours de la thèse d'Anthonin Reilhac nous avons pu créer une base de données d'images TEP simulées comportant des variabilités anatomiques et fonctionnelles extrêmement proche de la réalité<sup>28,37</sup> suite aux travaux entrepris les années précédentes<sup>P10</sup>. Cette base est essentielle pour la validation d'algorithme, car elle permet de comparer la « réalité terrain » à la mesure récupérée par un traitement. En particulier, nous avons pu évaluer quantitativement les méthodes alternatives à la reconstruction par rétro-projection filtrée, optimisant la résolution, conservant la sensibilité et la justesse de la mesure radioactive. Nous avons mis en évidence que la méthode Ordered Subset Expected Maximum (OSEM) surestime l'activité dans les régions froides (le cervelet par exemple pour le [<sup>11</sup>C]Raclou ou [<sup>18</sup>F]MPPF). Or, une mesure non-biaisée de l'activité présente dans ces régions dites froides est indispensable à la génération de carte paramétrique juste. Ce biais est dû aux deux contraintes de positivité de MLEM (les éléments négatifs des projections mesurées sont mis à zéro et les valeurs des voxels de l'image reconstruite ne peuvent être négatives

<sup>P22,P23,49</sup>

### Correction des mouvements du patient en TEP : mise au point de méthode et validation quantitative

Les artéfacts engendrés par les mouvements du sujet dans les acquisitions TEP dynamiques cérébrales sont un risque majeur d'erreur d'interprétation. Elles sont susceptibles de modifier la valeur du signal et de provoquer des perturbations sur les cinétiques TEP de la fixation d'un traceur. Une erreur de quelques pourcent, même temporaire, sur la valeur

de concentration radioactive peut induire au moment de la modélisation compartimentale une erreur de quantification des paramètres comme le potentiel de liaison du traceur sur son récepteur de quelques pourcents également. Or, dans les études de neuroimagerie de récepteurs, il est fréquent que les différences observées entre groupes soient inférieures à 10%, en moyenne (Costes et al. 2005). Il est donc prudent, voire indispensable de disposer d'une méthode de prise en compte du mouvement de la tête du sujet qui, même contraint avec un système de contention, ne peut rester immobile pendant toute la durée de l'acquisition dynamique (souvent supérieure à une heure). Les méthodes disponibles se contentent de proposer un réaligement des frames acquises, sans réellement effectuer une correction de la valeur du signal au sein d'un voxel. Nous avons proposé une méthode originale de correction algorithmique des mouvements du patient basée sur un réaligement spatial des séquences dynamiques, mais aussi corrigeant les artéfacts engendrés par les différences de positionnement du patient entre la mesure de transmission et d'émission<sup>53</sup>. La validation formelle de cette méthode repose aussi sur des données simulées par SORTEO. Différentes équipes ont repris et implémenté cette méthode sur d'autres modèles d'imageur TEP (Mukherjee et al. 2016, Ye et al. 2014). Ce travail se prolonge dans mes projets actuels sur l'IRM-TEP, les acquisitions d'IRM simultanées à la TEP permettant d'envisager une méthode de connaissance de la position et du mouvement de la tête du sujet avec beaucoup plus de précision qu'avec la TEP seule. Ce projet est détaillé dans la partie IV.

### *Atlas* : développement d'atlas de rat et primate non-humain

J'ai initié en 2009 le développement de méthodes fiables pour l'extraction automatique de données régionales en imagerie fonctionnelle du chat, du primate non-humain macaca fascicularis (MF) et du rat, grâce la segmentation multi-atlas dont l'efficacité a été démontrée chez l'Homme (Hammers et al. 2003). A ce jour, les travaux de recherche décrivant la nomenclature et la formation d'atlas de maximum de probabilité

---

(MaxProb), ainsi que les méthodes de parcellisation des structures cérébrales par segmentation multi-atlas ont été publiées pour l'atlas MF<sup>65</sup>, et pour l'atlas rat<sup>P32,71</sup>. Ces publications décrivent précisément la méthodologie multi-atlas, et comprennent une validation formelle et quantitative des performances atteintes par la parcellisation et l'extraction de cinétiques TEP. Il y est démontré que la méthode développée permettait d'augmenter significativement l'analyse structurale des régions cérébrales sur une IRM, et également de réduire significativement le biais des modélisations compartimentales sur les données TEP extraites par méthodes multi-atlas par rapport à une extraction cinétique réalisée avec un mono-atlas. Nous avons également démontré le gain en reproductibilité des mesures par rapport à une extraction par régions dessinées manuellement.

Ces développements ont également fait l'objet de licence de distribution que nous accordons aux équipes académiques désirant utiliser nos atlas ([https://www.cermep.fr/ged.php?login=vvv&catagenda=1491877696&pk\\_orga=10&pkcateg=276](https://www.cermep.fr/ged.php?login=vvv&catagenda=1491877696&pk_orga=10&pkcateg=276)). Une dizaine d'équipes à travers le monde dispose des atlas que nous avons développés pour le rat avec Sophie Lancelot (CRNL), et pour le MF avec Bénédicte Ballanger (CNC, Lyon).

#### Application rat

La méthode de coregistration rigide publiée a été améliorée en tenant compte de transformations élastiques. Nous avons appliqué cette méthodologie dans une étude longitudinale chez le rat sur un modèle à la pilocarpine visant à modéliser un état de mal en neurophysiologie de l'épilepsie afin de tenir compte des variations morphologiques intervenant dans les structures cérébrales au cours de l'étude. Ces travaux sont maintenant publiés<sup>82</sup> par Josiane Njiwa, chercheuse sous la responsabilité d'Alexander Hammers. Plus généralement l'ensemble des études chez le rat réalisées au CERMEP en IRM 7T, et en microTEP utilisent désormais cette méthode de segmentation. Ainsi, une étude originale de microTEP chez le rat éveillé soumis à différentes stimuli olfactifs, répétés plusieurs fois chez le même individu, a été réalisée et publiée<sup>P42,80</sup>. Egalement une étude innovante d'IRM pharmacologique se base sur une coregistration

spatiale et une extraction de valeurs régionales de modifications de l'activité neuronales mesurées en BOLD, suite à l'injection d'agonistes 5-HT<sub>1A</sub> à différentes doses. Le concept d'agoniste « biaisé » a pu être ainsi mis en évidence dans une étude simple en IRMf<sup>P38,78</sup>. Cette étude ouvre une voie à l'utilisation simultanée de l'IRMf dite « pharmacologique » couplée à une étude de neurotransmission TEP sur un imageur bi-modal IRM-TEP. Ce projet sera évoqué dans le chapitre IV.

#### Application PNH

L'utilisation de l'atlas primate MF a très nettement renforcé la fiabilité des normalisations spatiales pratiquées chez les PNH afin de positionner les cerveaux de différents individus, imagés à différentes reprises dans un référentiel unique. Utilisé également pour la parcellisation des structures, il permet d'extraire par exemple les cinétiques TEP de fixation de traceurs variés des système dopaminergiques ([<sup>11</sup>C]PE2I, [<sup>18</sup>F]Dopa) ou sérotoninergique ([<sup>11</sup>C]DASB) dans les études multi-traceurs sur des modèles PNH de la maladie de Parkinson<sup>64,74,77</sup>. La méthode a également servi à publier l'une des premières études TEP réalisée chez le PNH éveillé en condition d'apprentissage social<sup>81</sup>. Elle est aussi utilisée dans le travail préparatoire, et à l'introduction d'un nouveau et unique traceur agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, le [<sup>18</sup>F]2-FNQ1P développé au CERMEP<sup>P41</sup>(article final en révision). Ce traceur prometteur sera très prochainement essayé chez l'Homme dans une étude First in Man.

#### Application chat

Parallèlement nous avons développé avec Sophie Lancelot un atlas chat<sup>P29</sup> qui sera prochainement décliné en version multi-atlas. Il sera utile pour les études réalisées chez le *Felix Catus*, utilisé au CERMEP et ailleurs comme un modèle simple et peu coûteux pour tester et mettre au point des traceurs TEP, ou pour développer des concepts tels que l'IRM pharmacologique couplée à la TEP.

Outre ces premières applications, les axes de développements méthodologiques sont nombreux, en particulier trois améliorations notoires pourront être apportées :

- 
- Utilisation de bibliothèques de fonctions de recalage intégrant plus d'un million de degrés de libertés (ddl) à la place de la centaine de milliers de ddl recherchée aujourd'hui. Cette souplesse devrait permettre de pouvoir ajuster des cerveaux pour lesquels la dégénérescence provoque des modifications de plus de 50% des volumes des structures (Heckemann et al. 2010, Heckemann et al. 2011).
  - Utilisation des méthodes de sélection/fusion des atlas dans la base de données, méthode qui a prouvé son efficacité chez l'Homme (Aljabar et al. 2009).
  - Réalisation de templates fonctionnels spécifiques de systèmes de neurotransmission, permettant l'application directe de la méthode, sans nécessité de pratiquer une IRM individuelle.

## Modélisation compartimentale des cinétiques TEP

Ces développements et l'apport méthodologique aux études physiopathologiques ont donné des applications durant cette période dans les domaines suivants :

SYSTEME SEROTONINERGIQUE : MODELISATION SIMPLIFIEE ET BASE DE DONNEES  
La constitution d'une base de données normatives, de l'étude de la variabilité test-retest et de l'évaluation de la sensibilité du [<sup>18</sup>F]MPPF aux variations de sérotonine endogène, ont trouvé des applications dans le cadre de recherches cliniques dans lesquelles j'ai été impliqué. Entre autres :

- la migraine<sup>P20,P26,47,60</sup>,
- les troubles du comportement alimentaire<sup>P37,44,70</sup>,
- les mécanisme de la dépression et de son traitement<sup>P21,46,51,54,58</sup>,
- les épilepsies temporo-lobiques pharmaco résistantes<sup>P21,P28,P31,P33,P34,P36,46,57,68,75,79,82</sup>,

- les stades précoces de la maladie d'Alzheimer<sup>43,52</sup> suivis d'une étude sur les formes particulières de démences liées à une atrophie corticale postérieure avec le [<sup>11</sup>C]PIB, marqueur de la plaque amyloïde<sup>62</sup>.

#### SYSTEME DOPAMINERGIQUE : MODELISATION SIMPLIFIEE ET DEPLACEMENT

Par d'autres apports méthodologiques en particulier sur les méthodes simplifiées de modélisation et la recherche de région de référence optimales, j'ai contribué aux travaux indispensables à l'utilisation clinique de traceurs.

La mise au point de l'utilisation d'un modèle simplifié avec région de référence (SRTM) a permis de mettre en évidence des variations locales de potentiel de liaison du [<sup>11</sup>C]raclopride pour étudier un modèle prédictif de l'issue d'une chirurgie dans la maladie de Parkinson<sup>59</sup>.

Un protocole de bolus plus infusion a permis de mettre en évidence la vulnérabilité au stress chez des patients atteints de schizophrénie et leurs frères et sœurs<sup>P24,56</sup>, complété par l'étude de la modification des réseaux neuronaux induite par les thérapies de remédiation cognitive<sup>61</sup>.

#### SYSTEME OPIACE : MODELISATION SIMPLIFIEE ET VALIDATION DE LA MESURE DE PERFUSION

Différents modèles simplifiés pour la mesure du potentiel de liaison (BP) et une validation de la mesure de la perfusion cérébrale par l'évaluation de la constante de perfusion relative (R1), ont été testés dans l'utilisation de la [<sup>11</sup>C]Diprenorphine dans l'étude des douleurs neurologiques<sup>40,41,66</sup>. Les acquisitions TEP [<sup>11</sup>C]Diprenorphine couplées à l' [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O ont permis de valider cette mesure simultanée de perfusion et de densité de récepteurs opiacés en une seule injection et acquisition TEP.

#### ACTIVATION CEREBRALE A L'EAU MARQUEE

Mes contributions sur le développement de dessins expérimentaux et la conception du traitement statistique s'illustre dans la participation aux études à l'eau marquée ([<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O), pour lesquelles différents modèles de

---

statistiques paramétriques et non-paramétriques pratiquées voxels à voxels sont utilisés, par exemple dans l'étude :

- des fonctions neurologiques et cognitives en état comateux<sup>45</sup>,
- de la perception centrale de la dyspnée<sup>48</sup>.

#### SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Les études menées depuis plusieurs années sur la sphère cardiaque ont été demandeuses en développement et validation de modèle pour la mesure de la perfusion, du métabolisme oxydatifs, de l'innervation cardiaque. Ces travaux ont donné lieu à une étude sur les dysfonctionnements réversibles mécaniques dans la maladie coronarienne<sup>36</sup>, ainsi que le remodelage de l'innervation cardiaque après infarctus du myocarde, sur un protocole multiinjection au [<sup>11</sup>C]MQNB<sup>55,63</sup>.

#### SYSTEME PULMONAIRE

Les études expérimentales originales et particulièrement innovantes sur les capacités de mesure de la ventilation et de la perfusion pulmonaire grâce à la TEP à l'Azote 13 ([<sup>13</sup>N]N<sub>2</sub>) et l'eau marquée ([<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O) ont été l'occasion de validation de modèles de mesure régionale, pondérée par la densité pulmonaire<sup>P30,P35,50,67</sup>.



---

# Chapitre IV

## Projets actuels et perspectives de recherche

### Méthodologie pour l'imagerie hybride IRM-TEP

L'IRM-TEP hybride permet l'acquisition simultanée de l'information fonctionnelle par TEP, et des informations fonctionnelles ou structurales par IRM. Les deux modalités sont complémentaires : la TEP offre une sensibilité inégalée à un niveau moléculaire, alors que l'IRM offre un excellent contraste des tissus mous ainsi qu'un certain nombre d'informations supplémentaires (diffusion de l'eau, circulation sanguine, tractographie, spectroscopie). L'acquisition simultanée est cruciale pour comprendre de nombreux aspects des fonctions physiologiques.

### Contexte des projets de recherche

La première IRM-TEP simultanée de France, une Siemens Biograph mMR, a été installée au CERMEP à Lyon. Le financement du projet IRM-TEP a été assuré en grande partie dans le cadre du projet Equipex LILI classé premier ex aequo sur 270 projets, complété par des contributions majeures de l'IHU prometteur CESAME, des hôpitaux universitaires de Lyon (HCL), et grâce à un partenariat scientifique avec le fabricant.

LILI est organisé autour d'un noyau d'équipes de recherche très bien évaluées. Elles fournissent un environnement avec des compétences pluridisciplinaires nécessaires pour le développement rapide et fiable de l'imagerie IRM-TEP, dans les domaines de la physique, de l'analyse d'image multimodale, de la radiochimie et de la conception et production d'agent de contraste, de la pharmacologie, de la quantification et la modélisation en TEP, et de l'expérimentation préclinique et clinique. Les développements méthodologiques spécifiques à cette nouvelle modalité d'imagerie hybride ont été identifiés et seront poursuivis en étroite collaboration avec Siemens.

Actuellement ces thématiques sont développées dans le cadre de la mission de recherche et de développement des départements d'imagerie du CERMEP, au sein du département IRM-TEP dont je suis responsable. A terme, ces thématiques pourront être développés dans le cadre d'une équipe de recherche méthodologique constituée autour des méthodes de neuroimagerie hybride IRM-TEP. L'implantation d'une telle équipe a été envisagée au sein du Centre de recherche en neurosciences de Lyon, mais n'a pas encore été actée.

Les projets de recherche initiés par l'installation de la première IRM-TEP simultanée en France ont été décrits dans la demande Equipex 2012. J'ai personnellement rédigé les parties méthodologiques avec Alexander Hammers, qui a depuis obtenu un poste de Professeur au Kings College of London, prenant la direction du département de médecine nucléaire de l'Hôpital St Thomas, comprenant également une IRM-TEP Siemens.

De par mon expertise TEP, et principalement sur l'imagerie cérébrale, les axes thématiques méthodologiques ont été définis pour répondre à des questions portant sur l'optimisation de l'utilisation de l'imagerie combinée IRM-TEP pour la quantification de la données TEP.

#### 1) COMMENT L'INFORMATION IRM PEUT ETRE UTILISEE DE MANIERE OPTIMALE POUR LA CORRECTION D'ATTENUATION TEP ?

Par la présence du champ magnétique intense et constant, la conception de scanners IRM-TEP intégrés empêche l'installation dans l'imageur d'un dispositif classique de mesure de densité tissulaire, comme l'installation de sources rotatives émettrices de positons ou l'installation d'un tomodynamomètre (TDM, encore appelé scanner X, ou CT). Or l'atténuation tissulaire est nécessaire à la quantification dans la reconstruction TEP. Elle doit être apportée par l'image IRM ou la TEP. Cette problématique est l'objet d'un travail de recherche que nous avons engagé sur l'imagerie quantitative cérébrale TEP, avec pour objectif de créer une méthode de correction d'atténuation des TEP dynamiques présentant un biais inférieur à 5%, contrairement aux méthodes actuellement proposées par les constructeurs, qui induisent un biais supérieur à 15% localement (Dickson, O'Meara, and Barnes 2014). Cette

---

thématique est prise en charge par Inés Merida actuellement en troisième année de thèse CIFRE Siemens.

2) LE COUPLAGE DE LA TEP A UNE IRM PEUT-ELLE AIDER A REDUIRE LE BRUIT ET AMELIORER LA RESOLUTION DE LA TEP ?

La TEP est intrinsèquement limitée en résolution. Cependant la résolution dans l'image n'atteint pas cette limite, car les pertes sont essentiellement dues au système de détection, sa géométrie circulaire, et la pixelisation du détecteur composés de cristaux scintillateurs de quelques mm<sup>2</sup> de surface d'entrée. La reconstruction itérative permet d'envisager d'introduire dans le schéma itératif des informations caractéristiques du système de détection et de l'objet imagé. Cette possibilité est exploitée et donne lieu à des travaux de développement pris en charge par Zacharie Irace, post-doc que j'encadre, financé par le WP6 de l'IHU CESAME.

3) LES ACQUISITIONS IRM SIMULTANÉES A LA TEP PEUVENT-ELLE AIDER A CORRIGER DU MOUVEMENT DU SUJET ?

Les mouvements du patient intervenant lors de l'acquisition des données IRM-TEP dégradent la qualité des images TEP, mais surtout réduisent la précision des concentrations radioactives mesurées et des indices biologiques calculés à partir de ces images. Les protocoles de recherche en cours sont dans l'attente d'une méthode efficace de correction de mouvement pour les données TEP. Le but de ce travail est de mettre au point une méthode de correction des données TEP basée sur l'utilisation de séquences IRM rapides acquises simultanément à la TEP. La connaissance des matrices de mouvement rigides, ou des champs de déformations spatiales élastiques, permet d'envisager une correction directe des données brutes de la TEP acquises en mode liste. En pratiquant une correction préalablement à la reconstruction, on assure une conservation de la nature du signal, et ainsi une meilleure quantification. La méthode implémentée est une extension d'une méthode de correction initiale, développée pour la correction de données en TEP seule (Costes et al. 2009).

Cet axe est pris en charge par Anthonin Reilhac, post-doc financé par le WP6 de l'IHU CESAME, aidé d'une stagiaire en master de recherche, Rania Berrada.

#### 4) COMMENT LA PRECISION DE LOCALISATION DES TISSUS MOUS PEUT-ELLE ETRE UTILISEE POUR LA QUANTIFICATION ABSOLUE DES IMAGES TEP ?

L'objectif final de ce projet est l'identification de la fonction d'entrée artérielle TEP à partir de l'image (IDIF) afin de pratiquer la modélisation compartimentale sur des données dynamiques TEP, sans la pose d'un cathéter artériel. Un examen approfondi de la littérature a été réalisé afin de connaître l'état de l'art en terme d'IDIF, ainsi que des méthodes optimales à la récupération de la résolution. Ainsi, une méthode originale de prise en compte de la fonction impulsionnelle spatialement variante a été implémentée (Bruno Mendez de Vigo). Cette étape préliminaire permettra d'extraire des courbes de fonction d'entrée à partir de l'image intégrant une correction de l'effet de volume partiel. Ce projet est pris en charge par Zacharie Irace, depuis Octobre 2015 pour 18 mois, sur un financement de l'IHU CESAME, prolongeable de 24 mois par un financement Siemens.

#### 5) VERS UNE ANALYSE COMBINEE DU SIGNAL TEP ET IRM SIMULTANE.

L'objectif de ce projet est d'explorer différentes possibilités et les concepts qui pourraient contribuer à la construction d'une analyse unifiée. Il se situe dans le domaine du traitement conjoint des signaux IRMf BOLD acquis en parallèle d'une acquisition TEP avec un traceur de la neurotransmission. Il complète le concept de d'IRM pharmacologique (phMRI) dont l'objectif est de caractériser les réponses pharmacologiques consécutives à l'administration d'une drogue, en observant les modification hémodynamiques induite par l'activité neuronale.

L'enregistrement TEP simultané renseigne sur l'effet de la drogue sur un système de neurotransmission en particulier. La captation du traceur TEP peut être lui même modulé par l'activité de l'agent pharmacologique. Il n'existe pas à ce jour de méthode établie pour l'analyse combinée des deux phénomènes. Par le traitement conjoint des deux signaux, nous avons pour objectif de progresser vers l'identification d'un modèle de couplage neuro-vasculaire et neurophysiologique en réponse à un agent pharmacologique.

---

Les chapitres suivants présentent l'état d'avancement, les méthodes et les résultats préliminaires des travaux réalisés sur ces thématiques, ainsi que les premières communications scientifiques qu'il en découle, avant leur publication finale et leur exploitation.

## Travaux Préalables – Adaptation du simulateur de Monte-Carlo SORTEO

Le développement méthodologique lié à la quantification nécessite une validation quantitative des méthodes développées. Cette validation peut se contenter d'une comparaison à une méthode de référence, mais elle est nettement plus efficace et démonstrative lorsqu'il est possible d'accéder à la vérité terrain (the ground truth). En TEP, ce terme de vérité terrain désigne la connaissance de la distribution spatiale et temporelle de la radioactivité dans l'objet imagé. Un moyen empirique d'y accéder est de réaliser des acquisitions avec des fantômes physiques dans lesquels des cavités sont prévues pour être remplies par une solution dont la concentration radioactive est connue et calibrée. En réalisant une acquisition de ce fantôme, il est alors possible de comparer la radioactivité mesurée sur l'image reconstruite à l'activité connue du fantôme. Cependant il est difficilement concevable de réaliser des expériences avec des fantômes et des variations de concentrations radioactives mimant un processus biologique. Une alternative est d'avoir recours à la simulation. C'est dans cet esprit que le simulateur de Monte-Carlo SORTEO a été développé. Dans nos travaux précédents menés avec Anthonin Reilhac, nous avons pu montrer le potentiel de cette méthode de simulation pour la création de données réalistes, ainsi que l'étendue des applications qu'elles trouvaient à travers la validation de nombreuses méthodes d'amélioration de l'image TEP, que ce soit en reconstruction, en correction d'effet de volume partiel, en correction de mouvement, ou même pour la validation de méthodes de modélisation compartimentale d'étude de la neurotransmission en TEP dynamique.

Cependant la simulation de Monte-Carlo reproduisant tous les phénomènes notoires de l'émission du positon, du transport et de la

détection des photons gamma sur le système de détection, il est nécessaire de l'adapter pour chaque nouvelle caméra TEP.

Afin de disposer d'un tel outil pour un travail méthodologique sur l'IRM-TEP Biograph mMR Siemens dont nous disposons, un travail préliminaire a consisté à adapter le simulateur SORTEO à la géométrie de détection de la mMR. Cette adaptation du simulateur a été validée avec des données réelles de la camera mMR acquises et traitées selon la norme NEMA. Cette validation a été présentée au congrès PSMR 2016<sup>C58</sup>. Ainsi l'outil de simulation permet de tester les optimisations de la reconstruction et la mise en œuvre de nouvelles méthodes, incorporant fondamentalement une comparaison avec la réalité de terrain.

Ci dessous, la présentation de l'adaptation de SORTEO au congrès PSMR2016.

# Validation and application of PET-SORTEO for the geometry of the Siemens mMR scanner

A. Reilhac<sup>a</sup>, T. Sjöholm<sup>b</sup>, B. A. Thomas<sup>b</sup>, Z. Irace<sup>a</sup>, I. Mérida<sup>c</sup>, M. Villien<sup>a</sup>, J. Redouté<sup>a</sup> & N. Costes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>CERMEP-Imagerie du vivant and Neurodis Foundation, Lyon, France

<sup>b</sup>A\*STAR-NUS Clinical Imaging Research Centre, Singapore

<sup>c</sup>Université de Lyon 1, INSERM, CNRS, Lyon Neuroscience Research Center, France, Siemens Healthcare France SAS

areilhac@hotmail.com



## Introduction

Recently, combined Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging (PET/MRI), allowing simultaneous acquisition of PET/MRI images has been proposed for application in humans. PET/MRI scanners combine the exquisite soft-tissue contrast and functional characterization of tissue provided by MRI with the high sensitivity of PET quantitative molecular imaging and will have a very important impact in clinical and research studies by opening the door to true multi-parametric imaging. It also provides many novel research opportunities for image reconstruction, correction and modeling of the PET data using the complementary information offered by the simultaneously-acquired MR image. Monte Carlo based simulation of PET data has been intensively used for designing, assessing, validating or optimising such correction methods dedicated to PET data. PET-SORTEO is a Monte Carlo-based simulator that enables the fast generation of realistic PET data without trading the accuracy[1].

In this work, we present the adaptation of the PET-SORTEO Monte Carlo simulation model for the geometry of the Siemens mMR scanner and the validation results. This validation was carried out against actual measurements performed on the actual scanners at the CERMEP imaging centre (France) and at the CIRC (Singapore). The comparison of simulated and experimental performance measurements were performed strictly following the NEMA NU 2-2007 standard.

## Materials and Methods

### Simulation model

The Siemens mMR system was modeled according to the system specifications reported in [2, 3]. The PET system consists of 8 detector rings of 56 detector blocks. Each block is made of 8 x 8 lutetium oxyorthosilicate (LSO) crystals (4 x 4 mm<sup>2</sup> with a depth of 20 mm). This detector arrangement includes the inter block module gaps of about the size of a crystal and results in an axial FOV of 260 mm, with a ring diameter of 656 mm. A non-paralyzing dead-time of 150 ns was applied at the block level for any photon depositing an energy above 150 keV, as well as paralyzing and non-paralyzing dead-time constants and finite bandwidth limits of 14.4 ns, 34 ns and 13 MHz respectively at the bucket board level (each of them processing singles from 28 blocks) for any energy qualified photon. The detector energy resolution was modeled as a Gaussian blurring (limited to the block) with a FWHM of 14.5% at 511 keV. For all simulations, an energy window of 430 to 610 keV and a coincidence window of 5.9 ns were utilized. The 3T static magnetic field was not accounted for in the simulation model.

### Data simulation, correction and reconstruction

In this work, PET-SORTEO produced sinograms with prompts & delays saved separately (not subtracted) in interfile data format. A span of 1 and a maximum ring difference of 60 were employed leading to 3D sinograms of 344x252x4084 (projection bins x angle x planes). Data were reconstructed using the scanner console with either FBP2D or OP-OSEM3D. For this purpose, a normalisation sinogram suitable for simulated data was created from simulated plane source acquisitions. A calibration factor was derived from the simulation of a <sup>68</sup>Ge filled cylinder. Finally, attenuation correction factors were derived for each simulation from the attenuation phantom that was used during the simulation.

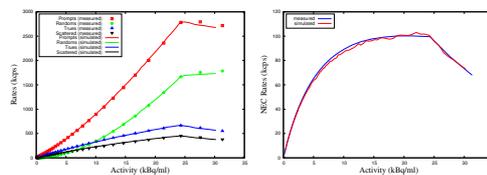
### NEMA NU 2-2007 validation

The validation included sensitivity, spatial resolution, scatter fraction, count rates, data correction and final image quality, following the NEMA NU-4 standards. Performance results obtained by simulation were compared with actual NEMA measurements performed at the CIRC (Singapore) and at the CERMEP (Lyon) as well

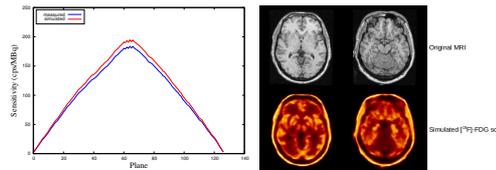
This work was supported by the following groups: LILI-EQUIPEX Lyon Integrated Life Imaging: hybrid MR-PET ANR project-11-EQPX-0026, ANRT, CESAME and the Neurodis Foundation.

as with performance reported in [2].

## Validation results



**Figure 1:** Simulated and measured count rates (left) and NECR (right). The resulting scatter fraction (@peak NEC rate) obtained by simulation and experiment were 40.7% and 39% respectively. For the simulated experiment, the total scan duration was split in shorter frame duration than in the actual experiment, explaining the bumps in the simulated NECR curve.



**Figure 2:** Left: Simulated and measured axial sensitivity (radial offset of 0 cm) Right: Simulated [<sup>18</sup>F]FDG scan (computed in less than 3 hours using 8 cores) and the corresponding MRI image

		Sensitivity (Kcps/MBq)		
		Simulation	Measurements	Siemens publication [2]
@ center		14.3	13.0	15
@ 10cm		13.5	13.1	13.8
		Spatial resolution (FWHM in mm)		
		Simulation	Measurements	Siemens publication [2]
@ 1cm	transverse	3.9	4.09	4.3
	axial	4.9	4.5	4.1
	radial	5.3	5.2	5.2
@ 10cm	tangential	4.8	4.8	4.8
	axial	6.01	6.9	6.6

**Table 1:** System sensitivity and spatial resolution at different radial positions.

## Conclusions

PET-SORTEO reliably reproduces the performances of the Siemens mMR scanner. In addition, simulated data can be fully corrected (attenuation, scatter, randoms, dead-time, and normalization) leading to fully quantitative reconstructed images.

## References

- [1] A. Reilhac, C. Larizien, N. Costes, S. Sams, C. Comtat, R. N. Gunn, and A. C. Evans, "PET-SORTEO: A Monte Carlo-based simulator with high count rate capabilities," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 51, pp. 46-52, Feb. 2004.
- [2] G. Delso, S. Furst, B. Jakoby, R. Laubeck, C. Gantner, S. G. Nekolla, M. Schwager, and S. I. Ziegler, "Performance Measurements of the Siemens mMR Integrated Whole-Body PET/MR Scanner," *JNM*, vol. 52(12), pp. 1914-22, Nov. 2011.
- [3] B. Aklun, B. W. Jakoby, C. C. Watson, H. Braun, P. Ritt, and H. H. Quick, "GATE Monte Carlo simulations for variations of an integrated PET/MR hybrid imaging system based on the Biograph-mMR model," *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, pp. 4731-52, June 2015.

## Acknowledgements

The authors would like to thank Charles Watson from Siemens Medical Solutions Molecular Imaging (Knoxville, TN, USA) for his precious help.



On constate sur les graphes de résultat du poster PSMR2016 que SORTEO reproduit fidèlement la résolution TEP, la sensibilité ainsi que le taux de comptage de la caméra mMR. Ayant validé le simulateur selon la norme NEMA sur tous les aspects de la détection et de la formation de l'image conformément à la qualification de la mMR, nous pouvons considérer disposer d'un outil fiable de simulation de données TEP, telles qu'elles auraient été acquises dans une expérience réelle. L'outil est donc prêt à être utilisé pour la validation des développements exposés dans ce rapport.

## Thème 1 - Méthode multi-atlas pour l'atténuation TEP basée sur l'IRM

Plus de 20 projets de recherche applicatifs ont été identifiés sur l'exploitation de l'IRM-TEP mMR. De tous les projets méthodologiques et applicatifs, près de la moitié se situent dans les neurosciences et nécessiteront une correction d'atténuation précise pour la quantification absolue.

Il existe trois principales approches de correction d'atténuation basée sur l'IRM (Magnetic resonance attenuation correction methods, MRAC, (Wagenknecht et al. 2013)): *via* segmentation de classes tissulaires et assignation de facteurs d'atténuation, basé sur une séquence IRM Dixon, ou les séquences à temps d'écho ultra-court (UTE, (Delso et al. 2010) où les signaux de la moelle et de l'antenne présente dans le champ de vision peuvent être imagés, *via* l'IRM anatomique du sujet, complétée par une carte d'atténuation estimée conjointement avec la carte d'émission, lors de la reconstruction de la TEP elle-même (Mehranian, Arabi, and Zaidi 2016) ou encore *via* une coregistration de l'IRM anatomique avec un CT existants du sujet (par exemple (Izquierdo-Garcia et al. 2014). Pour l'imagerie du cerveau, nous utiliserons notre expérience dans l'utilisation de méthodes multi-atlas, pour propager les informations de bases de données de carte d'atténuation afin de déterminer une carte d'atténuation adaptée au sujet. Nous espérons corriger ainsi des biais de quantification

---

de près de 15% en TEP corrigées de l'atténuation avec les méthodes actuellement employées en IRM-TEP.

S'inspirant de la méthodologie multi-atlas, nous avons imaginé une méthode basée sur l'utilisation d'une base de données couplée d'IRM et de CT d'une trentaine de sujets, permettant de créer un pseudo CT pour un individu donné, à partir de son IRM anatomique T1.

## Contexte

Afin de dépasser les limites des méthodes MRAC proposées par les constructeurs, basées sur certaines séquences IRM comme la séquence Ultrashort-Echo-Time (Catana et al. 2010, Keereman et al. 2010), plusieurs stratégies alternatives ont déjà été proposées. Par exemple Izquierdo-Garcia et al. (2014) ont proposé une méthode qui utilise une base de données de paires de CT et IRM de sujets sains pour construire un pseudo-CT par la constitution d'un template unique formé par la moyenne de la base de sujets coregistrés dans un espace standard. Cette solution produit encore des biais locaux supérieurs à 5% en quantification TEP, et en particulier au voisinage des espaces remplis d'air, et dans les régions du cortex osseux sous-jacent (Andersen et al. 2014).

L'équipe de l'University College London (Burgos et al. 2014) a récemment introduit une méthode qui génère un CT synthétique basé sur une approche multi-atlas. Ils ont montré que les performances des techniques multi-atlas pour la formation d'une carte d'atténuation basée sur l'IRM dépassaient les performances au moins chez les sujets avec des crânes intacts.

Dans le but d'en améliorer les performances, nous nous sommes inspirés des travaux réalisés dans le domaine de la segmentation automatique. En segmentation anatomique des structures cérébrales, il a été démontré que les techniques de segmentation d'images anatomiques basées sur la coregistration d'atlas multiples suivis de leur fusion dans l'espace du sujet cible, sont nettement plus performantes que celles basées sur un seul atlas, quand bien même cet atlas unique est composé de la moyenne de plusieurs individus (Heckemann et al. 2010).

Le premier travail exposé consiste en l'élaboration de nouvelles méthodes de génération de pseudo CT. Dans un deuxième temps les performances en terme de quantification TEP ont été évaluées. Il est mené par Inés Mérida dans le cadre de sa thèse CIFRE financée par Siemens.

## Méthodes

Le principe général consiste à générer un CT synthétique à partir de la fusion de CT d'une base de données de sujet pour lesquels nous disposons d'un couple d'image IRM et CT. Pour cela les CT de la base sont coregistrés dans l'espace du sujet cibles à l'aide de transformations spatiales non-linéaires calculées à partir de la coregistration de leur IRM anatomique T1 conjointe.

Dans un premier temps, nous avons développé une méthode à l'aide d'une base de données de 27 paires d'IRM et CT.

Les CT de la base de données sont classifiés en trois classes tissulaires (tissus, air, os) par seuillage sur les unités Hounsfield au niveau de chaque voxel.

L'algorithme de fabrication d'un pseudo CT d'un sujet donné comporte les étapes suivantes :

- Coregistration non rigide de chaque IRM de la base de donnée vers le sujet cible.
- Application de la transformation aux CT classifiés de chaque individu.
- Au niveau de chaque voxel dans l'espace du sujet cible, une sélection parmi les 27 atlas de la base coregistrée est réalisée par l'évaluation de la classe majoritaire entre tissus, air et os. La valeur attribuée au voxel du pseudo CT est alors la moyenne des valeurs Hounsfield des atlas sélectionnés par maximum de probabilité.

Cette méthode est appelée MaxProb.

---

Nous avons comparé la méthode MaxProb à un algorithme de référence (Burgos et al. 2014). L'évaluation a été effectuée avec une méthodologie leave-one-out. C'est à dire que pour chaque individu, son pseudo-CT a été généré à partir de la base de données des 26 restants. Chaque pseudo CT peut alors être comparé au CT réel du sujet. Les indices de recouvrement Jaccard ont été calculés pour chaque classe de tissu (air, tissus mous et os). Le taux d'erreur de classification a également été évalué.

## Résultats

Les indices Jaccard et l'erreur moyenne de classification des voxels ont montré que la performance de la méthode MaxProb ( $7,81 \pm 1,00\%$ ) était équivalente à la méthode utilisée comme référence ( $7,69 \pm 1,00\%$ ). Nous avons étudié l'influence du nombre d'atlas fusionnés dans la génération pseudo-CT sur les performance. Nous avons ainsi pu déterminer un nombre d'atlas optimum à fusionner. En ajustant le nombre d'atlas fusionnés, nous constatons que notre méthode améliore significativement l'erreur de classification par rapport à la référence ( $7,57 \pm 1,05\%$ ).

Ces travaux ont été publiés dans un article de conférence IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) 2015, reproduit ci-dessous.

# EVALUATION OF SEVERAL MULTI-ATLAS METHODS FOR PSEUDO-CT GENERATION IN BRAIN MRI-PET ATTENUATION CORRECTION

Inés Mérida<sup>1,2,3</sup>, Nicolas Costes<sup>2,4</sup>, Rolf A. Heckemann<sup>6,7</sup>, Alexander Drzezga<sup>5</sup>, Stefan Förster<sup>5</sup>, Alexander Hammers<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Université de Lyon 1, INSERM, CNRS, Lyon Neuroscience Research Center, France, <sup>2</sup>LILI-EQUIPEX – Lyon Integrated Life Imaging: hybrid MR-PET, <sup>3</sup>Siemens Healthcare France SAS, Saint-Denis, France, <sup>4</sup>CERMEP-Imagerie du vivant, Lyon, France, <sup>5</sup>Department of Nuclear Medicine, Technische Universität München, Munich, Germany, <sup>6</sup>Neurodis Foundation Lyon, France, <sup>7</sup>MedTech West at Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

## ABSTRACT

Radiodensity maps for attenuation correction are not readily available in PET-MR. We investigated several such methods to build a patient-specific pseudo-CT, based on a multi-atlas registration and label propagation approach, including a novel maximum probability method. A database of 27 MR/CT image pairs (atlases) was used. We implemented a state-of-the-art algorithm (*Ref*) along with two variants and our new maximum probability (*MaxProb*) method. A pseudo-CT was generated for each subject of the database and assessed by comparison with the real CT in a leave-one-out scheme. Jaccard overlap indices were computed per tissue class (air, soft tissue, and bone). Voxel classification error was also assessed. The Jaccard indices and voxel classification error showed that the *MaxProb* method performance (7.81±1.00%) was only equivalent to *Ref* (7.69±1.00%). The influence of the number of atlases fused in pseudo-CT generation was studied, showing that an optimal number improves accuracy. By adjusting the number of fused atlases, it was possible to significantly improve on *Ref* (7.57±1.05%). Methods now need evaluation on additional databases and quantitative PET data to identify potential benefits in PET analysis.

**Index Terms**— MR-PET, PET-MR, attenuation correction, multi-atlas

## 1. INTRODUCTION

Combining two functional imaging modalities by simultaneous acquisition will bring new perspectives for understanding many aspects of brain function. To achieve this, accurate brain attenuation correction is required for absolute PET quantification. In PET-MR scanners, attenuation correction (AC) maps are not directly available unlike in PET/CT, and the attenuation map has to be derived from the MR data. Several strategies for PET-MR AC have previously been proposed. Burgos et al. [1] recently introduced a method that generates a synthetic CT, based on a multi-atlas approach. They showed that multi-atlas

techniques for AC outperform methods based on MR imaging sequences, such as Ultrashort-Echo-Time [2], [3]. However, all these solutions still produce local bias of 5% or more in PET quantification, in particular in the vicinity of air-filled spaces and in cortical regions [4]. In this paper, we present a new maximum probability (*MaxProb*) method for generating a subject-specific pseudo-CT based on a multi-atlas technique. We compare this *MaxProb* method to our implementation of the *Ref* algorithm [1] as well as *Best\_10* and *Average*, which are variants of *Ref*.

## 2. METHOD

### 2.1. Materials

Data from 27 human subjects (age  $62.7 \pm 13.7$  years, 13 males) were provided by Technische Universität München as part of a collaboration with Lyon's LILI PET-MR project. For each subject, CT and T1-weighted MR brain images were available [5], [6]. For MR images, matrix dimensions were  $240 \times 256 \times 160$  with a voxel size of  $1 \times 1 \times 1$  mm. CT matrices were  $512 \times 512 \times 45$  with a voxel size of  $1.37 \times 1.37 \times 5$  mm.

All MR images were corrected for field inhomogeneity using SPM8 software (Statistical Parametric Mapping 8; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK). Each subject's CT image was rigidly coregistered [7] to the field-bias corrected MR image. We use the term *atlas* to refer to the resulting image pair.

### 2.2. Pseudo-CT generation

For each subject, we generated a synthetic CT from the atlases of the other 26 subjects using a procedure modified from [8]. Pairwise nonrigid registration of each atlas MR image to the target MR image yielded a geometric transformation that we used for propagating the atlas CT into the target's space. The synthetic CT was generated by voxelwise atlas selection and intensity averaging. Figure 1 shows the *MaxProb* method pipeline; a step-by-step description follows.

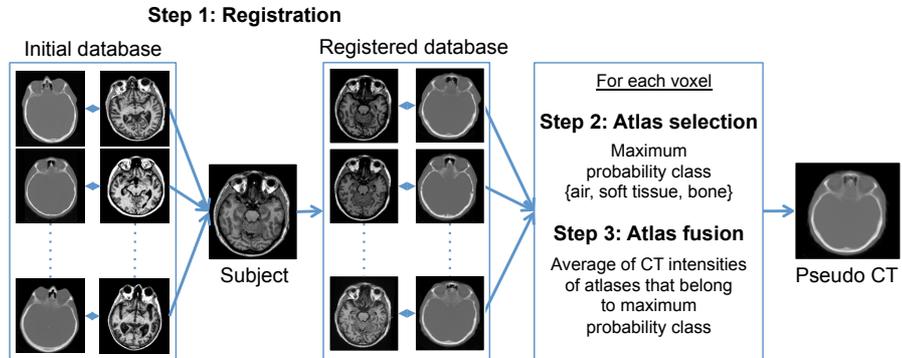


Fig 1. *MaxProb* pipeline to generate a pseudo-CT from the subject’s MR image.

### 2.2.1. Registration

MR images were mapped to the subject’s MR image using affine followed by non-rigid registration [7], [9].

The transformations resulting from the MR non-rigid registration were then applied to the corresponding CT. This step yields the registered database (Figure 1, Step 1).

### 2.2.2. CT propagation and fusion

For each voxel in the target space, we computed a maximum probability class label by reference to the registered database (Figure 1, Step 2). Tissue classes were defined by intensity thresholding on the CTs (HU=Hounsfield units) [10]:

- Air: <-500 HU
- Soft tissue: [-500; 300] HU
- Bone: >300 HU

If there was more than one modal value in the distribution, one of the equiprobabilistic tissue classes was randomly selected [11]. The intensity value of the pseudo-CT was determined by averaging CT intensities of atlases belonging to the maximum probability class for the corresponding voxel (Figure 1, Step 3).

For comparison, we implemented the method described in [1]. This approach (*Ref*) consists in multi-atlas propagation and fusion technique where atlases are ranked by local MR intensity similarity as measured by the normalized cross-correlation and where atlas fusion uses a weighted average. We additionally implemented two simplified variants, *Best\_10* and *Average*. In the *Best\_10* method, the 10 top-ranked atlases are then fused via simple (non-weighted) averaging of HU values. In the *Average* method, fusion is performed by non-weighted averaging of all registered CTs of the database.

The influence of the number of atlases fused in pseudo-CT generation was also studied.

### 2.3. Evaluation

Evaluation was restricted to voxels within a head mask. Head masks were generated from the CT images using tools from the FSL (Version 4.1, [12]) and NiftySeg (<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftySeg>, [13]) suites. CTs were thresholded at -500 HU and binarized. The largest connected component was found to eliminate the head support visible in the images. Binary images were blurred using a Gaussian kernel with a standard deviation of 6 mm, and thresholded at 0.4. This filled up the air spaces in the nose and pharynx. Holes were filled using the “seg\_maths” tool from NiftySeg. The basal parts of the head masks were finally manually cut at the foramen magnum in order to eliminate the neck.

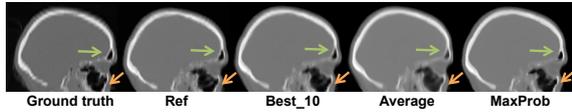
We assessed the accuracy of each pseudo-CT by comparison with the subject’s real CT. We labeled CT and pseudo-CT images by intensity thresholding (Section 2.2.2) and determined 1) the Jaccard index [14] computed per tissue class (air, soft tissue and bone) and 2) the percentage of misclassified voxels.

The four pseudo-CT generation methods were compared on these quality criteria with paired t-tests. Statistical significance was set at p-value<0.05, corrected for multiple comparisons.

## 3. RESULTS

### 3.1. Qualitative evaluation

Figure 2 shows an example of a real CT and pseudo-CTs generated with the *Ref*, *Best\_10*, *Average* and *MaxProb* methods for a randomly selected study subject. All pseudo-CTs showed strong agreement with the ground truth CT around bone structures. Arrows point to regions with errors in air-filled spaces for some methods. Frontal and maxillary sinuses were most clearly represented in *Ref* and *Best\_10*.

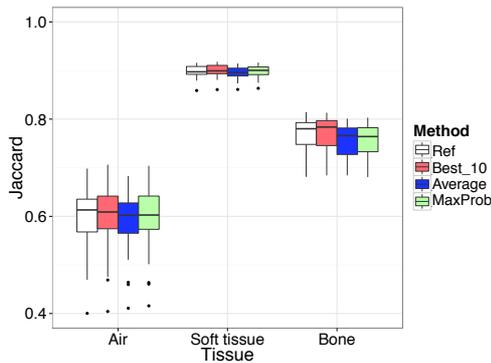


**Fig 2.** CT and pseudo-CTs for one subject. A representative off-centre sagittal section is shown.

### 3.2. Quantitative evaluation

Tissue volumes (mean  $\pm$  standard deviation) within the head mask for all real CTs of the database were  $209 \pm 31 \text{ cm}^3$  for air,  $2422 \pm 289 \text{ cm}^3$  for soft tissue and  $588 \pm 72 \text{ cm}^3$  for bone.

Figure 3 shows a box plot of the Jaccard indices per tissue class, performed with all subjects of the database. Mean values, standard deviations, and results of the statistical comparisons are summarized in Table 1. *Best\_10* yielded the overall best results, followed by *Ref*, *MaxProb*, and *Average*. Paired t-tests showed that many of the differences were statistically significant (Table 1).



**Fig 3.** Jaccard index per tissue class and per method.

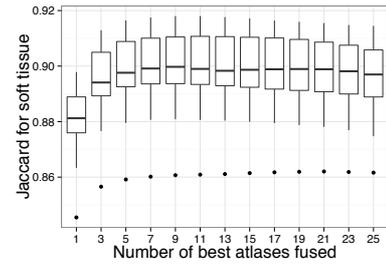
The percentage of misclassified voxels (mean  $\pm$  standard deviation) across all subjects, per method and error type, is reported in Table 2. “Bone\_as\_air” means that a voxel was classified as air in the pseudo-CT when it should have been bone according to the real CT. Errors were expressed as the percentage of the voxels within the head mask. Paired t-tests showed significant improvement for the *Best\_10* method (\* $p < 0.05$  for pairwise comparisons) whereas no significant difference was found between *Ref* and *MaxProb* in terms of total error.

Tissue	Average		MaxProb		Ref		Best_10	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd
Air	58.9 $\pm$ 6.6		59.6 $\pm$ 6.9 *		59.4 $\pm$ 7.0		59.9 $\pm$ 7.2 *	
Soft tissue	89.6 $\pm$ 1.3		89.8 $\pm$ 1.3 *		89.9 $\pm$ 1.3		90.0 $\pm$ 1.3 *+	
Bone	75.6 $\pm$ 3.4		75.5 $\pm$ 3.2		76.8 $\pm$ 3.2 *		77.0 $\pm$ 3.3 +	

Paired t-test (\*:  $p < 0.05$  each method vs. the previous column, +:  $p < 0.05$  Maxprob vs. Best\_10)

Table 1. Jaccard index (mean  $\pm$  standard deviation) per method and per tissue class (in %).

In order to explain the differences between methods in more detail, we assessed the influence of the number of atlases fused [15] on pseudo-CT accuracy (Jaccard index), fusing increasing numbers of atlases ranked by similarity as in the *Best\_10* method. Figure 4 shows the example of soft tissue; similar results were obtained for the other tissues.



**Fig 4.** Pseudo-CT accuracy (Jaccard for soft tissue) depending of the number of atlases fused

## 4. DISCUSSION AND CONCLUSION

This work describes a new method to generate a subject-specific pseudo-CT based on T1-weighted MR images. Our *MaxProb* technique showed similar results to the *Ref* method that outperforms methods based on MR imaging sequences, such as Ultrashort-Echo-Time [2], [3]. However, the *Best\_10* method gave significantly better results than the other methods.

In the *MaxProb* method, averaging intensities that belong to the same class can introduce discontinuities between regions, but also avoids smoothing boundaries between regions.

In the *Ref* method, atlas selection is based on the MR images on the assumption that the similarity of MR images at a given location will predict similarity of the respective CTs at the same location. In our *MaxProb* method, we perform the atlas selection directly on the CT images for computing the HU value at a specific location; this does not seem to improve results.

The *Ref* method uses a weighted average of CTs selected from a database. Because of the weight formula ( $W = e^{-0.5 \cdot R}$ , where  $W$  is the weight per atlas for a given voxel and  $R$  is the atlas rank at this voxel), 95% of the information fused in the pseudo-CT synthesis is contained in only five atlases, essentially leaving out the remainder of the atlases.

In the *MaxProb* method, fusion is performed on at least nine atlases (1/3 of the database) per voxel.

As shown in [15] for anatomical segmentations, we found a maximum for pseudo-CT accuracy. Here it was obtained when fusing around 9-11 atlases, explaining why *Best\_10* outperformed *Ref*.

Error	Average		MaxProb		Ref		Best_10	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd
bone_as_soft-tissue	2.29 ± 0.84		2.58 ± 0.91 *		2.09 ± 0.63 *		2.08 ± 0.71 +	
bone_as_air	0.01 ± 0.02		0.03 ± 0.03 *		0.02 ± 0.02 *		0.01 ± 0.02 * +	
air_as_bone	0.04 ± 0.04		0.06 ± 0.06 *		0.03 ± 0.04 *		0.03 ± 0.04 +	
air_as_soft-tissue	1.66 ± 0.42		1.53 ± 0.43 *		1.55 ± 0.43		1.58 ± 0.44 * +	
soft-tissue_as_bone	2.55 ± 1.02		2.14 ± 0.86 *		2.48 ± 0.77 *		2.45 ± 0.88 +	
soft-tissue_as_air	1.40 ± 0.57		1.47 ± 0.57 *		1.52 ± 0.58 *		1.40 ± 0.56 * +	
<b>Total</b>	<b>7.95 ± 1.00</b>		<b>7.81 ± 1.00</b>		<b>7.69 ± 1.04</b>		<b>7.57 ± 1.05 * +</b>	

Paired t-test (\*: p<0.05 each method vs. the previous column, +: p<0.05 Maxprob vs. Best\_10)

**Table 2.** Voxel classification error (in % of all voxels in the head mask) per method (ranked by increasing performance).

The robustness of the *MaxProb* method for handling anatomical abnormalities will be studied in further work.

The methods now need evaluation on quantitative PET data to evaluate whether the differences shown translate into accuracy benefits in attenuation correction of real-world PET images.

## 5. ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by Siemens Healthcare SAS France. We would like to thank Isabelle Faillenot for visually reviewing the MRIs. The reviewed version contained an error that led to an underestimation of Ref performance. The error came to our attention near the end of the review phase. On the advice of the ISBI Organizing Committee, we submitted the present corrected version for reproduction in the proceedings.

## 6. REFERENCES

- [1] N. Burgos, M. J. Cardoso, and S. Ourselin, "Attenuation Correction Synthesis for Hybrid PET-MR Scanners: Application to Brain Studies," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 0062, pp. 1–10, 2014.
- [2] V. Keereman, Y. Fierens, and S. Vandenberghe, "MRI-Based Attenuation Correction for PET / MRI Using Ultrashort Echo Time Sequences," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, pp. 812–818, 2010.
- [3] C. Catana, A. van der Kouwe, and A. G. Sorensen, "Toward implementing an MRI-based PET attenuation-correction method for neurologic studies on the MR-PET brain prototype," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. 9, pp. 1431–8, Sep. 2010.
- [4] F. L. Andersen, C. N. Ladefoged, and S. Holm, "Combined PET/MR imaging in neurology: MR-based attenuation correction implies a strong spatial bias when ignoring bone," *Neuroimage*, vol. 84C, pp. 206–216, Jan. 2013.
- [5] S. Hitz, C. Habekost, and A. Drzezga, "Systematic Comparison of the Performance of Integrated Whole-Body PET/MR Imaging to Conventional PET/CT for 18F-FDG Brain Imaging in Patients Examined for Suspected Dementia," *J. Nucl. Med.*, vol. 55, no. 6, pp. 923–931, May 2014.
- [6] V. Riedl, K. Bienkowska, and A. Drzezga, "Local activity determines functional connectivity in the resting human brain: a simultaneous FDG-PET/fMRI study," *J. Neurosci.*, vol. 34, no. 18, pp. 6260–6, Apr. 2014.
- [7] S. Ourselin, A. Roche, and N. Ayache, "Reconstructing a 3D structure from serial histological sections," *Image Vis. Comput.*, vol. 19, no. 2000, pp. 25–31, 2004.
- [8] R. Heckemann, J. V Hajnal, and A. Hammers, "Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion," *Neuroimage*, vol. 33, no. 1, pp. 115–26, Oct. 2006.
- [9] M. Modat, G. R. Ridgway, and S. Ourselin, "Fast free-form deformation using graphics processing units," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 98, no. 3, pp. 278–84, Jun. 2010.
- [10] C. B. Poynton, K. T. Chen, and C. Catana, "Probabilistic atlas-based segmentation of combined T1-weighted and DUTE MRI for calculation of head attenuation maps in integrated PET / MRI scanners," *Am J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 4, no. 2, pp. 160–171, 2014.
- [11] A. Hammers, R. Allom, and J. S. Duncan, "Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 19, no. 4, pp. 224–47, Aug. 2003.
- [12] S. M. Smith, M. Jenkinson, and P. M. Matthews, "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL," *Neuroimage*, vol. 23 Suppl 1, pp. S208–19, Jan. 2004.
- [13] M. J. Cardoso, M. J. Clarkson, and S. Ourselin, "LoAd: a locally adaptive cortical segmentation algorithm," *Neuroimage*, vol. 56, no. 3, pp. 1386–97, Jun. 2011.
- [14] P. Jaccard, "Distribution de la flore alpine dans le Bassin des Dranses et dans quelques régions voisines," *Bull. la Société Vaudoise des Sci. Nat.*, vol. 37, pp. 241–272, 1901.
- [15] P. Aljabar, R. A. Heckemann, and A. Hammers, "Multi-atlas based segmentation of brain images: atlas selection and its effect on accuracy," *Neuroimage*, vol. 46, no. 3, pp. 726–738, 2009.

A l'issue de ce premier travail, une évaluation de la quantification TEP obtenue par la méthode MaxProb a été menée. Entre temps, nous avons constitué une base de données beaucoup plus complète de 64 sujets pour lesquels nous disposons de l'IRM T1, du CT, mais également d'une acquisition de TEP, statique au [<sup>18</sup>F]FDG pour 23 sujets et dynamique de 1h au [<sup>18</sup>F]MPPF pour 7 sujets, provenant de protocoles déjà publiés (Reilhac et al. 2008, Costes et al. 2009).

## Evaluation basée sur l'image

Pour cette seconde évaluation l'approche leave-one-out a également été utilisée pour comparer les reconstruction TEP avec atténuation basée sur un CT virtuel créé par MaxProb et la reconstruction basée sur le propre CT du sujet (Gold standard).

La comparaison statistique des données PET quantitatives générées par notre méthode et le gold standard a été effectuée à la fois au niveau de la région et au niveau de voxel. Pour l'évaluation basée sur la région, les cerveaux individuels doivent être segmentés en structures anatomiques. Nous avons utilisé MAPER (multi-atlas propagation with enhanced registration, [www.soundray.org/maper](http://www.soundray.org/maper), (Heckemann et al. 2010)), une méthode entièrement automatique qui a été largement validée et utilisée dans une grande variété de contextes (Heckemann et al. 2011). Pour chaque région du cerveau, nous avons calculé la différence relative entre les données TEP gold-standard et les données TEP reconstruites avec notre méthode de correction d'atténuation. L'analyse voxel à voxel a été réalisée avec le logiciel SPM12 (Statistical Parametric Mapping 12; Centre Wellcome Trust for neuroimaging, UCL, Londres, Royaume-Uni) sur les images paramétriques du biais introduit par la méthode de correction d'atténuation.

Une attention toute particulière a été accordée à l'évaluation du biais local introduit sur les images TEP reconstruites. Nous considérons que la présence d'un biais local aussi bas que possible est important afin de détecter de faibles différences entre les groupes dans les études en neurosciences qui sont généralement autour de 3 à 5% (Costes et al. 2005). En particulier, nous avons basé notre évaluation sur la variabilité

---

du biais régional chez chaque sujet et non pas seulement sur le biais moyen.

L'évaluation de notre méthode sur des données dynamiques en TEP a permis de tester la qualité de la quantification des images dans lesquelles le taux de comptage est variable selon les régions et selon le temps. La robustesse de la méthode est également testée sur des sujets présentant des anatomies anormales, ainsi que sur les différentes bases de données acquises avec des scanners différents. Enfin, notre méthode a été comparée quantitativement à d'autres solutions pour la correction d'atténuation du cerveau proposées dans la littérature.

Ce développement a fait l'objet de deux présentations au congrès PSMR 2015<sup>C56</sup> et 2016<sup>C57</sup>. Le résumé de la présentation PSMR2016 est reproduit ci-dessous. Cette communication<sup>C57</sup> a reçu le prix de la meilleure présentation de poster pour Inés Mérida, étudiante en thèse.

# PET-MR attenuation correction with a maximum probability method: low bias stable over time in dynamic acquisitions

Inés Mérida, Nicolas Costes, Jérôme Redouté, Rolf A. Heckemann, Anthonin Reilhac, Alexander Hammers

**Abstract**—In previous work, we have introduced a multi-atlas method for creating pseudo-CTs for brain PET-MR attenuation correction (*MaxProb*). In this study we evaluate the impact of atlas-based PET-MR attenuation correction on dynamic PET data. We compare the *MaxProb* method to a simple method that generates a pseudo-CT from a single atlas (*SingleCT*). The *SingleCT* method showed a sub-optimal attenuation correction that induced quantification bias particularly in the late frames, and on modeled binding potential. Even if the bias on activity still tended to increase at later time-points, *MaxProb* had low bias for both time activity curves and binding potential.

**Index Terms**—attenuation correction, brain, magnetic resonance imaging, maximum probability, positron emission tomography, pseudo-CT, quantification

## I. INTRODUCTION

In brain PET studies accurate attenuation maps are needed to ensure correct quantification. In PET-MR, due to the absence of CT, attenuation maps need to be derived from MR. Different methods have been proposed and assessed on static PET data, mainly with  $^{18}\text{F}$ FDG, in comparison with the attenuation map derived from the real CT. In previous work [1], we have introduced a method (*MaxProb*) based on the registration of a multi-atlas MR/CT database to the target subject, followed by majority class voting to create a pseudo-CT. Here, we studied the impact of a multi-atlas attenuation correction on dynamic PET data for the first time. We

This work was supported by the following groups: LILI-EQUIPEX – Lyon Integrated Life Imaging: hybrid MR-PET ANR project-11-EQPX-0026, ANRT, CESAME, Neurodis Foundation, Siemens Healthcare SAS France.

I. Merida, is with Université de Lyon 1, INSERM, CNRS, Lyon Neuroscience Research Center, France, Siemens Healthcare France SAS, Saint-Denis, France and CERMEP-Imagerie du vivant, Lyon, France (e-mail: merida@cermep.fr).

N. Costes is with CERMEP-Imagerie du vivant, Lyon, France (e-mail: costes@cermep.fr).

J. Redouté is with CERMEP-Imagerie du vivant, Lyon, France (e-mail: redoute@cermep.fr).

R.A. Heckemann is with MedTech West at Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden (e-mail: rolf.heckemann@medtechwest.se).

A. Reilhac is with CERMEP-Imagerie du vivant, Lyon, France and Neurodis Foundation, Lyon, France (e-mail: anthonin@cermep.fr).

Alexander Hammers was with Neurodis Foundation, Lyon, France and is now with King's College London & Guy's and St Thomas' PET Centre, Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, Kings' College London, UK (e-mail: alexander.hammers@kcl.ac.uk).

evaluated the accuracy of the resulting measured time activity curves and that of a modeled binding parameter.

## II. METHODS

We used a database of 40 MRI and CT pairs (the atlases) for pseudo-CT generation. The atlases were registered to the target subject space. CT atlas images were then segmented into three tissue classes (air, soft tissue and bone) and fused at the voxel level with a majority voting process [2].  $^{18}\text{F}$ MPPF dynamic PET and CT data were available for seven subjects. This radiotracer is an antagonist at  $5\text{-HT}_{1A}$  receptors and is being used to investigate the serotonergic system. The bias introduced by the *MaxProb* method compared to the ground-truth CT attenuation correction was assessed at the regional level on tracer time activity curves (TAC) and non-displaceable binding potential ( $\text{BP}_{\text{ND}}$ , [3]) sampled from parametric maps. PET data were reconstructed with the OP-OSEM algorithm. A simple method that generates a pseudo-CT from a single atlas image (*SingleCT*, e.g.[4]) was used for comparison. Eighty-four regions were defined by back-normalising a maximum probability atlas [5], [6] and masked for grey matter. The evaluation was performed on a selection of 44 regions that have specific  $^{18}\text{F}$ MPPF binding.

## III. RESULTS

The mean bias of late static PET image (from the last ten minutes of the dynamic image) across the 44 regions studied was -2.6% for *SingleCT* and 1.5% for *MaxProb*. Fig. 1 shows the mean bias on TACs, computed across subjects, for representative brain regions. Mean biases obtained on  $\text{BP}_{\text{ND}}$  are also reported for each region. For the cerebellum, the reference region for  $^{18}\text{F}$ MPPF modelling, the bias on TAC fluctuated over time between 0 and 2% for *MaxProb* and -2 and 2% for *SingleCT*. The hippocampus is a region with high tracer binding; the bias was very low and constant across the frames. The relative difference to ground-truth for the  $\text{BP}_{\text{ND}}$  was around 0% for both methods. Lateral orbital gyrus, often affected by registration errors and close to areas with susceptibility artifact on MR, showed an important bias that increased over time, and an error on the  $\text{BP}_{\text{ND}}$  estimate, in particular for the *SingleCT* method. For the posterior temporal lobe the bias obtained for the  $\text{BP}_{\text{ND}}$  for *SingleCT* was around 0%, whereas the bias on TACs reached -5%.

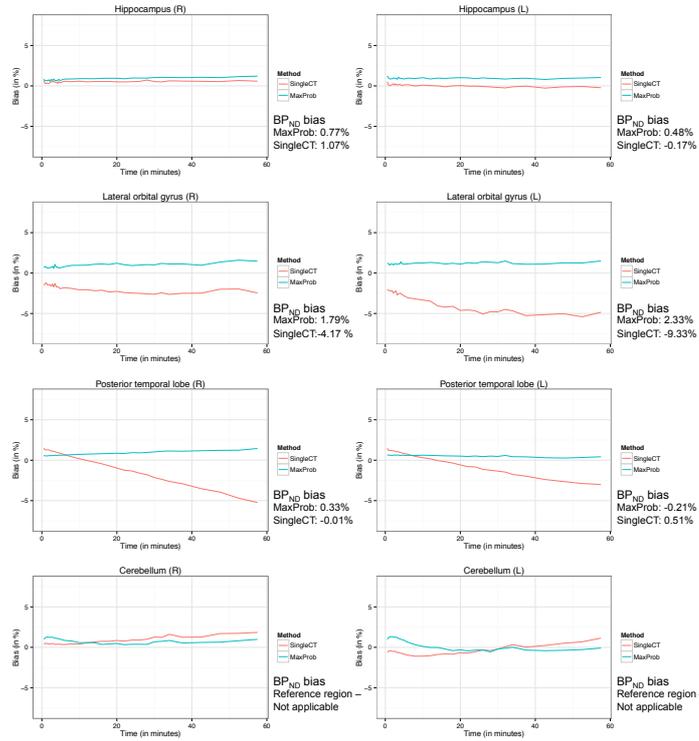


Fig. 1. Mean bias across seven subjects (in %) over time on time activity curves for the *SingleCT* and *MaxProb* attenuation correction methods in representative regions (see text). Mean biases for BP<sub>ND</sub> are given per brain region (R: right, L: left)

Overall, for most of the 44 regions studied, the TAC bias tended to increase with time, but was lower and more stable over time for *MaxProb* than with the *SingleCT* method. BP<sub>ND</sub> computation relies on the complex modeling of the activity dynamic and we found no obvious correlations between biases in activity estimates and the resulting BP<sub>ND</sub>.

#### IV. CONCLUSION

The simple *SingleCT* method revealed that an inaccurate attenuation correction map combined with a variation on the spatial tracer distribution can lead to a non-constant bias of the activity across time, which potentially may impact kinetic parameter determination. While the bias on [<sup>18</sup>F]MPPF activity still tended to increase at later time points, *MaxProb* had low bias for both TACs and BP<sub>ND</sub>. This study also shows that a cerebellar reference curve can be used for MR-PET data attenuation corrected via *MaxProb* or similar multi-atlas methods (e.g.[7]), opening the way for dynamic PET studies on such systems.

#### REFERENCES

[1] I. Merida, N. Costes, R. A. Heckemann, A. Drzezga, and A. Hammers, "Evaluation of several multi-atlas methods for pseudo-

CT generation in brain MRI-PET attenuation correction," *IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging 2015*, vol. In press, 2015.

[2] R. A. Heckemann, J. V. Hajnal, P. Aljabar, D. Rueckert, and A. Hammers, "Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion," *Neuroimage*, vol. 33, no. 1, pp. 115–126, Oct. 2006.

[3] N. Costes, I. Merlet, L. Zimmer, F. Lavenne, L. Cinotti, J. Delforge, A. Luxen, J.-F. Pujol, and D. Le Bars, "Modeling [18 F]MPPF positron emission tomography kinetics for the determination of 5-hydroxytryptamine(1A) receptor concentration with multiinjection," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 22, no. 6, pp. 753–65, 2002.

[4] E. Schreibmann, J. a Nye, D. M. Schuster, D. R. Martin, J. Votaw, and T. Fox, "MR-based attenuation correction for hybrid PET-MR brain imaging systems using deformable image registration," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 5, pp. 2101–2109, 2010.

[5] A. Hammers, R. Allom, M. J. Koepf, S. L. Free, R. Myers, L. Lemieux, T. N. Mitchell, D. J. Brooks, and J. S. Duncan, "Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 19, no. 4, pp. 224–247, Aug. 2003.

[6] I. S. Gousias, D. Rueckert, R. a. Heckemann, L. E. Dyet, J. P. Boardman, a. D. Edwards, and A. Hammers, "Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest," *Neuroimage*, vol. 40, no. 2, pp. 672–684, 2008.

[7] N. Burgos, M. J. Cardoso, K. Thielemans, M. Modat, S. Pedemonte, J. Dickson, A. Barnes, R. Ahmed, C. J. Mahoney, J. M. Schott, J. S. Duncan, D. Atkinson, S. R. Arridge, B. F. Hutton, and S. Ourselin, "Attenuation Correction Synthesis for Hybrid PET-MR Scanners: Application to Brain Studies," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 33, no. 12, pp. 2332–2341, 2014.

Ce travail met en évidence la dépendance du biais sur l'image en fonction de la qualité de la carte d'atténuation, et de la distribution de la radioactivité dans l'image (Figure 1). Ce constat démontre que la qualité de mesure quantitative pour une étude TEP dynamique est variable au cours du temps. Il convient d'être particulièrement vigilant à ce phénomène, particulièrement pour les traceurs qui présentent une grande spécificité, et pour lesquels la distribution de radioactivité passe d'une distribution quasi-homogène dans le cerveau dans la phase de délivrance du traceur (première minute), et la phase finale où le traceur se trouve concentré dans les zones spécifiques.

Il est également montré que la méthode multi-atlas mise au point MaxProb est particulièrement efficace pour réduire ce biais.

Le papier<sup>C84</sup> soumis à Phys Med Biol, très récemment accepté pour publication, présente de manière approfondie ces résultats.

Un deuxième papier présentant les performances de notre méthode vient également d'être publié (Ladefoged et al. 2016). Il s'agit d'une étude multicentrique de comparaison de méthode MRAC. La méthode MaxProb est comparée à 10 autres méthodes mises au point par une dizaine de centres de recherche d'Europe et d'Amérique du Nord. Le résultat de ce challenge international montre que la méthode MaxProb est systématiquement selon tous les critères parmi les trois meilleures méthodes, et pour beaucoup de critères la plus performante.

Pour démontrer l'applicabilité et l'intérêt de cette méthode de correction d'atténuation non-biaisée, nous avons reproduit une étude réaliste d'IRM-TEP par simulation avec SORTEO. Les acquisitions de 90 minutes au [<sup>11</sup>C]raclopride en bolus+infusion d'une vingtaine de sujets ont été réalisées. Pour la moitié d'entre eux une décharge dopaminergique survenant à la quarantième minute a été simulée sur les courbes d'activité temporelles des striata. L'analyse de la sensibilité de détection de ces décharges dopaminergiques est évaluée sur les données reconstruites avec une atténuation CT (ground-thruth), MaxProb (notre méthode) ou

---

UTE (méthode constructeur). Les résultats seront présentés au prochain congrès BrainPET2017<sup>C62</sup> et RITS2017<sup>C64</sup>.

## Thème 2 - Amélioration de la quantification et réduction du bruit

La qualité des mesures obtenues en imagerie dynamique TEP est sévèrement limitée par la faible résolution spatiale de ce type d'imagerie (quelques millimètres) causant des biais de mesure connues sous le nom d'effets de volume partiel, et par le fort bruit statistique présent dans les images reconstruites. Le but de ce travail est d'améliorer une méthode de correction des effets de volumes partiels et de diminution du bruit qui a récemment été proposée par les encadrants de l'équipe de recherche IRM-TEP (Reilhac et al. 2008); (Costes, Reilhac, and Ieee 2006) ; (Lehnert et al. 2012) ; (Tohka and Reilhac 2008). Les axes d'amélioration identifiés sont :

- Prise en compte de la non-stationnarité de la résolution spatiale dans le champ de vue du tomographe.
- Exploitation de l'information IRM haute résolution obtenue simultanément pour la régularisation spatiale de l'image solution.
- Accélération du code grâce à l'implémentation de modules sous CUDA.

La résolution spatiale d'un système d'imagerie est caractérisée par sa fonction d'étalement du point communément appelée PSF (de l'anglais « point spread function »). La PSF est la réponse impulsionnelle du système, elle décrit donc la réponse d'un système de mesure à un point source en entrée. Le degré d'étalement de la PSF est donc représentatif de la qualité du système d'imagerie. En TEP, l'image d'un objet peut être vue comme la somme de toutes les réponses impulsionnelles (PSF) associées, pondérées par l'intensité originale de l'objet imagé. Sous forme d'image reconstruite, l'objet est discrétisé, l'image finale peut être vue comme la somme des PSF de chaque pixel de l'image pondérée par l'intensité initiale. Ce processus de dégradation de l'intensité initiale par une fonction de réponse d'un système de mesure est généralement modélisé par la convolution.

---

La reproduction de l'impact de la PSF dans la formation de l'image TEP se traduit alors par la convolution en trois dimensions et en chaque point du volume imagé. Savoir réaliser cette opération permet d'envisager l'opération de déconvolution permettant de corriger l'image de cette dégradation. Cependant, la convolution sur des images volumiques de grande taille peut prendre beaucoup de temps. Une vision relativement simpliste de la modélisation précédente fait appel à un modèle de PSF invariante dans l'espace. Hors du fait de la géométrie circulaire du système de détection de la TEP, la résolution varie selon le lieu de l'annihilation dans le volume imagé. La figure 1 illustre l'origine de cette variabilité spatiale de la PSF, dépendante de la position dans le champ de vue. Elle provient entre autres de l'erreur de parallaxe du scanner qui, pour un événement distant du centre du champ de vue, va associer une ligne de réponse (LOR) erronée. On remarque que plus un événement est excentré, plus la ligne de réponse associée peut être erronée.

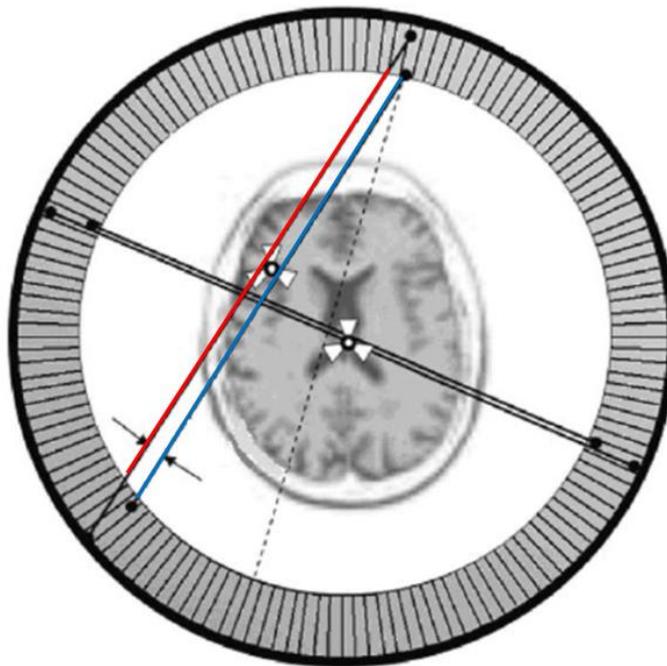


Figure 1 – Erreur de positionnement correcte de la ligne de réponse due à une pénétration oblique de la surface du cristal scintillateur (en rouge) et la détection du rayonnement gamma sur un cristal adjacent (en bleu) pour une ligne de réponse excentrée.

De nombreuses méthodes considèrent une PSF invariante dans l'espace se basant sur une mesure d'un point source placé dans une zone particulière du champ de vue. Fréquemment, la PSF est mesurée dans la région d'intérêt de l'objet imagé (Lehnert et al. 2012), par exemple la zone du striatum dans le cerveau. D'autres méthodes effectuent la mesure de la PSF au centre du scanner comme dans (Reilhac et al. 2015). Cependant, même si ces méthodes sont très rapides lors de la prise en compte de la résolution (une seule convolution à effectuer avec l'image), elles négligent la dégradation et l'asymétrie de la PSF dans d'autres régions du champ de vue. La correction effectuée par prise en compte d'une PSF invariante induit une correction incomplète de l'effet de volume partiel.

Des méthodes plus poussées considèrent un modèle de résolution variant par régions. Ces régions peuvent être choisies par segmentation d'une image anatomique IRM avec l'hypothèse que leur dégradation sera uniforme sur la région. La PSF est alors mesurée dans chaque région cérébrale et appliquée dans toute la région par convolution. Dans cette solution, basée sur la mesure de points sources dans des régions spécifiques, on estime que la forme de la PSF dépend de sa position dans le champ de vue, ce qui est plus proche de la réalité. Même si ce modèle donne une approche d'une PSF variante, les transitions entre les régions considérées restent à déterminer. On peut choisir de faire une interpolation linéaire pour avoir des transitions plus lisses (James, Dianne, and The Pennsylvania State University CiteSeer 2009, Leah et al. 2008).

Les méthodes les plus élaborées proposent une modélisation de la résolution variable à l'aide d'une PSF paramétrique. Ces modèles paramétriques peuvent être très simples. Par exemple, la modélisation peut être caractérisée par une fonction gaussienne paramétrée par sa largeur à mi hauteur (FWHM) variable en fonction de la position dans l'espace du scanner ((Rousset, Ma, and Evans 1998). Ainsi la forme de la PSF varie dans l'espace de façon continue. On peut considérer des modélisations de PSF plus complexes comme celle de Z. Irace (Irace 2014, 2013). Dans cette méthode l'estimation de la PSF en chaque point se fait grâce au transport optimal donnant ainsi une variation continue tout

---

en conservant l'énergie de l'image. Ce troisième type de méthode donne des estimations plus ou moins bonnes en fonction de leur complexité, elles ont parfois l'avantage de pouvoir stoker la totalité de l'information sur la résolution avec un nombre petit de paramètres. Cependant, il n'y a généralement pas de moyen d'accélération associé pour la mise en place lors de la correction de l'effet de volume partiel (le nombre de convolutions à effectuer est égale au nombre de voxels dans l'image).

De l'examen de cette littérature, une méthode a été imaginée et implémentée pour une prise en compte de la fonction impulsionnelle spatialement variante avec une paramétrisation adaptée à un calcul de convolution prenant un temps raisonnable.

## Méthodes

Dans l'Etat de l'art nous avons vu l'importance du compromis entre une bonne estimation de la résolution spatiale et les moyens d'accélération lors de sa prise en compte. Dans un travail préliminaire, Zacharie Irace, a développé une nouvelle méthode d'estimation de la PSF se basant sur une méthode développée dans le domaine de l'astronomie par Lauer (Lauer 2002).

Le principe de cette méthode est de pouvoir approcher la PSF en tout point du champ de vue du scanner par une interpolation de PSFs de base. Pour ce faire, cette méthode utilise, dans un premier temps, l'analyse en composantes principales (ACP) sur une base d'apprentissage de PSF mesurées.

L'analyse en composantes principales (Principal Components Analysis, PCA), décompose un groupe d'observations en variables linéaires non-corrélées nommées composantes principales. Ces composantes principales forment la nouvelle base orthogonale sur laquelle les données peuvent être projetées.

On peut alors appliquer la PCA sur une base de points sources régulièrement distribués dans tout le champ de vue. Pour chaque PSF mesurée dans le champ de vue un ensemble de coefficients de projections

sur les composantes principales est déterminé. Les premiers coefficients sont les plus représentatifs de la variance, et sélectionner une partie de ces coefficients permet de réduire la dimension des données, tout en conservant le maximum de connaissance de la forme de la PSF décomposée.

Pour estimer la PSF en tout point du champ de vue, les coefficients de la PSF recherchée peuvent être interpolés entre les PSF mesurées et décomposées adjacentes.

Au niveau applicatif, nous avons créé une image de points sources répartis dans le champ de vue par simulation de Monte-Carlo, avec à PET-SORTEO. Le nombre de composantes de base K choisi a été optimisé pour représenter 95% de la variance. Ainsi le nombre de 15 composantes a été déterminé.

La figure 2 montre les quatre premières composantes principales de la PSFs, représentant déjà 80% de la variabilité spatiale de la PSF.

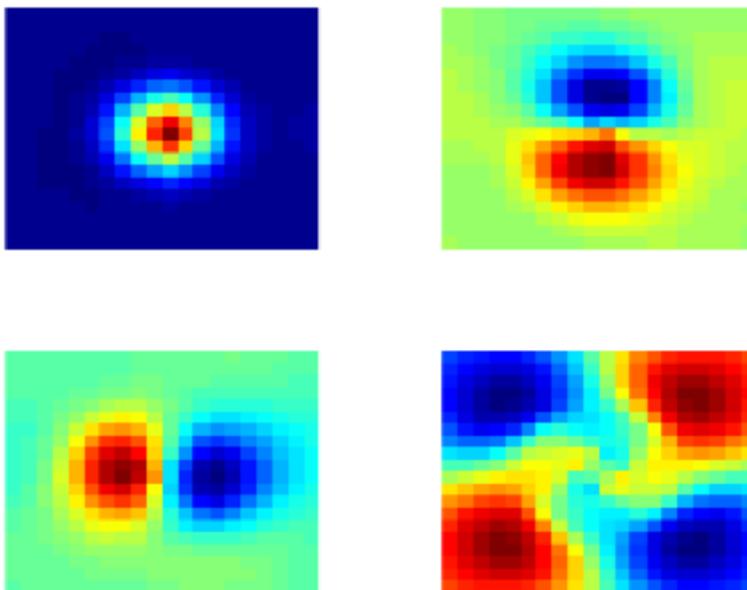


Figure 2 : coupe transversale centrée des quatre première composantes principales de la PSF

Nous avons intégré cette connaissance de la PSF en chaque point de l'image, dans le schéma itératif de reconstruction.

La validation de cette prise en compte de la PSF variante pendant la reconstruction a été évaluée sur des fantômes de mesure de résolution Derenzo (figure 3). Le Derenzo fournit une image de points sources de différentes tailles classés par quadrants (1,2,3,4,5 et 6) à des distances variées du centre du champ de vue. Le Derenzo utilisé est simulé avec PET-SORTEO. Des profils de mesures ont été effectués sur l'image résultante. La figure 3 montre une coupe transversale de l'image d'un Derenzo simulée, puis le résultat de sa reconstruction avec l'algorithme de rétroprojection filtrée (FBP) ainsi que la zone sélectionnée pour le calcul du profil.

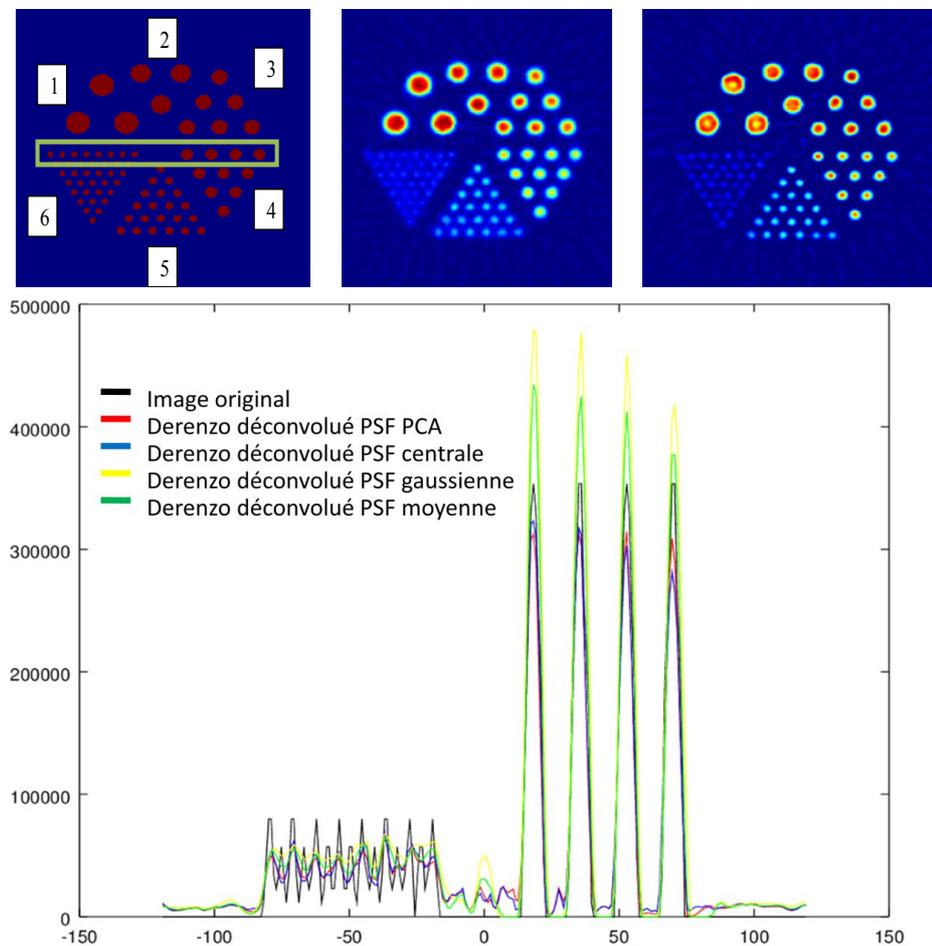


Figure 3 : **Haut**: coupe transversale du fantôme Derenzo. *Gauche* : image originale. *Milieu* : image TEP reconstruction FBP. *Droite* : image TEP reconstruction OSEM avec PSF variante, deux composante principales. **Bas** : Profil d'activité sur les images Derenzo. *Noir* : ground thruth. *Rouge* : reconstruction avec PSF variante et 2 composantes PCA. *Bleu* : reconstruction avec PSF invariante mesurée au centre du champ de vue. *Jaune* : reconstruction avec PSF variante gaussiennes. *Vert* : reconstruction avec PSF moyenne.

Cependant, ce travail est en cours, et le nombre de composantes principales ainsi que le nombre d'itérations à considérer dans le schéma itératif de reconstruction est à optimiser. L'implémentation de la convolution en programmation CUDA sur carte graphique permettra d'accélérer les calculs nécessaires à cette optimisation et à la mise en œuvre de la méthode lors de la reconstruction.

Dans ce travail une collaboration a été établie avec l'équipe du LaTIM de Brest (Hadi Fayad, dir. Dimitris Visvikis), afin de bénéficier des développements d'une librairie de reconstruction (CasTOR, <http://www.castor-project.org>), dans laquelle nous avons implémenté la classe de PSF variante<sup>C65</sup>.

Ce travail est préparatoire au thème 4 de mesure de la fonction artérielle sur l'image, demandant une résolution au niveau artériel et un faible effet de volume partiel, afin d'extraire des courbes de fonction d'entrée à partir de l'image intégrant une correction de l'effet de volume partiel.

Cette méthode a donné lieu à une communication soumise au congrès IEEE Medical Imaging Conference. Elle a été acceptée pour une présentation orale effectuée par Zacharie Irace au congrès en octobre 2016. Le résumé publié est reproduit ci dessous.

# PCA-based approach for inhomogeneous PSF estimation and Partial Volume Correction in PET

Zacharie Irace, Anthonin Reilhac, Bruno Mendez de Vigo, Hadj Batatia and Nicolas Costes

**Abstract**—The quality of the measurements obtained in Positron Emission Tomography (PET) is severely limited by partial volume effects (PVE). This study proposes a Partial Volume Correction (PVC) technique that considers the spatial variability of the system’s Point Spread Function (PSF) across the Field Of View (FOV). The proposed PSF model uses Principal Component Analysis to express their variability according to a small number of components called eigen-PSF, forming an orthonormal basis. The interpolation of the coordinates of these PSFs in this created basis allows their precise estimation across the FOV of the system. The resulting image degradation model can be expressed as a weighted sum of convolutions that can be integrated efficiently into classical PVC algorithms. Initial results shows accurate PSF estimation as well as significant image restoration.

**Index Terms**—Partial Volume Effect, Point Spread Function, Deconvolution, PET

## I. INTRODUCTION

MEASUREMENTS obtained in Positron Emission Tomography (PET) are severely affected by partial volume effects (PVE) [1]. When the impulse response or Point Spread Function (PSF) of the system is assumed to be spatially homogeneous inside the Field of View (FOV), Partial Volume Correction (PVC) techniques mainly rely on deconvolution algorithms. However, because of the geometry of the scanner’s detectors, the PVE behaves significantly inhomogeneously within the FOV and the assumption of the spatial invariance of the PSF should be relaxed for improved results. Some studies have presented parametric models of the PSF, most often with a 2D or 3D Gaussian [2] that has the advantage to speed-up the PVC process. Non-parametric methods are preferred to model the PSF with more precision, but are often limited by the computational time of the PVC.

This paper proposes a fast PVC method that rely on an accurate non-parametric model of spatially variant PSF. The PSF at any position of the FOV is estimated by interpolation from a set of PSFs previously measured on a regular grid of source points. The representation of the spatial variability of the PSFs is assessed by mean of Principal Component Analysis (PCA), which has already been studied in the field of astronomy [3], but not, to our knowledge, in medical imaging.

This work was supported by the following groups: LILI-EQUIPEX Lyon Integrated Life Imaging: hybrid MR-PET ANR project-11-EQPX-0026, CE-SAME - Brain and Mental Health ANR-10-IBHU-0003, FLI - France Life Imaging and the Neurodis Foundation.

Z. Irace, A. Reilhac, B. Mendez de Vigo and N. Costes are with CERMEP-Imagerie du vivant, Lyon, France and Neurodis Foundation, Lyon, France (e-mail: {irace, anthonin, costes}@cermep.fr).

H. Batatia is with ENSEEIHT, University of Toulouse, France, (e-mail: hadj.batatia@enseeiht.fr).

## II. METHOD

When the PSF is inhomogeneous inside the Field of View (FOV), the acquired image  $I$  can be modeled at each location  $x$  of the FOV by:

$$I(x) = \sum_{x' \in \Omega} h_{x'}(x) \cdot \hat{I}(x') \quad (1)$$

where  $\hat{I}$  is the original image,  $\Omega$  is the image domain and  $h_{x'}(\cdot)$  is the PSF at point  $x'$ . We assume that the PSF has been measured at  $P$  known positions  $\{x_p\}_{p=1 \dots P}$  within the FOV. For simplicity, we denote  $h_p(\cdot) = h_{x_p}(\cdot)$  the PSF at point  $x_p$  and  $H = \{h_p\}_{p=1 \dots P}$  the set of known PSFs. The problems are 1) to estimate  $h_x(\cdot)$  at any point  $x$  knowing the discrete set of measurements  $H$  and 2) to estimate  $\hat{I}$ .

### A. Principal Component Analysis

Principal Component Analysis (PCA), also known as the Karhunen-Loève transform, is a widely used method to estimate the variations of data around their mean. The set of observations is decomposed into linearly uncorrelated variables called principal components, or in this case *eigen-PSFs*, that define an orthonormal basis, and that are by nature non-parametric, and suits the data at best. Accordingly, a PSF  $h_x$  at any location  $x$  can be expressed as a linear combination of *eigen-PSFs*  $\{\phi_k\}_{k=1 \dots K}$ . In addition, the variance representing the spatial variations of the PSF are generally fairly well represented by the first components, so the dimension of the data can be significantly reduced by projecting the PSF into the  $K$  first dimensions of the new basis.

$$h_x = h_{\text{mean}} + \sum_{p=1}^P w_p(x) \cdot \phi_p \simeq h_{\text{mean}} + \sum_{k=1}^K w_k(x) \cdot \phi_k \quad (2)$$

where  $\phi_k$  is the  $k^{\text{th}}$  eigen-PSF,  $\{w_k(x)\}_{k=1 \dots K}$  are the component weights of the PSF  $h_x$  in the restricted basis and  $K \ll P$ .

In practice, the eigenvalues and the associated eigenvectors can be obtained by computing a Single Value Decomposition (SVD) on the data matrix  $H$ . The decomposition returns the new basis as well as the component weights of the measured set of PSF  $w_k(x_p)_{p=1 \dots P, k=1 \dots K}$ . To estimate the PSF  $h_x$  at any location  $x$ , one can estimate its coefficients  $w_k(x)$  by performing traditional linear interpolation.

### B. Partial Volume Correction

From 1 and 2 we derive:

$$I = \left( h_{\text{mean}} \otimes \hat{I} \right) + \sum_{k=1}^K \left( \phi_k \otimes \hat{I}_k \right) \quad (3)$$

where  $\otimes$  is the usual convolution operator and  $\hat{I}_k(x) = w_k(x) \cdot \hat{I}(x)$  is the original image where pixels have been weighted over its full domain by the coefficient field  $w_k(x)$ . In other terms, the measured image  $I$  can be seen as a sum of weighted original images  $\hat{I}_k$ , each of which having been convolved by the invariant kernel  $\phi_k$ . Provided that most deconvolution algorithms rely on an iterative scheme including convolution and that  $\phi_k$  and  $w_k$  are known, problem 1 of restoring  $\hat{I}$  from a spatially-variant PSF can be solved by performing  $K+1$  parallel convolutions (with spatially invariant kernels) associated to the  $K$  principal components.

III. VALIDATION

A. PSF estimation

Imaging data have been generated by the *PET-SORTEO* simulation software, modeling the Siemens mMR scanner [4]. A learning set of 35 source points have been simulated on a regular grid at radii( $\rho = [0; 30; 60; 90; 140; 210; 280]$ mm) and depth ( $z = [0; 30; 60; 90; 120]$ mm) from the center of the FOV. This initial set has been extended to a grid covering the whole FOV by exploiting spatial symmetries. The images have been reconstructed by Filtered Back-Projection (FBP) with dimensions  $256 \times 256 \times 127$  pixels, then cropped to a  $17 \times 17 \times 17$  window.

PCA have been performed on the obtained images, 9 components were sufficient to assess 95% of the variability. The first 4 eigen-PSFs and the associated coefficient fields are displayed on figure 1. One sees that the coefficients are

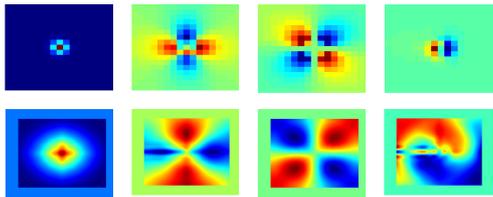


Fig. 1. First 4 eigen-PSFs (top) and associated coefficient fields (bottom).

regular, which legitimates the use of interpolation.

To validate the PSF estimation method, a set of 50 point sources have been generated at random positions of the FOV. The measured PSF has been compared to different PSFs:

- pcaPSF: the proposed spatially-variant estimation
- meanPSF: the mean PSF of the initial set
- centerPSF: the PSF measured at the center of the FOV
- GaussPSF: a parametric Gaussian PSF

Figure 2 shows an example of a 2D-slice of the measured PSF, and the associated estimations. One notice that in this case, the shape of the measured PSF is hardly approximated by a Gaussian. Figure 3 plots the estimation error in function of the radial distance from the FOV. As expected, the center PSF reproduces fairly well the PSFs that are near the center but the estimation error grows rapidly as their distance to the center increases. The spatially-invariant PSF meanPSF and

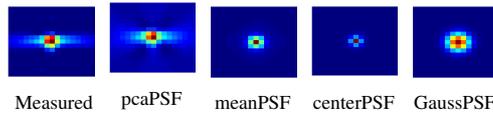


Fig. 2. Example of measured and estimated PSF from different methods.

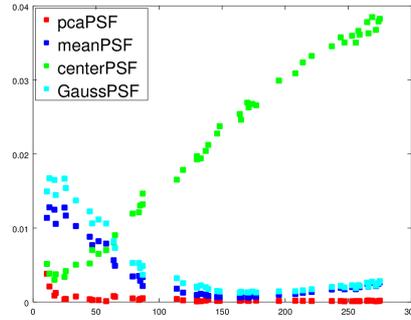


Fig. 3. Estimation error in function of radial distance to the center of the FOV.

gaussPSF both give globally good approximations across the FOV but struggle to model the PSF that are too near or too far from the center. In contrast, the proposed PSF model presents good approximation on the whole FOV and outperforms the other models on each of the 50 instances. Table I sums up the estimation errors between the measured and estimated PSFs from the different approaches. The proposed method provides

Method	Sum of estimation errors
pcaPSF	0.0204
meanPSF	0.1861
centerPSF	1.0747
gaussPSF	0.2551

TABLE I  
SUM OVER THE 50 ESTIMATION ERRORS OF THE PSF ESTIMATIONS.

estimates that are more accurate than spatially-invariant PSFs across the field of view.

B. Partial Volume Correction

A numerical Derenzo phantom has been simulated. The reconstructed image (see Fig. 4) illustrates how the spatially-variant PSF alters the homogeneity of the measured activity.

The restoration results obtained after 5 Landweber iterations integrating the proposed PSF model have been compared by those obtained by classical Landweber deconvolution with several invariant PSFs. Restored images are displayed in Fig. 5 and the associated profiles are shown in Fig. 6.

As expected, when using the spatially-invariant centerPSF, the activity is correctly restored near the system center but the activity is underestimated away from the center. This

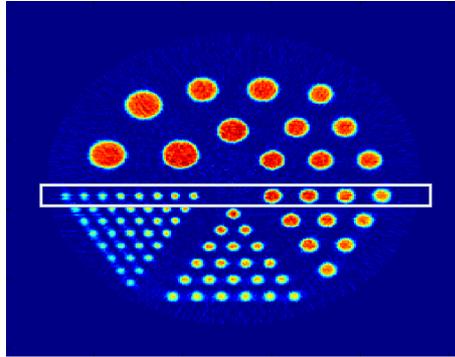


Fig. 4. Reconstructed Derenzo phantom. The theoretical activity is constant in each sphere but the spatially-variant PSF produces inhomogeneities in the measured activity.

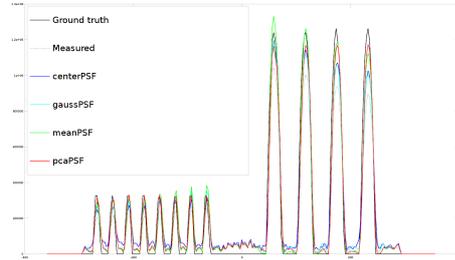


Fig. 6. Profiles corresponding to the selected area in Fig. 4, of the theoretical activity the measured activity, and of the restored images obtained with the different PSF models.

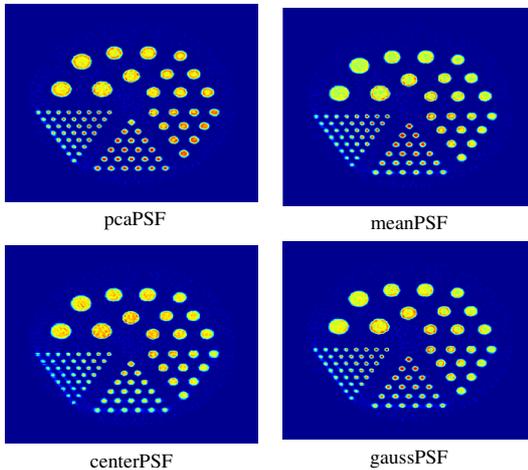


Fig. 5. Restored images obtained with the different models of PSF.

phenomenon is also seen when using the parametric Gaussian model. Besides, when using the meanPSF, the restored activities are overestimated near the center and underestimated away from the center of the FOV. The proposed method provides a restored image whose activities are more faithful to the theoretical values. Furthermore, contrary to the PVC methods based on a spatially invariant PSF, restored activities are homogeneous.

#### IV. CONCLUSION

In this work, we proposed a novel way to account for the spatially-variant nature of the system's PSF that allows fast and accurate partial volume correction. The presented results have been obtained without any regularization. Note however that the generalization of the classical deconvolution algorithms

integrating the spatially-variant model of the PSF also allows the usage of regularization to reduce noise and improve the quantification results.

#### REFERENCES

- [1] K Erlandsson et al., "A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology," *Physics in medicine and biology*, vol. 57, no. 21, pp. R119, 2012.
- [2] David L Barbee et al., "A method for partial volume correction of pet-imaged tumor heterogeneity using expectation maximization with a spatially varying point spread function," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, no. 1, pp. 221, 2010.
- [3] M. J. Jee et al., "Principal component analysis of the time- and position-dependent point-spread function of the advanced camera for surveys," *Publications of the Astronomical Society of the Pacific*, vol. 119, no. 862, pp. pp. 1403–1419, 2007.
- [4] A Reilhac et al., "Validation and application of PET-SORTEO for the geometry of the Siemens mMR scanner," in *submitted to PSMR 2016*, 2016.

## Thème 3 - Correction de mouvement

Les mouvements du patient intervenant lors de l'acquisition des données IRM-TEP dégradent la qualité des images TEP, mais surtout réduisent la précision des concentrations radioactives mesurées et des indices biologiques calculés à partir de ces images. Le but de ce travail a été de mettre au point une méthode de correction des données TEP basée sur l'utilisation de séquences IRM rapides dédiées à la mesure de champs de mouvements, desquels des matrices de correction de mouvements rigides de la tête seront extraites. La méthode implémentée est une extension d'une méthode de correction initiale, développée par deux des partenaires pour la correction de données en TEP seul (Costes et al. 2009).

L'enregistrement des acquisitions sur la caméra IRM-TEP s'effectue en mode liste (List mode). C'est à dire dans un format où chaque coïncidence détectée sur une ligne de réponse de la caméra TEP est enregistrée, avec une date et une position spatiale. Disposant de ce mode de stockage de données brutes, nous avons pu imaginer une méthode de correction de mouvement pour laquelle la fréquence de connaissance de la matrice de déformation (provenant de l'IRM ou d'une autre méthode d'estimation), pouvait être variable. Nous avons développé un rebinner qui pour chaque événement enregistré dans le List mode réattribue une nouvelle position spatiale de la ligne de réponse, en fonction de la connaissance de la matrice de mouvement connue à l'instant de la détection. Le découpage temporel de l'acquisition TEP (les frames), n'est donc pas nécessairement coïncidant avec le découpage temporel des matrices de mouvements. Une difficulté d'envergure a été de prendre en considération les corrections de sensibilité et d'efficacité des lignes de réponse (ligne of response, LOR) avant et après application de la transposition de la LOR. En effet le système physique de détection de la TEP nécessite de prendre en compte les valeurs réelles d'efficacité de détection, qui sont dépendantes de la position dans l'espace de la LOR (les LOR passant par le centre de l'imageur sont plus large que les LOR situées sur le bords), et en fonction du rendement du cristal scintillateur, ainsi que de son amplificateur de

---

lumière associé. Par ailleurs le système de détection de la mMR comporte des zones dépourvues de cristaux détecteurs (gap) entre les couronnes de détections, ce qui pouvait mener à perdre de l'information (si une LOR était déplacée vers une LOR inexistante). Nous avons tenu compte de ces phénomènes de normalisation du signal et de géométrie de la détection, évitant ainsi l'introduction d'artéfact dans l'image reconstruite.

Un script de correction de mouvement d'acquisition TEP contenant le rebinner list-mode décrit a donc été implémenté par Anthonin Reilhac, assisté d'une stagiaire en Master 2, Rania Berrada. En entrée, il requiert l'ensemble des données brutes TEP en mode liste, et une connaissance du mouvement sur la durée de la même acquisition. La connaissance de ce mouvement peut-être estimée sur une reconstruction en frame courte de l'acquisition TEP, reconstruite sans atténuation (ce qui est la méthode recommandée dans notre précédente publication), ou de façon plus efficace, par une estimation basée sur les acquisitions IRM réalisée en parallèle de la TEP sur l'imageur IRM-TEP. Ainsi pour les protocoles d'acquisition consistants à effectuer une acquisition TEP de 60 à 90 minutes, en simultané avec des acquisitions d'IRM échoplanar (BOLD, ASL, DTI ...), nous disposons, en IRM, d'une image toutes les 2 à 3 s. Nous sommes capables sur ces images de calculer une matrice de déplacement par rapport à une référence.

Des simulations d'acquisition réalistes ont été produites par SORTEO pour valider cette méthode de recalage afin de valider la méthode qui a également été appliquée à des acquisitions réelles. La figure 4 montre l'exemple d'une acquisition de [<sup>11</sup>C]raclopride reconstruite :

(A) sans correction de mouvement,

(B) avec une correction sur l'image ne tenant pas compte des décalage entre l'objet émetteur et son atténuation, et ne consistant donc qu'à additionner des valeurs de pixels repositionnés, sans tenir compte de la quantification,

(C) notre méthode de correction par rebinning qui élimine totalement l'artéfact de mouvement visible sur le scalp, ainsi que le flou et l'erreur de quantification créés sur les noyaux gris centraux.

L'étude quantitative des cinétiques régionales montre que seule la correction directe sur le mode liste permet de récupérer une quantification juste.

Une présentation sera faite au prochain congrès pour la Recherche en Imagerie et Technologie pour la Santé<sup>C63</sup>. Une publication est en cours d'écriture pour la diffusion de cette méthode de correction originale, indispensable à une exploitation des données TEP dynamiques, particulièrement lorsque le sujet est un patient qui ne contrôle pas les mouvements involontaires de sa tête.

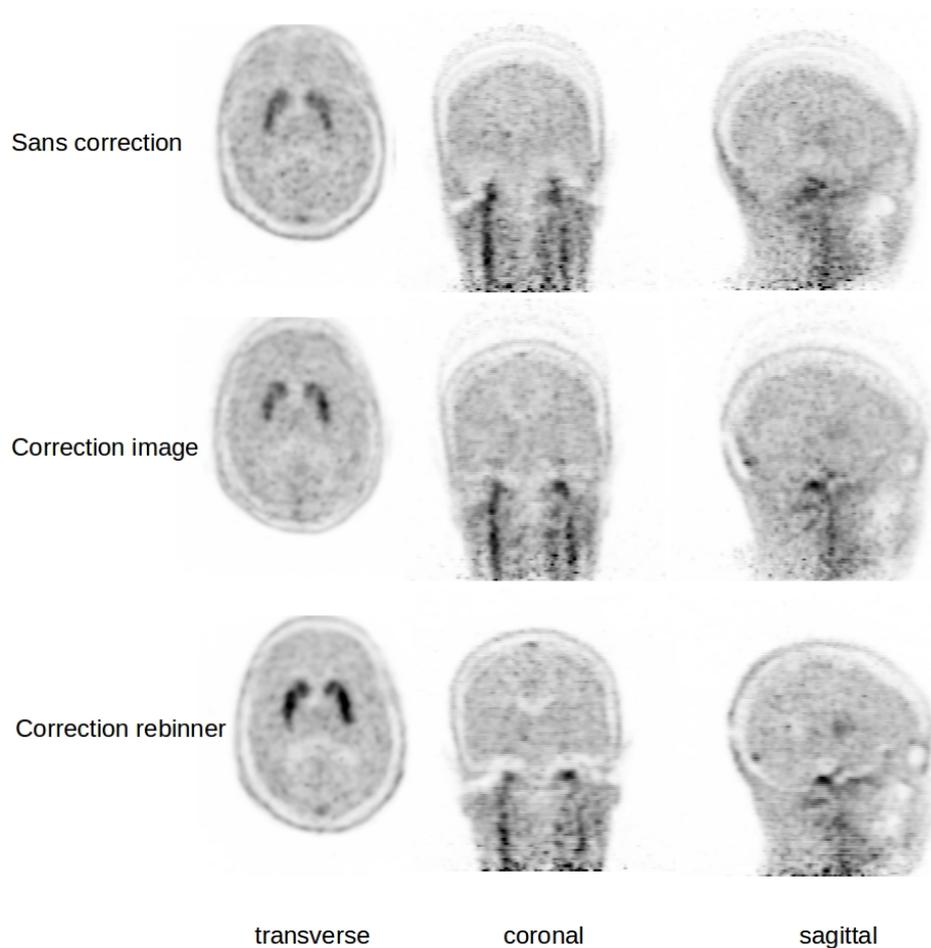


Figure 4 – Simulation réaliste d'acquisition TEP au  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  contenant un mouvement lors de l'acquisition. (A) Reconstruction sans correction de mouvement. (B) reconstruction avec correction de mouvement basée sur l'image (= recalage d'images). (C) reconstruction de mouvement avec correction basée sur le liste mode d'acquisition (méthode de rebinning développée).

---

## Thème 4 - Quantification et AIF

Dans la modélisation cinétique TEP, le recueil de la fonction d'entrée plasmatique artérielle est nécessaire pour la quantification absolue. En principe, la quantification pourrait avoir lieu par mesure directe de la fonction artérielle sur l'image, et une l'application d'un modèle pour la correction de métabolisation (Mourik et al. 2008). En réalité cette technique est souvent impossible, du fait des problèmes de localisation, de recalage IRM et TEP et d'effet de volume partiel (Mourik et al. 2008, Zanotti-Fregonara et al. 2009). L'IRM-TEP permettra de précisément pallier à ces faiblesses. De plus, des séquences IRM complémentaires à la 3DT1 (MRA, DTI), facilement acquises durant l'acquisition TEP simultanée (60-90 minutes), pourraient être utilisées pour la localisation (Fung and Carson 2013), la reconstruction avec a priori anatomique (A-MAP) et pour la correction de l'effet de volume partiel (Simončič and Zanotti-Fregonara 2015). Ce développement méthodologique a pour objectif de pratiquer la quantification absolue appliquée à la clinique dans l'imagerie des pathologies cérébrales telles que l'épilepsie ou les maladies neurodégénératives, les accidents vasculaires cérébraux et les cancers.

S'inspirant de méthodes récemment publiées (Jochimsen et al. 2016, Kudomi et al. 2016, Andersen et al. 2015, Lyoo et al. 2014), les techniques que nous développons consistent à utiliser des *a priori* anatomiques provenant des informations anatomiques de l'IRM (segmentation) dans la reconstruction des images TEP ; un ajustement de la segmentation des tissus et des paramètres de reconstruction tels que de la correction de volume partiel, de la correction de mouvement et de la modélisation cinétique. Il est attendu une diminution des biais et du bruit ainsi qu'une amélioration de la résolution. Des données simulées ainsi que des expérimentations précliniques et cliniques seront utilisées pour la validation. Ce projet est démarré dans sa phase amélioration du signal TEP et correction de la résolution (Thème 2). Les travaux de validation nécessaires la substitution d'une courbe d'activité artérielle périphérique par une fonction basée sur l'image ont démarré et seront présentés au prochain congrès BrainPET2017<sup>C66</sup>.

## Thème 5 - PhamarcoIRM couplée à la TEP

Ce dernier thème de développement porte sur l'analyse de données combinées IRM-TEP. L'objectif est de tirer pleinement parti de l'enregistrement simultané de plusieurs paramètres fonctionnels lors d'une expérience menée sur le cerveau stimulé. Deux applications sont par exemple en cours de réalisation sur l'IRM-TEP du CERMEP. L'une réalisée chez le chat consiste à évaluer en TEP le taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> lors de l'administration de différents antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (Equipe BloRAN de Luc Zimmer, Centre de recherche en neurosciences de Lyon)<sup>C59</sup>. Cette expérience est réalisée avec un protocole de bolus+infusion qui consiste à administrer le traceur TEP en bolus, pour 40% de la dose totale, puis en infusion lente pendant 1h30 pour les 60% de la dose restante. Avec ce protocole d'injection la distribution du traceur et son association et dissociation sur le récepteur se trouve dans un état de pseudo équilibre (en une vingtaine de minutes). Après une période d'enregistrement de 20 min de l'activité basale de cet équilibre, un challenge pharmacologique est réalisé. L'état de pseudo équilibre est alors potentiellement perturbé par l'arrivée d'une dose pharmacologique de la drogue injectée, concurrente au traceur. L'enregistrement de la TEP continuant de se dérouler, il est possible de réaliser périodiquement après le challenge (toutes les cinq à 10 minutes), une image paramétrique de la variation de la captation du traceur, représentatif du taux d'occupation de la drogue exogène. Ce protocole permet de montrer un effet dose et de caractériser l'action de différents agonistes, ce qui est essentiel dans le développement de médicament, par exemple d'anti antidépresseurs. En parallèle de ces enregistrements TEP, nous acquérons en continu un signal BOLD EPI, relatifs aux variations hémodynamiques liées à l'activité neuronale. Ainsi, en plus d'une imagerie spécifique et quantitative des récepteurs visés donnée par la TEP (en l'occurrence les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>), le signal BOLD nous renseigne sur les zones cérébrales conjointement activées par la drogue. Ce contrôle, moins spécifique mais sensible à tout type d'interaction de la drogue, qu'elle soit immédiate, ou par effet de cascade, nous indique les zones cérébrales, les délais, et les systèmes de

---

neurotransmission autres que 5HT<sub>1A</sub> sur lesquels la drogue agit. Dans ce contexte d'essai pharmacologique, l'IRMf est de plus en plus couramment qualifiée d'IRM pharmacologique (phMRI). Une deuxième étude utilise un paradigme de bolus-infusion TEP au [<sup>11</sup>C]Raclopride, traceurs des récepteurs dopaminergiques D2, en combinaison avec une IRM fonctionnelle BOLD. Ce projet chez l'homme qui consiste à regarder les effets de la stimulation transcranienne à courant continu (TDCS), sur le système dopaminergique, grâce à la TEP, et sur les modifications induites sur l'activité neuronale (IRM BOLD), le débit sanguin cérébral (IRM ASL), et la tractographie axonale (IRM DTI). Par ce protocole, les mécanismes induits par la TDCS seront élucidés *in vivo* en observant simultanément quatre biomarqueurs de cette activité. Cette compréhension permettra de mieux comprendre les mécanismes induits par le TDCS, en vue d'être utilisée en thérapie pour le traitement de troubles psychiatrique comme la schizophrénie.

Cependant, malgré l'ambition de ces projets, l'analyse des données pour l'IRM-TEP combinée en est encore aux premiers stades. Seules quelques études utilisant le paradigme d'activation/occupation de drogue avec challenge pharmacologique ont été publiées (par exemple (Kim et al. 2016, Sander et al. 2016, Takano et al. 2016, Lee et al. 2015)). L'analyse consiste habituellement à effectuer un traitement de donnée indépendamment en phMRI et en TEP, suivant leurs procédures bien établies respectives. Cela conduit à séparer des cartes statiques montrant des changements dans le potentiel de liaison (relatifs au taux d'occupation) avec la TEP des cartes paramétriques d'activation cérébrale (z-scores) qui indiquent la significativité statistique de ces variations, avec le signal BOLD. Ces cartes sont ensuite combinées dans une analyse multivariée pour identifier les modèles de structures cérébrales qui covarient en termes d'occupation du récepteur et de signal BOLD, ce qui réduit quelque peu l'analyse de la corrélation spatiale. L'analyse conjointe dans le temps et l'espace des signaux TEP et IRM est encore à l'état naissant, et seules quelques tentatives de modéliser et d'analyser conjointement les variations IRMf et TEP ont été proposées (Sander et al. 2016). L'objectif de ce projet est d'explorer différentes possibilités et les

concepts qui pourraient contribuer à la construction d'une analyse unifiée. Nous projetons d'abord de mener une étude sur la modélisation précise du signal BOLD, permettant le calcul des paramètres qui caractérisent sa composante dynamique. Ce travail exploratoire sera inspiré de la littérature existante consacrée à l'analyse des signaux BOLD seulement. En particulier, nous nous intéresserons à la décomposition spectrale du signal en utilisant une base de fonctions de réponse, afin de déterminer des paramètres pertinents de la dynamique. Par l'analyse en composante principale, nous pourrions alors être en mesure de pouvoir décomposer un signal BOLD contrôlé sur des fonctions de base, et ainsi construire une bibliothèque de fonctions de réponses temporelles attendues. Ce procédé peut également être mené sur le signal TEP, et permettre de déterminer des composantes principales conjointes, qui refléteraient peut-être davantage la dynamique conjointe des deux signaux, plutôt que l'analyse de leur simple amplitude.

L'objectif final étant une analyse spatio-temporelle entre la connectivité, la fonction de neurotransmission et l'activation neuronale.

Ce projet est une ébauche mais constitue un axe de développement essentiel de la méthodologie à mettre en place pour une exploitation approfondie de l'IRM-TEP. Il bénéficiera des travaux entamés sur les simulations de données IRM-TEP réalistes réalisées pour la validation des thèmes 1<sup>C62</sup>, 2, 3 et 4.

# Conclusion

Nous pouvons constater à travers la littérature scientifique et de par la vitalité des laboratoires internationaux pratiquant l'imagerie *in vivo*, que, au terme de plusieurs dizaines d'années d'exploitation, les modalités d'imagerie par TEP et IRM ont mené à des découvertes notoires sur la physiopathologie et le fonctionnement normal des organes et du cerveau en particulier. Aujourd'hui ces techniques complémentaires rassemblées en un seul appareil permettent une imagerie simultanée. Cette possibilité provoque un nouvel essor de l'imagerie *in vivo*. Cumulant l'avantage des deux modalités, au bénéfice d'une vision combinée de processus fonctionnels et anatomiques, nous cumulons aussi les contraintes.

Comme lors de l'émergence de toute nouvelle technique, en parallèle de l'utilisation novatrice dans les applications, il est essentiel de mener une recherche méthodologique sur les nouveaux verrous posés par la bimodalité, et pour pleinement tirer parti des potentiels cumulés.

Par ailleurs, pour une utilisation clinique qui détrônerait les techniques de référence, il reste à expliciter les bénéfices sur le plan médical, en termes de sensibilité, de spécificité et de coût. Pour cela il est indispensable de mener une exploration en amont de la jonction de deux types d'imagerie ayant chacune démontré leur utilité et leur polyvalence.

Les travaux et projets présentés dans cette HDR ouvrent des voies en terme de quantification du signal TEP, de correction de la résolution TEP, et des perspectives sur l'analyse conjointe des signaux TEP et IRM.

Ils font appel à une expertise dans deux spécialités d'imagerie, qu'il est rare de voir rassemblée au sein d'une même équipe. En soutenant cette HDR, il devient concevable de se positionner en coordinateur et pouvoir développer une équipe de recherche réunissant des individus dont l'expertise variée pourrait se compléter. Cette direction de recherches aura également pour ambition de tisser des liens entre équipes pluridisciplinaires afin de constituer un réseau de compétences qui iraient

au delà des enjeux techniques de la bimodalité IRM-TEP, mais aurait pour objectif d'aborder par l'expérimentation et le traitement des signaux, des nouvelles questions biologiques et médicales encore inexplorées.

---

# Liste complète de publications

## Articles

1. Decety, J., J. Grezes, N. **Costes**, D. Perani, M. Jeannerod, E. Procyk, F. Grassi, and F. Fazio. 1997. "Brain activity during observation of actions - Influence of action content and subject's strategy." *Brain* 120:1763-1777.
2. Faillenot, I., H. Sakata, N. **Costes**, J. Decety, and M. Jeannerod. 1997. "Visual working memory for shape and 3D-orientation: A PET study." *Neuroreport* 8 (4):859-862.
3. Grezes, J., and N. **Costes**. 1998. "Top-down effect of strategy on the perception of human biological motion: A PET investigation." *Cognitive Neuropsychology* 15 (6-8):553-582.
4. Grezes, J., N. **Costes**, and J. Decety. 1999. "The effects of learning and intention on the neural network involved in the perception of meaningless actions." *Brain* 122:1875-1887.
5. Peyron, R., L. Garcia-Larrea, M. C. Gregoire, N. **Costes**, P. Convers, F. Lavenne, F. Mauguier, D. Michel, and B. Laurent. 1999. "Haemodynamic brain responses to acute pain in humans - Sensory and attentional networks." *Brain* 122:1765-1779.
6. Royet, J. P., O. Koenig, M. C. Gregoire, L. Cinotti, F. Lavenne, D. Le Bars, N. **Costes**, M. Vigouroux, V. Farget, G. Sicard, A. Holley, F. Mauguier, D. Comar, and J. C. Froment. 1999. "Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors." *Journal of Cognitive Neuroscience* 11 (1):94-109.
7. Redoute, J., S. Stoleru, M. C. Gregoire, N. **Costes**, L. Cinotti, F. Lavenne, D. Le Bars, M. G. Forest, and J. F. Pujol. 2000. "Brain processing of visual sexual stimuli in human males." *Human Brain Mapping* 11 (3):162-177.
8. Royet, J. P., D. Zald, M. Versace, N. **Costes**, F. Lavenne, O. Koenig, and R. Gervais. 2000. "Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study." *Journal of Neuroscience* 20 (20):7752-7759.
9. Royet, J. P., J. Hudry, D. H. Zald, D. Godinot, M. C. Gregoire, F. Lavenne, N. **Costes**, and A. Holley. 2001. "Functional neuroanatomy of different olfactory judgments." *Neuroimage* 13 (3):506-519.
10. **Costes**, N., I. Merlet, L. Zimmer, F. Lavenne, L. Cinotti, J. Delforge, A. Luxen, J. F. Pujol, and D. Le Bars. 2002. "Modeling F-18 MPPF positron emission tomography kinetics for the determination of 5-hydroxytryptamine(1A) receptor concentration with multiinjection." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 22 (6):753-765.
11. Lartizien, C., A. Reilhac, N. **Costes**, M. Janier, and D. Sappey-Mariniere. 2003. "Monte Carlo Simulation-based design study of a LSO-LuAP small animal PET system." *Ieee Transactions on Nuclear Science* 50 (5):1433-1438.
12. Mazzadi, A. N., X. Andre-Fouet, J. Duisit, V. Gebuhrer, N. **Costes**, P. Chevalier, C. Rodriguez, J. J. Schott, H. Le Marec, P. Guicheney, D. Le Bars, and M. Janier. 2003. "Cardiac retention of C-11 HED in genotyped long QT patients: a potential amplifier role for severity of the disease." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 285 (3):H1286-H1293.

13. Stoleru, S., J. Redoute, N. **Costes**, F. Lavenne, D. Le Bars, H. Dechaud, M. G. Forest, M. Pugeat, L. Cinotti, and J. F. Pujol. 2003. "Brain processing of visual sexual stimuli in men with hypoactive sexual desire disorder." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 124 (2):67-86.
14. Thobois, S., V. Fraix, M. Savasta, N. **Costes**, P. Pollak, P. Mertens, A. Koudsie, D. Le Bars, A. L. Benabid, and E. Broussolle. 2003. "Chronic subthalamic nucleus stimulation and striatal D2 dopamine receptors in Parkinson's disease - A C-11 -raclopride PET study." *Journal of Neurology* 250 (10):1219-1223.
15. Thobois, S., M. J. Ribeiro, E. Lohmann, A. Durr, P. Pollak, O. Rascol, S. Guillouet, E. Chapoy, N. **Costes**, Y. Agid, P. Remy, A. Brice, E. Broussolle, and Study French Parkinsons Dis Genet. 2003. "Young-onset Parkinson disease with and without parkin gene mutations - A fluorodopa F 18 positron emission tomography study." *Archives of Neurology* 60 (5):713-718.
16. Detante, O., L. Vercueil, S. Thobois, E. Broussolle, N. **Costes**, F. Lavenne, S. Chabardes, D. Lebars, M. Vidailhet, A. L. Benabid, and P. Pollak. 2004. "Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a (H2OPET)-O-15 study." *Brain* 127:1899-1908.
17. Merlet, I., K. Ostrowsky, N. **Costes**, P. Ryvlin, J. Isnard, I. Faillenot, F. Lavenne, D. Dufournel, D. Le Bars, and F. Mauguiere. 2004. "5-HT1A receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an F-18 MPPF-PET study." *Brain* 127:900-913.
18. Merlet, I., P. Ryvlin, N. **Costes**, D. Dufournel, J. Isnard, I. Faillenot, K. Ostrowsky, F. Lavenne, D. Le Bars, and F. Mauguiere. 2004. "Statistical parametric mapping of 5-HT1A receptor binding in temporal lobe epilepsy with hippocampal ictal onset on intracranial EEG." *Neuroimage* 22 (2):886-896.
19. Pinto, S., S. Thobois, N. **Costes**, D. Le Bars, A. L. Benabid, E. Broussolle, P. Pollak, and M. Gentil. 2004. "Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study." *Brain* 127:602-615.
20. Reilhac, A., C. Lartizien, N. **Costes**, S. Sans, C. Comtat, R. N. Gunn, and A. C. Evans. 2004. "PET-SORTEO: A Monte Carlo-based simulator with high count rate capabilities." *Ieee Transactions on Nuclear Science* 51 (1):46-52.
21. Thobois, S., W. Hassoun, N. Ginovart, L. Garcia-Larrea, M. Le Cavorsin, S. Guillouet, F. Bonnefoi, N. **Costes**, F. Lavenne, E. Broussolle, and V. Leviel. 2004. "Effect of sensory stimulus on striatal dopamine release in humans and cats: a C-11 raclopride PET study." *Neuroscience Letters* 368 (1):46-51.
22. Thobois, S., F. Vingerhoets, V. Fraix, J. Xie-Brustolin, H. Mollion, N. **Costes**, P. Mertens, A. L. Benabid, P. Pollak, and E. Broussolle. 2004. "Role of dopaminergic treatment in dopamine receptor down-regulation in advanced Parkinson disease - A positron emission tomographic study." *Archives of Neurology* 61 (11):1705-1709.
23. **Costes**, N., I. Merlet, K. Ostrowsky, I. Faillenot, F. Lavenne, L. Zimmer, P. Ryvlin, and D. Le Bars. 2005. "A F-18-MPPF PET normative database of 5-HT1A receptor binding in men and women over aging." *Journal of Nuclear Medicine* 46 (12):1980-1989.
24. Bouvard, S., N. **Costes**, F. Bonnefoi, F. Lavenne, F. Mauguiere, J. Delforge, and P. Ryvlin. 2005. "Seizure-related short-term plasticity of benzodiazepine receptors in partial epilepsy: a C-11 flumazenil-PET study." *Brain*
25. Grenier, T., C. Revol-Muller, N. **Costes**, M. Janier, and G. Gimenez. 2005. "Automated seeds location for whole body NaFPET segmentation." *Ieee*

26. Hassoun, W., S. Thobois, N. Ginovart, L. Garcia-Larrea, M. Le Cavorsin, S. Guillouet, F. Bonnefoi, N. **Costes**, F. Lavenne, J. P. Martin, E. Broussolle, and V. Leviel. 2005. "Striatal dopamine during sensorial stimulations: A F-18 FDOPA PET study in human and cats." *Neuroscience Letters* 383 (1-2):63-67.
27. Redoute, J., S. Stoleru, M. Pugeat, N. **Costes**, F. Lavenne, D. Le Bars, H. Dechaud, L. Cinotti, and J. F. Pujol. 2005. "Brain processing of visual sexual stimuli in treated and untreated hypogonadal patients." *Psychoneuroendocrinology* 30 (5):461-482.
28. Reilhac, A., G. Batan, C. Michel, C. Grova, J. Tohka, D. L. Collins, N. **Costes**, and A. C. Evans. 2005. "PET-SORTEO: Validation and development of database of simulated PET volumes." *Ieee Transactions on Nuclear Science* 52 (5):1321-1328.
29. Richard, J. C., M. Janier, F. Lavenne, C. Tourvieille, D. Le Bars, N. **Costes**, G. Gimenez, and C. Guerin. 2005. "Quantitative assessment of regional alveolar ventilation and gas volume using (13)N-N(2) washout and PET." *Journal of Nuclear Medicine* 46 (8):1375-1383.
30. Thioux, M., M. Pesenti, N. **Costes**, A. De Volder, and X. Seron. 2005. "Task-independent semantic activation for numbers and animals." *Cognitive Brain Research* 24 (2):284-290.
31. Ventre-Dominey, J., A. Bailly, F. Lavenne, D. Lebars, H. Mollion, N. **Costes**, and P. F. Dominey. 2005. "Double dissociation in neural correlates of visual working memory: a PET study." *Brain research. Cognitive brain research* 25 (3):747-59.
32. Aznavour, Nicolas, Latifa Rbah, Mustapha Riad, Anthonin Reilhac, Nicolas **Costes**, Laurent Descarries, and Luc Zimmer. 2006. "A PET imaging study of 5-HT1A receptors in cat brain after acute and chronic fluoxetine treatment." *Neuroimage* 33 (3):834-842.
33. Derry, C., C. Benjamin, P. Bladin, D. le Bars, H. Tochon-Danguy, S. F. Berkovic, L. Zimmer, N. **Costes**, R. Mulligan, and D. Reutens. 2006. "Increased serotonin receptor availability in human sleep: Evidence from an F-18 MPPF PET study in narcolepsy." *Neuroimage* 30 (2):341-348.
34. Garcia-Larrea, Luis, Joseph Maarrawi, Roland Peyron, Nicolas **Costes**, Patrick Mertens, Michel Magnin, and Bernard Laurent. 2006. "On the relation between sensory deafferentation, pain and thalamic activity in Wallenberg's syndrome: A PET-scan study before and after motor cortex stimulation." *European Journal of Pain* 10 (8):677-688.
35. Luaute, J., C. Michel, G. Rode, L. Pisella, S. Jacquin-Courtois, N. **Costes**, F. Cotton, D. le Bars, D. Boisson, P. Halligan, and Y. Rossetti. 2006. "Functional anatomy of the therapeutic effects of prism adaptation on left neglect." *Neurology* 66 (12):1859-1867.
36. Mazzadi, Alejandro N., Xavier Andre-Fouet, Nicolas **Costes**, Pierre Croisille, Didier Revel, and Marc F. Janier. 2006. "Mechanisms leading to reversible mechanical dysfunction in severe CAD: alternatives to myocardial stunning." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 291 (6):H2570-H2582.
37. Reilhac, Anthonin, Alan C. Evans, Gerard Gimenez, and Nicolas **Costes**. 2006. "Creation and application of a simulated database of dynamic F-18 MPPF PET acquisitions incorporating inter-individual anatomical and biological variability." *Ieee Transactions on Medical Imaging* 25 (11):1431-1439.

38. Richard, Jean-Christophe, Didier Le Bars, Nicolas **Costes**, Fabienne Bregeon, Christian Tourvieille, Franck Lavenne, Marc Janier, Gerard Gimenez, and Claude Guerin. 2006. "Alveolar recruitment assessed by positron emission tomography during experimental acute lung injury." *Intensive Care Medicine* 32 (11):1889-1894.
39. **Costes**, Nicolas, Luc Zimmer, Anthonin Reilhac, Franck Lavenne, Philippe Ryvlin, and Didier Le Bars. 2007. "Test-retest reproducibility of F-18-MPPF PET in healthy humans: A reliability study." *Journal of Nuclear Medicine* 48 (8):1279-1288.
40. Maarrawi, J., R. Peyron, P. Mertens, N. **Costes**, M. Magnin, M. Sindou, B. Laurent, and L. Garcia-Larrea. 2007a. "Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system." *Neurology* 69 (9):827-834.
41. Maarrawi, Joseph, Roland Peyron, Patrick Mertens, Nicolas **Costes**, Michel Magnin, Marc Sindou, Bernard Laurent, and Luis Garcia-Larrea. 2007b. "Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain." *Pain* 127 (1-2):183-194.
42. Richard, Jean-Christophe, Fabienne Bregeon, Veronique Leray, Didier Le Bars, Nicolas **Costes**, Christian Tourvieille, Franck Lavenne, Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Gerard Gimenez, and Claude Guerin. 2007. "Effect of activated protein C on pulmonary blood flow and cytokine production in experimental acute lung injury." *Intensive Care Medicine* 33 (12):2199-2206.
43. Truchot, L., S. N. **Costes**, L. Zimmer, B. Laurent, D. Le Bars, C. Thomas-Antérior, B. Croisile, B. Mercier, M. Hermier, A. Vighetto, and P. Krolak-Salmon. 2007. "Up-regulation of hippocampal serotonin metabolism in mild cognitive impairment." *Neurology* 69 (10):1012-7.
44. Galusca, Bogdan, Nicolas **Costes**, Natacha Germain Zito, Roland Peyron, Cecile Bossu, Francois Lang, Didier Le Bars, and Bruno Estour. 2008. "Organic Background of Restrictive-Type Anorexia Nervosa Suggested by Increased Serotonin(1A) Receptor Binding in Right Frontotemporal Cortex of Both Lean and Recovered Patients: (18)F MPPF PET Scan Study." *Biological Psychiatry* 64 (11):1009-1013.
45. Holeckova, Irena, Catherine Fischer, Dominique Morlet, Claude Delpuech, Nicolas **Costes**, and Francois Mauguiere. 2008. "Subject's own name as a novel in a MMN design: A combined ERP and PET study." *Brain Research* 1189:152-165.
46. Lothe, A., A. Didelot, A. Hammers, N. **Costes**, M. Saoud, F. Gilliam, and P. Ryvlin. 2008. "Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a (18)F MPPF PET study." *Brain* 131:2765-2782.
47. Lothe, A., I. Merlet, G. Demarquay, N. **Costes**, P. Ryvlin, and F. Mauguiere. 2008. "Interictal brain 5-HT(1A) receptors binding in migraine without aura: a (18)F-MPPF-PET study." *Cephalgia* 28 (12):1282-1291.
48. Peiffer, Claudine, Nicolas **Costes**, Philippe Herve, and Luis Garcia-Larrea. 2008. "Relief of dyspnea involves a characteristic brain activation and a specific quality of sensation." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177 (4):440-449.
49. Reilhac, Anthonin, Sandrine Tomeie, Irene Buvat, Christian Michell, Frank Keheren, and Nicolas **Costes**. 2008. "Simulation-based evaluation of OSEM iterative reconstruction methods in dynamic brain PET studies." *Neuroimage* 39 (1):359-368.
50. Richard, Jean-Christophe, Fabienne Bregeon, Nicolas **Costes**, Didier L. E. Bars,

- 
- Christian Tourvieille, Franck Lavenne, Marc Janier, Gael Bourdin, Gerard Gimenez, and Claude Guerin. 2008. "Effects of prone position and positive end-expiratory pressure on lung perfusion and ventilation." *Critical Care Medicine* 36 (8):2373-2380.
51. Sibon, Igor, Chawki Benkelfat, Paul Gravel, Nicolas Aznavour, Nicolas **Costes**, Shadrek Mzengeza, Linda Booij, Glen Baker, Jean-Paul Soucy, Luc Zimmer, and Laurent Descarries. 2008. "Decreased F-18 MPPF binding potential in the dorsal raphe nucleus after a single oral dose of fluoxetine: A positron-emission tomography study in healthy volunteers." *Biological Psychiatry* 63 (12):1135-1140.
52. Truchot, L., N. **Costes**, L. Zimmer, B. Laurent, D. Le Bars, C. Thomas-Anterion, B. Mercier, M. Hermier, A. Vighetto, and P. Krolak-Salmon. 2008. "A distinct F-18 MPPF PET profile in amnesic mild cognitive impairment compared to mild Alzheimer's disease." *Neuroimage* 40 (3):1251-1256.
53. **Costes**, Nicolas, Alain Dagher, Kevin Larcher, Alan C. Evans, D. Louis Collins, and Anthonin Reilhac. 2009. "Motion correction of multi-frame PET data in neuroreceptor mapping: Simulation based validation." *Neuroimage* 47 (4):1496-1505.
54. Lothe, Amelie, Claudette Boni, Nicolas **Costes**, Philip Gorwood, Sandrine Bouvard, Didier Le Bars, Franck Lavenne, and Philippe Ryvlin. 2009. "Association between triallelic polymorphism of the serotonin transporter and (18)F MPPF binding potential at 5-HT(1A) receptors in healthy subjects." *Neuroimage* 47 (2):482-492.
55. Mazzadi, Alejandro N., Julien Pineau, Nicolas **Costes**, Didier Le Bars, Franck Bonnefoi, Pierre Croisille, Raphael Porcher, and Philippe Chevalier. 2009. "Muscarinic Receptor Upregulation in Patients With Myocardial Infarction A New Paradigm." *Circulation-Cardiovascular Imaging* 2 (5):365-372.
56. Brunelin, Jerome, Thierry d'Amato, Jim Van Os, Nicolas **Costes**, Marie-Francoise Suaud Chagny, and Mohamed Saoud. 2010. "Increased left striatal dopamine transmission in unaffected siblings of schizophrenia patients in response to acute metabolic stress." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 181 (2):130-135.
57. Didelot, Adrien, Francois Mauguiere, Jerome Redoute, Sandrine Bouvard, Amelie Lothe, Anthonin Reilhac, Alexander Hammers, Nicolas **Costes**, and Philippe Ryvlin. 2010. "Voxel-Based Analysis of Asymmetry Index Maps Increases the Specificity of F-18-MPPF PET Abnormalities for Localizing the Epileptogenic Zone in Temporal Lobe Epilepsies." *Journal of Nuclear Medicine* 51 (11):1732-1739.
58. Lothe, Amelie, Claudette Boni, Nicolas **Costes**, Sandrine Bouvard, Philip Gorwood, Franck Lavenne, Marion Alvarez, and Philippe Ryvlin. 2010. "5-HT1A gene promoter polymorphism and F-18 MPPF binding potential in healthy subjects: a PET study." *Behavioral and Brain Functions* 6 :37.
59. Thobois, Stephane, Claire Ardouin, Eugenie Lhomme, Helene Klinger, Christelle Lagrange, Jing Xie, Valerie Fraix, Maria Clara Coelho Braga, Rachid Hassani, Andrea Kistner, Alexandra Juphard, Eric Seigneuret, Stephan Chabardes, Patrick Mertens, Gustavo Polo, Anthonin Reilhac, Nicolas **Costes**, Didier LeBars, Marc Savasta, Leon Tremblay, Jean-Louis Quesada, Jean-Luc Bosson, Alim-Louis Benabid, Emmanuel Broussolle, Pierre Pollak, and Paul Krack. 2010. "Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation." *Brain* 133:1111-1127.
60. Demarquay, G., A. Lothe, J. P. Royet, N. **Costes**, G. Mick, F. Mauguiere, and P. Ryvlin. 2011. "Brainstem changes in 5-HT1A receptor availability during
-

migraine attack." *Cephalalgia* 31 (1):84-94.

61. Bor, Julie, Jerome Brunelin, Thierry d'Amato, Nicolas **Costes**, Marie-Francoise Suaud-Chagny, Mohamed Saoud, and Emmanuel Poulet. 2011. "How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 192 (3):160-166.
62. Formaglio, Maite, Nicolas **Costes**, Jeremie Seguin, Yannick Tholance, Didier Le Bars, Isabelle Roullet-Solignac, Bernadette Mercier, Pierre Krolak-Salmon, and Alain Vighetto. 2011. "In vivo demonstration of amyloid burden in posterior cortical atrophy: a case series with PET and CSF findings." *Journal of Neurology* 258 (10):1841-1851.
63. Mazzadi, Alejandro N., Julien Pineau, Nicolas **Costes**, Didier Le Bars, Frederic Bonnefoi, Raphael Porcher, Pierre Croisille, and Philippe Chevalier. 2012. "Ventricular muscarinic receptor remodeling in patients with and without primary ventricular fibrillation. An imaging study." *Journal of Nuclear Cardiology* 19 (5):1017-1025.
64. Neumane, Sara, Stephanie Mounayar, Caroline Jan, Justine Epinat, Benedicte Ballanger, Nicolas **Costes**, Jean Feger, Stephane Thobois, Chantal Francois, Veronique Sgambato-Faure, and Leon Tremblay. 2012. "Effects of dopamine and serotonin antagonist injections into the striatopallidal complex of asymptomatic MPTP-treated monkeys." *Neurobiology of Disease* 48 (1):27-39.
65. Ballanger, Benedicte, Leon Tremblay, Veronique Sgambato-Faure, Maude Beaudoin-Gobert, Franck Lavenne, Didier Le Bars, and Nicolas **Costes**. 2013. "A multi-atlas based method for automated anatomical Macaca fascicularis brain MRI segmentation and PET kinetic extraction." *Neuroimage* 77:26-43.
66. Maarrawi, Joseph, Roland Peyron, Patrick Mertens, Nicolas **Costes**, Michel Magnin, Marc Sindou, Bernard Laurent, and Luis Garcia-Larrea. 2013. "Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain." *Pain* 154 (11):2563-2568.
67. Pouzot, Celine, Jean-Christophe Richard, Antoine Gros, Nicolas **Costes**, Franck Lavenne, Didier Le Bars, and Claude Guerin. 2013. "Noninvasive Quantitative Assessment of Pulmonary Blood Flow with F-18-FDG PET." *Journal of Nuclear Medicine* 54 (9):1653-1660.
68. Rubi, Sebastia, Nicolas **Costes**, Rolf A. Heckemann, Sandrine Bouvard, Alexander Hammers, Berta Marti Fuster, Karine Ostrowsky, Alexandra Montavont, Julien Jung, Xavier Setoain, Helene Catenoix, Keiko Hino, Francois Liger, Didier Le Bars, and Philippe Ryvlin. 2013. "Positron emission tomography with alpha- C-11 methyl-L-tryptophan in tuberous sclerosis complex-related epilepsy." *Epilepsia* 54 (12):2143-2150.
69. Eichenlaub, Jean-Baptiste, Alain Nicolas, Jerome Daltrozzo, Jerome Redoute, Nicolas **Costes**, and Perrine Ruby. 2014. "Resting Brain Activity Varies with Dream Recall Frequency Between Subjects." *Neuropsychopharmacology* 39 (7):1594-1602.
70. Galusca, Bogdan, Torrance Sigaud, Nicolas **Costes**, Jerome Redoute, Catherine Massoubre, and Bruno Estour. 2014. "Wide impairment of cerebral serotonergic activity but inter-individual heterogeneity in bulimia nervosa patients: a pilot F-18 MPPF/PET study." *World Journal of Biological Psychiatry* 15 (8):599-608.
71. Lancelot, Sophie, Roxane Roche, Afifa Slimen, Caroline Bouillot, Elise Levigoureux, Jean-Baptiste Langlois, Luc Zimmer, and Nicolas **Costes**. 2014.

---

"A Multi-Atlas Based Method for Automated Anatomical Rat Brain MRI Segmentation and Extraction of PET Activity." *Plos One* 9 (10).

72. Mottolèse, Raphaëlle, Jérôme Redoute, Nicolas **Costes**, Didier Le Bars, and Angela Sirigu. 2014. "Switching brain serotonin with oxytocin." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111 (23):8637-8642.
73. Vezoli, Julien, Kwamivi Dzahini, Nicolas **Costes**, Charles R. E. Wilson, Karim Fifel, Howard M. Cooper, Henry Kennedy, and Emmanuel Procyk. 2014. "Increased DAT binding in the early stage of the dopaminergic lesion: A longitudinal C-11 PE2I binding study in the MPTP-monkey." *Neuroimage* 102:249-261.
74. Beaudoin-Gobert, Maude, Justine Epinat, Elise Metereau, Sandra Duperrier, Sara Neumane, Benedicte Ballanger, Franck Lavenne, François Liger, Christian Tourvielle, Frédéric Bonnefoi, Nicolas **Costes**, Didier Le Bars, Emmanuel Broussolle, Stéphane Thobois, Léon Tremblay, and Veronique Sgambato-Faure. 2015. "Behavioural impact of a double dopaminergic and serotonergic lesion in the non-human primate." *Brain* 138:2632-2647.
75. Njiwa, J. Yankam, K. R. Gray, N. **Costes**, F. Manguiere, P. Ryvlin, and A. Hammers. 2015. "Advanced F-18 FDG and C-11 flumazenil PET analysis for individual outcome prediction after temporal lobe epilepsy surgery for hippocampal sclerosis." *Neuroimage-Clinical* 7:122-131.
76. Ziemons, K., E. Auffray, R. Barbier, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, Y. Choi, D. Christ, N. **Costes**, Y. Declais, O. Devroede, C. Dujardin, A. Fedorovd, U. Heinrichs, M. Korjik, M. Krieguer, C. Kuntner, G. Langeron, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, J. Marteau, C. Morel, J. B. Mosset, C. Parl, C. Pedrini, A. G. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Marinièr, L. Simon, M. Streun, S. Tavernier, and J. M. Vieira. 2005. "The ClearPET (TM) project: development of a 2nd generation high-performance small animal PET scanner." *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* 537 (1-2):307-311.
77. Ballanger, Benedicte, Maude Beaudoin-Gobert, Sara Neumane, Justine Epinat, Elise Metereau, Sandra Duperrier, Emmanuel Broussolle, Stéphane Thobois, Frédéric Bonnefoi, Christian Tourvielle, Franck Lavenne, Nicolas **Costes**, Didier Lebars, Luc Zimmer, Veronique Sgambato-Faure, and Léon Tremblay. 2016. "Imaging Dopamine and Serotonin Systems on MPTP Monkeys: A Longitudinal PET Investigation of Compensatory Mechanisms." *Journal of Neuroscience* 36 (5):1577-1589.
78. Becker, G., R. Bolbos, N. **Costes**, J. Redoute, A. Newman-Tancredi, and L. Zimmer. 2016. "Selective serotonin 5-HT1A receptor biased agonists elicit distinct brain activation patterns: a pharmacMRI study." *Scientific Reports* 6:26633.
79. El Azami, M., A. Hammers, J. Jung, N. **Costes**, R. Bouet, and C. Lartizien. 2016. "Detection of Lesions Underlying Intractable Epilepsy on T1-Weighted MRI as an Outlier Detection Problem." *PLoS One* 11 (9):e0161498.
80. Litaudon, P., C. Bouillot, L. Zimmer, N. **Costes**, and N. Ravel. 2016. "Activity in the rat olfactory cortex is correlated with behavioral response to odor: a microPET study." *Brain Struct Funct*, (1):577-586.
81. Monfardini, Elisabetta, Jérôme Redoute, Fadila Hadj-Bouziane, Clément Hynaux, Jacques Fradin, Pascal Huguët, Nicolas **Costes**, and Martine Meunier. 2016. "Others' Sheer Presence Boosts Brain Activity in the Attention (But Not the Motivation) Network." *Cerebral Cortex* 26 (6):2427-

82. J, Njiwa Yankam, **Costes** N, Bouillot C, Bouvard S, Fieux S, Becker G, Levigoureux E, Kocevar G, Stamile C, Langlois JB, Bolbos R, BonnetC, Bezin L, Zimmer L, and Hammers A. 2016. "Quantitative longitudinal imaging of activated microglia as a marker of inflammation in the pilocarpine rat model of epilepsy using [11C]-(R)-PK11195 PET and MRI." *Journal of cerebral Blood Flow and Metabolism*, July 1st 2106 *ahead of print*.
83. Ladefoged, C. N., I. Law, U. Anazodo, K. St Lawrence, D. Izquierdo-Garcia, C. Catana, N. Burgos, M. J. Cardoso, S. Ourselin, B. Hutton, I. Mérida, N. **Costes**, A. Hammers, D. Benoit, S. Holm, M. Juttukonda, H. An, J. Cabello, M. Lukas, S. Nekolla, S. Ziegler, M. Fenchel, B. Jakoby, M. E. Casey, T. Benzinger, L. Højgaard, A. E. Hansen, and F. L. Andersen. 2016. "A multi-centre evaluation of eleven clinically feasible brain PET/MRI attenuation correction techniques using a large cohort of patients." *Neuroimage* 147:346-359. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.010.
84. Merida I, and Redoute J Reilhac A, Heckemann RA, **Costes** N, Hammers A. 2017. "Multi-atlas attenuation correction supports full quantification of static and dynamic brain PET data in PET-MR." *Phys Med Biol*. doi: doi.org/10.1088/1361-6560/aa5f6c.

---

## Articles de conférences

- P1. Grezes, J., N. **Costes**, and J. Decety. 1998. "Effect of the strategy on information processing during perception of biological movements: A PET study." *European Journal of Neuroscience* 10:83-83.
- P2. Reilhac, A., M. C. Gregoire, N. **Costes**, F. Lavenne, C. Pierre, A. Diou, J. F. Pujol, Ieee, and Ieee Ieee. 1999. "A PET monte carlo simulator from numerical phantom: Validation against the EXACT ECAT HR plus scanner." In 1999 Ieee Nuclear Science Symposium - Conference Record, Vols 1-3, 1527-1531.
- P3. **Costes**, N., D. Le Bars, I. Merlet, L. Zimmer, V. Berthier, M. Lionnet, C. Vighi, F. Lavenne, J. Delforge, A. Plenevaux, C. Lemaire, L. Cinotti, A. Luxen, and J. F. Pujol. 2001. "Modeling p-(FMPPF)-F-18 PET kinetics for the determination of local 5-HT1A receptor concentration." *Journal of Nuclear Medicine* 42 (5):209P-209P.
- P4. Pinto, S., M. Gentil, N. **Costes**, A. L. Benabid, E. Broussolle, and P. Pollak. 2002. "Regional cerebral blood flow profile associated with speech production in normal subjects and parkinsonian patients." *Movement Disorders* 17:S179-S180.
- P5. Pauna, N., P. Croisille, N. **Costes**, A. Reilhac, T. Makela, O. Cozar, M. Janier, and P. Clarysse. 2003. "A strategy to quantitatively evaluate MRI/PET cardiac rigid registration methods using a Monte Carlo simulator." In *Functional Imaging and Modeling of the Heart, Proceedings*, edited by I. E. Magnin, P. Clarysse, T. Katila, J. Montagnat and J. Nenonen, 194-204.
- P6. Lartizien, C., A. Reilhac, N. **Costes**, M. Janier, D. Sappey-Mariniere, and Collaboration Crystal Clear. 2003. "Monte Carlo simulation-based design study of a LSO-LuAP small animal PET system." In 2002 Ieee Nuclear Science Symposium, Conference Record, Vols 1-3, edited by S. Metzler, 1547-1551.
- P7. Thobois, S. C., V. Leviel, L. Garcia-Larrea, N. **Costes**, D. Le Bars, and E. Broussolle. 2002. "Effects of sensory stimulation on striatal dopamine release in normal subjects: A PET F-18-dopa and C-11-Raclopride study." *Movement Disorders* 17:S173-S174.
- P8. Reilhac, A., C. Lartizien, N. **Costes**, S. Sans, C. Comtat, and A. Evans. 2003. "Accounting for singles rate related phenomena in PET Monte Carlo-based simulations." In 2002 Ieee Nuclear Science Symposium, Conference Record, Vols 1-3, edited by S. Metzler, 1617-1621.
- P9. Ziemons, K., E. Auffray, R. Barbier, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, Y. Choi, D. Christ, N. **Costes**, Y. Declais, O. Devroede, C. Dujardin, A. A. Fedorov, U. Heinrichs, A. Hollendung, M. J. Korjhik, M. Krieguer, C. Kuntner, G. Langeron, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, J. Marteau, C. Morel, J. B. Mosset, C. Parl, C. Pedrini, A. G. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Mariniere, L. Simon, M. Streun, S. Tavernier, and J. M. Vieira. 2003. "The ClearPET (TM) LSO/LuYAP phoswich scanner: A high performance small animal PET system." *IEEE Nuclear Science Symposium/Medical Imaging Conference, Portland, OR, Oct 19-25*.
- P10. Batan, G., A. Reilhac, C. Grova, L. Collins, J. Tohka, N. **Costes**, and A. C. Evans. 2004. "A database of simulated PET volumes with anatomical variability." In 2004 Ieee Nuclear Science Symposium Conference Record, Vols 1-7, edited by J. A. Seibert, 3699-3702.
- P11. Detante, O., L. Vercueil, S. Thobois, E. Broussolle, N. **Costes**, and F. Lavenne. 2004. "GPi stimulation in primary generalized dystonia: An (H2O)-O-15

study." *Movement Disorders* 19:S104-S104.

- P12. Grenier, T., C. Revol-Muller, N. **Costes**, M. Janier, and G. Gimenez. 2004. "Automated seeds location for whole body NaFPET segmentation." In 2003 IEEE Nuclear Science Symposium, Conference Record, Vols 1-5, edited by S. D. Metzler, 2210-2214.
- P13. Lakhdarchaouche, Y., T. Faivre, N. **Costes**, L. Zimmer, A. Nicolas, P. Fort, P. Lemoine, and P. Luppi. 2004. "The effects of a total sleep deprivation on the brain 5-HT1A receptor binding: A pet study with F-18 MPPF." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 7:S286-S286.
- P14. Merlet, I., P. Ryvlin, N. **Costes**, K. Ostrowsky, D. Dufournel, D. Le Bars, and F. Mauguier. 2004. "Statistical parametric mapping of 5-HT1A receptor binding in mesial temporal lobe epilepsy (MTLE)." *Epilepsia* 45:291-291.
- P15. Peiffer, C., N. **Costes**, P. Herve, and L. Garcia-Larrea. 2004. "Relief of dyspnea: physiological determinants, brain activation and qualitative sensory aspects." *Biological Psychology* 67 (3):412-412.
- P16. Reilhac, A., G. Batan, C. Michel, N. **Costes**, and A. C. Evans. 2004. "PET-SORTEO: a platform for simulating realistic PET studies." In 2004 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Vols 1-7, edited by J. A. Seibert, 4053-4057.
- P17. Lartizien, C., A. Goertzen, A. Reilhac, S. Siegel, N. **Costes**, I. Magnin, G. Gimenez, and A. C. Evans. 2005. "Validation of SORTEO Monte Carlo simulations for the geometry of the Concorde MicroPET r4 system." In 2005 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Vols 1-5, edited by B. Yu, 3036-3039.
- P18. **Costes**, Nicolas, Anthonin Reilhac, and Ieee. 2006. "Evaluation of PET Tracer Binding Recovered by Partial Volume Correction Technique in Case of Hippocampus Atrophy." In 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Vol 1-6, 2765-2769.
- P19. Grenier, T., C. Revol-Muller, N. **Costes**, M. Janier, G. Gimenez, and Ieee. 2006. "3D Robust Adaptive Region Growing for segmenting 18F fluoride ion PET images." In 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Vol 1-6, 2644-2648.
- P20. Lothe, A., I. Merlet, G. Demarquay, N. **Costes**, P. Ryvlin, and F. Mauguier. 2006. "Brain 5HT1A receptor binding in migraine without aura: a MPPF PET study." *Cephalalgia* 26 (11):1385-1386.
- P21. Lothe, Amelie, Adrien Didelot, Nicolas **Costes**, Mohamed Saoud, and Philippe Ryvlin. 2006. "Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: A MPPF-PET study." *Epilepsia* 47:280-280.
- P22. Tomei, Sandrine, Anthonin Reilhac, Irene Buvat, Christian Michel, Gerard Gimenez, Nicolas **Costes**, and Ieee. 2006. "Simulation-based Evaluation of Iterative Reconstructions in Dynamic (18)F MPPF PET studies." In 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Vol 1-6, 3355-3360.
- P23. Grezes-Besset, Louise, Johan Nuyts, Ronald Boellard, Irene Buvat, Christian Michel, Christian Pierre, Nicolas **Costes**, Anthonin Reilhac, and Ieee. 2007. "Simulation-based evaluation of NEG-ML iterative reconstruction of low count PET data." In 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Vols 1-11, 3009-3014.
- P24. Brunelin, J., T. D'Amato, N. **Costes**, J. Dalery, and M. Saoud. 2008. "Hyper reactivity to stress in unaffected siblings of patients with schizophrenia." *Early Intervention in Psychiatry* 2:A19-A19.

- 
- P25. **Costes**, Nicolas, C. Benkelfat, L. Zimmer, A. Dagher, and D. LeBars. 2008. "Toward a quantification of extracellular brain endogenous serotonin concentration with F-18 MPPF in a multi-injection PET protocol." *Neuroimage* 41:T149-T149. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.117.
- P26. Demarquay, Genevieve, Amelie Lothe, Jean-Pierre Royet, Nicolas **Costes**, Gerard Mick, Francois Mauguiere, and Philippe Ryvlin. 2009. "Ictal Brain 5-HT1A Receptor Binding in Migraineurs." *Neurology* 72 (11):A252-A252.
- P27. **Costes**, Nicolas, Vincent Levie, Leon Tremblay, Veronique Sgambato-Faure, Franck Lavenne, Jean-Christophe Comte, Didier Le Bars, and Benedicte Ballanger. 2010. "Primate brain template image and reference atlas creation for voxel-based functional analysis of PET in *Macaca fascicularis*." *Neuroimage* 52:S174-S175.
- P28. Hammers, A., S. Bouvard, A. Lothe, N. **Costes**, Neto E. Pereira de Souza, S. Keihaninejad, D. Le Bars, A. Didelot, F. Mauguiere, M. J. Koepp, E. Hirsch, and P. Ryvlin. 2010. "Impact of P-Glycoprotein on the Distribution of F-18 MPPF in Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy." *Epilepsia* 51:48-48.
- P29. Lancelot, S., N. **Costes**, L. Lemoine, and L. Zimmer. 2010. "Development and evaluation of a digital atlas for PET neuroimaging in domestic cat (*Felis catus*)." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37:S387-S387.
- P30. Richard, J. C., C. Pouzot, A. Gros, D. Le Bars, N. **Costes**, F. Lavenne, C. Tourvieille, and C. Guerin. 2011. "Imaging Ventilator Induced Lung Injury with PET." *Intensive Care Medicine* 37:S192-S192.
- P31. Bouvard, S., N. **Costes**, F. Bonnefoi, F. Lavenne, F. Mauguiere, P. Ryvlin, and A. Hammers. 2012. "Test-retest reliability of C-11 flumazenil data acquired using the Delforge partial saturation method." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32:S167-S167.
- P32. Lancelot, Sophie, Alexander Hammers, Affifa Slimen, Anne-Charlotte Sahakian, Elise Levigoureux, Jean-Baptiste Langlois, Caroline Bouillot, Luc Zimmer, and Nicolas **Costes**. 2012. "A multi-atlas based method for automated anatomical rat brain MRI segmentation and extraction of PET kinetics." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32:S171-S172.
- P33. Njiwa, J. Yankam, S. Bouvard, N. **Costes**, H. Catenox, P. Ryvlin, and A. Hammers. 2012. "Towards Predicting Individual Outcome in Patients After Temporal Lobe Surgery for Hippocampal Sclerosis: White Matter FDG and 11C Flumazenil Binding." *Epilepsia* 53:139-139.
- P34. Njiwa, Josiane Yaakam, Nicolas **Costes**, Sandrine Bouvard, Jerome Redloute, Helene Catenix, Philippe Ryvlin, and Alexander Hammers. 2012. "Periventricular Flumazenil binding for predicting postoperative outcome in individual patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32:S71-S72.
- P35. Richard, J. C., C. Pouzot, A. Gros, D. Le Bars, N. **Costes**, F. Lavenne, C. Tourvieille, and C. Guerin. 2012. "Assessment of Pulmonary Perfusion with Fluoro-Desoxyglucose and Positron Emission Tomography: A Validation Study." *Intensive Care Medicine* 38:S40-S41.
- P36. El Azami, Meriem, Alexander Hammers, Nicolas **Costes**, Carole Lartizien, and Ilee. 2013. "Computer aided diagnosis of intractable epilepsy with MRI imaging based on textural information." 2013 3rd International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging (Prni 2013):90-93.
- P37. Soranzo, J., N. **Costes**, N. Germain-Zito, D. Le Bars, S. Billard, F. Lang, B. Estour, and B. Galusca. 2013. "Cerebral Opioid Activity in Patients with
-

Restricting-Type Anorexia Nervosa Before and After Weight Recovery: a <sup>11</sup>C-Diprenorphine PET Study." *European Psychiatry* 28 :1.

- P38. Becker, G., R. Bolbos, N. **Costes**, A. Newman-Tancredi, and L. Zimmer. 2014. "Specific brain activation patterns of serotonin-1A agonists detected by pharmacological-MRI." *Fundamental & Clinical Pharmacology* 28:4-4.
- P39. Mérida, Inés, **Costes** Nicolas, Rolf A. Heckemann Rolf A., Drzezga Alexander, Förster Stefan, and Hammers Alexander. 2015. "Evaluation of several multi-atlas methods for PSEUDO-CT generation in brain MRI-PET attenuation correction." 2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), New-York, 16-19 April 2015.
- P40. Merida, Ines, Nicolas **Costes**, Rolf Heckemann, and Alexander Hammers. 2015. "Pseudo-CT generation in brain MR-PET attenuation correction: comparison of several multi-atlas methods." *EJNMMI physics* 2 (Suppl 1):A29-A29.
- P41. Sgambato-Faure, Veronique, Elise Metereau, Sandra Duperrier, Sylvain Fieux, Benjamin Vidal, Nicolas **Costes**, Leon Tremblay, Thierry Billard, and Luc Zimmer. 2015. "Characterization in non-human primates of F-18 -2FNQ1P, a PET radiotracer for serotonin 5-HT6 receptors." *Journal of Nuclear Medicine* 56 (3).
- P42. Litaudon, P., N. **Costes**, L. Zimmer, C. Bouillot, and N. Ravel. 2016. "Brain metabolism correlates with the interest raised by odorant stimulations: a microPET study in rat." *Chemical Senses* 41 (4):418-419.

---

## Communications affichées ou orales

- C1. Grèzes J, Decety J, **Costes** N, Jeannerod M, Procyk E, Grassi F, Perani D, Fazio F. Watching actions: a PET study; 26th Meeting of the Society for Neuroscience 1996; Washington, USA.
- C2. Grèzes J, Decety J, **Costes** N, Perani D, Jeannerod M, Fazio F. Observation of actions: functional neuroanatomy with PET. In: Society CN, editor; Fourth Annual Meeting 1997c; Boston, USA.
- C3. Grèzes J, Decety J, **Costes** N, Jeannerod M. L'observation d'actions abordée par la neuropsychologie cognitive. In: Journée de l'ARPECo CdP, editor; " La psychopathologie peut-elle être cognitive ". 1997b; Versailles.
- C4. Grèzes J, **Costes** N, Decety J. The perception of actions performed by others: effects of the semantic contents and the subject's aim; Fifth European Congress of Psychology 1997a; Dublin, Irelande.
- C5. Grèzes J, **Costes** N, Decety J. Effect of the strategy on the information processing during perception of biological movements: a PET study; European Neuroscience's Meeting 1998c; Berlin, Allemagne.
- C6. **Costes** N, Delon-Martin C, Grèzes J, Segebarth C, Decety J. Comparison of PET and 1.5 T fMRI on the Perception of Biological Movements. In: Neuroimage, editor; 4th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain 1998b; Quebec, Canada. p s638.
- C7. Reilhac A, Grégoire M-C, **Costes** N, Lavenne F, Pierre C, Diou A, Pujol J-F. A PET Monte Carlo Simulator from Numerical Phantoms: Validation against the EXACT ECAT HR+ scanner. In: Sciences IToN, editor; 1999 IEEE Nuclear Sciences Symposium 1999; Seattle, Washington, USA. p 1527-1531.
- C8. Redouté J, Stoleru S, **Costes** N, Lavenne F, Pugeat M, Forest M, LeBars D, Spira A, Pujol J-F. Brain Processing of Visual Sexual Stimuli in Hypogonadal Human; Society for Neuroscience 1999 Annual Meeting 1999, Miami, USA.
- C9. Peyron R, Garcia-Larea L, Mertens P, **Costes** N, Mauguière F, Michel D, Sindou M, Laurent B. Temporal pattern of cerebral blood flow (CBF) in patients with electrical motor cortex stimulation (MCS) for pain control; Society for Neuroscience 1999, Miami, USA.
- C10. Peyron R, Garcia-Larea L, **Costes** N, Convers P, Barral FG, Mauguière F, Michel D, Laurent B. The haemodynamic pattern of central pain patients with allodynia; 9th World Congress on Pain 1999b August 22-27; Vienna, Austria.
- C11. Laurent B, Peyron R, Garcia-Larea L, Mertens P, **Costes** N, Mauguière F, Michel D, Sindou M. Inside the mechanisms of motor cortex stimulation-induced analgesia; 9th World Congress on Pain 1999 August 22-27; Vienna, Austria.
- C12. **Costes** N, Royet J-P, Lavenne F, Thevenet M, Gervais R. Short duration frames for 15O-H2O activation studies; 3rd ECAT Users Meeting 1999 April 21-24; Amsterdam.
- C13. Thévenet M, **Costes** N, Delpuech C. ACTIVIS : un logiciel de traitement et d'analyse d'images médicales 3D; 8ème Carrefour de la Fondation Rhône-alpes Futur 2000, Lyon, France.
- C14. **Costes** N, Le Bars D, Merlet I, Zimmer L, Berthier V, Lionnet C, Vighi C, Lavenne F, Delforge J, Pleneveaux A and others. Modeling p-[18F]MPPF PET kinetics for the determination of the 5-HT1A receptor concentration. In: Medicin SoN, editor; 48th Annual Meeting 2001; Toronto.
- C15. Stoleru S, Redouté J, **Costes** N, Lavenne F, Pugeat M, Bars DL, Cinotti L, Déchaud H, Pujol J-F. Effets de la testostérone sur le traitement visuel des

stimuli sexuels chez les patients hypogonadiques; Congrès annuel de la Société d'Andrologie de Langue Française 2002, Genève, Suisse.

- C16. Reilhac A, Lartizien C, **Costes** N, Sans S, Comtat C, Evans A. Accounting for singles rates related phenomena in PET Monte-Carlo based simulations; IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 2002; Norfolk, USA. p M10-259.
- C17. Lartizien C, Reilhac A, **Costes** N, Janier M, Sappey-Marinier D. Monte-Carlo simulation-based design study of a LSO-LuAP small animal PET system; IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 2002; Norfolk, USA. p M10-174.
- C18. Ziemons K, Auffray E, Barbier R, Brandenburg G, Bruyndonckx P, Choih Y, Christa D, **Costes** N, Declais Y, Devroed O and others. The ClearPET' Project: Development of a 2nd generation high performance small animal PET scanner. In: Elsevier, editor; "7th International Conference on Inorganic Scintillators and Industrial Applications" (SCINT2003). 2003, Valencia, Spain.
- C19. Reilhac A, **Costes** N, Lartizien C, Gunn R, Evans A. Simulating realistic Dynamic PET Studies with SORTEO; Human Brain Mapping 2003; New-York. OHBM.
- C20. Pauna N, Croisille P, **Costes** N, Reilhac A, Mäkelä T, Cozar O, Janier M, Clarysse P. A strategy to quantitatively evaluate MRI/PET cardiac rigid registration methods using Monte-Carlo simulator; Second International Workshop on Functional Imaging and Modeling of the Heart FIMH'03 2003b; Lyon, France. p June 5-6, 2003.
- C21. Merlet I, Ostrowski K, Faillenot I, **Costes** N, Lavenne F, Le Bars D, Mauguière F. Abnormalities in brain 5-HT1A receptors binding in temporal lobe epilepsy patients: an 18F-MPPF PET study; Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2003; Seattle, Washington. p 310.
- C22. Maarawi J, Mertens P, Peyron R, **Costes** N, Le Bars D, Sindou M, Laurent B, Garcia-Larrea L. Etude en Tomographie par emission de Positons (TEP) à la 11C-Diprenorphine des récepteurs opioïdes cérébraux dans les douleurs neuropathiques chroniques; Congrès annuel de la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française 2003 22-23 mai; Saint-Etienne.
- C23. Lartizien C, **Costes** N, Jeanday M, Reilhac A, Janier M, Sappey-Marinier D. Simulated imaging capabilities of the Lyon ClearPET scanner for 18F-FDG activity distributions in a realistic mouse phantom. In: Animal HRMfS, editor; IMI/IRES 2003b 21-24 September 2003; Madrid.
- C24. Lartizien C, **Costes** N, Janier M, Sappey-Marinier D. Simulated Performance Characteristics of the Lyon clearPET scanner for realistic 18F-FDG activity distributions in mice; 11nd International Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences : ITBS2003 2003a; Milos, Greece. Nuclear Instrument Methods journal.
- C25. Grenier T, Revol-Muller C, **Costes** N, Janier M, Gimenez G. Automated seed localization for whole-body 18F-PET segmentation; IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 2003; Portland, USA.
- C26. Garcia-Larrea L, Maarawi J, **Costes** N, Peyron R, Mertens P, André-Obadia N, Convers P, Sindou M, Magnin M, Laurent B. On the relation between pain, deafferentation and thalamic activity in Wallenberg's syndrome. PET-scan and motor cortex stimulation.; 2003; Pragues.
- C27. Garcia-Larrea L, Maarawi J. Relation entre douleur, déafférentation et activité thalamique dans le syndrome de Wallenberg : étude TEP et stimulation

- 
- corticale.; Congrès annuel de la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française 2003; Saint-Etienne.
- C28. Dufournel D, Merlet I, **Costes** N, Le Bars D, Faillenot I, Lavenne F, Gimenez G, Ostrowski K, Mauguière F, Ryvlin P. In vivo PET study of 5HT1A receptors in malformations of cortical development; Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2003; Seattle, Washington. *Epilepsia*. p 309.
- C29. **Costes** N, Merlet I, Faillenot I, Lavenne F, Le Bars D. Quick computation of BP values for activation PET studies with [18F]MPPF; Human Brain Mapping 2003; New-York. OHBM.
- C30. Bouvard S, **Costes** N, Bonnefoi F, Pierre C, Delforge J, Mauguière F, Ryvlin P. Seizure related short-term plasticity of Benzodiazepine receptors in partial epilepsy; Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2003; Seattle, Washington. *Epilepsia*. p 309.
- C31. Lartzien C, Goertzen A, Reilhac A, Siegel S, **Costes** N, Magnin I, Gimenez G, Evans A. Validation of SORTEO Monte Carlo simulations for the geometry of the Concorde MicroPET R4 system; IEEE Nuclear Science Symposium 2005 October 23-29, 2005; Puerto Rico. p J03-76.
- C32. Chardes C, Reilhac A, Martinez A, **Costes** N. Displacement detectability of [18F]MPPF from 5-HT1A receptors by endogenous serotonin: a Monte Carlo simulation study; BRainPET'05 2005; Amsterdam. p BP-66.
- C33. Tomeï S, Reilhac A, Buvat I, Michel C, Gimenez G, **Costes** N. Simulation-based Evaluation of Iterative Reconstructions in Dynamic [18F]MPPF PET studies; IEEE Medical Imaging Conference 2006; San Diego.
- C34. Richard J, Lebars D, Lavenne F, **Costes** N, Tourvieille C, Brégeon F, Gimenez G, Janier M, Guérin C. Effects of PEEP and prone position on regional ventilation-perfusion ratios assessed with positron emission tomography (PET) during experimental lung injury; American Thoracic Society conference 2006b May 19-24; San Diego.
- C35. **Costes** N, Reilhac A. Evaluation of PET tracer binding recovered by partial volume correction technique in case of hippocampic atrophy; IEEE Medical Imaging Conference 2006; San Diego.
- C36. Grèzes-Besset L, Nuyts J, Boellard R, Buvat I, Michel C, Pierre C, **Costes** N, Reilhac A. Simulation-based Evaluation of NEG-ML Iterative Reconstruction of low count PET data; IEEE Medical Imaging Conference 2007; Hawaii.
- C37. Momey F, Boussion N, Visvikis D, Nuyts J, **Costes** N, Tohka J, Reilhac A. Deconvolution-Based Methods for the Correction of Partial Volume Effect in PET; IEEE Medical Imaging Conference 2008; Dresden.
- C38. **Costes** N, Benkelfat C, Zimmer L, Dagher A, Le Bars D. Toward a Quantification of Extra-cellular Brain Endogenous Serotonin Concentration with [18F]MPPF in PET and a Multi-injection Protocol; 2008; NeuroReceptor Mapping 08, 2007; Pittsburg, *Neuroimage* 41: T148.
- C39. Demarquay G, Lothe A, Royet JP, **Costes** N, Mick G, Mauguiere F, Ryvlin P. (2009): Ictal Brain 5-HT1A Receptor Binding in Migraineurs. *Neurology* 72(11):A252-A252.
- C40. **Costes** N, Leviel V, Lavenne F, Gimenez G, Reilhac A. Resolution Recovery by Iterative Deconvolution for Imaging Monkey Brain with a Human PET Camera. In: World Molecular Imaging Congress, editor; 2009; Montreal.
- C41. **Costes** N, Leviel V, Tremblay L, Sgambato-Faure V, Lavenne F, Comte J, Le Bars D, Ballanger B. Primate brain template image and reference atlas creation for voxel-based functional analysis of PET in macaca fascicularis; 2010;
-

Glasgow.

- C42. Lothe A, Demarquay G, Rheims S, Bouvard S, **Costes** N, Guénot M, Mauguier F, Isnard J, Le Bars D, Ryvlin P. Etude test-retest des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> en TEP chez des patients épileptiques traités par stimulation vagale. In: d'Epilepsie JF, editor; 2010.
- C43. Redoute J, Reilhac A, Didelot A, Ryvlin P, **Costes** N. Voxel Based Asymmetry Index Maps Analysis: Principle and Validation; 2010; Barcelone.
- C44. **Costes**, N. Bases physiques et neurophysiologiques de l'imagerie fonctionnelle cérébrale de la douleur. 12ème Congrès de la Société française de l'étude et du traitement de la douleur (SFETD), November 21th, 2012. Lille, France.
- C45. **Costes**, N. Serotonin receptor: subtypes and agonists imaging. COST action TD1007 meeting, November 29th, 2012. London, England.
- C46. Njiwa, J., **Costes**, N, S. Bouvard, J. Redoute, H. Catenoix, P. Ryvlin, and A. Hammers. Periventricular Flumazenil binding for predicting postoperative outcome in individual patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. in 9th International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM). 2012. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Baltimore, USA.
- C47. Ruby, P., O. Bertrand, J. Daltrozzo, J. Redoute, **Costes**, N, A. Nicolas, D. Morlet, and J. Eichenlaub. Which Cerebral Activity Differentiates subjects with High and Low dream Recall frequency ? ERPS and PET studies, in The 8th FENS Forum of Neuroscience. 2012. Barcelona, Spain.
- C48. Vial, C., M. Berlgacem, R. Heckemann, J. Yankam Njiwab, R. Allom, C. Chen, **Costes**, N, and A. Hammers. "L'hippocampe et l'amygdale humains : Création de cartes probabilistes dans l'espace MNI, et comparaison quantitative de stratégies de normalisation spatiale". in 1er Congrès de la SFRMBM. 2012. Marseille.
- C49. Eichenlaub, J., D. Morlet, J. Daltrozzo, O. Bertrand, R. J, **Costes**, N, A. Nicolas, and P. Ruby. Brain activity differentiates subjects with high and low dream recall frequencies during both sleep and wakefulness: ERPs and PET studies. in 1st Conference of the European Society for Cognitive and Affective Neurosciences 2012. Marseille.
- C50. Eichenlaub, J., A. Nicolas, J. Daltrozzo, J. Redouté, **Costes**, N, and P. Ruby. Resting brain activity varies with dream recall frequency : a PET study. in 29th Conference of the International Association for the Study of Dreams. 2012. Berkeley, California.
- C51. Ghrenassia, S., A. Hammers, P. Ryvlin, J. Yankam Njiwab, R. Heckemann, and **Costes**, N. Implémentation et développement d'un outil d'analyse d'IRM : aide à la détection de lésions épileptogènes dysplasiques. in 1er Congrès de la SFRMBM. 2012. Marseille.
- C52. Lancelot, S., A. Hammers, A. Slimen, A.C. Sahakian, E. Levigoureux, J.B. Langlois, C. Bouillot, L. Zimmer, and **Costes**, N. A multi-atlas based method for automated anatomical rat brain MRI segmentation and extraction of PET kinetics. in 9th International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM). 2012. Baltimore: Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.
- C53. Lancelot, S., A. Slimen, A. Sahakian, E. Levigoureux, J. Langlois, L. Zimmer, and **Costes**, N. A maximum probability atlas of the rat brain for neuroimaging: development and evaluation. in 1er Congrès de la SFRMBM. 2012. Marseille.

- 
- C54. **Costes**, N., C. Blanc, C. Bouillot, J. Njiwa, R. Bolbos, F. Chauveau, D. Le Bars, F. Turkheimer, and A. Hammers. Supervised clustering for determining a reference region for [11C]PK11195 PET: Adaptation to rat PET studies. In The XXVIth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & XIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET. 2013. Shanghai.
- C55. **Costes**, N , Blanc, C, Bouillot, C, Njiwa, J, Bolbos, R, Bouvard, S, Chauveau, F, Le Bars, D, Turkheimer, FE, Hammers, A, Backtranslating MRI-PET joint analyses to rats: Supervised clustering for reference region extraction for [11C]PK11195 PET , PSMR 2013, 3TH CONFERENCE ON PET/MR AND SPECT/MR, Juelich, Germany.
- C56. Mérida, I, **Costes**, N, Heckemann, RA, Hammers, A, Pseudo-CT Generation in Brain MR-PET Attenuation Correction: Comparison of Several Multi-Atlas Methods 2015, 4TH CONFERENCE ON PET/MR AND SPECT/MR, Aachen, Germany.
- C57. Mérida, I, **Costes**, N, Redouté, J, Heckemann, RA, Reilhac, A, Hammers, A, PET-MR attenuation correction with a maximum probability method: low bias stable over time in dynamic acquisitions, PSMR 2016, 5TH CONFERENCE ON PET/MR AND SPECT/MR, Köln, Germany.
- C58. Reilhac, A, Sjöholm, T, Thomas, BA, Irace, Z, Merida, I, Villien, M, Redoute, J, and **Costes**, N. 2016. "Validation and application of PET-SORTEO for the geometry of the Siemens mMR scanner." PSMR 2016, 5TH CONFERENCE ON PET/MR AND SPECT/MR, Köln, Germany.
- C59. Vidal, B, Villien, M, Fieux, S, Le Bars, D, Newman- Tancredi, A, **Costes**, N, Zimmer, L, Exploration of the concept of 5-HT1A receptor biased agonists: a PET-MRI study, European Association of Nuclear Medicine, 15-19 october 2016, Barcelona, Spain
- C60. Irace, Z, Reilhac, A, Mendez de Vigo B, Batatia H and **Costes**, N, PCA-based approach for inhomogeneous PSF estimation and Partial Volume Correction in PET, 2016, IEEE NuclearScience symposium and Medical, Imaging Conference (NSS/MIC), October 29 - November 6 2016, Strasbourg, France
- C61. Ladefoged, CN, Law, I, Anazodo, U, St. Lawrence, K, Izquierdo-Garcia, D, Catana, C, Burgos, N, Cardoso, J, Ourselin, S, Hutton, B, Mérida, I, **Costes**, N, Hammers, A, Benoit, D, Holm, S, Juttukonda, M, An10, Cabello, HJ, Lukas, M, Nekolla, S , Ziegler, S, Fenchel, M, Jakoby, B, Casey, ME, Benzinger, T, Højgaard, L, Hansen, AE, and Andersen, FL., Multi-center evaluation of eleven PET/MRI brain attenuation correction methods, 2016, IEEE Nuclear Science Symposium and Medical, Imaging Conference (NSS/MIC), October 29 - November 6 2016, Strasbourg, France.
- C62. Mérida I, Hammers A, Redouté J, McGinnity C, Fonteneau C, Suaud-Chagny MF, A Reilhac, and **Costes** N. 2017. "Attenuation correction with a multi-atlas method for brain PET-MR imaging: assessment with realistic simulated [11C]raclopride bolus-infusion PET data." 28th Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function and 13th Conference on Quantification of Brain Function with PET, BrainPET, Berlin
- C63. Reilhac A, Berrada R, Irace Z, Mérida I, Fonteneau C, Suaud-Chagny MF, **Costes** N. 2017. « Développement d'une méthode de correction de mouvement en IRM-TEP cérébrale », Congrès Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS), 27-29 mars 2017, Lyon (France).
- C64. Mérida I, Hammers A, Redouté J, Reilhac A, Heckemann R, **Costes** N. 2017. « Développement and Application of Multi-atlas Attenuation Correction for Brain Imaging on Hybrid PET-MR Imaging », Congrès Recherche en Imagerie et
-

Technologies pour la Santé (RITS), 27-29 mars 2017, Lyon (France).

- C65. Irace Z, Reilhac A, Mendez de Vigo B, **Costes** N. 2017. « Correction de l'effet de volume partient avec prise en compte de la variabilité spatiale de la résolution en TEP », Congrès Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS), 27-29 mars 2017, Lyon (France).
- C66. Makris N, **Costes** N., Debatisse J, Langlois J.-B, Bouillot C, Villien M, Le Bars D, Wateau O, Verset M, Cho T.-H, Canet-Soulas E, 2017. " Inter-observer variability of image derived input functions for kinetic analysis of [15O]H<sub>2</sub>O PET in the non-human primate », 28th Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function and 13th Conference on Quantification of Brain Function with PET, BrainPET, Berlin.

---

## Communications scientifiques orales invitées

**Costes N.**, Possibilités et équipements de l'IRM-TEP LILI au CERMEP, 3ème Journée FLI Paris-Centre, 10 juin 2016, Paris, France

**Costes N.**, Villien, M. Les potentiels de l'imagerie fonctionnelle cérébrale en IRM-TEP, Séminaire de l'Institut des sciences cognitives, 7 juin 2016, Lyon, France

**Costes N.**, Les potentiels de l'IRM-TEP, EPU « Nouvelles technologies en médecine nucléaire », Société française de physique médicale, 9 mars 2016, Marseille, France

**Costes N.**, Zimmer, L., CERMEP-imagerie du vivant : an imaging platform for brain exploration, First Lyon/Birmingham meeting Partnership in neuroscience, 23 septembre 2014, Lyon, France

**Costes, N.**, Imagerie paramétrique, EPU « TEP : aspects physiques et quantitatifs », Société française de physique médicale, 18-19-20 juin 2014, Hôpital St Louis– Paris, France

**Costes, N.** Serotonin receptor: subtypes and agonists imaging. COST action TD1007 meeting, November 29th, 2012. London, England.

**Costes N.**, Bases physiques et neurophysiologiques de l'imagerie fonctionnelle cérébrale de la douleur. 12ème Congrès de la Société française de l'étude et du traitement de la douleur (SFETD), November 21th, 2012. Lille, France.

**Costes N.**, Towards an in vivo measurement of serotonin extracellular concentration with PET [<sup>18</sup>F]MPPF. Center for Integrated Molecular Brain Imaging, Invited Communication, January 6th, 2009. Copenhagen, Denmark.

**Costes N.**, Motion correction in dynamic PET. Montreal Neurological Institut, Mc Gill University, Invited Communication, Octobre 21th, 2008. Montreal, Canada.

**Costes N.**, Providing methods and data for a clinical exploitation of a new tracer: the [<sup>18</sup>F]MPPF. Montreal Neurological Institut, Mc Gill University, Invited Communication, January 17th, 2008. Montreal, Canada.

**Costes N.**, Validation of quantitative Modeling for CNS Tracers. 4<sup>th</sup> French-Australian workshop on molecular imaging, 2006 March 6th 2006, March 6th, 2006. Melbourne, Australie.

**Costes N.**, Base de données simulées d'images TEP pour l'étude de la neurotransmission sérotoninergique, GDR STIC-Santé, groupe "Quantification en imagerie médicale", 25 novembre 2005, Paris, France.

**Costes N.**, Quantification des récepteurs sérotoninergiques en TEP, GDR STIC-Santé, groupe "Quantification en imagerie médicale", 16 mai 2003, Paris, France.

**Costes N.**, La quantification des récepteurs cérébraux en TEP : les différentes approches chez l'Homme, Conférences Frédéric Joliot 2003 "Les atouts de la TEP dans le développement du médicament", 25 mars 2003, Orsay, France.



---

## Références

- Aljabar, P., R. A. Heckemann, A. Hammers, J. V. Hajnal, and D. Rueckert. 2009. "Multi-atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy." *Neuroimage* 46 (3):726-738. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.02.018.
- Andersen, F. L., C. N. Ladefoged, T. Beyer, S. H. Keller, A. E. Hansen, L. Højgaard, A. Kjaer, I. Law, and S. Holm. 2014. "Combined PET/MR imaging in neurology: MR-based attenuation correction implies a strong spatial bias when ignoring bone." *Neuroimage* 84:206-216. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.042.
- Andersen, J. B., W. S. Henning, U. Lindberg, C. N. Ladefoged, L. Højgaard, G. Greisen, and I. Law. 2015. "Positron emission tomography/magnetic resonance hybrid scanner imaging of cerebral blood flow using (15)O-water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in newborn piglets." *J Cereb Blood Flow Metab* 35 (11):1703-10. doi: 10.1038/jcbfm.2015.139.
- Burgos, N., M. J. Cardoso, K. Thielemans, M. Modat, S. Pedemonte, J. Dickson, A. Barnes, R. Ahmed, C. J. Mahoney, J. M. Schott, J. S. Duncan, D. Atkinson, S. R. Arridge, B. F. Hutton, and S. Ourselin. 2014. "Attenuation Correction Synthesis for Hybrid PET-MR Scanners: Application to Brain Studies." *Ieee Transactions on Medical Imaging* 33 (12):2332-2341. doi: 10.1109/tmi.2014.2340135.
- Catana, C., A. van der Kouwe, T. Benner, C. J. Michel, M. Hamm, M. Fenchel, B. Fischl, B. Rosen, M. Schmand, and A. G. Sorensen. 2010. "Toward Implementing an MRI-Based PET Attenuation-Correction Method for Neurologic Studies on the MR-PET Brain Prototype." *Journal of Nuclear Medicine* 51 (9):1431-1438. doi: 10.2967/jnumed.109.069112.
- Costes, N., I. Merlet, K. Ostrowsky, I. Faillenot, F. Lavenne, L. Zimmer, P. Ryvlin, and D. Le Bars. 2005. "A F-18-MPPF PET normative database of 5-HT1A receptor binding in men and women over aging." *Journal of Nuclear Medicine* 46 (12):1980-1989.
- Costes, Nicolas, Alain Dagher, Kevin Larcher, Alan C. Evans, D. Louis Collins, and Anthonin Reilhac. 2009. "Motion correction of multi-frame PET data in neuroreceptor mapping: Simulation based validation." *Neuroimage* 47 (4):1496-1505. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.052.
- Costes, Nicolas, Anthonin Reilhac, and Ieee. 2006. "Evaluation of PET Tracer Binding Recovered by Partial Volume Correction Technique in Case of Hippocampus Atrophy." In *2006 Ieee Nuclear Science Symposium Conference Record, Vol 1-6*, 2765-2769.
- Delso, G., S. Furst, B. Jakoby, R. Ladebeck, C. Ganter, S. G. Nekolla, M. Schwaiger, and S. I. Ziegler. 2011. "Performance Measurements of the Siemens mMR Integrated Whole-Body PET/MR Scanner."

- Journal of Nuclear Medicine* 52 (12):1914-1922. doi: 10.2967/jnumed.111.092726.
- Delso, G., A. Martinez-Moller, R. A. Bundschuh, R. Ladebeck, Y. Candidus, D. Faul, and S. I. Ziegler. 2010. "Evaluation of the attenuation properties of MR equipment for its use in a whole-body PET/MR scanner." *Physics in Medicine and Biology* 55 (15):4361-4374. doi: 10.1088/0031-9155/55/15/011.
- Dickson, J. C., C. O'Meara, and A. Barnes. 2014. "A comparison of CT- and MR-based attenuation correction in neurological PET." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41 (6):1176-1189. doi: 10.1007/s00259-013-2652-z.
- Fung, E. K., and R. E. Carson. 2013. "Cerebral blood flow with [15O]water PET studies using an image-derived input function and MR-defined carotid centerlines." *Phys Med Biol* 58 (6):1903-23. doi: 10.1088/0031-9155/58/6/1903.
- Hammers, A., R. Allom, M. J. Koeppe, S. L. Free, R. Myers, L. Lemieux, T. N. Mitchell, D. J. Brooks, and J. S. Duncan. 2003. "Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe." *Human Brain Mapping* 19 (4):224-247. doi: 10.1002/hbm.10123.
- Heckemann, R. A., S. Keihaninejad, P. Aljabar, K. R. Gray, C. Nielsen, D. Rueckert, J. V. Hajnal, A. Hammers, and Neuroimaging Alzheimers Dis. 2011. "Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." *Neuroimage* 56 (4):2024-2037. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.014.
- Heckemann, R. A., S. Keihaninejad, P. Aljabar, D. Rueckert, J. V. Hajnal, A. Hammers, and Initi Alzheimer's Dis Neuroimaging. 2010. "Improving intersubject image registration using tissue-class information benefits robustness and accuracy of multi-atlas based anatomical segmentation." *Neuroimage* 51 (1):221-227. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.072.
- Iglesias, J. E., and M. R. Sabuncu. 2015. "Multi-atlas segmentation of biomedical images: A survey." *Medical Image Analysis* 24 (1):205-219. doi: 10.1016/j.media.2015.06.012.
- Irace, Z., Batatia, H. 2013. "Motion-based interpolation to estimate spatially variant PSF in Positron Emission Tomography." 21st European Signal Processing Conference (EUSIPCO 2013).
- Irace, Z., Batatia, H. 2014. "Bayesian spatiotemporal segmentation of combined PET-CT data using a bivariate Poisson mixture model." Signal Processing Conference.
- Izquierdo-Garcia, D., S. J. Sawiak, K. Knesaurek, J. Narula, V. Fuster, J. Machac, and Z. A. Fayad. 2014. "Comparison of MR-based attenuation correction and CT-based attenuation correction of whole-body PET/MR imaging." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41 (8):1574-1584. doi: 10.1007/s00259-014-2751-5.
- James, G. Nagy, P. O'Leary Dianne, and X. Archives The Pennsylvania State University CiteSeer. 2009. Restoring Images Degraded by Spatially-Variant Blur. Original edition, <http://www.cs.umd.edu/Library/TRs/CS-TR-3426/CS-TR-3426.ps.Z>.
- Jochimsen, T. H., V. Zeisig, J. Schulz, P. Werner, M. Patt, J. Patt, A. Y. Dreyer, J. Boltze, H. Barthel, O. Sabri, and B. Sattler. 2016. "Fully

- 
- automated calculation of image-derived input function in simultaneous PET/MRI in a sheep model." *EJNMMI Phys* 3 (1):2. doi: 10.1186/s40658-016-0139-2.
- Keereman, V., Y. Fierens, Y. De Deene, and S. Vandenberghe. 2010. "Whole-body MR-based attenuation correction for PET using UTE Sequences." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37:S220-S220.
- Kim, E., O. D. Howes, B. H. Kim, M. W. Chon, S. Seo, F. E. Turkheimer, J. S. Lee, Y. S. Lee, and J. S. Kwon. 2016. "Regional Differences in Serotonin Transporter Occupancy by Escitalopram: An [(11)C]DASB PK-PD Study." *Clin Pharmacokinet*. doi: 10.1007/s40262-016-0444-x.
- Kudomi, N., Y. Maeda, Y. Yamamoto, and Y. Nishiyama. 2016. "Reconstruction of an input function from a dynamic PET water image using multiple tissue curves." *Phys Med Biol* 61 (15):5755-67. doi: 10.1088/0031-9155/61/15/5755.
- Ladefoged, C. N., I. Law, U. Anazodo, K. St Lawrence, D. Izquierdo-Garcia, C. Catana, N. Burgos, M. J. Cardoso, S. Ourselin, B. Hutton, I. Mérida, N. Costes, A. Hammers, D. Benoit, S. Holm, M. Juttukonda, H. An, J. Cabello, M. Lukas, S. Nekolla, S. Ziegler, M. Fenchel, B. Jakoby, M. E. Casey, T. Benzinger, L. Højgaard, A. E. Hansen, and F. L. Andersen. 2016. "A multi-centre evaluation of eleven clinically feasible brain PET/MRI attenuation correction techniques using a large cohort of patients." *Neuroimage* 147:346-359. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.010.
- Lauer, TR. 2002. "Deconvolution with a spatially-variant PSF." SPIE conference "Astronomical Telescopes and Instrumentation."
- Leah, Bar, Sochen Nir, Kiryati Nahum, and X. Archives The Pennsylvania State University CiteSeer. 2008. Restoration of images with piecewise space-variant blur. Original edition, <http://www.ece.umn.edu/users/barxx002/papers/SSVM07.pdf>.
- Lee, J., S. Jeon, T. Hong, S. Han, and D. S. Yim. 2015. "Simulation of PET scan timings for receptor occupancy studies of CNS drugs: a simple fixed-time design performed as well as scattered time point designs." *Eur J Clin Pharmacol* 71 (11):1333-9. doi: 10.1007/s00228-015-1933-9.
- Lehnert, W., M. C. Gregoire, A. Reilhac, and S. R. Meikle. 2012. "Characterisation of partial volume effect and region-based correction in small animal positron emission tomography (PET) of the rat brain." *Neuroimage* 60 (4):2144-57. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.032.
- Lyoo, C. H., P. Zanotti-Fregonara, S. S. Zoghbi, J. S. Liow, R. Xu, V. W. Pike, C. A. Zarate, M. Fujita, and R. B. Innis. 2014. "Image-derived input function derived from a supervised clustering algorithm: methodology and validation in a clinical protocol using [11C](R)-rolipram." *PLoS One* 9 (2):e89101. doi: 10.1371/journal.pone.0089101.
- Mehranian, A., H. Arabi, and H. Zaidi. 2016. "Quantitative analysis of MRI-guided attenuation correction techniques in time-of-flight brain PET/MRI." *Neuroimage* 130:123-33. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.060.
-

- Merida I, and Redoute J Reilhac A, Heckemann RA, Costes N, Hammers A. 2017. "Multi-atlas attenuation correction supports full quantification of static and dynamic brain PET data in PET-MR." *Phys Med Biol*. doi: doi.org/10.1088/1361-6560/aa5f6c.
- Mourik, J. E., F. H. van Velden, M. Lubberink, R. W. Kloet, B. N. van Berckel, A. A. Lammertsma, and R. Boellaard. 2008. "Image derived input functions for dynamic High Resolution Research Tomograph PET brain studies." *Neuroimage* 43 (4):676-86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.035.
- Mukherjee, J. M., C. Lindsay, A. Mukherjee, P. Olivier, L. Shao, M. A. King, and R. Licho. 2016. "Improved frame-based estimation of head motion in PET brain imaging." *Medical Physics* 43 (5). doi: 10.1118/1.4946814.
- Reilhac, A., A. Charil, C. Wimberley, G. Angelis, H. Hamze, P. Callaghan, M. P. Garcia, F. Boisson, W. Ryder, S. R. Meikle, and M. C. Gregoire. 2015. "4D PET iterative deconvolution with spatiotemporal regularization for quantitative dynamic PET imaging." *Neuroimage* 118:484-93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.029.
- Reilhac, Anthonin, Sandrine Tomeie, Irene Buvat, Christian Michell, Frank Keheren, and Nicolas Costes. 2008. "Simulation-based evaluation of OSEM iterative reconstruction methods in dynamic brain PET studies." *Neuroimage* 39 (1):359-368. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.038.
- Rousset, O. G., Y. Ma, and A. C. Evans. 1998. "Correction for partial volume effects in PET: principle and validation." *J Nucl Med* 39 (5):904-11.
- Sander, C. Y., J. M. Hooker, C. Catana, B. R. Rosen, and J. B. Mandeville. 2016. "Imaging Agonist-Induced D2/D3 Receptor Desensitization and Internalization In Vivo with PET/fMRI." *Neuropsychopharmacology* 41 (5):1427-36. doi: 10.1038/npp.2015.296.
- Simončič, U., and P. Zanotti-Fregonara. 2015. "Image-derived input function with factor analysis and a-priori information." *Nucl Med Commun* 36 (2):187-93. doi: 10.1097/MNM.0000000000000231.
- Takano, A., A. Varrone, B. Gulyás, P. Salvadori, A. Gee, A. Windhorst, J. Vercouillie, G. Bormans, A. A. Lammertsma, and C. Halldin. 2016. "Guidelines to PET measurements of the target occupancy in the brain for drug development." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43 (12):2255-2262. doi: 10.1007/s00259-016-3476-4.
- Tohka, J., and A. Reilhac. 2008. "Deconvolution-based partial volume correction in Raclopride-PET and Monte Carlo comparison to MR-based method." *Neuroimage* 39 (4):1570-84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.038.
- Wagenknecht, G., H. J. Kaiser, F. M. Mottaghy, and H. Herzog. 2013. "MRI for attenuation correction in PET: methods and challenges." *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine* 26 (1):99-113. doi: 10.1007/s10334-012-0353-4.
- Ye, H., K. P. Wong, M. Wardak, M. Dahlbom, V. Kepe, J. R. Barrio, L. D. Nelson, G. W. Small, and S. C. Huang. 2014. "Automated Movement Correction for Dynamic PET/CT Images: Evaluation

---

with Phantom and Patient Data." *Plos One* 9 (8). doi:  
10.1371/journal.pone.0103745.

Zanotti-Fregonara, P., el M Fadaili, R. Maroy, C. Comtat, A. Souloumiac,  
S. Jan, M. J. Ribeiro, V. Gaura, A. Bar-Hen, and R. Trébossen.  
2009. "Comparison of eight methods for the estimation of the  
image-derived input function in dynamic [(18)F]-FDG PET human  
brain studies." *J Cereb Blood Flow Metab* 29 (11):1825-35. doi:  
10.1038/jcbfm.2009.93.

