Elastographie par Résonance Magnétique : Contrôle optimal pour l'encodage du mouvement à temps d'écho court et acquisitions multifréquence simultanée

Pilar Sango Solanas

▶ **To cite this version:**

Pilar Sango Solanas. Elastographie par Résonance Magnétique : Contrôle optimal pour l'encodage du mouvement à temps d'écho court et acquisitions multifréquence simultanée. Imagerie. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : . tel-03648958

HAL Id: tel-03648958
https://hal.science/tel-03648958

Submitted on 22 Apr 2022

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.

N°d'ordre NNT : 2021LYSEI096

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'INSA Lyon

Ecole Doctorale N° ED-205
Ecole doctorale interdisciplinaire science-santé

Spécialité de doctorat : Ingénierie pour le vivant

Soutenue publiquement le 13/12/2021, par :
Pilar Sango Solanas

Elastographie par Résonance Magnétique : Contrôle optimal pour l'encodage du mouvement à temps d'écho court et acquisitions multifréquence simultanée

Devant le jury composé de :

Sugny, Dominique	Professeur des Universités	Université de Bourgogne	Rapporteur
Sinkus, Ralph	Directeur de Recherche CNRS Chair in Biomedical Engineering	King's College London	Rapporteur
Van Houten, Elijah	Professeur des Universités	Université de Sherbrooke	Rapporteur
Breton, Elodie	Ingénieure de Recherche CNRS	Université de Strasbourg	Examinatrice
Loureiro de Sousa, Paulo	Ingénieur de Recherche CNRS	Université de Strasbourg	Examinateur
Beuf, Olivier	Directeur de Recherche CNRS	INSA Lyon	Directeur de thèse
Tse Ve Koon, Kevin	Maître de conférences	Université Lyon 1	Encadrant de thèse
Caussy, Cyrielle	Professeure des Universités Praticienne Hospitalier	Université Lyon 1	Encadrante de thèse

Département FEDORA – INSA Lyon - Ecoles Doctorales

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
CHIMIE	**CHIMIE DE LYON** **https://www.edchimie-lyon.fr** Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage secretariat@edchimie-lyon.fr	**M. Stéphane DANIELE** C2P2-CPE LYON-UMR 5265 Bâtiment F308, BP 2077 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69616 Villeurbanne **directeur@edchimie-lyon.fr**
E.E.A.	**ÉLECTRONIQUE, ELECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE** **https://edeea.universite-lyon.fr** Sec. : Stéphanie CAUVIN Bâtiment Direction INSA Lyon Tél : 04.72.43.71.70 secretariat.edeea@insa-lyon.fr	**M. Philippe DELACHARTRE** INSA LYON Laboratoire CREATIS Bâtiment Blaise Pascal, 7 avenue Jean Capelle 69621 Villeurbanne CEDEX Tél : 04.72.43.88.63 **philippe.delachartre@insa-lyon.fr**
E2M2	**ÉVOLUTION, ÉCOSYSTÈME, MICROBIOLOGIE, MODÉLISATION** **http://e2m2.universite-lyon.fr** Sec. : Sylvie ROBERJOT Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.e2m2@univ-lyon1.fr	**M. Philippe NORMAND** Université Claude Bernard Lyon 1 UMR 5557 Lab. d'Ecologie Microbienne Bâtiment Mendel 43, boulevard du 11 Novembre 1918 69 622 Villeurbanne CEDEX **philippe.normand@univ-lyon1.fr**
EDISS	**INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTÉ** **http://ediss.universite-lyon.fr** Sec. : Sylvie ROBERJOT Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.ediss@univ-lyon1.fr	**Mme Sylvie RICARD-BLUM** Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS) - UMR 5246 CNRS - Université Lyon 1 Bâtiment Raulin - 2ème étage Nord 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69622 Villeurbanne Cedex Tél : +33(0)4 72 44 82 32 **sylvie.ricard-blum@univ-lyon1.fr**
INFOMATHS	**INFORMATIQUE ET MATHÉMATIQUES** **http://edinfomaths.universite-lyon.fr** Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage Tél : 04.72.43.80.46 infomaths@univ-lyon1.fr	**M. Hamamache KHEDDOUCI** Université Claude Bernard Lyon 1 Bât. Nautibus 43, Boulevard du 11 novembre 1918 69 622 Villeurbanne Cedex France Tél : 04.72.44.83.69 **hamamache.kheddouci@univ-lyon1.fr**
Matériaux	**MATÉRIAUX DE LYON** **http://ed34.universite-lyon.fr** Sec. : Yann DE ORDENANA Tél : 04.72.18.62.44 yann.de-ordenana@ec-lyon.fr	**M. Stéphane BENAYOUN** Ecole Centrale de Lyon Laboratoire LTDS 36 avenue Guy de Collongue 69134 Ecully CEDEX Tél : 04.72.18.64.37 **stephane.benayoun@ec-lyon.fr**
MEGA	**MÉCANIQUE, ÉNERGÉTIQUE, GÉNIE CIVIL, ACOUSTIQUE** **http://edmega.universite-lyon.fr** Sec. : Stéphanie CAUVIN Tél : 04.72.43.71.70 Bâtiment Direction INSA Lyon mega@insa-lyon.fr	**M. Jocelyn BONJOUR** INSA Lyon Laboratoire CETHIL Bâtiment Sadi-Carnot 9, rue de la Physique 69621 Villeurbanne CEDEX **jocelyn.bonjour@insa-lyon.fr**
ScSo	**ScSo*** **https://edsciencessociales.universite-lyon.fr** Sec. : Mélina FAVETON INSA : J.Y. TOUSSAINT Tél : 04.78.69.77.79 melina.faveton@univ-lyon2.fr	**M. Christian MONTES** Université Lumière Lyon 2 86 Rue Pasteur 69365 Lyon CEDEX 07 **christian.montes@univ-lyon2.fr**

*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie

Remerciements

J’aimerais tout d’abord remercier Dominique Sugny, Ralph Sinkus et Elijah Van Houten qui m’ont fait l’honneur d’accepter de lire et juger mes travaux en qualité de rapporteurs. J’aimerais aussi remercier vivement Elodie Breton et Paulo Loureiro de Sousa d’avoir accepté d’évaluer mes travaux en tant qu’examinateurs.

Je souhaite ensuite remercier mes trois encadrants de thèse, Cyrielle Caussy, Kevin Tse Ve Koon et Olivier Beuf, de m’avoir accordé leur confiance dès le premier jour et d’avoir consacré une partie de leur temps à me transmettre leur savoir. Je leur suis extrêmement reconnaissante pour leur bienveillance ainsi que leur soutien scientifique et moral, qui m’ont poussé à donner le meilleur de moi-même et à rester positive tout au long de ma thèse (même pendant le covid !). Ce sont eux qui m’ont conforté dans mon choix de rester dans le monde de la recherche et l’enseignement aujourd’hui.

Je tiens aussi à remercier l’ensemble du laboratoire CREATIS et en particulier l’équipe MAGICS au sein de laquelle j’ai été très bien accueillie. Je remercie également la plateforme d’imagerie PiLoT où j’ai réalisé les expériences IRM dans d'excellentes conditions.

Un grand merci à tous les doctorants et amis avec qui j’ai passé de très bons moments à Lyon, à la montagne, en Espagne, à La Posso… pendant ces trois années.

Por último, quiero agradecer a mi familia por su apoyo incondicional en la distancia. Gracias por haber ayudado siempre a aquella niña pequeña que quería convertirse en científica a cumplir su sueño.

Résumé

L'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM) est une technique d'imagerie non-invasive qui permet de caractériser les propriétés viscoélastiques des tissus biologiques *in vivo* à partir de l'information de la propagation d'une onde mécanique externe à travers le tissu exploré. Usuellement, une séquence ERM classique encode le mouvement grâce à l'application de gradients de sensibilisation aux mouvements (GSM), qui oscillent à la même fréquence que l'onde mécanique et qui sont placés entre l'excitation et la lecture du signal. Cependant, la présence de ces gradients limite l'utilisation de la technique lorsque l'on veut caractériser des tissus à T2 courts. En effet, leur présence allonge le temps d'écho minimum. Par ailleurs, ce principe d'encodage du mouvement trouve ses limites lorsque l'on s'intéresse aux excitations à haute fréquence en raison des limitations du temps de montée du système de gradients. De plus, l'acquisition de données à multiples fréquences, qui sont très intéressantes car elles permettent une caractérisation mécanique plus détaillée, se fait habituellement à travers de répétitions d'acquisitions monofréquence à différentes fréquences. Par conséquence, le temps d'examen nécessaire devient très long.

Dans ce contexte, cette thèse a pour objectif de repousser ces limitations en proposant des stratégies d'acquisition multifréquence ainsi que d'encodage du mouvement innovantes.

La première partie de cette thèse présente une stratégie pour l'encodage simultané de mouvements à haute et basse fréquence. En utilisant les harmoniques impairs des GSM trapézoïdaux, il est possible d'augmenter de manière significative la fréquence des ondes de cisaillement utilisées en ERM sans augmenter la charge du système de gradients. Cette stratégie permet l'encodage simultané d'ondes à multiples fréquences, ce qui permet une meilleure caractérisation des tissus. De plus, une méthode de sous-échantillonnage ne respectant pas le théorème de Shannon est proposée pour pouvoir encoder plusieurs composantes fréquentielles sans nécessiter de temps d'examen supplémentaire. Les expériences menées sur des fantômes pour comparer l'ERM monofréquence classique avec la méthode proposée d'ERM multifréquence simultanée ont montré une excellente concordance des paramètres viscoélastiques.

La seconde partie de cette thèse s'intéresse à l'application de la théorie du contrôle optimal (CO) à l'ERM à travers la conception d'impulsions radiofréquence (RF) optimisées. Ces impulsions sont appliquées avec un gradient constant et ont le double rôle d'encodage du mouvement et de sélectivité spatiale. Comme les GSM ne sont plus nécessaires, la lecture du signal peut être réalisée juste après l'impulsion et le temps d'écho (TE) est alors fortement réduit. Dans cette thèse, cette stratégie est exploitée pour prouver son fort potentiel et élargir ses domaines d'application. Une première étude présente l'utilisation d'impulsions CO dans une séquence radiale UTE (Ultra short Echo Time) pour l'encodage du mouvement sur des tissus ayant des T2 très courts. Des expériences sur des fantômes et ensuite sur un échantillon de tendon bovin ont montré que les paramètres viscoélastiques ne peuvent être caractérisés qu'avec la stratégie d'ERM par CO. Finalement, une dernière étude combine l'aspect multifréquence avec la stratégie CO. Des impulsions RF CO ont été adaptées à l'ERM multifréquence simultanée et ont montré sa capacité d'encoder plusieurs paires de fréquences

in vitro. Une bonne correspondance a été observée entre les paramètres viscoélastiques obtenus avec la stratégie proposée et avec la méthode classique

Mots clés : Elastographie par RM, multifréquence, sous-échantillonnage, Contrôle Optimal, impulsions RF, T2 court

Abstract

Magnetic Resonance Elastography (MRE) is a non-invasive imaging technique that characterizes the viscoelastic properties of biological tissues *in vivo* based on information about the propagation of an external mechanical wave through the explored tissue. Typically, a conventional MRE sequence encodes motion through the application of motion encoding gradients (MEGs), which oscillate at the same frequency as the mechanical wave and are placed between the excitation and the signal readout. However, the presence of these gradients limits the use of the technique when characterizing short T2 tissues. Indeed, their presence lengthens the minimum echo time. Moreover, this principle of motion encoding finds its limits when we are interested in high frequency excitations because of the limitations of the slew rate of the gradient system. Furthermore, the acquisition of data at multiple frequencies, which is very interesting because it allows a more detailed mechanical characterization, is usually done through repetitions of single frequency acquisitions at different frequencies. Consequently, the examination time required becomes very long.

In this context, this thesis aims to overcome these limitations by proposing innovative multi-frequency acquisition and motion encoding strategies.

The first part of this thesis presents a strategy for the simultaneous encoding of high and low frequency motions. By using odd harmonics of trapezoidal MEGs, it is possible to significantly increase the frequency of shear waves used in MRE without increasing the load of the gradient system. This strategy allows simultaneous encoding of multiple frequency waves, which allows a better tissue characterization. In addition, an undersampling method that does not respect Shannon's theorem is proposed to be able to encode multiple frequency components without requiring additional examination time. Experiments conducted on phantoms to compare conventional single-frequency MRE with the proposed simultaneous multi-frequency MRE method have shown excellent agreement in viscoelastic parameters.

The second part of this thesis focuses on the application of optimal control theory (OC) to MRE through the design of optimized radio frequency (RF) pulses. These pulses are applied with a constant gradient and have the dual role of motion encoding and spatial selectivity. Since MEGs are no longer required, the signal readout can be performed right after the pulse and the TE is then greatly reduced. In this thesis, this strategy is exploited to prove its strong potential and to extend its application domains. A first study presents the use of OC pulses in a radial UTE (Ultra short Echo Time) sequence for motion encoding on tissues with very short T2. Experiments on phantoms and then on a bovine tendon sample showed that viscoelastic parameters can only be characterized with the OC MRE strategy. Finally, a last study combines the multifrequency aspect with the OC strategy. OC RF pulses were adapted to simultaneous multifrequency MRE and showed its ability to encode multiple frequency pairs *in vitro*. A good correspondence was found between the viscoelastic parameters obtained with the proposed strategy and with the classical method.

Keywords: MR Elastography, multi-frequency, undersampling, Optimal Control, RF pulses, short T2

Table des matières

Introduction **1**
1. Contexte : L'Elastographie par Résonance Magnétique **5**
1.1 L'Imagerie par Résonance Magnétique 6
1.1.1 Principe physique de la résonance magnétique nucléaire 6
1.1.1.1 Aimantation macroscopique 6
1.1.1.2 Excitation 7
1.1.1.3 Retour à l'équilibre : phénomène de relaxation 8
1.1.2 Conception d'une image de RM avec la méthode 2DFT 9
1.1.2.1 Gradients de champ magnétique 10
1.1.2.2 Sélection de coupe 10
1.1.2.3 Codage spatial 11
1.1.2.4 Espace k 11
1.1.2.5 Séquences de base utilisées dans cette thèse 12
1.2 L'Elastographie par Résonance Magnétique 14
1.2.1 Contexte clinique 15
1.2.2 Génération de l'onde de cisaillement 16
1.2.3 Principe classique d'encodage du mouvement en IRM : Gradients de Sensibilisation aux Mouvements (GSM) 17
1.2.3.1 Gradient de sensibilisation aux mouvements et phase du signal RMN 18
1.2.3.2 Echantillonnage de l'onde d'excitation 19
1.2.3.3 Séquence d'ERM classique utilisée dans la thèse 20
1.2.4 Reconstruction des paramètres viscoélastiques 21
1.2.4.1 Obtention du champ de déplacement et extraction de l'harmonique 22
1.2.4.2 Equation de l'onde 23
1.2.4.3 Algorithmes de reconstruction des paramètres viscoélastiques 24
1.2.5 Limitations des méthodes avec GSM et autres méthodes innovantes 26
1.2.5.1 Limitations des méthodes avec MSG 26
1.2.5.2 Méthodes alternatives pour l'encodage du mouvement en IRM 27
1.2.6 Elastographie par Résonance Magnétique multifréquence 30
1.2.6.1 Intérêt de la mesure de la dispersion des paramètres viscoélastiques 31
1.2.6.2 L'ERM à multiples fréquences simultanée 32
1.3 La théorie du Contrôle Optimal en IRM : application à l'Elastographie par Résonance Magnétique 33
1.3.1 Le contrôle optimal en IRM pour la conception d'impulsions RF 33
1.3.1.1 La Théorie du Contrôle Optimal 33
1.3.1.2 Principe du maximum de Pontryagin 34

1.3.1.3 Génération d'impulsions RF en IRM 35
1.3.1.4 Définition des paramètres du problème CO appliqué à l'IRM 37
1.3.1.5 Résolution numérique : algorithme GRAPE 39
1.3.1.6 Applications 39
1.3.2 Contrôle de la phase et ERM avec des impulsions contrôle optimal 41
1.3.2.1 Contrôle de la phase de l'aimantation 41
1.3.2.2 Définition du problème CO en ERM 42
1.4 Conclusion 44
2. Elastographie par Résonance Magnétique à multiples fréquences simultanée 45
2.1 Elastographie par RM bi-fréquence simultanée *in vitro* 46
2.1.1 Introduction 46
2.1.2 Theoretical background 49
2.1.2.1 Motion encoding and viscoelastic parameters reconstruction 49
2.1.2.2 Undersampling 50
2.1.3 Materials and methods 51
2.1.3.1 MRE setup 51
2.1.3.2 MRE acquisition 52
2.1.3.3 Image analysis 53
2.1.4 Results 54
2.1.5 Discussion 57
2.1.6 Conclusion 58
2.2 ERM tri-fréquence simultanée *in vitro* à haut champ magnétique B_0 59
2.2.1 Matériels et méthode 59
2.2.1.1 Setup 59
2.2.1.2 Acquisitions 59
2.2.1.3 Computation du Rapport Phase sur Bruit 60
2.2.2 Résultats 60
2.2.3 Discussion 62
2.3 Conclusion 63
3. La théorie du Contrôle Optimal appliquée à la génération d'impulsions RF pour l'Elastographie par Résonance Magnétique 65
3.1 Introduction 66
3.1.1 Résultats préliminaires 66
3.2 Quantification des propriétés mécaniques des tissus à T2 court à travers la théorie du contrôle optimal appliquée à l'élastographie par résonance magnétique : application sur le tendon d'Achille 67
3.2.1 Introduction 67

3.2.2 Methods 69
3.2.2.1 Optimal Control theory 69
3.2.2.2 Optimal Control applied to MRE 70
3.2.2.3 MRE setup 71
3.2.2.4 OC pulses implementation details 72
3.2.2.5 MRE acquisitions 72
3.2.2.6 Image analysis 73
3.2.3 Results 74
3.2.3.1 OC pulses in the simulation framework 74
3.2.3.2 Phantom acquisitions 76
3.2.3.3 Achilles tendon *ex vivo* acquisitions 78
3.2.4 Discussion 79
3.2.5 Conclusion 81
3.3 ERM bi-fréquence à temps d'écho court avec des impulsions RF générées par Contrôle Optimal 82
3.3.1 Introduction 82
3.3.2 Optimal Control Theory 84
3.3.2.1 Optimal Control algorithm 84
3.3.2.2 Optimal Control applied to multifrequency MRE 85
3.3.3 Materials and methods 86
3.3.3.1 Optimal Control RF pulse generation 86
3.3.3.2 MRE setup 87
3.3.3.3 MRE acquisitions 87
3.3.3.4 Image analysis 89
3.3.4 Results 90
3.3.4.1 OC pulse 90
3.3.4.2 Acquisitions 91
3.3.5 Discussion 93
3.3.6 Conclusion 95
3.4 Perspectives d'amélioration de la performance des impulsions CO pour l'Elastographie par RM 95
3.4.1 Sélectivité des impulsions 96
3.4.1.1 Filtrage fréquentiel de l'impulsion 96
3.4.1.2 Extension des bandes extérieures hors coupe 96
3.4.2 Réduction de l'énergie déposée 98
3.4.2.1 Réduction de la durée d'impulsion 98
3.4.2.2 Distribution linéaire de la phase des isochromats dans la coupe 99
3.5 Conclusion 101

Conclusion générale et perspectives 103
Publications et communications..... 107
Références 109

Liste des figures

Figure 1. A gauche : l'impulsion d'excitation $B1$ est appliquée dans une direction perpendiculaire à $B0$. A droite : l'aimantation est ensuite basculée d'un angle θ donné. 8
Figure 2. Evolution temporelle des aimantations longitudinale et transverse après une impulsion d'excitation de 90°. 9
Figure 3. Représentation de l'application d'un gradient de champ magnétique sur un chronogramme de séquence 10
Figure 4. Chronogramme d'une séquence d'écho de spin 13
Figure 5. Chronogramme d'une séquence UTE 14
Figure 6 . Différents types d'actionneurs utilisés en ERM : A) générateur d'ondes passif (figure extraite de Sack 2008). B) bobine électromagnétique (figure extraite de Braun 2014). C) Actionneur piézoélectrique utilisé pendant la thèse 17
Figure 7. Chronogramme de la séquence ERM écho de spin rapide (RARE) utilisée pendant la thèse 18
Figure 8. A gauche : points échantillonnés avec 4 pas de phase pour une onde de 300 Hz. A droite : après application de la transformée de Fourier temporelle, on obtient un premier harmonique à 300 Hz. 20
Figure 9. Schéma qui résume les étapes suivies dans cette thèse pour la reconstruction des données ERM jusqu'à l'obtention des valeurs moyennes du module de conservation et de perte de cisaillement 21
Figure 10. Phase cumulée (en unité arbitraire) pendant l'application d'un cycle gradient sinusoïdal de 50, 100, 150, 300 Hz selon la fréquence d'excitation. 28
Figure 11. Chronogramme séquence DENSE (figure extraite de Robert et al.[11]) 30
Figure 12. Illustration des différentes formes d'impulsions RF : A gauche, évolution temporelle de l'amplitude des impulsions; à droite : réponse fréquentielle correspondante. 37
Figure 13. Définition du problème de contrôle optimal dans le cas d'une impulsion RF sélective. N_{in} et N_{out} correspondent aux isochromats considérés au sein et en dehors de la coupe, respectivement. T_{in} et T_{out} sont les états cibles fixés par l'utilisateur. 38
Figure 14. Définition du problème de contrôle optimal dans le cas de l'ERM. N_{in} et N_{out} correspondent aux isochromats considérés à l'intérieur et en dehors de la coupe, respectivement. Tin et $Tout$ sont les états cibles fixés par l'utilisateur. N_{iso} correspond aux isochromats discrétisés le long d'une longueur d'onde de l'excitation mécanique (indiqués avec des points). 43
Figure 15. Accumulated phase with one cycle of 300 Hz MEG for different excitation frequencies and with various oscillating gradient shapes. Left: sinusoidal-shaped; Right: trapezoidal-shaped. Values are in arbitrary units and were scaled from 0 to 10 for a better visualization. The periodical behavior of the sensitivity bands is visible when using a trapezoidal MEG. 49
Figure 16. Different representations of the spectra obtained in the frequency domain after temporal Fourier Transform of sampled points at a sampling frequency f_s. The original signal was a dual-frequency wave (f1, f2) equal to (300, 900) Hz. The Figure on the top (a) shows the spectra when fs = 7f1, respecting Shannon theorem. Figures (b) and (c) shows the spectra when

a non-respecting Shannon theorem sampling is applied, producing a temporal aliasing. In (b) with fs = 4f1 the temporal aliasing produces an overlap of both frequency components in the same acquired points. In (c) with fs = 5f1, the temporal aliasing is controlled in order to obtain both frequency components in different acquired points, enabling separation of the two components. Green and blue arrows represent the Dirac delta functions of the 300 and 900 Hz components, respectively. 51
Figure 17. Chronogram of the multifrequency acquisition pulse sequence. The period of the lowest frequency mechanical vibration is denoted as T1. After the complete image of a phase offset has been acquired (green square), a delay of T1/5 (red square) is added to perform the acquisition for the next phase offset image. 53
Figure 18. Wave propagation visualization on experimentally acquired phase images (left column) and profiles following the blue arrow (right) when a 300 Hz MEG is applied (sinusoidal-shaped on the top and trapezoidal shaped on the bottom) with a 900 Hz shear wave excitation, in radians. The motion is encoded when using a trapezoidal MEG. 55
Figure 19. a) Phase image of the composite excitation (rad). b) Phase images (a.u.) and c) G' elastograms (kPa) of every extracted frequency component: 300 Hz on the top and 900 Hz on the bottom. ROI used for the computation of the shear storage modulus mean and standard deviations is showed in red lines on the cartographies of colon c. 55
Figure 20. Plot of the SNR, Δ and PNR values obtained with the different acquisition modes. SNR are in arbitrary unit, Δ and PNR in radians. Note that each parameter has its own vertical axis . Only the acquisitions with trapezoidal MEGs are considered here. In the legend: conventional monofrequency acquisition (▽,□), harmonic monofrequency acquisition (□) and dual-frequency acquisition (◁) acquisition 56
Figure 21.Mean values, with standard errors displayed as error bars, of the reconstructed shear storage modulus G' for both excitation frequencies (300 and 900 Hz) obtained with the different acquisition modes. Only the acquisitions with trapezoidal MEGs are considered here. An excellent agreement of the G' values is found for all the cases. 56
Figure 22. A) Image de phase de l'excitation tri-fréquence (rad). B) Images de phase (rad) et C) élastogrammes G' (kPa) de chaque composante fréquentielle extraite : 300 Hz en haut, 900 Hz au milieu et 1500 Hz en bas. La ROI utilisée pour le calcul de la moyenne et des écarts types du module de conservation est représentée par des lignes rouges sur les cartographies de la colonne C. 61
Figure 23. Valeurs moyennes, avec les déviations standard affichées sous forme de barres d'erreur positives, du module de conservation aux trois fréquences considérées avec les différents modes d'acquisition. 61
Figure 24. Comparaison des acquisitions mono et multifréquence à chaque fréquence en termes de phase encodée, bruit de phase et rapport phase sur bruit. 62
Figure 25. Definition of the numerical phantom to solve the OC problem applied to MRE. Motion of spins induced by the shear wave is represented in dark blue oscillations. Note that two different vertical axes are considered. 70
Figure 26. Characteristics of the OC pulse C: A) Simulated slice profile. The pink and green dashed lines represent the theoretical controlled slice thickness and outbands, respectively. B) Final transverse magnetization states in the Bloch sphere after the application of the OC pulse.

The 0 (circled in green) and π/2 (circled in purple) isochromats are perfectly distinct. The groupe in the center represents the isochromats outside the bandwidth. 75
Figure 27. Numerical evaluation of the robustness of the OC pulse C with respect to the variability of the sample T2 . Final transverse magnetization states in the transverse plane after the application of the OC pulse and simulated slice profiles with and without motion for samples with T2 values of : A) 1 ms B) 20 ms. C) Simulated encoded phase, phase noise, transverse magnetization amplitude and D) PNR variation with respect to the sample T2 which varies between 0.2 and 20 ms. 76
Figure 28. Magnitude, phase and shear storage modulus G' images obtained at 600 Hz with the different sequences : classical MEG MRE, OC RARE and OC UTE. For the OC sequences, pulse C was used. 77
Figure 29. Results of phase encoding Δ, phase noise σ and Phase-to-Noise ratio PNR obtained with the different acquisitions at multiple frequencies on the A) 5 mM and the B) 1 mM $MnCl_2$ concentration layers. Note that two vertical axis are showed in phase encoding and phase noise plots. Mean values and standard deviation of the shear storage modulus G' obtained for all the excitations frequencies with the different sequences on the C) 5 mM and the D) 1mM $MnCl_2$ concentration layers..... 78
Figure 30. Magnitude images of the Achilles tendon with the A) OC RARE and B) OC UTE sequences. C) Phase image and D) elastogram obtained with the OC UTE sequence at 600 Hz on the AT. E) Results of phase encoding Δ, phase noise σ and Phase-to-Noise ratio PNR obtained with the different acquisitions on the AT. F) Mean values and standard deviation of the shear storage modulus G' obtained with the different sequences on the AT. 79
Figure 31. a) Experimental setup: the shear wave propagates in the phantom along the x-axis. The motion sensitizing direction is fixed to the slice gradient direction. b) An axial slice is acquired with a corresponding bandwidth Δz_{in} and controlled outbands Δz_{out} along the z-axis, all of which are discretized. c) Isochromats are discretized along the shear wave propagation direction (x-axis) and are defined by $\theta_i=2\pi x_i/\lambda$ with x_i representing a specific position. 86
Figure 32. Sequence diagrams for the classical MRE (at left) and the OC-based MRE (at right) used in this study. 88
Figure 33. a) Temporal evolution of the magnitude of the OC RF pulse A ($B1 = ux$). b) Final transverse magnetization states in the Bloch sphere after the application of the OC pulse. The 0 (circled in green) and π/2 (circled in purple) phase isochromats are perfectly distinct. c). Simulated slice profile d) Experimental slice profile obtained with a RF profile sequence. The same resolution parameters were used in the simulation and experimental RF profile. The pink and green dashed lines in c and d represent the theoretical controlled slice thickness and outbands, respectively. 91
Figure 34. a) Phase and b) magnitude images of the composite excitation 300 Hz and 600 Hz acquired with the OC pulse C. c) Then separated in phase images (rad) of every frequency component extracted after temporal Fourier transform, choice of the corresponding harmonics and application of the inverse Fourier transform: top: 300 Hz; bottom: 600Hz. d) G' elastograms (kPa) reconstructed for each frequency component: top: 300 Hz; bottom: 600Hz. The ROIs used for the computation of the shear storage modulus mean and standard deviations are shown with red lines on the maps in c. 92

Figure 35. Mean values, with standard deviations displayed as error bars, of the reconstructed shear storage modulus G' for all the different excitation frequencies obtained with the classical monofrequency and the OC multifrequency methods..... 92
Figure 36. Amplitude des impulsions CO, amplitude de l'aimantation transverse des isochromat pour la plage fréquentielle [−250, 250] kHz et états finaux des isochromats se trouvant dans la coupe. Les lignes roses et vertes correspondent aux limites de la bande passante et les bandes extérieures dans les figures des profils de coupe. 97
Figure 37. Phase encodée (en orange) et énergie déposée (en bleu) de chaque impulsion optimisée pour des durées différentes 99
Figure 38. En haut, chronogramme de la séquence : impulsion CO avec un gradient constant suivi d'un lobe de refocalisation. En bas, distribution de phase des deux types isochromats considérés le long de la coupe sélectionnée après impulsion (à gauche) et après refocalisation (à droite) 100

Liste des tableaux

Tableau 1. MRE acquisition parameters 52
Tableau 2. Paramètres des acquisitions ERM mono et multifréquence 60
Tableau 3. Optimization parameters of the different OC pulses: excitation frequency f_{exc}, duration τ and relaxation times. 72
Tableau 4. Pulse sequence parameters stablished for the acquisitions of every phantom with the different methods. Geometry parameters were matrix of 128 x 128 pixels and FOV of 70 x 70 and 60 x 60 mm² for the in vitro and ex vivo acquisitions, respectively. Th $MnCl_2$ phantom was characterized at 300, 400 and 600 Hz. The AT was only characterized at 600 Hz. 73
Tableau 5. Acquisition parameters (frequencies f_k and amplitudes A_k of the excitation shear wave; frequency f_{MEG} and number of cycles N_G of the MEG; echo time, number of phase offsets, frequency resolution of the sampling Δf and acquisition time) and results (phase encoding Δ, phase error σ and $PNRs_k$) obtained with the different acquisition modes. 89

Introduction

Il est bien connu que certaines maladies entraînent la modification des propriétés mécaniques des tissus affectés. La fibrose hépatique se caractérise par l'accumulation de collagène dans la matrice extracellulaire du foie. Cette cicatrisation produit une altération de la structure hépatique qui peut se traduire par une élévation de la rigidité du tissu hépatique. Quelques types de cancer, comme par exemple le cancer du sein, se manifestent par l'apparition de nodules plus rigides que les tissus sains environnants. La détection des altérations de la rigidité des tissus biologiques peut donc être utile pour l'évaluation de l'état de santé des organes et le diagnostic de maladies.

De ce fait, les médecins utilisent depuis longtemps la palpation pour explorer la rigidité ou la souplesse de certains des organes. En exerçant une contrainte avec les doigts on peut être capable de trouver des irrégularités. La palpation est encore utilisée comme test rapide pour la surveillance de la possible apparition de tumeurs dans des organes comme les glandes mammaires. Cette méthode est cependant limitée à des tissus superficiels et n'est que qualitative.

Actuellement, l'examen de référence pour l'évaluation de l'état d'un tissu biologique est la biopsie. Elle consiste à prélever un fragment du tissu qui est ensuite examiné par microscopie ou par analyse histologique et biochimique. Mais malgré son intérêt diagnostic, elle est très invasive, ne permet pas le suivi longitudinal de la maladie, n'évalue qu'un petit échantillon et de plus, présente des risques de complications.

Afin d'évaluer certaines pathologies, l'imagerie médicale se développe depuis plus d'un siècle et est utilisée aujourd'hui comme outil de diagnostic. Parmi les modalités d'imagerie les plus utilisées en médecine nous pouvons citer les méthodes basées sur l'utilisation des rayons X, les échographiques et les méthodes basées sur la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Elles s'intéressent historiquement à l'obtention d'informations anatomiques des organes tels que la taille, le volume et la présence de lésions. Mais ces images anatomiques sont généralement insuffisantes pour la détection de maladies entrainant des variations de la rigidité au sein des organes. Pour répondre à cette question, une stratégie d'imagerie non-invasive a été développée : l'élastographie.

Comme son nom l'indique, l'élastographie a comme but final l'obtention de cartographies d'élasticité des tissus et cela se fait à l'aide des images acquises contenant des informations sur le comportement de ces tissus lorsqu'ils sont soumis à une contrainte mécanique. Deux des modalités d'imagerie citées ci-dessus ont été adaptées pour faire de l'élastographie : les ultrasons et l'Imagerie par Résonance Magnétique. L'élastographie ultrasonore a été initialement introduite par Ophir et al.[1] en 1991 et reposait sur une technique dite quasi-statique dont l'objectif était de mesurer le champ de déformation induite lors d'une

contrainte dont l'amplitude augmentait lentement. Quelques années plus tard, l'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM) a été proposée par Lewa et al.[2,3].

L'ERM est décrite comme étant dynamique car elle utilise comme contrainte une onde de cisaillement à une fréquence donnée qui est envoyée vers le tissu d'intérêt. Une séquence IRM spécifique permet l'encodage du déplacement induit par l'onde dans le tissu dans la phase du signal RMN grâce à la présence de gradients qui oscillent à la même fréquence que le mouvement et qui sont synchronisés avec lui[4]. La manière dont l'onde se propage à travers le tissu est stockée dans les images de phase et peut nous fournir des informations sur les propriétés mécaniques du tissu. Notamment, la vitesse de propagation et l'atténuation sont liées à la rigidité et à la viscosité du milieu respectivement. Par exemple, il a été montré que les paramètres viscoélastiques quantifiés par ERM sont corrélés au niveau de fibrose hépatique évalué par biopsie[5]. Ces paramètres peuvent donc être considérés comme des biomarqueurs de la fibrose.

Malgré le fort potentiel de l'ERM, celle-ci présente quelques limitations sous sa forme utilisée en clinique. D'un côté, le temps d'acquisition est assez long, surtout lorsque des informations à plusieurs fréquences d'excitation sont mesurées. D'un autre côté, des contraintes sont imposées par la présence des gradients. Dû aux limitations en termes de temps de montée du système de gradients, il est difficile de produire des gradients performants oscillant à hautes fréquences. De plus, comme ces gradients sont placés entre l'excitation et la lecture du signal, le temps d'écho devient très long, spécialement lorsqu'on s'intéresse aux oscillations de basses fréquences. Pour pallier ces limitations, des séquences ou des stratégies d'encodage plus élaborées ont été proposées et sont toujours en cours d'investigation. En effet, le développement méthodologique est un point crucial pour l'amélioration de l'accessibilité de l'ERM en routine clinique. C'est dans cette thématique que s'inscrivent les travaux de cette thèse. Concrètement, nous avons contribué au développement méthodologique pour l'amélioration de l'ERM vis à vis des trois limitations mentionnées ci-dessus. Deux axes ont été investigués : l'ERM à multiples fréquences simultanées et l'ERM à des temps d'écho courts. Pour cela deux méthodes d'encodage du mouvement ont été étudiées.

Comme les propriétés viscoélastiques dépendent de la fréquence d'excitation, l'ERM multifréquence permet d'établir une caractérisation mécanique plus complète des tissus. Alors que l'ERM à une fréquence donnée est capable de différencier un foie présentant un niveau élevé de fibrose d'un foie sain[6], les données à multiples fréquences pourraient permettre la détection d'une fibrose légère[7]. En effet, un ajustement de la dispersion des paramètres viscoélastiques à une loi puissance fournit des paramètres contenant des informations sur la microstructure des tissus[8], qui se verrait altérée dès les stades de fibrose peu avancés. Un dépistage de la fibrose hépatique précoce permettrait une prise en charge avant la progression vers des stades de fibrose plus avancés. Néanmoins, la répétition d'acquisitions ERM à différentes fréquences est très couteux en termes de temps. Dans la littérature une méthode, l'encodage fractionné[9], a été proposée pour l'encodage simultanée de plusieurs fréquences[7]. Elle est basée sur la capacité des gradients oscillants à encoder des fréquences se trouvant dans une bande autour de celle du gradient. Elle permet ainsi l'encodage simultané de plusieurs fréquences mais qui sont comprises dans une bande étroite, ce qui ne permet pas l'obtention de données à plus hautes fréquences alors même que ces données permettraient un meilleur ajustement à la loi puissance

Le premier axe de recherche de cette thèse vise à développer des méthodes ERM multifréquence pour l'encodage simultané de différentes fréquences contenues dans une large bande de fréquences. Dans une première étude nous proposons une séquence alternative qui est une version de la séquence ERM classique légèrement modifiée. Cette méthode est fondée sur la propriété de bande harmonique de sensibilité spectrale des gradients oscillants trapézoïdaux pour encoder des vibrations dont la fréquence est un multiple impair de la fréquence du gradient. Combinée à une stratégie de sous-échantillonage, elle permet une réduction du temps d'acquisition[10].

La caractérisation de tissus biologiques ayant des temps de relaxation transversale (T2) courts est un défi dans le domaine de l'IRM. Afin de pouvoir obtenir des images anatomiques de ces tissus par IRM, plusieurs séquences dédiées permettant des temps d'écho courts ont été développées, comme l'UTE (ultra short echo time). Cependant, la caractérisation des propriétés mécaniques de ces tissus par ERM classique est encore plus compliquée puisque la présence des gradients oscillants induit un rallongement du temps d'écho. Le développement de méthodes capables d'encoder le mouvement à des temps d'écho courts est une thématique de recherche dans le domaine de l'ERM et plusieurs méthodes ont été proposées dans la littérature. Parmi elles nous pouvons citer à nouveau l'encodage fractionné[9] et la séquence ERM DENSE[11] (displacement encoding with stimulated echoes), qui consiste à encoder partiellement le mouvement avant l'excitation RF et à appliquer ensuite un court gradient d'encodage indépendant de la fréquence d'excitation. Même si elles arrivent à atteindre des temps d'écho plus courts qu'en ERM classique, cela n'est pas suffisant pour les tissus qui ont des T2 très courts tels que les tendons.

Le deuxième axe de recherche de cette thèse consiste à continuer le développement d'une stratégie d'encodage du mouvement innovante proposée par le laboratoire CREATIS en 2017 et qui permet d'avoir des temps d'écho très courts : l'ERM avec des impulsions RF optimisées par Contrôle Optimal (CO)[12]. Le contrôle optimal est une théorie mathématique qui permet de calculer une variable de contrôle qui va amener un système dynamique d'un état initial connu à un état final souhaité, tout en minimisant un critère d'optimalité et en intégrant éventuellement certaines contraintes. Dans le cadre de l'ERM, la variable de contrôle est l'impulsion RF. Ces impulsions sont capables de réaliser une sélection de coupe et d'encoder le mouvement de manière simultanée lorsqu'elles sont appliquées avec un gradient constant[13]. Comme les gradients oscillants ne sont plus nécessaires, la lecture du signal peut donc être réalisée juste après l'impulsion donnant lieu à des temps d'écho très courts et la fréquence d'excitation n'est plus limitée par le temps de montée des gradients. Dans une deuxième étude nous adaptons l'algorithme de CO pour générer des impulsions optimisées à des T2 très courts qui sont combinées avec une séquence UTE.

Finalement, comme un des principaux avantages de l'ERM par CO repose sur la flexibilité de l'algorithme pour s'adapter à toute situation, dans une dernière étude nous combinons l'aspect multifréquence avec les temps d'écho courts atteints grâce à la stratégie CO. L'algorithme est adapté à l'ERM multifréquence simultanée pour générer des impulsions optimisées à plusieurs fréquences d'excitation. De cette manière, toutes les limitations de la méthode classique mentionnées plus haut peuvent être résolues.

Ce manuscrit s'organise donc en trois chapitres.

Le premier chapitre présente le contexte scientifique nécessaire pour la compréhension de ces travaux de thèse. Il débute avec une introduction aux bases physiques pour la résonance magnétique nucléaire et l'imagerie par résonance magnétique. Ensuite, une présentation très exhaustive de l'ERM est réalisée où les étapes d'une expérience ERM sont détaillées : la génération des ondes de cisaillement, le principe d'encodage du mouvement ainsi que ses limitations et la reconstruction des paramètres viscoélastiques. L'ERM multifréquence est aussi introduite. Finalement, la théorie du contrôle optimal dans le cadre de la génération d'impulsions pour l'IRM et concrètement pour l'ERM est présentée.

Le deuxième chapitre décrit une nouvelle méthode d'ERM simultanée à multiples fréquences harmoniques combinée avec une stratégie de sous-échantillonnage. Il est d'abord présenté l'article publié qui valide *in vitro* la méthode proposée à deux fréquences simultanément à travers des comparaisons avec l'ERM classique monofréquence. Des résultats complémentaires à trois fréquences viennent ensuite compléter cette partie.

Le troisième chapitre présente les dernières avancées de la stratégie d'encodage du mouvement avec des impulsions optimisées par contrôle optimal. Une étude prouve la performance des impulsions CO pour quantifier les propriétés mécaniques d'échantillons ayant des T2 de l'ordre de la milliseconde avec une application sur le tendon d'Achille. Ensuite, un article soumis et actuellement en cours d'évaluation montre *in vitro* la possibilité de faire de l'ERM multifréquence simultanée avec des impulsions CO à temps d'écho court. Une dernière partie propose des améliorations de la performance des impulsions CO vis-à-vis de la sélectivité fréquentielle et le dépôt d'énergie.

Une conclusion générale clôture ce manuscrit accompagnée de quelques perspectives pour les futurs travaux de recherche.

Chapitre 1

Contexte : L’Elastographie par Résonance Magnétique

Au cours de ce premier chapitre introductif seront présentées les techniques d'encodage de mouvement en IRM utilisées durant ce travail de thèse et nécessaires à la compréhension de ce manuscrit. Dans un premier temps, nous décrirons quelques notions de base de la physique de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) en détaillant la technique d'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM). Par la suite, nous introduirons la théorie du contrôle optimal dans le cadre de la création d'impulsions RF optimisées capables d'encoder le mouvement.

1.1 L'Imagerie par Résonance Magnétique

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale non-invasive fondée sur le phénomène de la résonance magnétique nucléaire (RMN) et qui permet d'obtenir des images du corps présentant une grande variété de contrastes.

Dans cette section, nous présentons brièvement l'IRM : en partant des propriétés de certains noyaux des atomes jusqu'à l'obtention d'une image. Ces notions nous permettront de mieux comprendre ultérieurement les enjeux et les limitations de l'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM).

1.1.1 Principe physique de la résonance magnétique nucléaire

1.1.1.1 Aimantation macroscopique

Le phénomène de RMN repose sur les propriétés quantiques de certains noyaux utilisables en RMN. Seuls les noyaux dont le nombre quantique de spin s est non nul peuvent être considérés en RMN. Les noyaux ayant un nombre quantique de spin non nul ont donc un moment cinétique $\vec{s}$ (communément appelé « spin ») auquel est associé un moment magnétique $\vec{\mu}$:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{s} \tag{1.1}$$

où γ est le rapport gyromagnétique propre au noyau considéré.

Puisqu'il affiche un rapport gyromagnétique important, ce qui lui confère une grande sensibilité, et que sa présence est abondante dans les tissus biologiques (eau, graisse), le noyau d'hydrogène ^{1}H (ou proton) est le noyau le plus observé en IRM et sera ainsi considéré dans le cadre de cette thèse.

En l'absence d'un champ magnétique externe, les moments magnétiques des protons d'un échantillon vont s'orienter de manière aléatoire dans toutes les directions de l'espace. L'aimantation résultante de l'ensemble est donc en moyenne nulle ($\vec{M} = \sum_i \vec{\mu}_i = \vec{0}$). Lorsque l'échantillon est soumis à un champ magnétique statique externe $\vec{B}_0$, les moments magnétiques vont s'aligner préférentiellement suivant la direction du champ magnétique $\vec{B}_0$. En réalité il existe une composante orthogonale qui peut être expliquée par la mécanique quantique

Selon la mécanique quantique, nous savons que le nombre d'états d'énergie possibles pour chaque moment magnétique est quantifié et discret : il y a 2s+1 états différentes (s étant le nombre de spin). Pour rester dans le cas du proton ^{1}H, qui possède un nombre de spin égal à $^{1}/_{2}$. On aura donc deux états possibles : l'état parallèle, orienté dans le même sens que $\vec{B}_0$ ($+^{1}/_{2}$)

et l'état antiparallèle, dans le sens opposé à $\vec{B}_0$ ($-1/2$). Chaque état est associé à un niveau d'énergie, défini par :

$$E = -\vec{\mu}\,\overrightarrow{B_0} \tag{1.2}$$

En prenant en compte la relation 1.1 et avec $\vec{B}_0 = B_0\vec{z}$ on obtient les deux états d'énergie associés :

$$E_+ = -\frac{1}{2}\,\gamma\,\hbar\,B_0 \qquad E_- = \frac{1}{2}\,\gamma\,\hbar\,B_0 \tag{1.3}$$

où $\hbar$ est la constante de Planck et $E_-/E_\mp$ sont les niveaux de plus haute/basse énergie. Les spins parallèles auront donc une énergie plus faible.

La répartition des spins selon les deux états d'énergie suit une distribution de Boltzmann impliquant que le nombre de noyaux dans l'état parallèle est plus grand que celui dans l'état antiparallèle. Cette différence de population donne lieu à une polarisation qui sera plus grande lorsque l'écart entre les deux états d'énergie augmente (i.e. à hauts champs magnétiques) ou lorsque la température diminue.

Les moments magnétiques qui ne sont pas parfaitement alignés selon le champ magnétique B_0 mais seulement préférentiellement sont soumis à un mouvement de précession autour de B_0. La précession est définie par sa fréquence de rotation f_0, communément appelée fréquence de Larmor, qui dépend de l'intensité du champ ainsi que du noyau considéré :

$$f_0 = \frac{\gamma}{2\pi}\,B_0 \tag{1.4}$$

Dû à la répartition aléatoire dans le plan transverse, à l'équilibre thermodynamique, les composantes transverses des aimantations (orthogonales à B_0) s'annulent. Cependant, dans la direction parallèle à B_0, les composantes longitudinales forment une aimantation résultante. Bien que le moment magnétique de chaque noyau soit un concept à l'échelle microscopique, désormais nous parlerons d'aimantation $\vec{M}$ comme étant l'aimantation résultante d'un ensemble de noyaux à l'échelle macroscopique.

Cette aimantation nucléaire n'est pas la seule qui existe car il y a aussi celles des spins électroniques (intrinsèque et orbitale) qui sont beaucoup plus importantes. Il est donc impossible de séparer les différentes aimantations à l'équilibre et cela rend difficile la mesure statique de l'aimantation nucléaire.

1.1.1.2 Excitation

Pour mesurer l'aimantation nous devons l'écarter de sa position d'origine. Pour cela, nous utilisons une onde électromagnétique radiofréquence (RF) $\vec{B}_1$ appliquée dans un plan transverse à B_0. Lorsque la fréquence de l'impulsion RF est égale à la fréquence de Larmor, le phénomène de résonance a lieu. Dans le référentiel tournant à la fréquence de Larmor, cette résonance produit la précession de l'aimantation ($\vec{M} = M_o\,\vec{z}$) autour de $\vec{B}_1$ à une fréquence donnée par :

$$\omega_1 = \frac{\gamma}{2\pi}B_1 \tag{1.5}$$

Pour une impulsion de magnitude constante, l'angle de bascule θ dépend de la durée d'application de l'impulsions RF (τ_{RF}), de sa magnitude et du type de noyau

considéré :

$$\theta = \frac{\gamma}{2\pi} B_1 \tau_{RF} \tag{1.6}$$

Ce basculement correspond à la phase communément appelée « excitation ». Après l'application de l'impulsion RF, l'aimantation peut être décomposée en composante longitudinale (M_z) et transverse (M_{xy}). La Figure 1 montre le processus de basculement de l'aimantation.

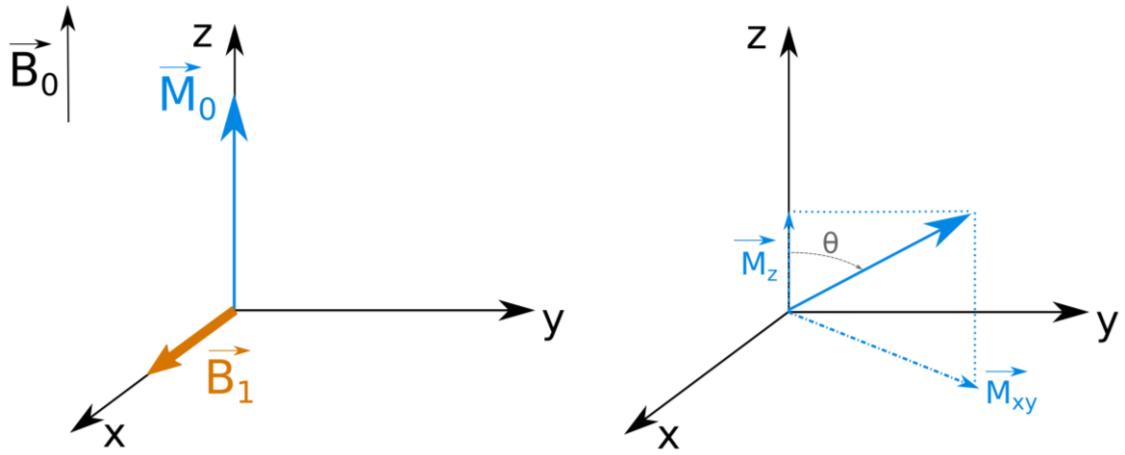

Figure 1. A gauche : l'impulsion d'excitation $\vec{B}_1$ est appliquée dans une direction perpendiculaire à $\vec{B}_0$. A droite : l'aimantation est ensuite basculée d'un angle θ donné.

1.1.1.3 Retour à l'équilibre : phénomène de relaxation

Une fois l'excitation terminée, les composantes longitudinale et transverse de l'aimantation vont tendre à revenir à leur position d'équilibre. L'aimantation va précesser autour de B_0 avec sa composante longitudinale qui va repousser jusqu'à sa valeur d'équilibre par perte d'énergie du système de spins au profit de son environnement (le réseau) alors que la composante transverse va disparaître dû à la perte de cohérence de phase lors des échanges d'énergie entre les spins du système. Ce processus est appelé relaxation, où deux phénomènes interviennent : la relaxation longitudinale ou spin-réseau et la relaxation transverse ou spin-spin, caractérisées par les temps de relaxation T1 et T2 respectivement.

De façon générale, l'évolution de l'aimantation macroscopique peut être décrite par les équations de Bloch[14], qui peuvent être présentées sous forme matricielle :

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{T_2} & \gamma B_{1z} & -\gamma B_{1y} \\ -\gamma B_{1z} & -\frac{1}{T_2} & \gamma B_{1x} \\ \gamma B_{1y} & -\gamma B_{1x} & -\frac{1}{T_1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{M_0}{T_1} \end{pmatrix} \tag{1.7}$$

La résolution des équations de Bloch suite à une impulsion générant un angle de bascule de 90° de l'aimantation initialement à l'équilibre conduit à deux équations décrivant la relaxation des composantes longitudinale et transversale :

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1})$$
$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2} \quad (1.8)$$

Cela veut dire que l'aimantation longitudinale repousse de manière exponentielle selon le temps de relaxation T1, qui est défini comme étant le temps nécessaire pour que l'aimantation longitudinale soit à 63% de sa valeur d'équilibre. De façon analogue, l'aimantation transverse décroit exponentiellement selon le temps de relaxation T2, qui est défini comme le temps mis par l'aimantation transverse pour atteindre 37% de sa valeur juste après l'application de l'impulsion 90°. La Figure 2 montre l'évolution temporelle des aimantations longitudinale et transverse.

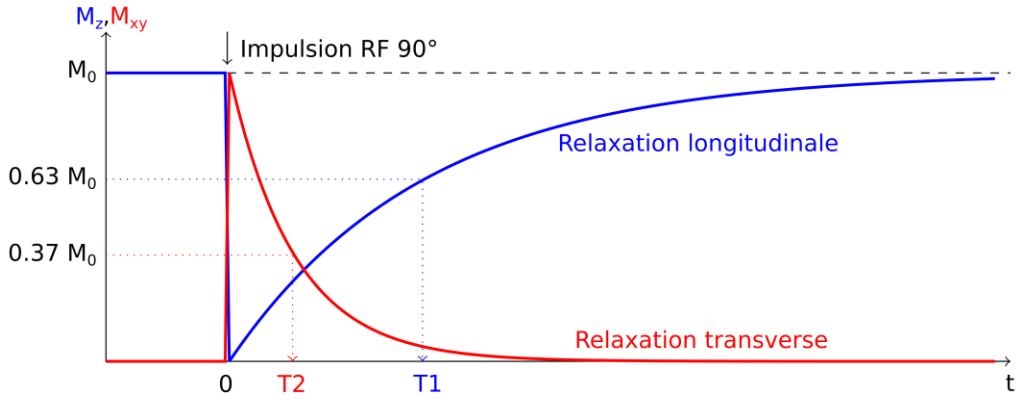

Figure 2. Evolution temporelle des aimantations longitudinale et transverse après une impulsion d'excitation de 90°.

T1 et T2 sont des paramètres propres à chaque tissu qui varient avec le champ magnétique. La différence des valeurs des temps de relaxation entre les tissus biologiques imagés permettra de réaliser des contrastes entre les différents tissus pour T1 et/ou T2.

Après une excitation RF de 90°, le signal RMN peut être mesuré. Ce signal résultant est appelé signal de précession libre, ou *Free Induction Decay* (FID). Le signal est enregistré avec une bobine de réception dans laquelle le retour à l'équilibre de l'aimantation macroscopique conduit à une variation de flux magnétique induit et donc en une force électromotrice mesurable aux bornes de la bobine, selon la loi d'induction de Faraday. En fait, seulement la variation de l'aimantation transverse génère un signal dans la bobine de réception.

Dans la pratique, on observe que la décroissance de l'aimantation transverse est plus rapide que ce que prévoit la théorie en raison de la présence d'inhomogénéités du champ B_0. Par conséquent, le signal décroît exponentiellement avec une constante de temps plus petite $T2^*$ qui reflète les effets combinés de la relaxation T2 et de la dispersion de phase due aux variations locales du champ magnétique.

1.1.2 Conception d'une image de RM avec la méthode 2DFT

Dans le paragraphe précèdent, nous avons vu comment générer le signal RMN à l'aide d'une impulsion RF qui excite tous les protons compris dans un volume. Cependant les images obtenues par IRM montrent des coupes de certaines parties du corps. En effet, une localisation

spatiale est réalisée. Pour cela, on utilise des gradients de champ magnétique[15], qui vont permettre de générer un basculement de l'aimantation spatialement sélectif et une discrétisation des signaux générés par les différents tissus selon leur position dans l'espace.

1.1.2.1 Gradients de champ magnétique

Un gradient de champ magnétique produit une variation linéaire locale du champ magnétique selon la direction de l'espace dans laquelle il est appliqué. Cette variation se superpose au champ statique B_0 et produit ainsi une modification de la fréquence de Larmor des aimantations (selon l'équation 1.4).

Un gradient constant est souvent représenté sur un chronogramme de séquence sous forme de rectangle mais en réalité il est plutôt trapézoïdal car il faut un certain temps, le temps de montée t_{ramp}, pour atteindre la valeur de la commande G_c (voir Figure 3). La pente (montée ou descente) du gradient, appelée « slew rate » (en mT/m/s), est définie comme le rapport entre l'amplitude maximum du gradient et le temps de montée le plus court. Un gradient est donc caractérisé par sa valeur maximale ainsi que le slew rate qui indique la vitesse maximale de montée du gradient.

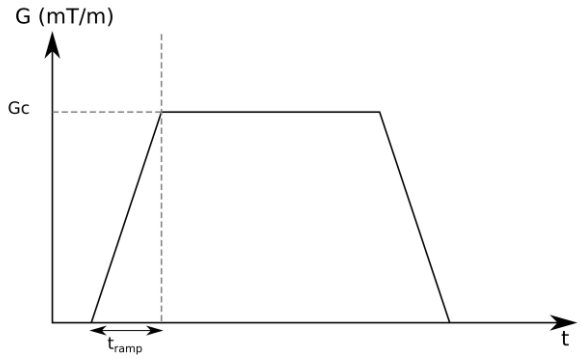

Figure 3. Représentation de l'application d'un gradient de champ magnétique sur un chronogramme de séquence

1.1.2.2 Sélection de coupe

La première étape pour obtenir une image IRM en 2D consiste à sélectionner le plan de la coupe. En bref, un gradient constant, appelé de sélection de coupe, est appliqué dans une direction perpendiculaire au plan de la coupe à imager. Ce gradient G_z entraîne une variation linéaire des fréquences de précession des aimantations dans cette direction, ici choisie comme l'axe $\vec{z}$. Une impulsion RF dont la bande passante fréquentielle (BP_{RF}) correspond à la gamme de fréquences contenues dans l'épaisseur de coupe souhaitée (Δz) est appliquée simultanément. La combinaison de ces deux éléments permet de s'assurer que seuls les protons situés dans la coupe souhaitée sont excités, c'est-à-dire, sont basculés dans le plan transverse et donc contribueront au signal lors de leur retour à l'équilibre.

L'épaisseur de coupe souhaitée est obtenue en adaptant l'amplitude du gradient et/ou la largeur de la bande passante de l'impulsion RF selon la relation :

$$\Delta z = \frac{BP_{RF}}{\frac{\gamma}{2\pi} G_z} \tag{1.9}$$

Un changement de fréquence centrale de l'impulsion RF entraîne la sélection d'une coupe ayant une localisation spatiale différente.

1.1.2.3 Codage spatial

Une fois qu'on a sélectionné la coupe, nous devons donc localiser les aimantations selon les deux directions du plan de coupe ($\vec{x}$, $\vec{y}$). Pour ce faire, la méthode actuellement utilisée repose sur l'utilisation de gradients de champ magnétique qui vont créer une variation spatiale de la fréquence de précession des aimantations dans ces deux directions pour permettre la localisation du signal.

Dans un premier temps, un gradient dit de codage spatial de phase est appliqué. Nous considérons ici qu'il est appliqué dans la direction y : G_y. Le gradient de codage de phase est appliqué pendant une durée τ_y et modifie temporairement les fréquences de précession des aimantations, ce qui induit un déphasage des aimantations entre elles. Une fois le gradient arrêté, les aimantations retrouvent une fréquence de précession identique (égale à ω_0) mais le déphasage induit par le gradient de phase persiste toujours. Le déphasage d'une aimantation située sur une position *y* est donné par :

$$\varphi_y = \gamma G_y \tau_y y \tag{1.10}$$

La dernière étape de l'encodage spatial consiste à appliquer, lors de l'acquisition du signal, un gradient dit de codage spatial de lecture, dans la dernière direction : G_x. Il modifie les fréquences de précession selon l'axe $\vec{x}$ pendant toute la durée de son application. La vitesse angulaire de précession d'une aimantation située sur une position x est donnée par :

$$w_x = \gamma G_x x \tag{1.11}$$

Pendant le gradient de lecture, le signal est échantillonné N_x fois avec un temps d'échantillonnage de τ_s. Cela permet la lecture d'une ligne. Pour obtenir une image, il sera nécessaire de faire autant de lectures du signal que le nombre de lignes (N_y) que comporte la matrice d'acquisition définissant l'image voulue. Il faudra donc répéter des mesures avec des déphasages différents, c'est-à-dire, avec des gradients de codage de phase d'amplitude différente, incrémentées régulièrement.

1.1.2.4 Espace k

Dans le cas d'une acquisition 2D avec une lecture cartésienne (avec un gradient de phase et de lecture comme décrit ci-dessous), le signal mesuré à un instant t donné est défini par :

$$s(t) = \int_x \int_y \rho(x,y) e^{i\phi(x,y)} e^{i\gamma G_y \tau_y y} e^{i\gamma G_x x t} dx dy \tag{1.12}$$

où $\rho(x,y)$ et $\phi(x,y)$ représentent l'amplitude et la phase du signal à la position (x,y).

Si on fait un changement de variable avec $k_x = \gamma G_x t$ et $k_y = \gamma G_y \tau_y$, l'équation peut être récrite :

$$s(k_x, k_y) = \int_x \int_y \rho(x,y) e^{i\phi(x,y)} e^{ik_y y} e^{ik_x x} dxdy \quad (1.13)$$

Cette dernière équation correspond à celle de la Transformée de Fourier 2D du terme $\rho(x,y)e^{i\phi(x,y)}$. L'application de la transformée de Fourier inverse[16] conduit à l'obtention de l'image 2D de la coupe sélectionnée. En effet, en IRM, le signal RMN acquis correspond à des fréquences spatiales dans l'espace k (k_x, k_y), ou espace de Fourier.

L'image résultante après transformée de Fourier Inverse est une grandeur complexe. De sorte qu'il est possible de reconstruire les images de magnitude et les images de phase. La majorité des techniques IRM ne s'intéressent qu'à l'amplitude car elle permet de reconstruire des images anatomiques. Néanmoins, dans le cadre de cette thèse nous travaillons avec une technique d'IRM de contraste de phase pour laquelle les images de phase sont utilisées puisque c'est dans la phase du signal RMN que le mouvement est encodé lors d'une expérience d'élastographie par résonance magnétique

Le remplissage de l'espace k peut être fait de différentes manières. La méthode de codage classique a été décrite dans la partie précédente : le codage cartésien, où l'espace k est acquis ligne par ligne. Mais d'autres méthodes de codage utilisant des trajectoires dans l'espace k variées sont aussi utilisées pour des applications différentes. On peut citer, entre autres, l'imagerie écho planar, les trajectoires radiales ou encore spirales. Par exemple, dans le cas d'une lecture radiale, l'espace k est rempli par des trajectoires qui partent du centre de l'espace k et qui vont vers les extrémités. Cette stratégie présente l'avantage de pouvoir faire l'acquisition du signal juste après l'excitation, ce qui réduit la perte de signal due à la relaxation transverse. Cependant, comme les points acquis n'entrent pas dans une matrice rectangulaire, les points doivent être transformés en format cartésien et cela complexifie la reconstruction.

1.1.2.5 Séquences de base utilisées dans cette thèse

En IRM, une séquence est un ensemble de gradients de champ magnétique et impulsions RF qui est appliqué d'une manière ordonnée pour obtenir une image. Nous pouvons séparer les différentes séquences IRM en deux grandes classes : les séquences d'écho de gradient et les séquences d'écho de spin.

Les paramètres principaux d'une séquence sont le temps d'écho (TE) et le temps de répétition (TR). Le TE est l'intervalle de temps entre le moment où l'aimantation transverse est basculée dans le plan transverse (usuellement au milieu de l'impulsion d'excitation) et le moment où apparaît un écho pendant la lecture du signal. Le TR est défini comme le temps écoulé entre deux répétitions successives d'un cycle de la séquence.

Ces deux paramètres peuvent être réglés pour avoir des pondérations différentes : un temps d'écho court accompagné d'un temps de répétition court donnera lieu à une pondération en T1 et un temps d'écho long accompagné d'un temps de répétition long donnera lieu à une pondération en T2.

Dans les travaux de cette thèse, des méthodes d'Elastographie par RM ont été développées à partir de deux séquences de base : une séquence classique d'écho de spin (ES) accélérée (RARE) et une séquence radiale d'imagerie à temps d'écho ultracourt (UTE).

Séquence écho de spin

Cette séquence se caractérise par la présence d'une impulsion RF de 180° placée à l'instant TE/2 (voir figure 4). Le rôle de cette impulsion est de refocaliser les spins qui subissent des déphasages dus aux inhomogénéités statiques du champ magnétique B_0. Le schéma de codage spatial correspond à une lecture cartésienne, qui a été décrite précédemment. La séquence d'écho de spin sert à éviter l'accélération de la décroissance de l'aimantation transverse induite par les variations locales de champ magnétique et avoir donc une décroissance du signal en T2 (et non pas en $T2^*$). Cependant, comme il faut insérer cette impulsion de refocalisation entre l'impulsion d'excitation et la lecture du signal, le temps d'écho s'en retrouve rallongé.

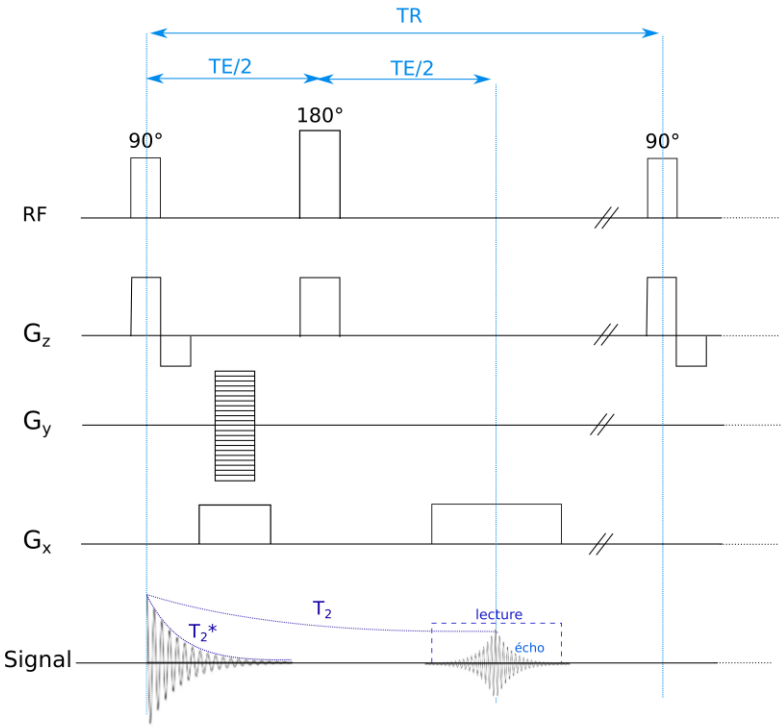

Figure 4. Chronogramme d'une séquence d'écho de spin

Séquence UTE 2D

Cette séquence consiste en une impulsion d'excitation sélectionnant une coupe d'imagerie suivie de l'application simultanée de gradients de lecture dans les deux autres directions définissant le plan d'imagerie. Ceci permet de réaliser une lecture radiale (voir Figure 5). Le codage spatial est réalisé par des trajectoires radiales qui partent du centre de l'espace k et qui vont vers les extrémités. Comme la lecture du signal est faite très rapidement après l'excitation, le TE peut être très court. Cette séquence est donc utile pour imager des tissus dont le T2 est très court. Néanmoins, le nombre de trajectoires dans l'espace k à recueillir pour respecter le critère de Nyquist est plus élevé (comparé à une lecture cartésienne), ce qui augmente le temps d'acquisition.

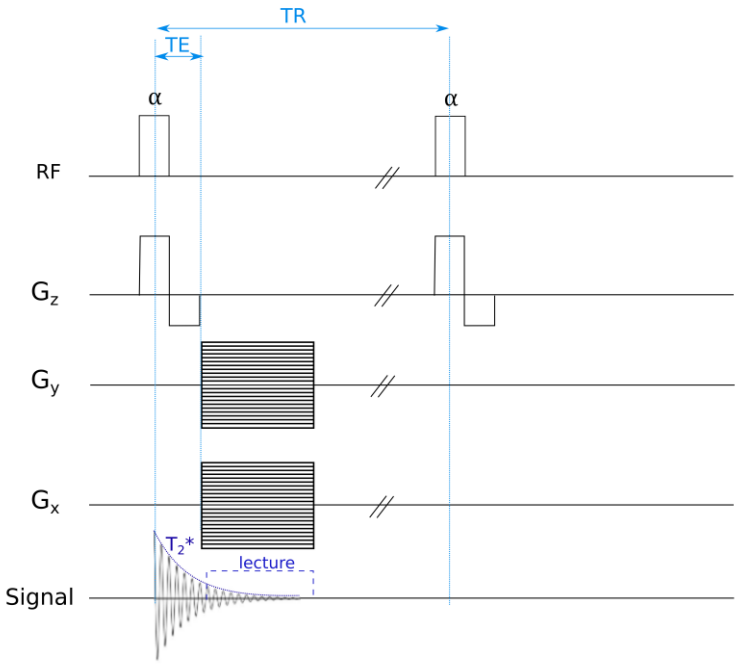

Figure 5. Chronogramme d'une séquence UTE

1.2 L'Elastographie par Résonance Magnétique

Le développement d'une maladie entraine entre autres des changements morphologiques et structuraux dans les organes affectés. Les propriétés mécaniques de ces tissus subissent ainsi des modifications que l'on va pouvoir détecter et qui vont nous permettre d'évaluer l'état de l'organe malade. Historiquement, avec la palpation, les médecins ont fait les premières évaluations de la variation de la rigidité ou de la souplesse de certains organes, comme par exemple dans le cas du cancer du sein où le praticien est capable de trouver des anomalies en exerçant une contrainte avec les doigts. Cependant cette méthode n'est pas toujours utilisable en raison de l'accessibilité des organes et elle est dépendante de l'expertise du médecin.

De nos jours, la biopsie est la technique utilisée comme examen de référence pour évaluer l'état pathologique d'un tissu. Elle est toutefois très invasive, onéreuse et sujette à des biais d'échantillonnage. La nécessité de trouver une méthode efficace et non-invasive pour réaliser un diagnostic fait que l'imagerie médicale est actuellement en plein essor. Il existe beaucoup de techniques d'imagerie telles que le scanner à rayons X, l'échographie, l'IRM, qui permettent d'obtenir des informations quantitatives sur le corps et son fonctionnement grâce à la mesure de différents paramètres physiques ou physiologiques. En particulier, les propriétés mécaniques des tissus peuvent être caractérisées à travers une technique d'imagerie appelée élastographie. C'est une méthode non-invasive capable d'imager les propriétés mécaniques des tissus à travers des déplacements induits par une contrainte mécanique. Deux des modalités les plus utilisées en imagerie médicale permettent de réaliser de l'élastographie : les ultrasons et l'IRM. Et deux types de contraintes mécaniques peuvent être considérées : les contraintes quasi-statiques et les contraintes dynamiques. Ces dernières peuvent être des ondes de

compression (ou longitudinales) ou des ondes de cisaillement (ou transversales). Les ondes de compression génèrent un déplacement parallèle à leur direction de propagation. Les ondes de cisaillement se déplacent quant à elles perpendiculairement au déplacement qu'elles génèrent.

L'élastographie par imagerie ultrasonore a été proposée en premier par Ophir *et al.*[1]. Elle peut être réalisée avec une contrainte quasi-statique[17] ou avec une contrainte dynamique générant dans le milieu une onde de cisaillement[18].

L'élastographie par Résonance Magnétique (ERM) a été proposée par Lewa et al.[2,3] dans les années 90 et introduite en clinique par une équipe de la Mayo Clinic[4]. Elle se réalise en générant une onde de cisaillement à travers le tissu d'intérêt dont la propagation est déterminée par une vitesse et une atténuation. Ces paramètres dépendent des propriétés viscoélastiques du milieu. Depuis l'introduction de l'ERM, elle a fait l'objet de nombreuses recherches pour améliorer sa performance et étendre ses domaines d'application en particulier en clinique[19,20]. Dans le cadre de cette thèse, nous avons contribué au développement méthodologique de l'ERM.

Une expérience d'ERM peut être décomposée en trois étapes successives. D'abord il faut transmettre et faire se propager une onde de cisaillement à travers le tissu d'intérêt. Ce mouvement va induire le déplacement des tissus qui va être ensuite encodé grâce à une séquence IRM dont la caractéristique principale est la présence de gradients oscillants de sensibilisation aux mouvements. Finalement, l'application d'un algorithme de reconstruction aux images représentant les champs de déplacement encodés permet d'extraire les propriétés viscoélastiques du tissu cible[21]. L'ERM établit donc un lien entre un paramètre mesuré (le déplacement) qui provient du signal RMN recueilli et les paramètres mécaniques propres aux tissus, comme le module de conservation ou de perte de cisaillement. Le contexte clinique et les étapes d'acquisitions ERM ainsi que du post-traitement nécessaire pour l'obtention des paramètres viscoélastiques vont être détaillés dans la partie suivante.

1.2.1 Contexte clinique

Depuis une trentaine d'années, l'utilisation de l'ERM comme technique de détection de pathologies a été investiguée. Puisque les propriétés mécaniques des tissus sont modifiées par les pathologies, des études d'ERM ont été menées sur différents organes.

La première application clinique la plus importante a été sur le foie. Il a été montré que l'ERM peut fournir des biomarqueurs capables de détecter l'augmentation de la rigidité des tissus hépatiques[22–24] causée par la fibrose hépatique. En outre, il a été démontré que la rigidité était corrélée avec le degré de fibrose hépatique. Actuellement, l'ERM est devenue une modalité non-invasive reconnue pour évaluer le stade de la fibrose hépatique avec une grande précision dans la détermination de la fibrose avancée et de la cirrhose[25–27], notamment chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique ou *nonalcoholic fatty disease* (NAFLD)[28,29]. L'ERM est aussi une technique prometteuse pour évaluer les tumeurs du foie[30,31] et du sein[32–34].

L'utilisation des biomarqueurs obtenus par ERM pour la détection d'atteintes neurologiques, cardiaques ou encore musculaires est aussi investiguée. L'application de l'ERM sur le cerveau permet d'évaluer les variations des propriétés mécaniques des tissus cérébraux

causées par les pathologies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer[35] et la sclérose en plaques[36] par exemple. Le dysfonctionnement de certains tissus cardiaques peut également être étudié par ERM[37–39].

1.2.2 Génération de l'onde de cisaillement

La première étape d'une expérience d'ERM consiste donc à générer une onde de cisaillement, habituellement à l'aide d'un dispositif externe, et de la transmettre dans l'organe d'intérêt afin que l'onde s'y propage Cette excitation mécanique va induire le déplacement du tissu que l'on pourra encoder dans la phase du signal de RMN.

L'onde se caractérise par sa fréquence et son amplitude, qui varient selon l'organe ciblé et le système IRM utilisé. En ERM clinique, la gamme de fréquence d'excitation varie entre 20 et 100 Hz avec des amplitudes pouvant atteindre 1 mm à la sortie du dispositif d'excitation. Cependant, en ERM préclinique, les fréquences utilisées sont plus élevées (>300 Hz) et les amplitudes plus petites, de l'ordre de quelques dizaines de micromètres. Les excitations à haute fréquence étant très vite atténuées, elles n'arrivent pas à se propager dans la plupart des organes ciblés en clinique et cela est d'autant plus vrai si les organes ne sont pas superficiels. Aussi, comme la taille des organes humains est largement supérieure à celle des organes des petits animaux (souvent des rongeurs), les basses fréquences sont mieux adaptées chez l'humain.

Pour générer les ondes mécaniques, différents types d'actionneurs peuvent être utilisés. Ils doivent être tel que le champ magnétique au niveau du champ de vue ne soit pas perturbé au risque de dégrader les images acquises.

Les actionneurs d'ERM sont classés en fonction du transducteur utilisé pour transmettre les ondes de cisaillement dans le tissu cible[40,41]. Le type d'actionneur est choisi selon l'application. Les trois types d'actionneurs les plus utilisés sont les générateurs d'ondes passifs, les bobines électromagnétiques et les éléments piézoélectriques.

Le générateur d'ondes passif est placé à l'intérieur de l'IRM et est relié à un transducteur actif placé loin de l'IRM. Le transducteur actif est souvent un haut-parleur. Il crée l'excitation mécanique qui est ensuite guidée par un système de transmission tel qu'un tube pneumatique[26,42] ou une longue tige rigide[6,43] jusqu'au générateur d'ondes passif (une membrane vibrante par exemple) pour transmettre les ondes dans le milieu d'intérêt (voir Figure 6A). Ce dispositif peut être facilement manipulé et comme les vibrations sont produites par un composant actif externe, le composant passif peut être adapté à tout organe d'intérêt. Cependant, l'amplitude du mouvement induit est fortement atténuée du fait de l'éloignement entre la zone d'intérêt et l'élément actif.

Les bobines électromagnétiques utilisent le champ principal statique B_0. La bobine est parcourue par un courant sinusoïdal dont l'amplitude et la fréquence sont contrôlées par l'utilisateur. Il en résultera un champ magnétique de polarité oscillante et de par l'orientation initiale de la bobine (grand axe perpendiculaire au champ B_0), un mouvement rotatif de la bobine à la fréquence du courant injecté[32,44–47]. Ce dispositif a l'avantage d'être peu couteux et de permettre une large gamme de fréquences d'excitation ainsi que des grandes amplitudes de mouvement. Cependant, le mouvement généré n'étant que dans une direction, qui dépend de la position et de l'orientation de la bobine, il est nécessaire de mettre en œuvre des dispositifs de

conversion plus ou moins complexe afin d'obtenir les déplacements dans le sens voulu au niveau de la zone d'intérêt. De plus, les courants dans la bobine générant des champs magnétiques peuvent perturber le champ magnétique B_0. Les bobines doivent donc être en dehors de la région à imager. Un exemple d'actionneur électromagnétique pour l'élastographie du cerveau est présenté sur la Figure 6B.

Les éléments piézoélectriques se déforment sous l'action d'un champ électrique, ce qui génère le mouvement[40,48,49]. Ils sont généralement compatibles avec l'IRM donc ne produisent pas d'artefacts. Ce dispositif a l'avantage d'être facile à positionner dans l'aimant et d'être capable de générer un mouvement avec une réponse rapide sur une large gamme de fréquences. Cependant, les vibrations générées sont d'amplitudes modérées. En outre, les éléments piézoélectriques sont assez coûteux[50]. Dans les travaux de cette thèse, les expériences ERM ont été réalisées avec un actionneur piézoélectrique couplé à une barre qui permet la transmission du mouvement jusqu'à l'échantillon qui est placé sur le bord de la barre. Ce dispositif a été utilisé car dû à sa taille et sa flexibilité de positionnement, il est le mieux adapté pour l'ERM préclinique. Il est illustré sur la Figure 6C.

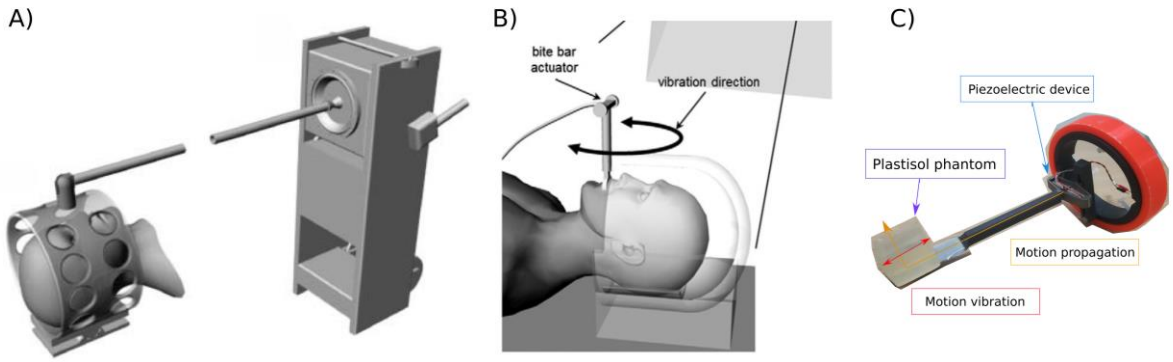

Figure 6 . Différents types d'actionneurs utilisés en ERM : A) générateur d'ondes passif (figure extraite de Sack 2008). B) bobine électromagnétique (figure extraite de Braun 2014). C) Actionneur piézoélectrique utilisé pendant la thèse

1.2.3 Principe classique d'encodage du mouvement en IRM : Gradients de Sensibilisation aux Mouvements (GSM)

La deuxième étape d'une expérience ERM consiste à encoder le mouvement des tissus de l'échantillon induit par l'excitation mécanique. Les amplitudes de déplacement induites par les ondes sont généralement inférieures à la résolution spatiale de l'image, de sorte que cela ne peut pas être visualisé dans les images de magnitude. Néanmoins, des gradients dits de sensibilisation aux mouvements[4] (GSM) sont appliqués pendant l'acquisition pour encoder les informations de déplacement dans la phase du signal RMN complexe. La sensibilité au mouvement est ainsi découplée de la résolution spatiale de l'image et il est possible de visualiser dans les images de phase des déplacements d'amplitude inférieure à la taille du voxel. En effet, l'ERM est considérée comme une technique de contraste de phase.

1.2.3.1 Gradient de sensibilisation aux mouvements et phase du signal RMN

En présence d'un gradient de champ magnétique $\vec{G}(t)$ qui est appliqué pendant une durée τ, un ensemble de spins représenté par une aimantation de trajectoire $\vec{r}(t)$ accumule une phase donnée par :

$$\phi(\vec{r},t) = \gamma \int_0^{\tau} \vec{G}(t) \cdot \vec{r}(t) dt \tag{1.14}$$

En ERM, le mouvement des aimantations est solidaire du mouvement sinusoïdal de l'onde mécanique d'excitation. Le vecteur de position des aimantations $\vec{r}(t)$ est donc déterminé par un mouvement oscillant périodique autour de sa position de repos $\overrightarrow{r_0}$ à la fréquence d'excitation f_{exc}. Pour le cas le plus simple d'une excitation monofréquence, le déplacement des aimantations est défini par :

$$\vec{r}(t) = \overrightarrow{r_0} + \overrightarrow{A_0} \sin\left(\vec{k} \cdot \vec{r} - 2\pi f_{exc} t + \theta_0\right) \tag{1.15}$$

où $\overrightarrow{A_0}$ est l'amplitude de déplacement de l'aimantation, $\vec{k}$ est le vecteur d'onde et θ_0 est le déphasage du mouvement de l'aimantation en question par rapport au gradient.

Le gradient de sensibilisation au mouvement est bipolaire et peut être sinusoïdal ou trapézoïdal. La direction d'application du gradient d'encodage fixe la direction d'encodage du mouvement. Pour encoder le mouvement dans les trois dimensions de l'espace, on pourra donc appliquer le GSM selon les trois directions de manière séquentielle (voir Figure 7).

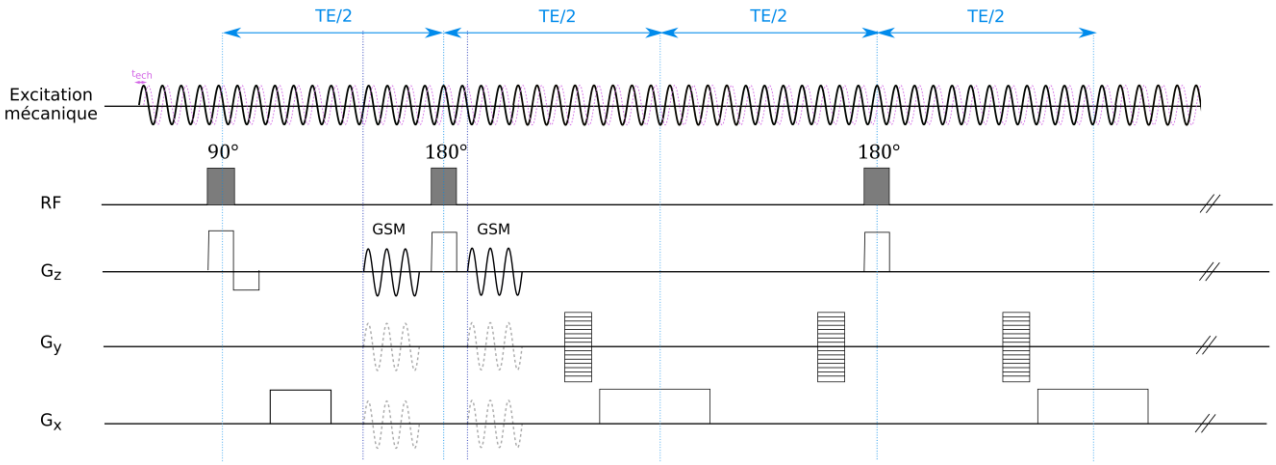

Figure 7. Chronogramme de la séquence ERM écho de spin rapide (RARE) utilisée pendant la thèse

On considèrera désormais un gradient d'encodage bipolaire, de forme sinusoïdale qui oscille à une fréquence $f_{GSM} = {}^{1}/_{T_{GSM}}$ et avec une amplitude maximale de $\overrightarrow{G_{GSM}}$:

$$\vec{G}(t) = \overrightarrow{G_{GSM}} \sin(2\pi f_{GSM} t) \quad si \;\; 0 < t < \tau \tag{1.16}$$

avec $\tau = N \cdot T_{GSM}$, où N est le nombre de cycles de gradients bipolaires.

En combinant les trois dernières équations la phase cumulée devient :

$$\phi(\vec{r},t) = \gamma\overrightarrow{A_0}\cdot\overrightarrow{G_{GSM}}\int_0^{\tau}\sin(2\pi f_{GSM}t)\sin\left(\vec{k}\cdot\vec{r}-2\pi f_{exc}t+\theta_0\right)dt \qquad (1.17)$$

Normalement, le gradient est établi de manière à ce qu'il oscille à la même fréquence que l'onde de cisaillement ($f_{GSM} = f_{exc}$). Dans ce cas, on peut résoudre l'intégrale et on obtient une phase cumulée donnée par :

$$\phi(\vec{r}) = -\frac{\gamma\, N\, T_{exc}\overrightarrow{A_0}\,\overrightarrow{G_{GSM}}}{2}\cos(\vec{k}\cdot\vec{r}+\theta_0) \qquad (1.18)$$

Cette équation montre que la phase cumulée varie spatialement comme l'onde qui se propage dans le milieu et qu'elle est directement proportionnelle à l'amplitude du déplacement, à l'amplitude du gradient d'encodage du mouvement et à sa durée d'application.

1.2.3.2 Echantillonnage de l'onde d'excitation

On a vu que les GSM permettent d'encoder le mouvement dans la phase du signal RMN. Pour transformer une séquence de base en une séquence d'élastographie classique il faut donc insérer le GSM entre l'excitation et la lecture du signal. Il faut aussi synchroniser le gradient oscillant avec le mouvement. Dans l'image de phase obtenue on peut visualiser la propagation de l'onde dans le tissu. Cependant, cette image de phase ne représente que la propagation de l'onde à un instant donné et en ERM afin de faciliter la dernière étape de reconstruction des propriétés mécaniques, il est nécessaire d'encoder la propagation de l'onde au cours du temps pour pouvoir ensuite isoler les informations relatives à chaque composante fréquentielle de l'onde.

L'onde générée au sein du tissu doit être échantillonnée à plusieurs instants et cela est fait à travers la synchronisation de la séquence avec l'excitation mécanique. Le moyen le plus courant d'y parvenir est de déclencher l'excitation mécanique par l'envoi d'un signal TTL généré au sein de la séquence d'imagerie à chaque cycle de répétition.

Selon le théorème d'échantillonnage de Nyquist-Shannon, une onde monochromatique doit être échantillonnée à au moins trois instants différents répartis également sur le cycle de l'onde. En ERM, il est d'usage d'acquérir entre quatre et huit instants également espacés afin de permettre le post-traitement des données temporelles et assurer ensuite une reconstruction correcte des paramètres viscoélastiques. A partir de ces données temporelles, la transformée de Fourier permet d'extraire le déplacement à la fréquence d'excitation tandis que les informations de phase parasites qui se trouvent à d'autres fréquences peuvent être éliminées.

Pour acquérir les images de phase à *N* instants différents, l'excitation mécanique doit être déphasée par rapport au GSM de θ_0. Autrement dit, l'application du gradient oscillant est successivement décalée d'une durée $t_{ech} = \frac{T_{exc}}{N}$ par rapport à l'onde. Ainsi, dans le cas où on voudrait acquérir la propagation de l'onde à 4 instants différents, on devra acquérir les images aux instants 0, $\frac{T_{exc}}{4}$, $\frac{T_{exc}}{2}$ et $\frac{3T_{exc}}{4}$ ce qui correspond à $\theta_0 = 0, \pi/2, \pi, 3\pi/2$. Désormais, dans ce manuscrit on parlera de ces instants successivement acquis comme pas de phase. La figure suivante montre les points échantillonnés sur une onde et la transformée de Fourier correspondante.

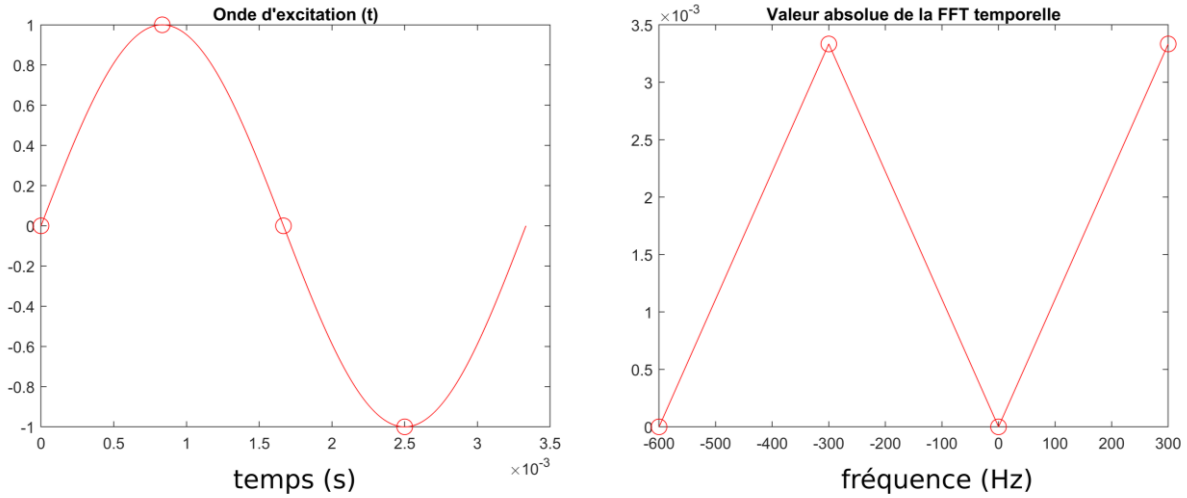

Figure 8. A gauche : points échantillonnés avec 4 pas de phase pour une onde de 300 Hz. A droite : après application de la transformée de Fourier temporelle, on obtient un premier harmonique à 300 Hz.

1.2.3.3 Séquence d'ERM classique utilisée dans la thèse

Pour transformer une séquence IRM de base en une séquence ERM, le GSM nécessaire pour l'encodage du mouvement doit être inséré entre l'excitation et la lecture du signal. Le déphasage entre le gradient oscillant et la propagation de l'onde mécanique doit être suivi par incrémentation des pas de phase. Une séquence ERM peut donc être implémentée à partir d'une multitude de séquences d'imagerie, chacune ayant ses propres avantages et limites. Dans la littérature on peut trouver des études qui utilisent des séquences ERM fondées sur l'écho de spin rapide[51,7], l'écho de gradient[23,52,53] et ces deux dernières combinées à l'imagerie écho planaire[54–57]. Durant la thèse j'ai principalement utilisé une séquence ERM d'écho de spin rapide (RARE). Le chronogramme de cette séquence est représenté sur la Figure 7.

Deux paires de cycles de GSM qui peuvent être sinusoïdaux ou trapézoïdaux ont été insérées de part et d'autre de l'impulsion de refocalisation. Elles doivent être espacées d'un multiple d'une demi-période pour assurer la synchronisation du mouvement avec le gradient pendant les deux paires de GSM. Selon si elles sont séparées d'un nombre impair ou pair de demi-périodes, la polarité des GSM est respectivement la même ou l'opposée. Un délai a également été inséré au début de chaque répétition pour acquérir les différents pas de phase. Comme expliqué précédemment, la propagation de l'onde est échantillonnée temporellement sur plusieurs points le long d'une période du mouvement. Normalement, l'échantillonnage est réalisé à des instants également espacés le long d'une période du mouvement. Cependant, la fréquence d'échantillonnage peut être adaptée selon l'application pour réduire le temps d'acquisition. Particulièrement, dans le cas d'acquisitions multifréquence simultanées, le pas d'échantillonnage est fixé de manière à encoder dans l'espace fréquentiel toutes les fréquences comprises dans l'excitation[51,6].

Le GSM peut être appliqué selon les trois directions afin d'encoder le déplacement induit dans la direction d'application du gradient. Pour acquérir le mouvement dans les trois directions de l'espace, il est possible de faire des acquisitions successives en changeant simplement la direction d'application du GSM. Cela donne lieu à un temps d'acquisition total triplé. Comme le temps d'examen est un facteur très important à minimiser surtout en clinique,

des études ont recherché la possibilité d'acquérir le mouvement dans les 3 directions de manière simultanée. Notamment, une première technique qui introduit le concept SLIM (*SampLe Interval Modulation*) à l'ERM a été validée *in vivo* dans le cerveau chez l'humain[58,59].

1.2.4 Reconstruction des paramètres viscoélastiques

La troisième et dernière étape d'une expérience ERM est le traitement des données jusqu'à la reconstruction des paramètres viscoélastiques. Une fois que l'acquisition ERM est réalisée, les images de phase montrent la propagation de l'onde à travers le tissu. Ce sont donc ces images de phase qui seront traitées (sous Matlab dans le cadre de cette thèse) pour obtenir finalement les élastogrammes.

Dans ce paragraphe, les différentes étapes du traitement des images de phase vont être détaillées et elles sont résumées sur la Figure 9. D'abord, le champ de déplacement est calculé et l'harmonique correspondant à la fréquence d'excitation est déterminé. Ensuite, le principe physique de l'équation de l'onde et les différents algorithmes de reconstruction utilisés en ERM seront discutés.

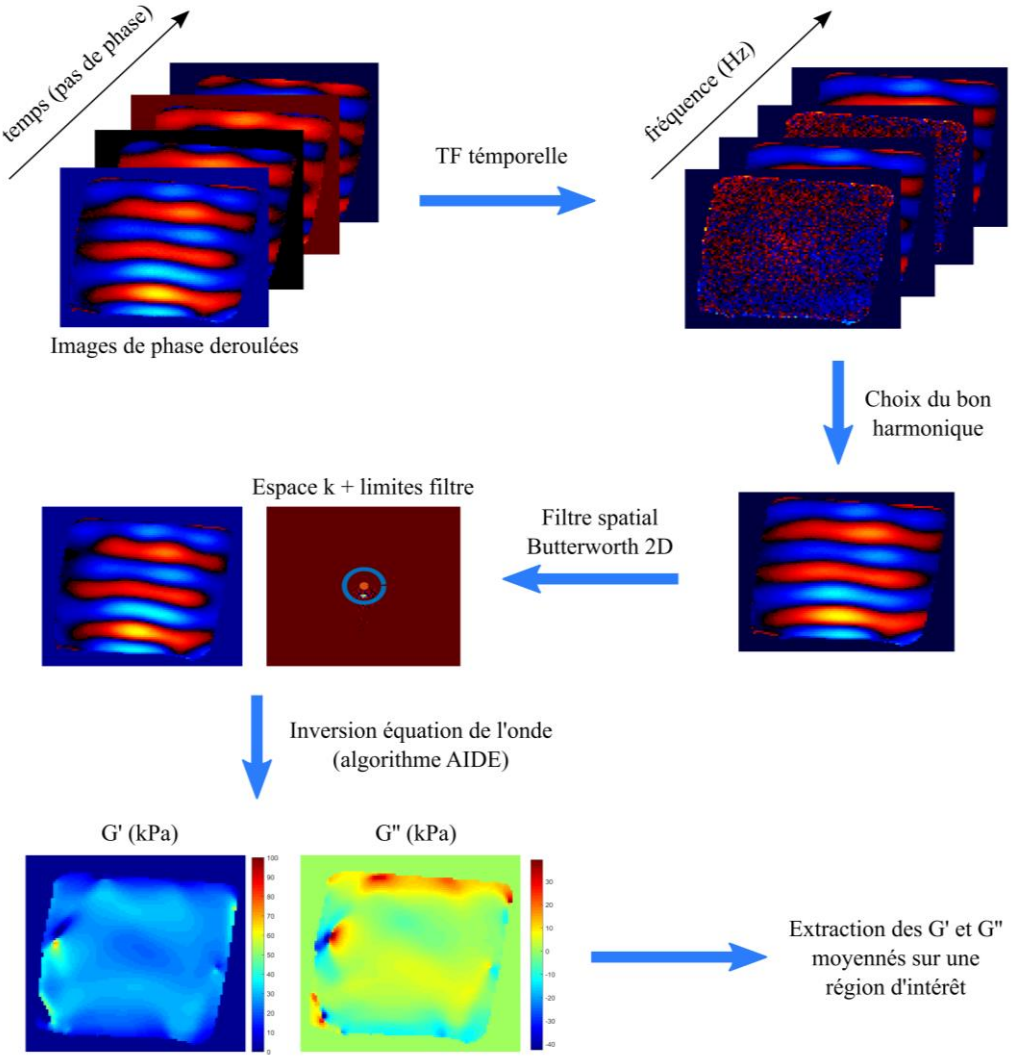

Figure 9. Schéma qui résume les étapes suivies dans cette thèse pour la reconstruction des données ERM jusqu'à l'obtention des valeurs moyennes du module de conservation et de perte de cisaillement

1.2.4.1 Obtention du champ de déplacement et extraction de l'harmonique

Après l'acquisition ERM, les images de phase de tous les pas de phase sont reconstruites. En général, chaque acquisition est répétée deux fois avec des polarités de l'onde opposées pour pouvoir les soustraire et ainsi supprimer les termes statiques résiduels de phase non liés à la propagation de l'onde et avoir une dynamique de phase deux fois plus importante.

Telles qu'elles sont reconstruites, les images de phase ont des valeurs limitées dans l'intervalle [- π, π]. Ainsi, dans le cas où la phase encodée est supérieure à π, on observera un saut de phase dans l'image. Comme ces discontinuités de phase pourraient induire des erreurs dans la suite du traitement, elles doivent être prises en compte avant tout traitement ultérieur. Plusieurs algorithmes ont été développés pour résoudre ce problème et obtenir les images de phase déroulées. Ils sont capables de localiser les endroits qui présentent des repliements de phase et les dérouler. L'algorithme utilisé dans cette thèse est celui de *quality guided path following*[60].

La phase encodée traduit le déplacement des tissus induit par les vibrations. L'onde qui se propage à travers le tissu peut être représentée par un champ de déplacement $\vec{u}(x, y, t)$ qui est proportionnel à la phase déroulée (φ_{der}). Ce champ de déplacement est calculé dans chaque voxel selon l'équation suivante:

$$\vec{u}(x, y, t) = C \cdot \varphi_{der}(x, y, t) \tag{1.19}$$

où $C = f_{exc}/\gamma \mid \overrightarrow{G_{GSM}}|$.

L'onde de cisaillement qui se propage à travers le milieu peut générer des ondes réfléchies lors de son passage par des interfaces ou sur les bords du milieu exploré. Ces réflexions peuvent se propager dans des directions différentes et interférer avec l'onde principale, ce qui peut ensuite biaiser la reconstruction des paramètres viscoélastiques. Pour y remédier, des filtres directionnels peuvent être appliqués aux images de phase pour séparer les ondes ayant des directions de propagation différentes. Ce filtre directionnel s'applique dans l'espace k et permet de garder seulement les ondes qui se propagent dans une direction spécifique[61]. Ainsi, les ondes réfléchies seront supprimées.

Ensuite, l'application de la Transformée de Fourier temporelle permet d'extraire l'harmonique qui correspond à la fréquence d'excitation. La transformée de Fourier est appliquée selon la dimension temporelle, c'est-à-dire, la pile d'images correspondant aux différents pas de phase acquis.

Comme indiqué précédemment, l'onde est échantillonnée à différents instants pour obtenir son évolution temporelle lors de sa propagation. Normalement, un échantillonnage avec des pas réguliers sur un cycle de la fréquence d'excitation est utilisé. L'incrément de déphasage entre l'onde mécanique et le gradient de sensibilisation au mouvement pour acquérir les différents pas de phase est constant. Après transformée de Fourier, le premier harmonique correspond à la fréquence d'excitation et est extrait (voir Figure 7). Dans le cas d'une onde mono-fréquence, les autres harmoniques d'ordre supérieur ne sont donc pas conservés. Par contre, dans le cas d'excitations multifréquence, plusieurs harmoniques seront conservés et le pas d'échantillonnage devra être adapté selon les fréquences d'excitation envoyées.

Dans le cadre de cette thèse, des méthodes d'échantillonnage non classique appliqués à l'ERM ont été étudiées avec comme but la réduction du temps d'acquisition totale. Ces travaux seront détaillés dans le prochain chapitre (2.1.2.2).

La dernière étape de traitement avant de passer à la reconstruction des paramètres viscoélastiques est de filtrer spatialement l'image du déplacement de l'harmonique choisi afin de filtrer et préserver autant que possible les longueurs d'onde d'intérêt[26]. Nous utilisons souvent un filtre passe-bande de Butterworth 2D d'ordre 4 avec des seuils inférieurs et supérieurs adaptés aux longueurs d'onde d'intérêt.

1.2.4.2 Equation de l'onde

Le champ de déplacement obtenu après l'acquisition ERM représente la propagation de l'onde à travers l'échantillon. La propagation de l'onde est caractérisée par différents paramètres, tels que la vitesse de propagation et l'atténuation, qui dépendent des propriétés mécaniques du milieu. L'ERM établit donc un lien entre la propagation des ondes à travers les tissus et leurs paramètres viscoélastiques.

Afin de comprendre la physique qu'il y a derrière les algorithmes de reconstruction, nous allons introduire brièvement l'équation de l'onde, qui devra être ensuite inversée pour extraire les paramètres mécaniques.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons considérer un milieu isotrope, localement homogène et linéaire à travers duquel on envoie une onde de cisaillement. La plupart des tissus biologiques ont ces caractéristiques mais lorsque ce n'est pas le cas, les équations devraient être adaptées.

Les tissus biologiques présentent à la fois un comportement élastique et un comportement visqueux, c'est-à-dire qu'ils peuvent se comporter à la fois comme un solide et un liquide[62,63]. Dans un milieu viscoélastique, l'onde mécanique s'atténue tout au long de sa propagation dans le milieu et sa vitesse de propagation dépend de la fréquence de l'onde. L'élasticité symbolise la rigidité du matériau et correspond à sa capacité à conserver l'énergie. Elle est associée à la partie réelle du module de cisaillement (μ) ou de compression (λ). La viscosité représente l'aspect de résistance du milieu à la propagation de l'onde et correspond à sa capacité à dissiper de l'énergie. Elle est associée à la partie imaginaire du module de cisaillement (η) ou de compression (ξ).

L'équation de l'onde dans un milieu viscoélastique simplifiée (i. e. avec les propriétés retenues pour le milieu) s'écrit alors[64] :

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \mu \nabla^2 \vec{u} + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla . \vec{u}) + \eta \frac{\partial \nabla^2 \vec{u}}{\partial t} + (\xi + \eta) \frac{\partial \nabla(\nabla \vec{u})}{\partial t} \tag{1.20}$$

où ρ est la densité du milieu et $\vec{u}$ est le champ de déplacement induit mesuré. En supposant qu'on transmet une onde plane, le champ de déplacement est donné par :

$$\vec{u}(x, y, t) = \vec{A}_0 e^{i(2\pi f_{exc} t - \vec{k}\vec{r})} \tag{1.21}$$

Il est alors possible de résoudre l'équation de l'onde et ainsi obtenir les modules de conservation et de perte de cisaillement du tissu[65–68].

1.2.4.3 Algorithmes de reconstruction des paramètres viscoélastiques

Les algorithmes de reconstruction des paramètres viscoélastiques en ERM sont divisés en deux grandes familles selon la méthode utilisée pour la résolution du problème inverse : les méthodes itératives et les méthodes directes.

Les méthodes itératives consistent à minimiser la différence entre le champ d'onde mesuré et les champs d'onde calculés avec un modèle d'éléments finis (FEM, pour *finite-elements model*). Une solution au problème inverse est trouvée lorsqu'un seuil prédéfini pour une métrique caractérisant l'écart entre les champs simulés et les champs mesurés est atteint. Cette approche dépend fortement des conditions aux limites et des valeurs initiales. Par conséquent, les hypothèses considérées peuvent avoir une influence significative sur les valeurs obtenues des paramètres viscoélastiques. En plus, les méthodes itératives sont coûteuses en termes de temps de calcul. Cependant, elles sont très utiles en raison de leur indépendance de la qualité des données et de leur potentiel d'amélioration de la précision[69]. Dans la littérature, plusieurs méthodes itératives ont été développées telles que les méthodes de descente de gradient[70,71], la technique sous-domaines[68,72,73] et les méthodes de Gauss-Newton[74–77].

La deuxième catégorie est celle des méthodes directes. Elles résolvent un problème de minimisation linéaire, en supposant que les déplacements du champ d'onde mesurés sont suffisamment précis pour être insérés dans l'équation de l'onde. Après avoir calculé toutes les dérivées du déplacement par des techniques numériques standard, le système est résolu directement pour calculer les paramètres viscoélastiques. Les avantages de ces méthodes sont la réduction du nombre de paramètres et la garantie de l'existence et de l'unicité d'une solution. Ces méthodes nécessitent donc beaucoup moins d'effort de calcul que les méthodes itératives. Néanmoins, elles sont plus dépendantes et sensibles à la qualité des données.

De nombreuses méthodes directes sont utilisées dans la pratique en ERM. Parmi les plus populaires on trouve les méthodes directes hétérogènes[78,79], la méthode d'estimation de la fréquence locale (LFE pour *Local Frequency Estimation*)[80–82] et celle d'inversion algébrique de l'équation différentielle (AIDE pour *Algebraic Inversion of the Differential Equation*)[83,66,67,64,84,82].

Parce qu'ils sont aujourd'hui les plus fréquemment utilisés dans la littérature, les algorithmes LFE et AIDE vont être brièvement décrits ci-après.

Local Frequency Estimation

Cette approche d'inversion est fondée sur l'estimation de la longueur d'onde. L'algorithme a été proposé par Knutssson *et al.*[85] en 1994 et il a été ensuite appliqué pour la reconstruction des paramètres élastiques en ERM en particulier par la Mayo Clinic[80]. L'algorithme LFE estime la fréquence locale spatiale (ν_l) du champ de déplacement mesuré, qui est ensuite convertie en vitesse de propagation de l'onde ou en module de cisaillement.

Ainsi, en prenant l'hypothèse que la densité du tissu est homogène, que le milieu est linéaire et isotrope, le module de cisaillement devient :

$$\mu_{LFE} = \rho f_{exc}^2 \lambda^2 = \rho \left(\frac{f_{exc}}{\nu_l} \right)^2 \tag{1.22}$$

où f_{exc} est la fréquence d'excitation, ν_l la fréquence locale estimée et λ la longueur d'onde.

L'algorithme LFE produit des estimations précises et isotropes des fréquences locales et est relativement insensible au bruit[80]. Cependant, il permet d'estimer le module de cisaillement à partir du champ de déplacement mesuré selon une seule direction. En plus, cet algorithme ne prend pas en compte l'atténuation de l'onde et il ne permet donc pas d'étudier le comportement visqueux des milieux viscoélastiques.

Algebraic Inversion of the Differential Equation

Oliphant et Manduca[66,67] ont proposé cet algorithme de reconstruction qui repose sur l'inversion algébrique de l'équation différentielle du champ de déplacement (équation 1.20).

En considérant que les tissus biologiques sont quasi-incompressibles, autrement dit $\nabla\vec{u} \approx 0$, l'équation 1.20 peut être simplifiée. Le dernier terme de l'équation d'onde peut donc être négligé aux basses fréquences d'excitation utilisées en ERM car la viscosité de l'onde de compression est faible[64,86].

Par ailleurs, comme les vitesses de propagation de l'onde de cisaillement et de compression sont très différentes, et donc leurs longueurs d'onde, il est possible de considérer que les déplacements induits par l'onde de compression varient très lentement dans l'espace et sont ainsi négligeables[67]. Si on combine cette hypothèse avec la quasi-incompressibilité du milieu, l'équation d'onde devient :

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \mu \nabla^2 \vec{u} + \eta \frac{\partial \nabla^2 \vec{u}}{\partial t} \tag{1.23}$$

En inversant cette équation il est possible de déduire le module de cisaillement complexe à partir du champ de déplacement encodé par ERM. Ainsi, si on considère le cas d'une onde mono-fréquence de cisaillement plane monochromatique (équation 1.21), on obtient l'expression du module de cisaillement complexe G^* :

$$G^* = -\rho(2\pi f_{exc})^2 \frac{\vec{u}}{\Delta\vec{u}} \tag{1.24}$$

Souvent le module de cisaillement est aussi exprimé sous la forme $G^* = G' + iG''$ ou encore, selon le modèle rhéologique de Voigt, $G^* = \mu + i2\pi f_{exc}\,\eta$, avec G' le module de conservation, lié à l'élasticité de cisaillement, et G'' le module de perte, lié à la viscosité de cisaillement. C'est selon ces deux paramètres que dans cette thèse on caractérisera les propriétés viscoélastiques.

L'équation 1.24 peut être appliquée sur le champ de déplacement mesuré dans une ou plusieurs directions. Dans le cas d'un milieu isotrope, on peut se contenter d'encoder une seule direction du mouvement, c'est-à-dire, d'appliquer le GSM dans une seule direction puisque la valeur de G^* est supposée être la même dans toutes les directions de propagation. Cependant dans certains cas, cela peut induire une sous-estimation des modules de cisaillement[87].

Une version de l'algorithme AIDE plus élaborée a aussi été introduite par Sinkus et al.[88]. Dans cette évolution, le rotationnel du champ de déplacement ($\nabla \wedge \vec{u}$) est considéré afin de s'affranchir des contributions de l'onde de compression et de garder uniquement les contributions liées à l'onde de cisaillement[89,21,90]. Cependant, pour calculer le rotationnel du

champ de déplacement il est nécessaire d'acquérir le mouvement dans les trois directions de l'espace, ce qui augmente le temps d'acquisition. Par ailleurs, le bruit de reconstruction est amplifié car la résolution de ce problème inverse nécessite le calcul de dérivées spatiales de troisième ordre.

Comme nous avons travaillé avec des échantillons viscoélastiques, c'est l'algorithme AIDE que nous avons utilisé dans cette thèse pour la reconstruction des élastogrammes représentant le module de conservation et de perte de cisaillement.

1.2.5 Limitations des méthodes avec GSM et autres méthodes innovantes

Dans la partie 1.2.3 nous avons détaillé la méthode classique d'élastographie par Résonance Magnétique initialement proposée par Muthupillai *et al.*[4]. Cette stratégie se fonde sur l'encodage du mouvement en IRM à travers l'application de gradients de sensibilisation aux mouvements synchronisés avec l'onde d'excitation mécanique. Néanmoins, cette méthode présente plusieurs limitations, qui vont être discutées dans ce paragraphe. Ensuite, les méthodes alternatives qui ont émergé en réponse à ces limites de la stratégie classique seront également présentées.

1.2.5.1 Limitations des méthodes avec MSG

Nous avons vu selon l'équation 1.18 que la phase cumulée est proportionnelle à l'amplitude du gradient oscillant, à l'amplitude du déplacement et au nombre de cycles de GSM appliqués.

La valeur maximale d'amplitude du gradient est limitée par le propre système de gradients (les IRM cliniques sont limitées à environ 40-50 mT/m et en préclinique cela peut monter jusqu'à environ 700 mT/m) et l'amplitude du mouvement est limitée par les caractéristiques de l'actionneur mécanique et la transmission entre l'actionneur et le milieu d'intérêt. Le paramètre de la séquence que l'on peut régler pour maximiser la phase encodée est donc le nombre de cycles de GSM. Cependant, si on augmente le nombre de périodes de gradient on allonge le temps d'écho et cela implique une réduction du signal. Puisque dans la méthode classique, la fréquence du GSM correspond à la fréquence de l'excitation mécanique, le rallongement du temps d'écho est plus important lorsqu'on travaille à des fréquences plus basses. Cette limitation rend difficile l'application de l'ERM sur des tissus ayant des T2 courts.

La deuxième limitation de la méthode classique repose sur la performance des gradients oscillants. Comme montré précédemment sur la Figure 3, les gradients sont définis par le temps de montée, l'amplitude et slew rate qui représente la plus grande vitesse à laquelle le gradient peut monter de 0 à l'amplitude maximale. Le slew rate des gradients limite la génération d'oscillations de la polarité du gradient à des hautes fréquences. Outre le fait que les ondes de cisaillement de hautes fréquences sont atténuées rapidement, si on ajoute les limites du système des gradients à hautes fréquences, l'élastographie par résonance magnétique à haute fréquence devient très difficile à réaliser. A cela s'ajoute le fait que lorsqu'on demande aux gradients une commutation de polarité très rapide cela produit des courants de Foucault qui peuvent produire des effets biologiques importants tels que le réchauffement des tissus ou la stimulation involontaire des nerfs périphériques chez les patients[91]. Ce problème d'accès aux hautes

fréquences limite l'application de l'ERM pour la caractérisation des propriétés mécaniques de tissus rigides et fins comme les tendons et les cartilages[92,93] qui nécessitent des fréquences de vibration élevées.

1.2.5.2 Méthodes alternatives pour l'encodage du mouvement en IRM

Au vu des limitations de la méthode classique, des nombreuses études ont proposé de nouvelles stratégies d'acquisition ERM. Nous allons détailler les plus marquantes.

Fractional encoding

La méthode du *fractional encoding* consiste à encoder seulement une fraction d'un cycle de l'onde d'excitation en appliquant des GSM à plus haute fréquence. Elle a été proposé par Rump et al.[9] et a été largement utilisée depuis.

La méthode classique d'ERM utilise des GSM qui oscillent à la même fréquence que l'onde d'excitation. Mais en théorie, il est aussi possible d'obtenir une phase cumulée non négligeable lorsqu'on utilise des fréquences du GSM différentes à celle d'excitation. La figure 10 montre la phase cumulée obtenue selon l'équation 1.14 pour des fréquences de GSM fixes en faisant varier la fréquence d'excitation lorsqu'on applique un seul cycle de gradient sinusoïdal. Les fréquences des GSM ont été fixées à 50, 100, 150 et 300 Hz et la fréquence d'excitation varie entre 0 et 500 Hz.

Sur la figure 10 on observe que pour chaque gradient la phase encodée est maximale à des fréquences d'excitation légèrement inférieures à celle du gradient, concrètement à une fréquence d'excitation de 0.84 fois la fréquence du gradient[9]. Sur la figure on remarque aussi que chaque GSM est sensible aux mouvements qui oscillent à des fréquences comprises dans une bande plus ou moins large autour de sa fréquence d'oscillation. Cela est communément appelé bande de sensibilité spectrale du GSM.

La méthode du *fractional encoding* exploite cette propriété de bande de sensibilité spectrale des GSM pour encoder les basses fréquences d'excitation avec des gradients à haute fréquence. De cette manière il est possible d'encoder des basses fréquences avec des temps d'écho plus courts qu'avec la méthode classique, ce qui est surtout avantageux pour les tissus dont les T2s sont courts. Par exemple un GSM de 150 Hz peut encoder une vibration à 50 Hz avec une phase qui va correspondre à 20% de la phase encodée à cette même fréquence par un gradient de 50 Hz mais avec un temps d'écho significativement réduit d'environ 13 ms (= T_{50Hz}-T_{150Hz}).

En effet, comme seule une fraction d'un cycle de mouvement est encodée, la phase cumulée est donc un peu moins importante. Cependant, il a été démontré que pour les tissus mous et visqueux avec des temps de relaxation transverse courts, cette perte d'encodage de phase est plus que compensée par un signal accru résultant d'un temps d'écho plus court[9]. La méthode a été utilisé dans des études visant le foie[51,6], le cœur[55,94,95], la prostate[45] et le cerveau[46,51].

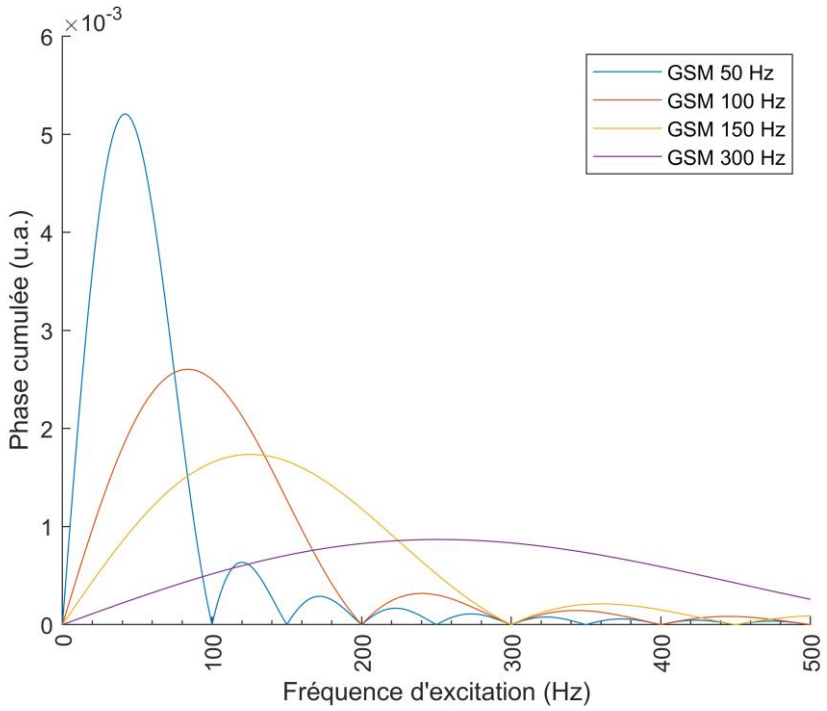

Figure 10. Phase cumulée (en unité arbitraire) pendant l'application d'un cycle gradient sinusoïdal de 50, 100, 150, 300 Hz selon la fréquence d'excitation.

ERM avec des gradients de champ RF

L'utilisation d'impulsions RF pour détecter le mouvement a été proposée par Karczmar *et al.*[96] à la fin des années 80. Ils ont démontré qu'avec un schéma de gradients de champ RF il est possible de détecter l'écoulement lent d'un fluide. Ensuite, cette idée a été poussée pour faire de l'élastographie spectroscopique par Baril et al.[97,98]. Le principe de cette méthode est l'application d'impulsions RF avec des phases alternées et qui sont synchronisées à la vibration mécanique. De cette façon il est possible de caractériser les ondes de cisaillement en utilisant des gradients de champ radiofréquence B_1 au lieu d'un gradient de champ magnétique B_0.

La séquence proposée consiste à appliquer des impulsions compensées binomiales espacées d'un délai donné de telle sorte que la durée de l'ensemble coïncide avec la fréquence de l'onde d'excitation[98]. Par conséquent, les spins mobiles subissent un schéma d'excitation variable qui entraîne une modulation de l'amplitude du signal RMN en fonction de la fréquence, de l'amplitude et de la direction du déplacement induit par le mouvement.

Finalement, la méthode a été aussi utilisée pour obtenir des images 2D de la propagation des ondes à travers un fantôme[99].

Comme il n'y a pas besoin de gradients oscillants, la limitation aux hautes fréquences d'excitation due au slew rate des gradients peut être résolue. En plus, les courants de Foucault, qui sont normalement induits par les commutations de polarité rapides, sont réduits. Cependant, le mouvement n'est pas stocké dans la phase mais dans la magnitude du signal RMN, qui est aussi pondérée par d'autres phénomènes comme la relaxation en T1. De plus, des antennes d'émission spécifiques de type ladder sont nécessaires pour pouvoir avoir ces gradients de champ RF.

Une grande partie de cette thèse est fondée sur l'utilisation d'impulsions RF pour faire de l'élastographie par Résonance Magnétique. A la différence de la dernière méthode décrite,

les impulsions que nous utilisons vont encoder le mouvement dans la phase du signal RMN et ne requièrent pas d'antennes particulières. Ces impulsions sont générées avec un algorithme de Contrôle Optimal et sont capables de manipuler les aimantations d'un état initial à un état cible souhaité qui correspond au motif de phase d'une expérience ERM. Cette stratégie d'encodage permet d'encoder toutes les fréquences d'excitation tout en réduisant considérablement le temps d'écho. Elle a donc l'avantage de pouvoir être appliquée sur des échantillons dont le T2 est court et être capable de faire de l'élastographie à basse et haute fréquence. Cette méthode sera présentée en détail dans la dernière partie de ce chapitre dans le paragraphe 1.3.

ERM avec une séquence DENSE

A l'origine, la séquence DENSE (Displacement encoding with stimulated echoes) a été proposée par Aletras *et al.*[100] comme méthode de contraste de phase pour cartographier le déplacement du myocarde pendant le cycle cardiaque. Elle a par la suite été combinée avec une excitation mécanique sinusoïdale externe pour faire de l'élastographie[11].

La séquence DENSE est divisée en deux parties (voir Figure 11). La première partie de préparation encode partiellement le mouvement tandis que la deuxième partie réalise l'acquisition.

La partie de préparation commence par une impulsion 90° selon la direction *x*, qui produit le basculement de l'aimantation selon la direction *y*. Ensuite, un gradient trapézoïdal est appliqué dans la même direction que le mouvement pour encoder la dispersion de phase introduite. Ensuite, l'aimantation transverse est basculée le long de la direction *z* par une deuxième impulsion 90° appliquée selon la direction -x. C'est donc dans l'aimantation longitudinale que l'information de déphasage est préservée en s'affranchissant de la relaxation en T2.

Pendant la deuxième partie, une nouvelle impulsion d'angle modulable est appliquée avec un gradient constant pour faire la sélection de coupe. Ensuite, un gradient de même durée et amplitude mais de polarité opposée à celui de la première partie encode à nouveau le mouvement dans la phase et l'acquisition est ensuite réalisée par les gradients de phase et lecture. L'écho mesuré est appelé écho stimulé.

La partie d'encodage est synchronisée avec l'excitation externe pour acquérir les différents pas de phase. Comme l'encodage du mouvement est découplé de l'acquisition, le temps d'écho est défini comme le temps entre la troisième impulsion et la mesure du signal, c'est-à-dire qu'il dépend de la durée du gradient d'encodage et des gradients de lecture mais pas de la fréquence d'excitation. De cette manière, la séquence DENSE MRE permet d'encoder les mouvements à basse fréquence à temps d'écho court. Cependant, il y a une perte de signal due au principe des échos stimulés[101] et comme un gradient d'encodage est toujours appliqué entre l'excitation et l'acquisition, la limitation aux tissus à T2 très court n'est pas complètement surmontée. Malgré cela, la séquence DENSE MRE présente une sensibilité spectrale pour les excitations mécaniques de basse fréquence plus élevée que la méthode du *fractional encoding*, en particulier dans l'application sur le coeur[11].

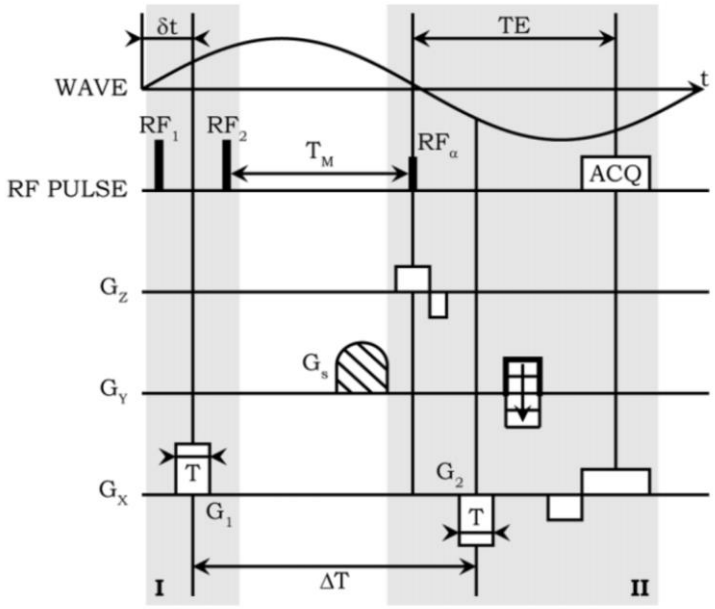

Figure 11. Chronogramme séquence DENSE (figure extraite de Robert et al.[11])

La méthode DENSE MRE est actuellement investiguée par plusieurs groupes pour améliorer sa performance. Par exemple, Strasser et al.[102] ont proposé un schéma d'acquisition multi-phase DENSE MRE qui permet un échantillonnage complet de la propagation de l'onde dans une direction du mouvement à chaque répétition. Avec cette approche, tous les pas de phase peuvent être acquis en une seule répétition sans qu'il soit nécessaire de répéter la séquence entière pour chaque pas de phase. Le temps total d'acquisition peut donc être considérablement réduit. En plus de l'aspect multi-phase, la méthode a récemment été développée pour encoder aussi le mouvement dans les trois directions de l'espace de manière simultanée[103].

Motion Sensitizing magnetization Preparation Elastography

Très récemment, une étude a proposé d'utiliser un motif d'impulsions de préparation de l'aimantation sensibles au mouvement (MSPrep) comprenant des gradients de codage du mouvement pour séparer l'encodage du mouvement de l'acquisition de l'image[104]. À la fin de la préparation, l'information sur le déplacement est conservée sur l'aimantation longitudinale et n'importe quelle séquence peut être appliquée ensuite pour acquérir la propagation du mouvement dans les images de magnitude. Ils n'utilisent pas de gradients d'encodage après la préparation donc des temps d'écho très courts peuvent être obtenus, notamment avec une séquence UTE. La stratégie est originale mais elle présente l'inconvénient d'encoder le mouvement dans la magnitude, qui a une dépendance de pondération multiparamétrique (ρ, $T1$, $T2$).

1.2.6 Elastographie par Résonance Magnétique multifréquence

Nous avons présenté dans les parties précédentes de ce manuscrit comment réaliser des acquisitions d'ERM : depuis la génération de l'onde à travers le tissu jusqu'à la quantification des paramètres viscoélastiques. Usuellement, l'ERM utilise des ondes mécaniques monochromatiques, de manière à ce que les élastogrammes obtenus après reconstruction ne représentent les propriétés mécaniques qu'à une seule fréquence d'excitation.

En effet, le module de cisaillement complexe est dépendant de la fréquence d'excitation et il a été montré que son comportement dispersif peut fournir des informations complémentaires sur la structure des tissus.

Dans cette partie, nous allons comprendre dans un premier temps l'intérêt des résultats multifréquence en ERM. Finalement, nous allons présenter les stratégies d'encodage du mouvement qui proposent l'acquisition de tels résultats de manière simultanée.

1.2.6.1 Intérêt de la mesure de la dispersion des paramètres viscoélastiques

Comme nous avons vu dans l'équation 1.24, le module de cisaillement complexe dépend de la fréquence d'excitation. Notamment, il augmente lorsque la fréquence de l'onde mécanique augmente. La mesure des paramètres viscoélastiques à plusieurs fréquences d'excitation permet donc de déduire la dispersion, c'est-à-dire la dépendance du module de cisaillement complexe vis-à-vis de la fréquence d'excitation, pour avoir une caractérisation plus complète du tissu.

De premières études ERM multifréquence ont été réalisées sur le foie[6,51] et ont montré que les données multifréquences augmentent la précision pour différencier de manière non-invasive le foie normal du foie fibrosé.

Ensuite, il a été montré que les paramètres extraits lorsqu'on ajuste les données multifréquences à une loi puissance ($\sim\kappa\,\omega^{\alpha}$) sont sensibles à la microstructure des tissus[8,105–107]. Cela a été d'abord démontré par Guo et al.[105], qui ont mis en évidence que la dimension fractale des structures de réseau aléatoires modifiée par la présence de bandes de papier dans un fantôme d'agarose peut être détectée à travers l'étude de la dispersion des paramètres viscoélastiques. Ils ont remarqué que l'exposant α augmentait avec le nombre de réticulations et l'ont associé à une augmentation de la dimension fractale dans le fantôme.

En fait, l'exposant α est lié au degré de liberté du réseau mécanique sous-jacent et donc à la microstructure, et κ peut être considéré comme un module de cisaillement de référence qui quantifie la souplesse ou la rigidité des tissus.

Après, il a été aussi démontré que le comportement viscoélastique des tissus mous vivants ajusté à une loi puissance est altéré par la présence de maladies[7,8,108–110]. Par exemple, l'exposant a été signalé comme étant réduit dans la sclérose en plaque chronique alors qu'il reste constant dans la sclérose en plaque récurrente-rémittente[36,111]. D'un autre côté, dans le foie, une forte augmentation de l'élasticité de cisaillement résultant de la présence de fibrose est associée à une faible diminution de l'exposant[7]. La diminution de α indique une plus grande complexité (et donc une plus grande dimension fractal) du tissu hépatique normal par rapport au tissu hépatique cirrhotique alors que la forte augmentation de l'élasticité avec la progression de la fibrose indique l'influence croissante des réseaux de fibres rigides de collagène sur les propriétés mécaniques du foie[112,109].

En conclusion, l'ERM permet d'évaluer comment les propriétés viscoélastiques des tissus biologiques sont liées à la microstructure des tissus et au développement de certaines maladies.

1.2.6.2 L'ERM à multiples fréquences simultanée

Actuellement, l'ERM multifréquence est l'une des rares techniques d'imagerie capables de mesurer la dispersion du module de cisaillement complexe des tissus mous *in vivo*. Mais malgré son intérêt, son utilisation en clinique est limitée par le temps d'acquisition supplémentaire qu'elle requiert. L'ERM est souvent réalisée avec des ondes monochromatiques, de manière à ce que des acquisitions réalisées séparément avec des excitations d'ondes monochromatiques soient nécessaires pour avoir des résultats à plusieurs fréquences. Cela donne lieu à un temps d'acquisition prohibitif, proportionnel au nombre de fréquences explorées.

Afin d'améliorer l'accès aux acquisitions multifréquence, une réduction du temps d'acquisition total est nécessaire. Pour pallier cette importante limitation, encoder une onde composée de plusieurs composantes fréquentielles simultanément peut être réalisé. Pour cela, la stratégie du *fractional encoding* a été utilisée.

Comme nous l'avons décrit précédemment, la méthode du *fractional encoding* a été initialement proposée par Rump et al.[9] pour l'encodage de basses fréquences avec des temps d'écho plus courts. Elle consiste à appliquer un gradient d'encodage du mouvement dont la durée est plus courte que la période de l'onde d'excitation. Cela permet l'encodage d'une basse fréquence au détriment d'une efficacité d'encodage réduite.

La méthode est fondée sur la propriété de bande de sensibilité spectrale des GSM, c'est-à-dire, sur la capacité du gradient à encoder des fréquences qui sont autour de sa fréquence d'oscillation (voir Figure 10). Donc un gradient peut potentiellement encoder plusieurs fréquences se trouvant dans sa bande sensible.

Le *fractional encoding* a été utilisé avec succès sur le foie humain[6,7,51] pour encoder simultanément quatre formes d'onde sinusoïdales avec des fréquences de 25, 37.5, 50 et 62.5 Hz en utilisant un GSM sinusoïdal de 50 Hz et 40 pas de phase. Ensuite, la transformée de Fourier temporelle appliquée dans la direction des différents pas de phase permet de séparer l'information de chaque composante pour finalement obtenir les élastogrammes pour chaque fréquence. Depuis son introduction en 2007, le concept d'encodage fractionné a été exploité dans différentes études afin d'en améliorer ses bénéfices[53,113]. Par exemple, Garteiser et al.[53] ont proposé une séquence ERM permettant d'acquérir plusieurs composantes fréquentielles sur plusieurs coupes en un seul examen.

Cette méthode a donc l'avantage d'encoder plusieurs basses fréquences avec des TE courts. Cependant, le temps d'acquisition reste long et elle n'est utile que pour des vibrations de fréquences proches de celle du gradient, elle n'est donc pas adaptée aux petits organes où des fréquences plus élevées sont nécessaires.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'ERM multifréquence. Notamment, nous avons travaillé sur le développement méthodologique d'une nouvelle stratégie d'encodage d'un mouvement fondée sur la bande harmonique de sensibilité spectrale des gradients oscillants trapézoïdaux pour encoder des vibrations dont la fréquence de vibration est un multiple impair de la fréquence du GSM. Elle permet ainsi l'encodage d'une bande de fréquence plus large et, combinée avec une méthode de sous-échantillonnage (temporelle), permet une réduction du temps d'acquisition. Ce développement sera présenté dans le chapitre 2. Finalement, nous proposerons l'utilisation d'impulsions RF optimisées avec un algorithme

de contrôle optimal pour encoder plusieurs fréquences simultanément. Cela permet l'encodage des hautes et des basses fréquences à des temps d'écho très courts. Ce travail sera présenté dans le chapitre 3.

1.3 La théorie du Contrôle Optimal en IRM : application à l'Elastographie par Résonance Magnétique

La théorie du Contrôle Optimal (CO) est une technique mathématique utilisée pour résoudre des problèmes d'optimisation sur des systèmes qui évoluent dans le temps et qui sont susceptibles d'être influencés par des contraintes extérieures. Dans le cadre de cette thèse, nous appliquons cette stratégie à l'IRM, et plus concrètement à l'ERM, à travers la conception d'impulsions radiofréquence (RF) optimisées et capables d'encoder le mouvement.

Dans cette partie, nous allons d'abord établir la base théorique du Contrôle Optimal. Ensuite, nous expliquerons comment le problème du CO est adapté au système dynamique considéré en IRM et nous discuterons des applications actuelles du CO dans le domaine de l'IRM. Nous finirons en décrivant en détail le cas spécifique du CO appliqué à la génération d'impulsions RF pour l'ERM.

1.3.1 Le contrôle optimal en IRM pour la conception d'impulsions RF

La théorie du Contrôle Optimal a été adaptée à la Résonance Magnétique Nucléaire pour première fois en 2005 par Khaneja *et al.*[114] pour la conception de séquences d'impulsions radiofréquence (RF). Depuis son introduction, cet outil mathématique a été utilisé dans le domaine de l'IRM dans différentes applications.

1.3.1.1 La Théorie du Contrôle Optimal

La théorie du contrôle optimal est née à la fin des années 1950 avec la publication du principe du maximum de Pontryagin (PMP)[115]. Son développement s'inspirait à l'origine de problèmes de dynamique spatiale, mais elle est aujourd'hui un outil essentiel pour étudier un large éventail d'applications allant de la robotique à l'économie en passant par la biologie[116–119].

Le problème d'optimalité par rapport à un critère donné est vital dans de nombreuses applications mais il est très complexe à résoudre. Dans ce contexte, la théorie du contrôle optimal permet de calculer une variable de contrôle qui va amener un système dynamique d'un état initial connu à un état final souhaité, tout en minimisant un critère d'optimalité et en respectant éventuellement certaines contraintes.

Pour comprendre le problème, nous considérons un exemple simple. Considérons une voiture qui doit effectuer un trajet d'un point de départ A à un point d'arrivé B en ligne droite. Plusieurs critères d'optimalité peuvent être considérés, comme la minimisation de la durée du trajet ou de la consommation de carburant. Dans cet exemple, le système se compose de la voiture et de la route et le paramètre de contrôle fait donc référence à la manière dont le conducteur devra appuyer sur l'accélérateur et passer les vitesses. La résolution du problème donnera lieu à un paramètre de contrôle et une trajectoire optimisés.

Les problèmes de contrôle optimal peuvent être résolus par deux approches différentes, les méthodes analytiques[120,121] et les méthodes numériques[122,123] qui sont utilisées pour les systèmes dynamiques de basse et haute dimension, respectivement. Les techniques analytiques conduisent à une compréhension mathématique et qualitative complète du problème de contrôle, à partir de laquelle nous pouvons déduire la solution optimale et les limites physiques d'un processus dynamique, comme par exemple le temps minimum pour réaliser une tâche donnée. L'approche numérique est généralement utilisée pour résoudre des problèmes à haute dimensionnalité. La simplicité relative de l'application des algorithmes numériques permet de les adapter directement à de nouvelles applications de problèmes de contrôle. En plus, il est également possible d'inclure plusieurs contraintes dans les algorithmes pour tenir compte des imperfections expérimentales. Ces avantages sont essentiels au regard des applications expérimentales et permettent d'améliorer le lien entre la théorie et l'expérience[124].

1.3.1.2 Principe du maximum de Pontryagin

La théorie du Contrôle Optimal permet de calculer la trajectoire optimale, ainsi que le champ de contrôle associé, d'un système dynamique considéré pour atteindre un état cible souhaité, à travers l'application du principe du maximum de Pontryagin. Une fonction de coût est donc définie par l'utilisateur selon un critère d'optimisation et l'état cible qu'il souhaite atteindre est établi. La fonction de coût est maximisée au cours du processus d'optimisation pour trouver la solution finale.

Dans cette partie nous allons présenter le principe du maximum de Pontryagin (PMP)[115,125]. Nous allons commencer par définir les composantes d'un problème de contrôle optimal et ensuite nous formulerons les équations non-linéaires issues de l'application du PMP.

Considérons un système dynamique décrivant l'évolution de la variable d'état, $\vec{x}$, en fonction de la variable de contrôle $\vec{u}$ et du temps t :

$$\dot{\vec{x}} = f(\vec{x},\vec{u},t) \tag{1.25}$$

Le but de la résolution du problème CO est de trouver la variable de contrôle $\vec{u}(t)$ qui permette de manipuler de manière optimale le système dynamique d'un état initial connu défini par $\vec{x}(t_0) = \overrightarrow{x_0}$ à un état cible donné $\overrightarrow{x_f}$.

Le critère d'optimisation à maximiser est considéré à travers la définition d'une fonction de coût établie par l'utilisateur et qui s'écrit de manière générale :

$$C(\vec{u}) = \phi(t_f, \vec{x}_f) + \int_{t_0}^{t_f} L(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t))dt \tag{1.26}$$

Le premier terme ne dépend que de l'état final du système et est appelé coût final. Le second terme dépend de toute la dynamique du système et est appelé coût courant.

Le problème de CO est résolu ici par l'application du PMP, qui se base sur la définition d'un pseudo-Hamiltonien :

$$H = L\big(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)\big) + \vec{P} \cdot \dot{\vec{x}} \tag{1.27}$$

où $\vec{P}$ est le vecteur d'état adjoint qui peut être interprété comme le multiplicateur de Lagrange associé à la variable d'état $\vec{x}$.

Le PMP formule que la commande optimale $\vec{u}^*$, la trajectoire d'état optimale $\vec{x}^*$ et l'état adjoint associé $\vec{P}^*$ doivent maximiser le pseudo-Hamiltonien pendant toute la durée de la commande :

$$H(\overrightarrow{x^*}, \overrightarrow{p^*}, \overrightarrow{u^*}) = \max_{\vec{u}\in\Omega} H(\overrightarrow{x^*}, \overrightarrow{p^*}, \vec{u}) \tag{1.28}$$

Les trajectoires optimales de la variable d'état et les vecteurs adjoints satisfont alors les équations hamiltoniennes :

$$\dot{\vec{x}}^* = \frac{\partial H}{\partial \overrightarrow{P^*}} \qquad \text{et} \qquad \dot{\vec{P}}^* = -\frac{\partial H}{\partial \overrightarrow{x^*}} \tag{1.29}$$

Avec le respect des conditions aux limites, qui dans notre cas se réduisent à :

$$\vec{x}^*(t_0) = \overrightarrow{x_0} \qquad \text{et} \qquad \vec{P}^*(t_f) = -\frac{\partial C}{\partial \vec{x}^*(t_f)} \tag{1.30}$$

En conclusion, le PMP appliqué au problème du CO tel qu'il est énoncé ici définit un système d'équations non linéaires avec des conditions aux limites fixes, à l'instant initial pour la variable d'état et à l'instant final pour le vecteur adjoint.

1.3.1.3 Génération d'impulsions RF en IRM

Les impulsions RF sont un élément principal dans toutes les séquences IRM. Selon l'instant dans la séquence et la manière dont elles sont appliquées, les impulsions RF peuvent avoir le rôle d'excitation, inversion ou refocalisation[126]. Plusieurs outils mathématiques ont été proposés pour la génération de ces impulsions. De même, différentes formes d'impulsions sont employées en IRM dépendant de l'application.

Premièrement, nous avons les impulsions RF conventionnelles symétriques. Parmi elles, on peut distinguer les impulsions rectangulaires et les impulsions sinc.

Les impulsions rectangulaires (aussi appelées *hard pulses*) sont simplement des impulsions ayant la forme d'une fonction porte dans le domaine temporel (voir Figure 12). Elles peuvent être utilisées lorsque aucune sélection spatiale ou spectrale n'est requise, comme par exemple dans le cas d'acquisitions 3D. Le profil fréquentiel correspondant à une impulsion rectangulaire est une fonction *sinc*. Comme le premier passage à zéro d'une fonction *sinc* est égal à l'inverse de la largeur du rectangle dans le domaine temporel, la courte durée de l'impulsion rectangulaire implique le basculement des spins se trouvant sur une très large bande passante. Cependant, la plupart des séquences IRM nécessitant des impulsions RF avec une sélectivité spectrale ou spatiale, les impulsions rectangulaires sont rarement utilisées.

Les impulsions sinc[127,128] ont été largement utilisées pour l'excitation, la saturation et la refocalisation sélectives. Une impulsion *sinc* est constituée de plusieurs lobes adjacents de polarité alternée. L'amplitude des lobes diminue progressivement de part et d'autre du lobe central au fur et à mesure de l'alternance de leur polarité. Le profil fréquentiel correspondant à une impulsion *sinc* infinie est une fonction rectangulaire (voir Figure 12). Par conséquent, les impulsions *sinc* sont très adaptés lorsqu'on cherche un profil de coupe uniforme. Cependant, en pratique les impulsions *sinc* ont une durée finie, entrainant des lobes à l'extérieur de la bande

passante dans le domaine fréquentiel. Une fenêtre d'apodisation peut être appliquée pour atténuer ces effets. Une des limitations des impulsions *sinc* vient du fait que la correspondance entre profil spectral et profil temporel repose sur l'approximation d'un angle de bascule faible. Cela pose problème pour les basculements d'angles élevés car les profils de coupes se dégradent. Malgré cela, les impulsions *sinc* sont simples et sont très utilisées, notamment pour l'excitation avec de petits angles de bascule.

La meilleure alternative actuellement pour la génération des impulsions c'est la méthode de Shinnar-Le Roux (SLR), qui transforme le problème de conception des impulsions en un problème de synthèse de filtre numérique[129]. Le filtre numérique qui en résulte est ensuite retranscrit en une impulsion RF. Cette méthode a été développée par Shinnar[130,131] et par Le Roux[132] à la fin des années 1980 et est actuellement une des méthodes les plus populaires pour la génération d'impulsions RF en IRM.

La conception des impulsions SLR tient compte de la non-linéarité des équations de Bloch et n'est donc pas aussi triviale que pour une impulsion *sinc*. L'algorithme SLR repose sur deux concepts clés : la représentation mathématique bidimensionnelle des rotations connue sous le nom de *SU*(2) et la décomposition de l'impulsion en une série de sous impulsions rectangulaires (voir Figure 12).

L'impulsion est discrétisée en un train d'impulsions rectangulaires suffisamment courtes pour pouvoir approximer la rotation résultante de l'aimantation par une suite de sous-rotations discrètes, alternant nutation et précession. Ainsi, l'effet de l'impulsion RF sur l'aimantation est mathématiquement décrit par deux polynômes avec des coefficients complexes. Ces polynômes correspondent à l'aimantation désirée à la fin de l'impulsion et doivent être définis pour ensuite calculer récursivement l'impulsion. Le processus qui transforme l'impulsion RF en deux polynômes s'appelle la transformée SLR directe. Ensuite, la transformée SLR inverse est utilisée conjointement avec des outils de conception de filtres à réponse impulsionnelle finie pour concevoir directement l'impulsion RF dont la réponse fréquentielle correspond au profil de coupe souhaité[129].

La méthode SLR permet de spécifier les caractéristiques des impulsions telles que la bande passante, la durée d'impulsion et l'angle de basculement pour concevoir à travers un processus de calcul simple l'impulsion RF, qui présente une robustesse remarquable en termes de qualité de sélection de coupe. En raison de ces avantages, l'algorithme SLR a été largement utilisé pour la génération d'impulsions en imagerie et en spectroscopie.

D'autres méthodes plus complexes ont été aussi proposées pour la génération d'impulsions telles que la théorie de diffusion inverse[133,134] ou encore la théorie du contrôle optimal[114,135]. Cette dernière va être exposée en détail dans les paragraphes suivants.

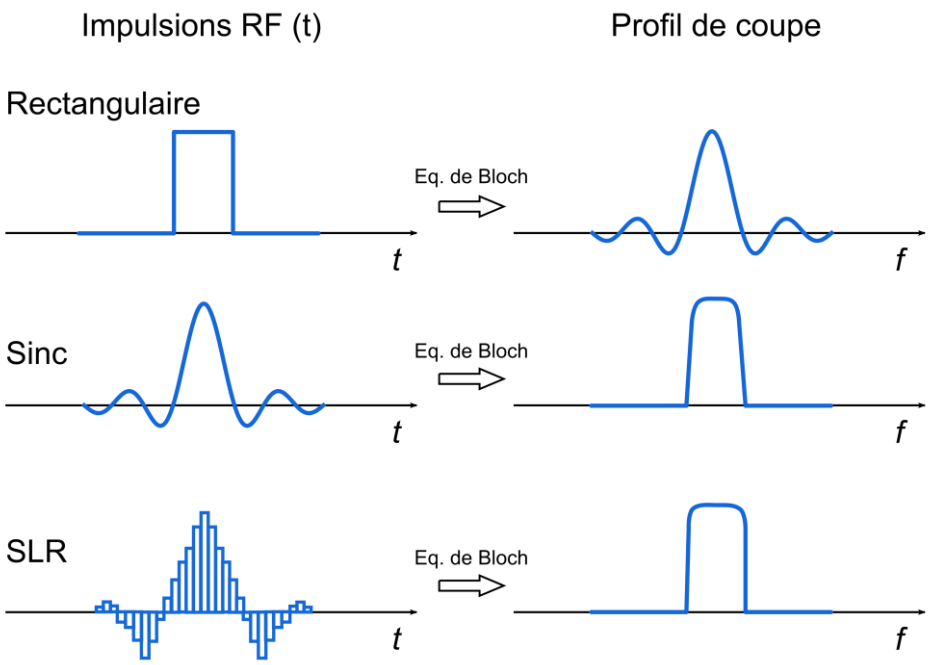

Figure 12. Illustration des différentes formes d'impulsions RF : A gauche, évolution temporelle de l'amplitude des impulsions; à droite : réponse fréquentielle correspondante.

1.3.1.4 Définition des paramètres du problème CO appliqué à l'IRM

Lorsqu'on applique le problème du CO dans le cadre de l'IRM, la variable d'état (notée $\vec{x}$ dans l'équation 1.25) à considérer correspond à l'aimantation macroscopique des isochromats $\vec{M} = (M_X, M_Y, M_Z)$, gouvernée par les équations de Bloch, qui décrivent le système dynamique :

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{T_2} & \Delta B_0 & -\omega_y \\ -\Delta B_0 & -\frac{1}{T_2} & \omega_x \\ \omega_y & -\omega_x & -\frac{1}{T_1} \end{pmatrix}\begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{M_0}{T_1} \end{pmatrix} \tag{1.31}$$

où ΔB_0 est l'écart de champ magnétique à la résonance, M_0 l'aimantation longitudinale à l'équilibre, T1 et T2 les temps de relaxation longitudinale et transverse, respectivement et $\vec{\omega} = (\omega_x, \omega_y)$ la variable de contrôle (notée $\vec{u}$ dans l'équation 1.25) qui correspond à l'impulsion radiofréquence optimisée. L'algorithme de CO tient compte des temps de relaxation, ce qui représente un avantage par rapport aux autres méthodes de génération d'impulsions RF.

Désormais, nous utiliserons le concept « isochromat » pour faire référence à un ensemble de spins dont le nombre est suffisamment grand pour que la notion d'aimantation macroscopique ait un sens mais suffisamment petit pour que le champ magnétique puisse être considéré comme uniforme[136].

Nous considérons que l'état initial est déterminé comme l'état d'équilibre thermodynamique M_0. L'état cible ainsi que la fonction de coût devront être définis par l'utilisateur en fonction de l'application recherchée.

Pour illustrer le problème, nous pouvons considérer le cas simple d'une impulsion d'excitation sélective. Comme un gradient constant est appliqué simultanément avec l'impulsion, l'offset de champ magnétique ΔB_0 varie selon la position de l'isochromat dans la coupe. Pour bien définir le problème de CO, nous devons donc considérer N isochromats avec des fréquences de résonance différentes le long de la direction de la coupe à imager. Ensuite, les états cibles peuvent être fixés de manière à maximiser l'aimantation transverse pour les isochromats se trouvant dans la coupe, et à la minimiser pour ceux qui sont en dehors de la coupe. En plus, pour les isochromats dans la coupe, la phase est distribuée de manière linéaire. Enfin, la fonction de coût à minimiser est définie comme la différence quadratique entre les états d'aimantation finaux après l'application de l'impulsion RF et les états cibles définis. La Figure 13 illustre le problème de sélection de coupe.

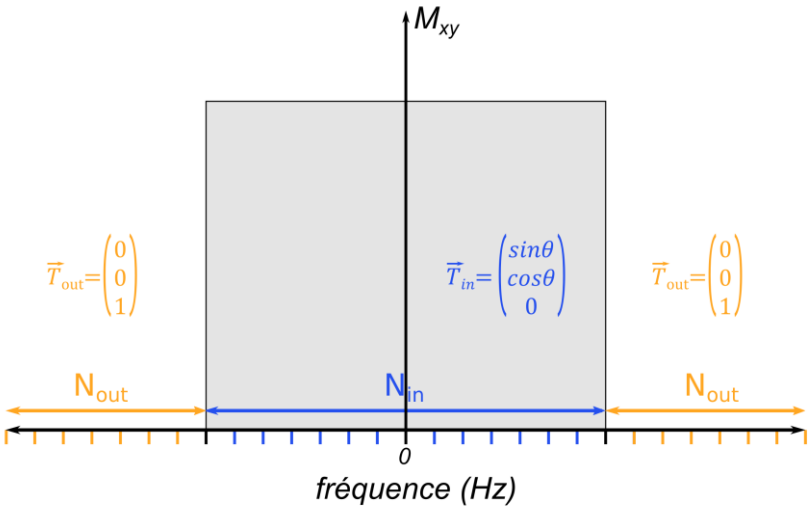

Figure 13. Définition du problème de contrôle optimal dans le cas d'une impulsion RF sélective. N_{in} et N_{out} correspondent aux isochromats considérés au sein et en dehors de la coupe, respectivement. T_{in} et T_{out} sont les états cibles fixés par l'utilisateur.

Une fois les paramètres du problème définis, nous pouvons passer à sa résolution. Les équations non-linéaires couplées obtenues à partir de l'application du PMP au problème du CO (équations 1.28-1.30) peuvent être résolues soit par des approches analytiques, soit par des approches numériques. Les méthodes analytiques sont cependant limitées aux systèmes de faible dimension, ce qui limite leur utilisation pour des simulations IRM réalistes. Par exemple dans le cas de l'impulsion sélective, beaucoup d'isochromats doivent être considérés le long de la direction de la coupe. Le problème a une dimension trop grande et ne pourra donc pas être résolu de manière analytique. A la place, les méthodes numériques, telles que les approches de Krotov[123] ou de descente de gradient[114], sont généralement utilisées pour contrôler simultanément un plus grand nombre de variables et seront donc mieux adaptées pour les problèmes CO appliqués à l'IRM.

1.3.1.5 Résolution numérique : algorithme GRAPE

Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé une méthode numérique basée sur un algorithme de descente de gradient : l'algorithme GRAPE (Gradient Ascent Pulse Engineering), qui a été initialement introduit pour la conception d'impulsions RF en RMN[114].

Afin de résoudre le problème CO, une discrétisation du temps, et donc de la variable de contrôle et de l'aimantation, est réalisé. L'intervalle de temps $[t_0, t_f]$ est donc divisé en *N* pas de longueur Δt pendant lesquelles la variable de contrôle est supposé être constant. Ensuite, l'algorithme GRAPE est utilisé pour optimiser le coût. À partir d'une variable de contrôle initial définie par l'utilisateur, la variable de contrôle est mise à jour de manière itérative afin d'améliorer la fonction de coût à chaque étape, tout en respectant les contraintes imposées par le PMP. La fonction de coût, préalablement définie par l'utilisateur, est actualisée jusqu'à ce qu'elle atteigne un seuil ou un nombre d'itérations fixé au préalable.

L'algorithme GRAPE peut être résumé par les étapes suivantes :

1. Choix de la variable de contrôle initial $\overrightarrow{\omega_0}$.
2. Propagation temporelle vers l'avant du système dynamique $\vec{M}$ en partant de la position initiale t_0, définie par les conditions aux limites $\vec{M}(t_0)$, jusqu'à t_f.
3. Propagation temporelle arrière du vecteur adjoint $\vec{P}$, en partant de la position finale t_f, définie par les condition aux limites $\vec{P}(t_f)$ et jusqu'à t_0.
4. Mise à jour de la variable de contrôle courant $\overrightarrow{\omega_{k+1}}$ à partir de l'estimation de la variable de contrôle précédente $\overrightarrow{\omega_k}$, suivant la condition de maximisation de l'équation 1.28 :

$$\overrightarrow{\omega_{k+1}} = \overrightarrow{\omega_k} - \alpha \frac{\partial C}{\partial \vec{\omega}} \tag{1.32}$$

   avec $\alpha > 0$ le pas de convergence qui, dans notre cas, est optimisé à chaque itération et dont l'implémentation est basée sur un schéma quasi-Newton Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (LBFGS), qui améliore à la fois la vitesse de convergence et la précision[122].
5. Répétition des étapes 2 à 4 jusqu'à ce que la convergence soit atteinte.

En utilisant une approximation du premier ordre, il existe une équivalence entre les relations $\partial H / \partial \vec{\omega} = 0$ et $\partial C / \partial \vec{\omega} = 0$, ce qui justifie le calcul de la dérivée de la fonction de coût pour satisfaire la condition de maximisation.

Le calcul de la dérivée de la fonction de coût est très important puisqu'il doit assurer une convergence rapide et correcte de l'algorithme. Dans le cadre de cette thèse, il se fait à travers la différentiation complexe, car elle est bien adaptée au contrôle de systèmes dynamiques[137]. L'idée sous-jacente est d'exprimer l'expansion en série de Taylor d'une fonction à laquelle on ajoute un petit incrément complexe ε ($f'(x) = \frac{Im\,(f(x+i\varepsilon))}{\varepsilon}$).

1.3.1.6 Applications

Depuis l'introduction de la théorie du contrôle optimal pour la génération d'impulsions RF, différents groupes de recherche ont étudié cette approche pour de nombreuses applications dans le domaine de l'IRM. L'aspect révolutionnaire de la théorie du contrôle optimal dans ce

domaine réside dans sa capacité à atteindre et à fonctionner à la limite des performances physiques, ce qui permet d'obtenir le maximum d'informations avec un dispositif donné.

Les grands avantages du CO sont sa flexibilité, puisque tout élément influant sur la dynamique peut être incorporé dans l'optimisation et aussi son adaptabilité, car la dynamique peut être facilement adaptée à l'application considérée moyennant une redéfinition des paramètres du problème sans changer l'algorithme.

Parmi les applications actuellement investiguées, nous pouvons mentionner l'optimisation du rapport signal sur bruit par unité de temps[138,139], la transmission parallèle[140–142], le contrôle de la phase[12,13], l'optimisation de la robustesse aux inhomogénéités de champ B_0[135,143–145], l'excitation large-bande B1-robuste[146,147] et l'optimisation du contraste entre différents tissus[148–151,124,152].

Parce que ces deux dernières applications sont actuellement étudiées aussi dans notre équipe à CREATIS, nous allons les expliquer brièvement. Ensuite nous détaillerons dans la partie suivante l'application du CO pour l'ERM que j'ai contribuée à développer.

Excitation large-bande B1-robuste à faible énergie

L'idée de ce type d'impulsions est de fournir une excitation B1 uniforme dans tout l'échantillon tout en limitant le dépôt d'énergie d'excitation. Les impulsions adiabatiques sont connues pour leur grande immunité aux inhomogénéités de champ B1. Cependant, elles requièrent des amplitudes de B1 élevées et sont donc limitées par l'amplitude maximale autorisée de l'antenne et l'énergie déposée ou Taux d'Absorption Spécifique (TAS). C'est la raison pour laquelle des impulsions robustes et économes en énergie sont nécessaires. Il a été montré que de telles impulsions RF peuvent être optimisées avec un algorithme Contrôle Optimal.

Dans ce contexte, la fonction de coût est régularisée par un terme proportionnel à l'énergie de l'impulsion[147] et l'état cible est fixé de sorte que l'aimantation soit parallèle à la direction d'application de l'impulsion.

Dans la définition du problème, les isochromats sont discrétisés selon leur fréquence de résonance mais aussi selon les inhomogénéités de champ B1 qu'ils perçoivent. L'impulsion optimale doit donc trouver un équilibre entre la minimisation de la différence quadratique entre l'état de l'aimantation à la fin de l'impulsion et l'état cible, et le dépôt d'énergie.

Une étude récente[147] a montré que les impulsions CO sont capables de rivaliser avec les impulsions adiabatiques en termes de robustesse aux grandes variations de B_1, tout en adaptant l'amplitude de l'impulsion et en réduisant le dépôt d'énergie. Cette approche est intéressante dans le contexte de la transmission RF d'antennes de surface.

Optimisation du contraste

En IRM, un des principaux enjeux est la maximisation du contraste entre les différents tissus ayant des propriétés physiques ou chimiques différentes, afin de pouvoir les distinguer aisément. Normalement, cet objectif peut être atteint en utilisant des séquences IRM pondérées en T1, T2 ou encore avec des séquences d'inversion ou de saturation de certaines composantes du signal (graisse par exemple). Mais il a été montré qu'avec des impulsions RF optimisées avec un algorithme de contrôle optimal il est aussi possible de réaliser des contrastes maximums ou difficiles voire impossibles à faire par pondérations classique[151].

Ces impulsions CO manipulent l'aimantation l'emmenant dans un état qui produira le contraste souhaité. Pour cela, il est nécessaire de connaître à l'avance les temps de relaxation des tissus considérés. Cette approche a l'avantage de générer des contrastes qui ne peuvent pas être obtenus avec les stratégies de contraste classiques et en plus, les inhomogénéités expérimentales peuvent être incorporées dans le problème.

Dans ce contexte, la fonction de coût est définie par rapport à l'aimantation de plusieurs types d'isochromats correspondant à différents tissus, et dont les temps de relaxation sont différents. La fonction de coût cherche donc à maximiser la différence des aimantations transversales des deux échantillons et peut contenir un terme de pénalisation du temps de contrôle afin de favoriser les solutions qui requièrent moins de temps[152].

Dans la définition du problème, plusieurs isochromats sont discrétisés selon leurs temps de relaxation (des différents tissus considérés). Finalement, la solution conduit à une impulsion qui génère un contraste optimal en préparation (sur l'axe longitudinal) en fonction de la différence des temps de relaxation des deux tissus.

Des études ont récemment montré que les impulsions CO sont capables d'améliorer le contraste entre deux tissus *in vivo*[151]. Cette approche est intéressante pour les tissus qui ont des temps de relaxations transverse courts, car elle permet de rehausser leur signal[152].

1.3.2 Contrôle de la phase et ERM avec des impulsions contrôle optimal

La plupart des applications du contrôle optimal pour l'IRM manipulent l'aimantation macroscopique en termes de valeur absolue et ne s'intéressent donc qu'à la magnitude de l'aimantation. Mais il est aussi possible de manipuler la phase des isochromats.

Dans le cadre de cette thèse, l'application du contrôle optimal à l'ERM se fait à travers le contrôle de la phase du signal RMN de sorte que l'état final corresponde au motif de phase d'une acquisition ERM classique.

1.3.2.1 Contrôle de la phase de l'aimantation

Les approches de conception d'impulsions RF mentionnées précédemment (SLR) ont aussi été utilisées pour la manipulation de la phase.

Les impulsions SLR peuvent être définies par une distribution dite de phase linéaire ou par une distribution dite de phase minimale. Pour les impulsions à phase linéaire, la dispersion de phase cumulée pendant l'impulsion peut être compensée par un gradient de refocalisation après l'excitation[129]. Les impulsions à phase minimale sont cependant plus performantes qu'une impulsion à phase linéaire car elles peuvent exciter un profil de coupe plus fin pour une même amplitude maximale B1. Les impulsions SLR permettent de définir différentes distributions de phase de l'aimantation des isochromats. Néanmoins, trouver les polynômes qui ont le profil d'amplitude et de phase de l'aimantation final adéquat est compliqué, ce qui réduit la flexibilité de la méthode. De plus, elles ne permettent pas de prendre en compte une variation dynamique de fréquence de résonance comme cela a lieu en ERM avec le mouvement des spins.

La théorie de la diffusion inverse a été utilisée pour le contrôle de la phase dans le but d'avoir une distribution de la phase constante après excitation[153]. Cependant, elle demande des amplitudes de B_1 trop élevées.

Enfin, le contrôle optimal a aussi été employé dans plusieurs études pour le contrôle de la phase[146,154,155]. Par exemple, Gershenzon et al.[154] ont proposé des impulsions d'excitation par

CO qui produisaient une distribution de la phase de l'aimantation linéaire en fonction de la fréquence de résonance. Ils ont appliqué ces impulsions au transfert de cohérence en spectroscopie.

1.3.2.2 Définition du problème CO en ERM

Dans le cas de l'ERM, l'objectif des impulsions CO est d'encoder le mouvement dans la phase du signal RMN sans devoir appliquer des gradients de sensibilisation aux mouvements oscillants, comme cela est classiquement fait.

Comme dans les acquisitions ERM classiques, une onde mécanique externe d'amplitude A et de fréquence f_{exc} est envoyée à travers l'échantillon. L'impulsion CO s'applique donc pendant l'excitation mécanique avec un gradient constant (G_z) pour réaliser la sélection de coupe[12]. Effectivement, les impulsions CO ont le double rôle d'encodage du mouvement et de sélectivité spatiale.

Les équations de Bloch (équation 1.31) doivent alors être adaptées car maintenant, les isochromats vont être soumis à un champ magnétique qui ne dépend pas seulement de l'endroit où ils se trouvent dans la coupe ($z_{(j)}$) mais aussi de leurs positions le long de la longueur d'onde ($x_{(i)}$) pendant la propagation de l'onde (voir Figure 13). Le terme d'offset de champ magnétique doit donc être récrit[13] :

$$\Delta B_{0_{(i,j)}}(t) = G_z\left(Asin\left(2\pi f_{exc}t + \theta_{(i)}\right) + z_{(j)}\right) \tag{1.33}$$

où $\theta_{(i)} = 2\pi\frac{x_{(i)}}{\lambda}$ est la phase de l'isochromat dans le mouvement oscillatoire. L'amplitude A est considérée comme étant constante mais les impulsions sont robustes à l'atténuation le long de la propagation de l'onde.

Tel que l'offset de champ magnétique est défini dans l'équation 1.33, nous considérons que le mouvement encodé est parallèle à la direction du gradient constant. Cela implique que, dans le cas d'une impulsion réalisant simultanément l'excitation et l'encodage du mouvement, une seule direction du mouvement peut être encodée et elle est imposée par l'orientation de la coupe imagée.

Pour bien définir le problème de CO, nous considérons plusieurs isochromats avec des fréquences de résonance différentes le long de la direction de la coupe à imager mais aussi plusieurs isochromats avec des positions différentes le long de la longueur d'onde du mouvement selon la direction de propagation de l'onde. Cela rend la dimension du problème très grande et implique un temps de calcul très long (d'un à plusieurs jours).

Ensuite, les états cibles doivent être fixés de manière à maximiser l'aimantation transverse pour les isochromats se trouvant dans la coupe (Δz_{in} liée à Δf_{in} selon l'équation 1.9) et à la minimiser pour ceux qui sont en dehors de la coupe (Δz_{out} liée à Δf_{out}). De plus, pour les isochromats dans la coupe, la phase suit une distribution sinusoïdale le long de la longueur d'onde qui est définie de sorte que la phase du signal RMN soit liée à la phase de l'isochromat dans le mouvement oscillatoire[13]. Les états cibles sont donc définis :

$$\vec{T}_{(i,j)} = \left(\cos(\frac{\pi}{2}\cos\theta_{(i)}), \sin(\frac{\pi}{2}\cos\theta_{(i)}), 0\right) \quad si \quad j \in \Delta f_{in} \tag{1.34}$$

$$\vec{T}_{(i,j)} = (0,0,1) \quad si \quad j \in \Delta f_{out} \tag{1.35}$$

où *k* est l'amplitude de la sinusoïde sur une longueur d'onde.

Enfin, la fonction de coût à minimiser est définie comme la différence quadratique entre les états d'aimantation finaux après l'application de l'impulsion RF et les états cibles définis :

$$C(\vec{U}) = \sum_{j=1}^{J}\sum_{i=1}^{2}\left\|\vec{M}_{(i,j)}(t_f) - \vec{T}_{(i,j)}\right\|^2 \tag{1.36}$$

Un schéma de la définition du problème est illustré sur la Figure 14.

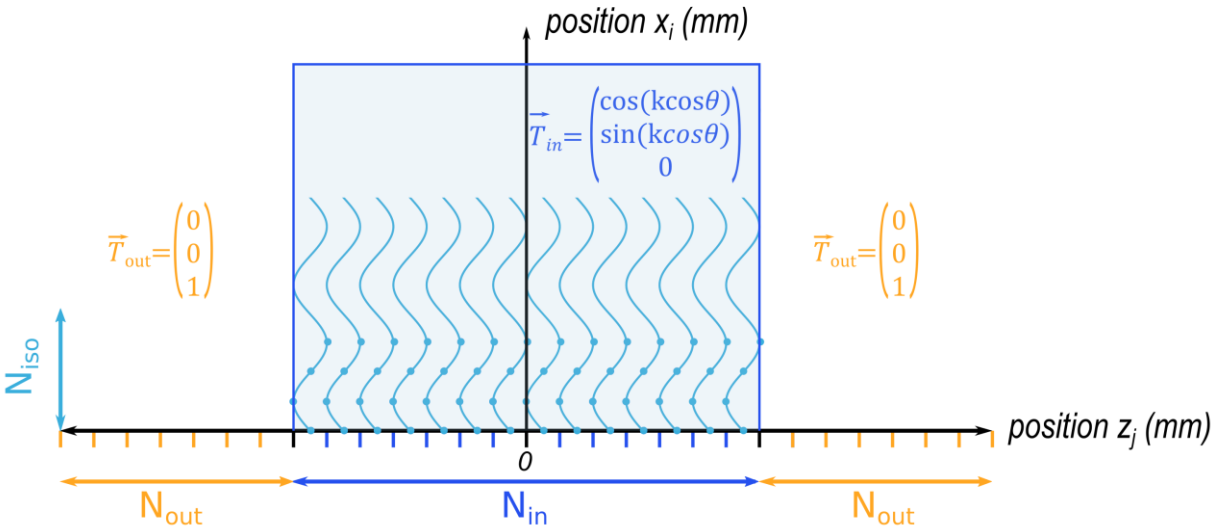

Figure 14. Définition du problème de contrôle optimal dans le cas de l'ERM. N_{in} et N_{out} correspondent aux isochromats considérés à l'intérieur et en dehors de la coupe, respectivement. $\vec{T}_{in}$ et $\vec{T}_{out}$ sont les états cibles fixés par l'utilisateur. N_{iso} correspond aux isochromats discrétisés le long d'une longueur d'onde de l'excitation mécanique (indiqués avec des points).

Cette nouvelle stratégie d'encodage du mouvement fondée sur l'utilisation d'impulsions CO, a été proposée en 2018. Une première étude[13] a montré à travers de simulations et d'expériences *in vitro* et *ex vivo* que les impulsions CO permettent d'augmenter le rapport phase sur bruit par rapport aux séquences ERM classique qui utilisent des gradients oscillants. L'approche CO permet un TE court, ce qui limite à la fois la décroissance du signal T2 et les erreurs de phase statiques, responsables des termes de phase indésirables lorsqu'ils ne sont pas supprimés. Elle pourrait donc être utilisée pour la quantification des paramètres viscoélastiques sur des échantillons ayant des T2 courts. De plus, l'élimination des gradients oscillants réduit les artefacts de courants de Foucault dans l'image acquise et permet de réduire les contraintes sur la vitesse maximale de commutation des gradients, ce qui pourrait faciliter l'application de l'ERM à haute fréquence.

Dans le cadre de cette thèse, la stratégie du CO appliquée à l'ERM a été exploitée pour prouver son fort potentiel et élargir ses applications. Dans le chapitre 3 de ce manuscrit nous exposerons les nouveaux progrès de la stratégie développés pendant cette thèse.

1.4 Conclusion

Au cours de ce premier chapitre, nous avons vu que les propriétés viscoélastiques des tissus sont des paramètres très précieux car ils nous informent sur la structure et l'état des tissus. Ces propriétés peuvent varier avec le développement de pathologies comme par exemple dans le cas de la fibrose hépatique. L'analyse de l'état des cellules hépatiques se fait classiquement par l'analyse histologique d'une biopsie hépatique. Cependant, cette technique est très invasive et ne permet pas l'étude longitudinale de la maladie. En revanche, une méthode d'IRM dite de contraste de phase appelée Elastographie par Résonance Magnétique est capable de quantifier de manière non-invasive les propriétés viscoélastiques des tissus, qui sont corrélées au degré de fibrose mesuré par biopsie[5]. De plus, elle permet l'évaluation de tout l'organe et pas seulement d'un échantillon, ainsi que le suivi longitudinal des patients. Enfin, L'ERM est de plus en plus utilisée en clinique comme outil de dépistage de la fibrose hépatique.

L'ERM est le cœur de cette thèse, sur laquelle nous avons travaillé pour améliorer l'accès à l'information mécanique des échantillons et pour la rendre plus accessible. L'ERM requiert des compétences multidisciplinaires car elle combine les aspects propres à la physique de l'IRM avec la physique de la propagation des ondes de la mécanique classique et avec la théorie d'échantillonnage et le traitement du signal. En plus, nous avons aussi proposé une nouvelle stratégie d'encodage du mouvement qui utilise la théorie du Contrôle Optimal pour l'optimisation d'impulsions radiofréquences. Dans ce premier chapitre nous avons donc présenté les bases de l'IRM, de l'ERM et du CO nécessaires pour faciliter ensuite la compréhension des travaux de recherche présentés dans la suite de ce manuscrit.

Dans le chapitre suivant nous allons présenter une méthode d'acquisition combinée à une stratégie de sous-échantillonnage développée pendant la thèse pour l'acquisition simultanée de multiples fréquences qui a donné lieu à la publication d'un article de recherche.

Chapitre 2

Elastographie par Résonance Magnétique à multiples fréquences simultanée

Ce deuxième chapitre présente la méthode d'acquisition développée pendant la thèse pour l'acquisition simultanée de multiples fréquences qui est basée sur la propriété de bande de sensibilité spectrale des gradients oscillants trapézoïdaux.

Nous avons vu dans le chapitre précèdent que selon la méthode classique d'ERM, les gradients de sensibilisation aux mouvements (GSM) oscillent normalement à la même fréquence que l'excitation mécanique pour encoder le mouvement. Par conséquent, les données multifréquences sont généralement obtenues en répétant séquentiellement des expériences ERM monofréquence à différentes fréquences. Le temps d'acquisition total est donc multiplié par un facteur correspondant au nombre de répétitions des expériences monofréquence, ce qui constitue une limitation majeure de l'ERM multifréquence.

Afin de répondre à cette limitation, nous avons proposé une nouvelle méthode d'ERM multifréquence simultanée. Des GSM oscillants trapézoïdaux sont utilisés pour coder les vibrations mécaniques ayant des fréquences qui sont un multiple impair de la fréquence des GSM. En plus, le nombre de décalages de phase est optimisé pour réduire le temps d'acquisition. Pour cela, une méthode de sous-échantillonnage ne respectant pas le théorème de Shannon est utilisée pour produire un aliasing temporel contrôlé qui nous permet d'encoder toutes les composantes fréquentielles de l'onde sans temps d'examen supplémentaire.

La méthode proposée a été comparée à l'ERM monofréquence classique à travers des expériences sur des fantômes et a montré un excellent accord entre les modules de conservation de cisaillement reconstruits G'. De plus, elle a montré être plus performante pour l'encodage des hautes fréquences par rapport à la méthode classique.

Dans la première partie de ce chapitre est présenté notre article de recherche publié dans le journal NMR in Biomedicine qui expose en détail la méthode proposée et les résultats obtenus en utilisant une onde d'excitation bi-fréquence. Ensuite, des résultats supplémentaires où on applique la technique à trois fréquences simultanément avec un IRM de plus haut champ magnétique seront aussi présentés.

2.1 Elastographie par RM bi-fréquence simultanée *in vitro*

This section corresponds to the accepted manuscript of the article "Harmonic wideband simultaneous dual-frequency MR Elastography", Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Ratiney H, Millioz F, Caussy C, Beuf O. *NMR in Biomedicine*, 2021;34(2):e4442, which has been published in final form at https://doi-org.docelec.univ-lyon1.fr/10.1002/nbm.4442.

2.1.1 Introduction

The development of a disease is associated with morphological and structural changes in the affected organs. Various imaging techniques enable to obtain images of organs as well as the non-invasive assessment of their different physical characteristics. Mechanical properties of these tissues are of particular interest as they undergo appreciable modifications which can be quantified[156], enabling evaluation of the stage of a disease or assessment of longitudinal changes such as progression or regression of a disease stage. Elastography techniques using ultrasound[157] or MRI[4] are used to non-invasively assess the stiffness of tissues by providing

information on viscoelastic properties. Specifically, magnetic resonance elastography[4] (MRE) quantifies, based on viscoelastic models, the mechanical properties of tissues from measurements of the shear wave propagation through an organ.

Several studies have already shown that MRE is a relevant non-invasive tool in clinical practice for characterizing liver fibrosis disease evolution by providing comparable results to liver biopsy[23,25,26,28] without being limited to a small number of samples. Actually, MRE is a recognized non-invasive modality to assess liver fibrosis stage in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Indeed, MRE generally outperforms ultrasound modalities for the staging of liver fibrosis in patients with NAFLD[28,29]. Clinical researches have also exploited the valuable tissue mechanical characterization technique of MRE to target other organs with different applications[90] such as the diagnosis of cardiac abnormalities[37,55,158], breast cancer[32,64,159,160] and brain viscoelastic properties measurement [35,43,161,162]. However, the utility of MRE in clinical practice is limited by its long acquisition duration[21].

The MRE biomarker currently used to assess the severity of the different mentioned diseases is the shear storage modulus (G') or more rarely the complex shear modulus (G*), both parameters are frequency dependent and represent elastic and viscous characteristics of tissues. The frequency dispersion of G' over a wide dynamic range can be evaluated to detect microstructural[8,105,107] changes, providing thus a more detailed mechanical characterization of tissues[105,163]. It was demonstrated that viscoelastic power-law behavior of living soft tissue is altered by disease[7,109] and presently, multifrequency MRE is one of the few imaging–based techniques able to measure the dispersion of the complex shear modulus of soft tissue *in vivo*. In conventional MRE, oscillating motion encoding gradients (MEGs) encode the cyclic motion of nuclear spins when both MEGs and spins are oscillating at the same frequency[4,21]. But there are also other motion encoding strategies in which oscillating MEGs are not needed[2,12,13,102,164].

Conventionally, to encode low excitation frequencies, long MEGs are used. This implies an increase in the TE and consequently, the signal to noise ratio (SNR) is degraded especially for short T2 tissues. High excitation frequencies can overcome this limitation. However, they are not appropriate for soft deep tissues for which shear waves are quickly attenuated. Each acquisition provides the mechanical information of a single excitation frequency and multifrequency results have to be obtained by repeating the experiences with monochromatic wave excitations at different frequencies. This yields very long total acquisition times, which is one of the major limitations of the technique in routine clinical practice. Therefore, reducing its duration would ultimately improve its efficiency, reduce its financial cost and thus increase its availability in the future.

In the last decades some multifrequency MRE methods have been developed. To this aim, the resulting spectral sensitivity of a time-limited sinusoidal MEGs has been exploited: for a given MEG, motion of spins oscillating at a frequency contained in the MEG's sensitivity bandwidth can be encoded.

The study by Rump et al.[9] initially proposed a fractional encoding MRE method in which only a fraction of one vibration cycle per TR is used for motion sensitization, defined by the fractional encoding ratio ($q = \frac{f_{exc}}{f_{MEG}}$) where f_{MEG} and f_{exc} are the frequencies of the MEG

and the mechanical excitation respectively. In the liver, they used a 100 Hz MEG to encode a 76 Hz excitation frequency (q = 0.76). This approach demonstrated that low frequencies can be encoded with shorter TEs yielding higher SNR. From then on, several studies have exploited this strategy for different applications[6,7,11,51,53,55]. For instance, Klatt et al.[51] and Asbach et al.[6] demonstrated the high consistency and reproducibility of MRE in human liver when using a 50 Hz sinusoidal MEG to simultaneously encode four superimposed sinusoidal waveforms with frequencies of 25.0, 37.5, 50.0, and 62.5 Hz ($q = 0.5,0.75,1,1.25$). And more recently, Garteiser et al.[53] introduced a MRE sequence that enabled the acquisition of multiple frequencies on several slices in the same examination. These approaches proved the feasibility of fractional encoding to simultaneous acquire several mechanical excitation frequencies to extend the dynamic range of a single MRE examination instead of being monochromatic and therefore increasing the acquisition speed.

Despite these advantages, fractional encoding is usually limited *in vivo* to relatively large targeted organs where low frequencies are needed. Current methods are thus not suitable for the encoding of motion in small organs where higher frequencies are required. In view of carrying out multifrequency MRE and extracting the subsequent power laws, accessing data covering much higher frequency ranges would represent a substantial added value. However, this strategy is confronted to two major limitations. The first limitation, as previously mentioned, is linked to the higher attenuation of shear waves at higher frequencies, which therefore limits their penetration depth and the region of interest. The second limitation is related to hardware specifications of MR scanners. Indeed, gradient amplitudes and switching rates are limited which is particularly true in clinical systems. Thus, even if we were able to generate and propagate higher frequencies shear waves, encoding them in the phase of the MR signal would be challenging.

Here, we first propose a harmonic wideband MRE method, demonstrated by applying low oscillating MEG frequencies to encode higher frequencies, usually hard to be reached by the gradient system of MRI scanners. In this way, we overcome the limitation due to the hardware of MR scanner although a remaining challenge is the propagation of high frequencies through tissues. Then, this strategy is combined with a dual-frequency mechanical excitation, yielding the simultaneous encoding and acquisition of both frequency motions. This allows exploring a wider range of frequencies that may improve the performance of the power-law fit analysis of viscoelastic parameters frequency dispersion. Finally, the number of phase offset is optimized in order to still reduce the total acquisition time. For this purpose, a non-respecting Shannon sampling method is used to produce a controlled temporal aliasing that allows to encode both frequencies in a minimal acquisition time.

The main objectives of this study were first, to demonstrate the feasibility of the novel single-shot wideband dual-frequency method in phantom experiments and second, to test the phase offset undersampling method based on temporal aliasing, allowing to significantly reduce the total acquisition time.

2.1.2 Theoretical background

2.1.2.1 Motion encoding and viscoelastic parameters reconstruction

MRE is a phase-contrast motion encoding method. An oscillating gradient $\vec{\boldsymbol{G}}(t)$ encodes the cyclic motion of a spin $\vec{r}(t)$ at a given frequency into the MRI signal phase ϕ[3]:

$$\phi = \gamma \int_{t_0}^{t_0+T_{enc}} \vec{\boldsymbol{G}}(t) \cdot \vec{r}(t) dt \qquad (2.1)$$

where γ is the gyromagnetic ratio and T_{enc} denotes the application time of MEG cycles.

The cumulated phase reaches maximum values when the frequency of motion is equal to the MEG frequency. However even for sinusoidal MEGs, this cumulated phase is still appreciable if the motion frequency belongs to the sensitivity band of the MEG as shown in Figure 11a. This is the underlying principle of fractional encoding. This sensitivity band has a periodical behavior when using a trapezoidal-shaped MEG since the latter can be decomposed as a Fourier series that is as a sum of odd-harmonics: non-resonant sensitivity bands appear around the odd-multiples of the MEG frequency ($f_{exc} = (2n+1) \cdot f_{MEG}$ with n=0,1,2...) as can be seen in Figure 11b.

Equation [2.1] was used prior to the experiments to numerically calculate the cumulated encoded phase at the driving frequency used. We considered a shear excitation frequency f_{exc} varying between 0 and 3000 Hz and a single period of 300 Hz MEG with either a sinusoidal (Figure 15a) or a trapezoidal shape (Figure 15b). Here, we can see the sensitivity bands around 300, 900, 1500 and 2100 Hz that appear when using a 300 Hz trapezoidal MEG.

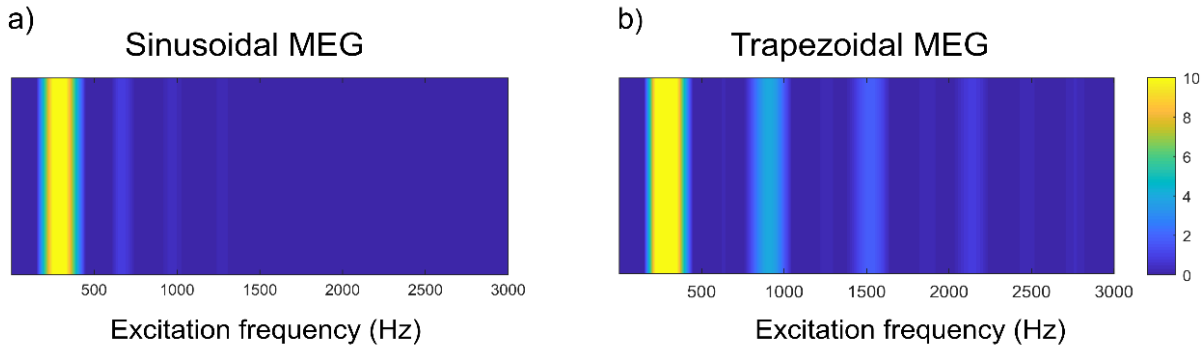

Figure 15. Accumulated phase with one cycle of 300 Hz MEG for different excitation frequencies and with various oscillating gradient shapes. Left: sinusoidal-shaped; Right: trapezoidal-shaped. Values are in arbitrary units and were scaled from 0 to 10 for a better visualization. The periodical behavior of the sensitivity bands is visible when using a trapezoidal MEG.

In our experiments, we considered only plane waves and only one direction was sensitized with the MEGs. The propagating wave was represented by a scalar wave field u(x,y,t) that was proportional to the unwrapped accumulated phase (φ_{unw}). The displacement in each pixel was calculated as follow:

$$u(x,y,t) = C \cdot \varphi_{unw}(x,y,t) \qquad (2.2)$$

where C is a conversion factor depending on the MEGs amplitude, the excitation wave frequency and amplitude. The number of acquired phase offsets gave the size of the temporal dimension.

Afterwards, a temporal Fourier transform was applied to the wave field in order to work in the frequency domain U(x,y,ω). In the case of dual-frequency acquisitions, the two harmonics corresponding to both excitation frequencies are kept.

The Helmholtz equation inversion applied to a spin harmonically oscillating at a given frequency is expressed by

$$\rho\omega^2 U(x,y,\omega) + G^*(\omega)\Delta U(x,y,\omega) = 0 \quad (2.3)$$

where $G^*(\omega)$ and ρ denote the complex shear modulus and the density of the tissue respectively. From this equation we can derive the expression of $G^*(\omega)$. The complex shear modulus can be expressed by $G^* = G' + iG''$, where G' represents the storage modulus, which is related to the tissue elasticity and G'' the loss modulus, related to the viscosity of the medium.

In our results, we focused on the value of the parameter G' but G'' were also calculated. Values for different excitation frequencies and with different acquisition modes (mono and dual-frequency acquisitions) are compared.

2.1.2.2 Undersampling

According to the Nyquist-Shannon sampling theorem, $f_s > 2 \cdot f_{max}$, where f_s is the sampling frequency and f_{max} is the maximum frequency contained in the acquired signal. For a correct sampling of a monochromatic wave, at least three sampling steps equally spaced over a period of the signal wave are needed. But in fact, in conventional MRE, four equally spaced phase offsets are usually acquired in order to assure the acquisitions of maxima and minima phase points in the shear wave time evolution. This implies that to do repetitive monofrequency acquisitions at n different mechanical excitation frequencies, the total acquisition time would be$n$ times greater.

However, in our specific case of a two components wave motion with an odd harmonic relationship between them ($f_2 = 3f_1$), a small number of phase offsets could be able to encode both frequencies because of the temporal aliasing that appears when the Shannon theorem is not respected to sample polychromatic waves. This aliasing phenomenon is shown in Figure 16. Here, we considered a polychromatic wave resulting from the summation of two shear waves of f_1=300 Hz and f_2 = 900 Hz and we realized a sampling with a sampling period $T_s = T_1/N = 1/(N f_1)$ (this means that we acquire N equally-spaced time points over one period of the fundamental frequency shear wave). As the spectrum of the original signal (represented as a block in dashed lines) is replicated every f_s, when the sampling frequency respects the Nyquist criterion (N should be greater than 6 since the second component $f_2 = 3f_1$), there is no overlap between adjacent blocks (Figure 16a). When the Nyquist criterion is not respected, the blocks overlap leading to contamination from components of adjacent blocks (Figure 16b-c). For instance, in Figure 16b, both frequencies overlap in the same acquired points meaning the two components cannot be separated. However, as can be seen in Figure 16c, due to the fact that the second sought component is an odd harmonic of the first one, even in the case of 5 sampling

steps, the resulting aliasing doesn't prevent separation of the two components since the aliased higher component corresponds to a different reconstructed point than the lower component in Fourier space. Therefore, such a chosen configuration with odd harmonics in addition to a fundamental component produces a controlled frequency aliasing meaning that it is possible to encode simultaneously several odd multiples of the fundamental frequency with a smaller number of phase offsets. In general, to simultaneously encode n different shear wave frequencies, $2n + 1$ phase offsets would be needed.

2.1.3 Materials and methods

2.1.3.1 MRE setup

All acquisitions were performed on a preclinical 4.7 T MRI scanner (BioSpec Bruker system, Ettlingen, Germany), with a 60 mm inner diameter volume coil in transmit/receive mode.

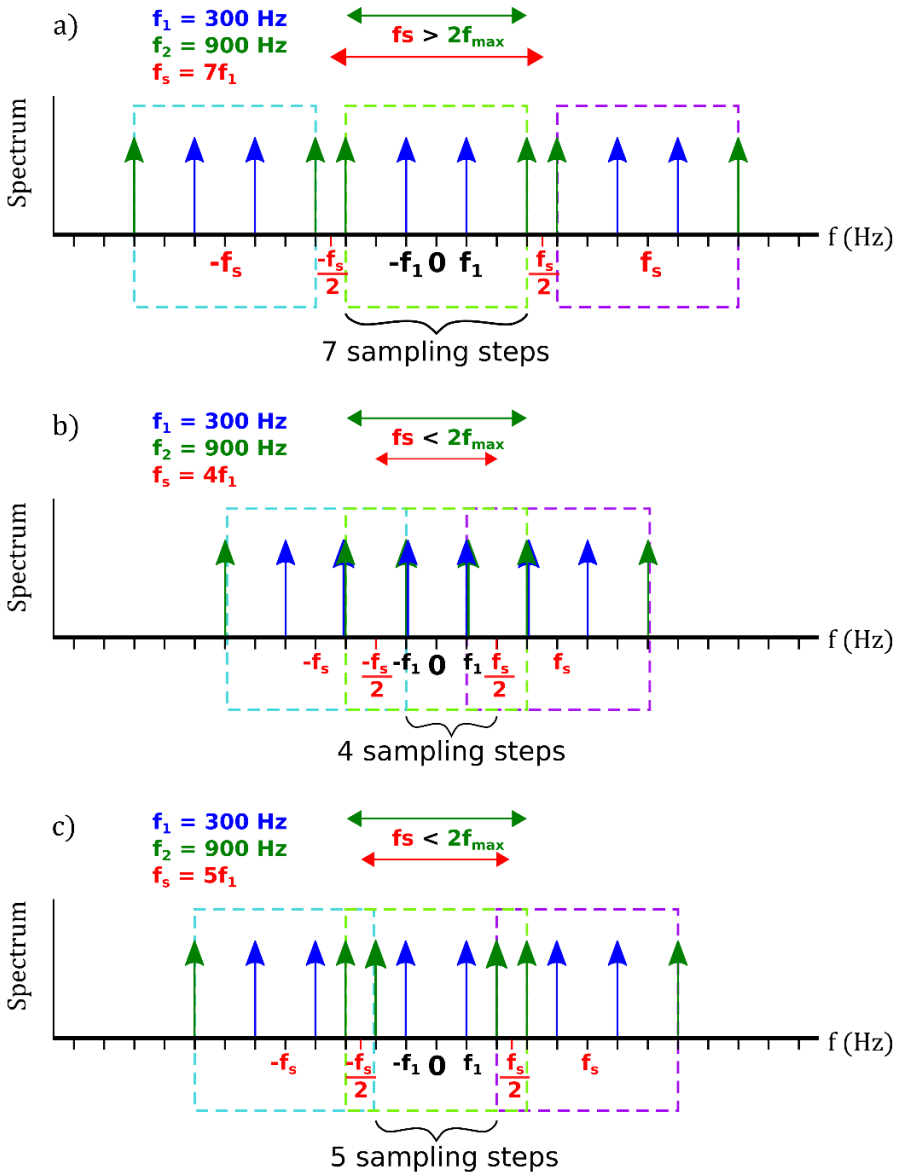

Figure 16. Different representations of the spectra obtained in the frequency domain after temporal Fourier Transform of sampled points at a sampling frequency f_s. The original signal was a dual-

frequency wave (f1, f2) equal to (300, 900) Hz. The Figure on the top (a) shows the spectra when fs = 7f1, respecting Shannon theorem. Figures (b) and (c) shows the spectra when a non-respecting Shannon theorem sampling is applied, producing a temporal aliasing. In (b) with fs = 4f1 the temporal aliasing produces an overlap of both frequency components in the same acquired points. In (c) with fs = 5f1, the temporal aliasing is controlled in order to obtain both frequency components in different acquired points, enabling separation of the two components. Green and blue arrows represent the Dirac delta functions of the 300 and 900 Hz components, respectively.

Experiments were carried out on a uniform phantom composed of 75%-standard plastisol[165] (Plastileurre Standard, Bricoleurre, France) and 25% softener (Di-2-ethylhexyl adipate). Relaxation times measured using a RARE sequence with different TEs and TRs gave [T1, T2] = [300, 35] ms. Although the phantom used here could not be characterized from a mechanical point of view by a complementary method, in previous
studies we compared values of storage and loss moduli obtained both with MRE and High-Frequency Rheometry for different plastisol phantoms, confirming that the complex modulus of plastisol phantoms can be reliably assessed using MRE[165].

A piezoelectric actuator (CEDRAT Technologies) was used as mechanical transducer for motion generation. A dual output wave generator was used to produce two harmonic signals of frequencies 300 and 900 Hz. They were then summed and fed to the actuator thus resulting in the latter generating waves at both frequencies.

2.1.3.2 MRE acquisition

The MRE sequence used was based on a conventional RARE sequence. Inserted MEGs may have variable sinusoidal or trapezoidal shapes with adjustable frequencies and amplitudes. Two acquisitions with inversion of the MEG polarity were made for phase images subtraction to reduce static phase errors. Oscillating MEGs were synchronized with the mechanical excitation. The wave generator was triggered at the beginning of each TR in order to reach a steady-state wave propagation during the MEGs application period.

Fixed acquisition parameters were axial orientation, TE/TR=16.67/1000 ms, single slice of 1 mm thickness, field of view = 4x4 cm², matrix size =128 x 128, RARE factor = 4.

The number of MEG cycles (N_G) and the amplitude of the shear waves (A_{exc}) were adjusted according to the excitation frequency. In order to account for the reduction of the encoding efficiency of the MEG at 900 Hz, the amplitude of this shear wave component was tripled with respect to the 300 Hz component. The amplitude of MEGs was always the same (250 mT/m). A single direction was sensitized with the MEGs. Further details of the acquisitions are summarized in Table 1.

#Acquisition	Number of phase offsets	Acquisition time	f_{exc} (Hz)	A_{exc} (V)	f_{MEG} (Hz)	N_G	MEG shape
1	4	2min 8s	300	1	300	1	trapezoidal
2	4	2min 8s	900	1	900	3	trapezoidal
3	4	2min 8s	900	3	300	1	trapezoidal
4	4	2min 8s	900	3	300	1	sinusoidal
5	5	2min 40s	300 : 900	1 : 3	300	1	trapezoidal

Tableau 1. MRE acquisition parameters

In our protocol, several acquisitions were realized: monochromatic acquisitions synchronized on the fundamental frequency with $f_{exc}=f_{MEG}$ (acquisitions 1 and 2), monochromatic acquisitions synchronized on the first odd harmonic with $f_{exc}=3\cdot f_{MEG}$ (3,4) and a dual-frequency acquisition with $f_{MEG}=\min(f_{exc})$ (5). Numbers in brackets correspond to the acquisition numbers in Table 1. During the dual-frequency acquisition (Figure 17), the oscillating trapezoidal gradients were fixed to the lowest frequency and allowed encoding of both frequencies due to the sensitive motion encoding wideband of MEGs, as explained previously in the MRE subchapter. According to the proposed phase offset undersampling method, five equally spaced phase offset of the dual-frequency acquisition were obtained.

To avoid artifacts during the viscoelastic parameter reconstruction, the lowest shear wave frequency was chosen so that the corresponding wavelength was smaller that the phantom dimension in the propagation direction. The pair of frequencies 300 and 900 Hz was considered in our work.

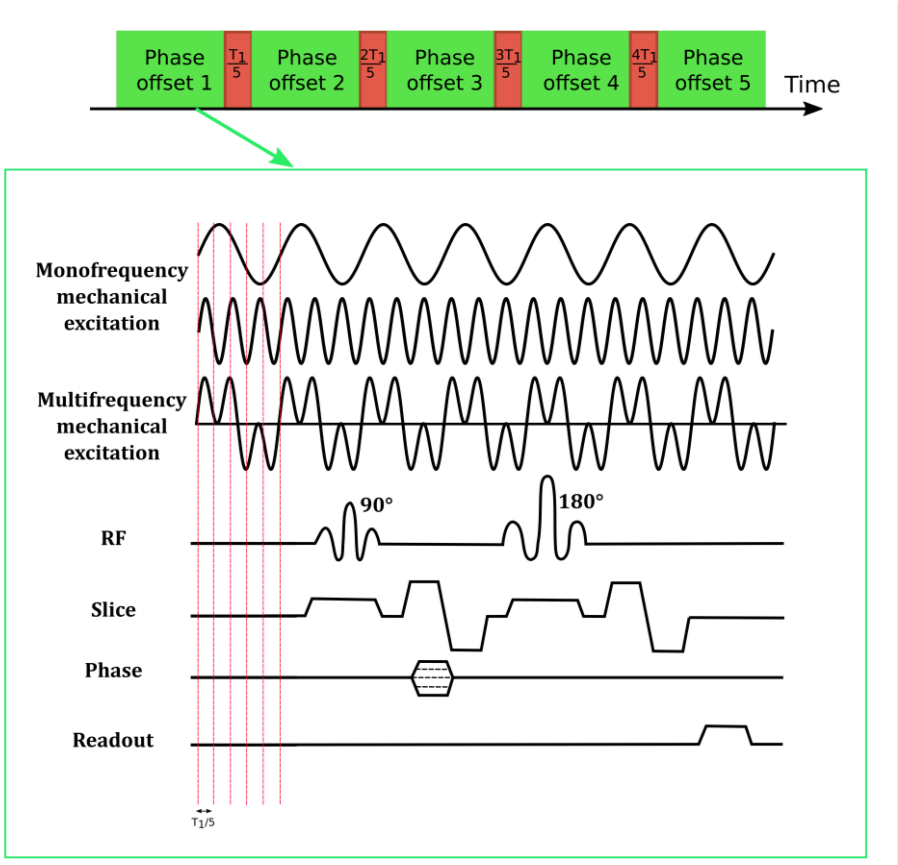

Figure 17. Chronogram of the multifrequency acquisition pulse sequence. The period of the lowest frequency mechanical vibration is denoted as T1. After the complete image of a phase offset has been acquired (green square), a delay of T1/5 (red square) is added to perform the acquisition for the next phase offset image.

2.1.3.3 Image analysis

Elastograms reconstruction

Raw phase images were unwrapped with a quality guided path following phase unwrapping algorithm[60]. The proportional 2D displacement fields were temporally Fourier

transformed. Then, each frequency was reconstructed from a different harmonic. In the multifrequency acquisition, the first and the second harmonic, which correspond to the fundamental frequency (f_1) and to the high frequency (f_2) respectively, were kept for the elastograms reconstruction.

Then, a spatial fourth-order 2D Butterworth filter with lower and upper thresholds of 0.25 and 2.5 cm^{-1} at 300 Hz and 1 and 3.5 cm^{-1} at 900 Hz was applied to filter and preserve the frequencies of interest as much as possible[21,26]. The spatial filter limits were chosen based on simulations of estimated wavelength values with different cut-offs filters values (data not shown).

Finally, the Helmholtz equation inversion[66,67] (Equation 2.3) was applied to the displacement fields to calculate the shear storage modulus G‘ and the loss modulus G’’ at each frequency assuming a density of 1000 kg/m^3.

A 3x3 median filter was applied to the elastograms. A ROI (about 1600 pixels) was manually drawn in the center of the phantom, excluding the phantom borders in order to avoid reconstruction artifacts. The mean and standard deviation of G’ and G’’ were calculated inside the ROI. The same ROI was used for all acquisitions and excitation frequencies.

SNR and PNR analysis

Signal-to-noise ratio (SNR) and Phase-to-Noise ratio (PNR) were extracted from magnitude and phase images respectively. SNR was calculated as the ratio of the mean signal of a ROI in the phantom to the standard deviation in the background. PNR was calculated as the product of the SNR and the phase encoding Δ (PNR=SNR x Δ). The phase encoding Δ is defined as the difference of the maximal and minimal phase encoded along a single line parallel to the wave propagation direction (Shown in Figure 17 at right). The PNR is calculated to evaluate the motion encoding efficiency of the different acquisition modes and image quality through SNR. TE and TR were always the same in order to acquire all scans under the same conditions. Note that all SNR were measured on the same regions of interest and the same phase offset of the wave propagation and line were taken for PNR computation so as to have a reliable estimation of the phase encoding.

2.1.4 Results

The ability of the 300 Hz trapezoidal MEG to encode the 900 Hz excitation frequency was experimentally demonstrated as seen in Figure 18 and compared to the quasi-null encoded phase of a sinusoidal one.

The phase image of the dual-frequency excitation is showed in Figure 19, as well as phase images obtained from the inversion of the two separate frequency components after temporal Fourier transform. Both vibrations are correctly encoded. Likewise, the G’ elastograms are computed for each excitation frequency. Both maps present some edge artifacts resulting from the viscoelastic parameters reconstruction method but they are otherwise quite uniform and conform to the homogeneous composition of the phantom.

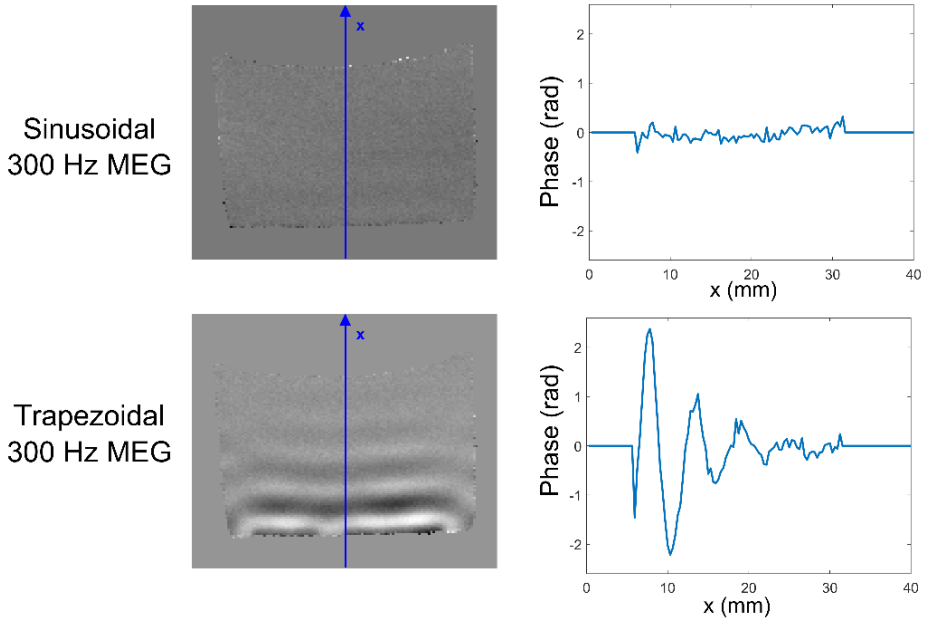

Figure 18. Wave propagation visualization on experimentally acquired phase images (left column) and profiles following the blue arrow (right) when a 300 Hz MEG is applied (sinusoidal-shaped on the top and trapezoidal shaped on the bottom) with a 900 Hz shear wave excitation, in radians. The motion is encoded when using a trapezoidal MEG.

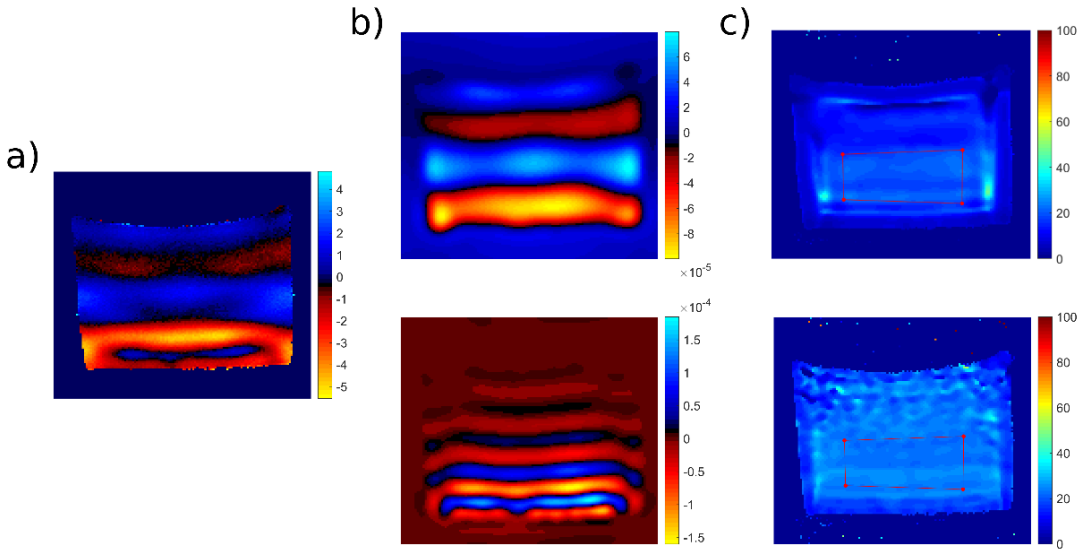

Figure 19. a) Phase image of the composite excitation (rad). b) Phase images (a.u.) and c) G' elastograms (kPa) of every extracted frequency component: 300 Hz on the top and 900 Hz on the bottom. ROI used for the computation of the shear storage modulus mean and standard deviations is showed in red lines on the cartographies of colon c.

The different acquisition modes are compared in terms of SNR, Δ and PNR in Figure 20. Only the acquisitions with trapezoidal MEGs are considered here. Dual-frequency results present the highest values of SNR yielding the best values of PNR. PNRs were 74.3, 67.4, 77.0, 82.7 rad (indicated respectively for acquisitions 1-3 and 5). Especially, we find an improved motion encoding efficiency of the highest frequency when using the 300 Hz MEG in both mono

and dual-frequency acquisitions, compared to the conventional 900 Hz MEG monofrequency acquisition.

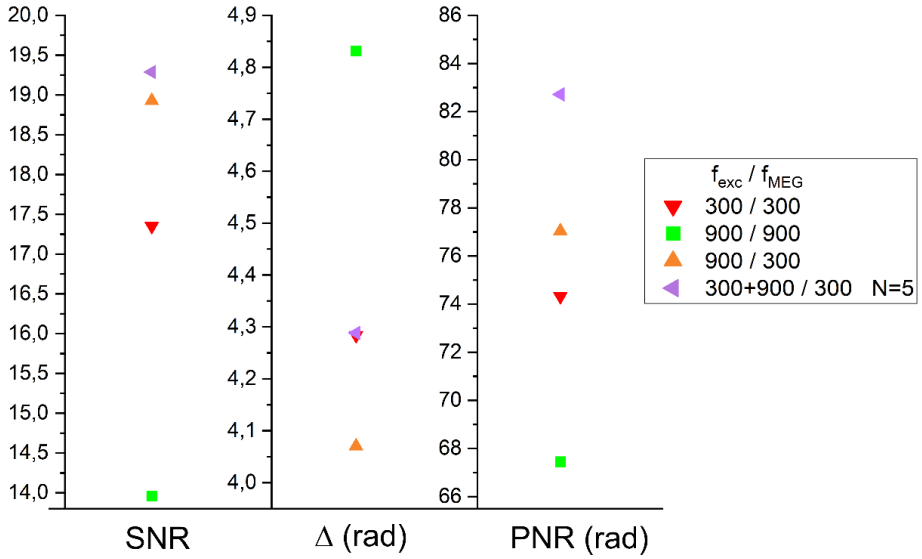

Figure 20. Plot of the SNR, Δ and PNR values obtained with the different acquisition modes. SNR are in arbitrary unit, Δ and PNR in radians. Note that each parameter has its own vertical axis . Only the acquisitions with trapezoidal MEGs are considered here. In the legend: conventional monofrequency acquisition (▽,□), harmonic monofrequency acquisition (□) and dual-frequency acquisition (◁) acquisition .

The mean values and standard deviation of G' obtained for both excitations frequencies by using the different acquisition modes are presented in Figure 21. Storage modulus values were 20.2±2, 20.3±2.2 kPa at 300 Hz (in acquisitions 1 and 5 respectively) and 23.6±3.7, 23.9±2 and 23.6±1.5 kPa at 900 Hz (in acquisitions 2, 3 and 5). Loss modulus values were 6.9±2.6, 6.5±2.8 kPa at 300 Hz (in acquisitions 1 and 5 respectively) and 8.3±1.6, 7.9±3.8 and 7.7±1.4 kPa at 900 Hz (in acquisitions 2, 3 and 5). Results obtained were comparable between mono and dual-frequency acquisitions. The undersampling method shows also consistent results.

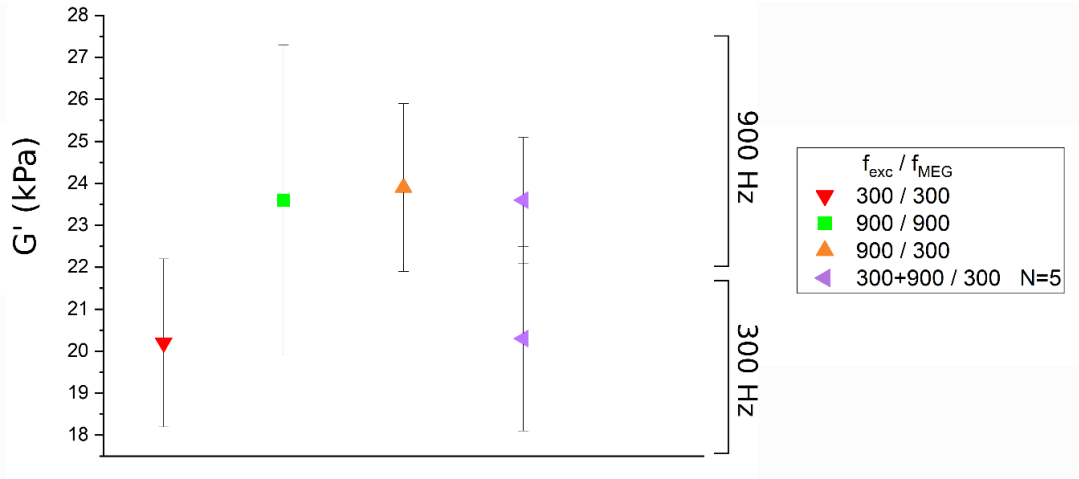

Figure 21.Mean values, with standard errors displayed as error bars, of the reconstructed shear storage modulus G' for both excitation frequencies (300 and 900 Hz) obtained with the different acquisition modes. Only the acquisitions with trapezoidal MEGs are considered here. An excellent agreement of the G' values is found for all the cases.

2.1.5 Discussion

This study demonstrates the feasibility of the novel single-shot harmonic wideband dual-frequency MRE method. The simultaneous excitation of two distant frequencies (300-900 Hz) shear waves combined to the sensitive harmonic wideband of trapezoidal motion encoding gradients enabled the mechanical characterization of tissues without any additional acquisition time. In addition, this study demonstrates that the proposed undersampling method, based on a controlled frequency aliasing, allows to reduce the examination time up to 38% of the time required in conventional MRE.

Although a better mechanical characterization of tissues can be obtained with multifrequency MRE, it is mostly limited by the long acquisition times required[21] to repeat monofrequency acquisitions. To increase the speed of multifrequency MRE acquisitions, other investigators proposed different methods to do simultaneous multifrequency MRE. First approaches utilized the hypothesis that spectrally selective gradient waveforms could be designed in order to detect multiple harmonics of the spin motion simultaneously[166]. Manduca *et al.*[167] exploited this property and found excellent agreements of shear stiffness results between mono and multifrequency acquisitions. Similarly to our study, Manduca *et al.* used two frequencies farther apart that may better determine dispersion effects. However, this method was restricted in terms of SNR due to a limitation of the gradient waveform amplitude. The major advantage of our proposed method is that SNR and PNR of dual-frequency acquisitions were not reduced and were even slightly higher than those found with conventional monofrequency MRE as shown in Figure 17.

Currently, the MRE technique commonly used to simultaneously encode several driving frequencies is the fractional encoding and is based on the sensitivity band of motion encoding gradients. It was introduced by Rump *et al.*[9] and it has been exploited in several studies[7,51,6,53]. These studies have applied the fractional encoding strategy *in vivo* to encode low frequency shear waves in large targeted organs (liver, brain). The key difference with our study rests on the fractional encoding ratios (between 0.3 and 1.25 *versus* 3 in our case) while reducing the examination time by using a non-classical sampling method.

In the present work, the harmonic wideband sensitivity of trapezoidal MEGs enables to encode high excitation frequencies (>500 Hz in preclinical experiments) with lower MEG frequencies. This is an interesting property since high oscillating frequencies are not obtainable by most gradient systems due to their low switching rate of the oscillating polarity, especially in clinical MRI scanners. Moreover, even in preclinical setups, fast oscillating gradients are more prone to inducing image imperfections due to hardware limitations. This could explain why in our results we found a lower SNR and PNR when encoding the 900 Hz wave with a 900 Hz MEG compared to the efficacy of the 300 Hz MEG (Figure 16). Likewise, this could have an effect in the viscoelastic parameters reconstruction and could explain the higher standard deviation obtained for this acquisition (Figure 17). One solution could be to reduce the amplitude of MEGs but this would lead to low cumulated phases encoding, which is a very frequent imposed compromise. The benefit of using high frequencies is that they enable a better power-law fit. Recent preclinical studies have investigated the effect of the considered range of frequencies on the power law fit. Riek *et al.*[108] found a good match between the fit with low and high frequency ranges on *ex vivo* experiments. However, Reiter *et al.*[168] found an increasing correlation of elasticity with the degree of liver fibrosis when using high mechanical excitation

frequencies. In this context, our method could be useful to fill the whole spectrum with few acquisitions in order to reduce the total acquisition time.

In addition, by accessing the information of two different vibrations, we have no penalty in the acquisition time since the proposed sampling method allows to drastically reduce the number of phase offsets to be acquired. Such undersampling, based on a controlled frequency aliasing, allows to simultaneously encode several odd harmonics of the fundamental frequency. Generally, in order to simultaneously encode n different shear wave frequencies with odd harmonics relationship, the acquisition of $2n + 1$ phase offsets is required. This could be easily implemented to extend the dynamic of MRE to more than two frequencies in future experiments. Our proposed method presents a higher acceleration speed of multifrequency MRE acquisitions when compared with current existent methods. For instance, Garteiser *et al*.[53] acquire 8 phase offsets to encode 3 different frequencies. Considering that usually 4 phase offset are acquired to encode a monofrequency shear wave, the gain ratio would be 33%. On the other hand, with our proposed method, it would be possible to encode 3 different frequencies with 7 phase offsets so the gain would be 42%. Therefore, the gain ratio of our proposed method is slightly better.

The challenging limitation of our study is the increased damping of shear waves at higher frequencies that results in limiting the penetration depth and the region of interest. In addition, we could not reach very high frequencies since the mechanical actuator in our experiment could not support frequencies higher than 1 kHz. Obtaining a plane wave pattern propagating through the sample was an important condition to respect in order to avoid possible artifacts in the viscoelastic parameter reconstruction.

The fast attenuation of high frequency shear waves through the tissues combined to the long TEs obtained with the low frequency MEGS, makes complicated the application of our method for the actual targeted organs with MRE (liver, brain) in a clinical context. Nevertheless, since our method enables to encode lower wavelengths (~ 5 mm), it might be useful in a clinical context for a novel MRE targeted organ: the characterization of thin superficial tissues such as the skin[169]. Also our proposed method could be interesting for stiff tissues such as the cartilage[93] that require much higher vibration frequencies than soft tissues.

The current study is the proof of concept of a novel multifrequency MRE method in a preclinical context. The experiments were carried on a homogenous phantom to realize a first validation of the proposed method. Since we can obtain very different wavelengths with our dual-frequency method, it might be useful for heterogeneous phantoms in order to provide a better visualization of interfaces between softer and stiffer parts of the phantom[42]. However, the attenuation of the high frequency component would still be a limitation. Further work is needed to explore the mentioned clinical and preclinical applications of the proposed method.

2.1.6 Conclusion

In this study, we present an alternative technique to the standard simultaneous multifrequency motion encoding: using harmonic widebands of motion encoding gradients, it is possible to significantly increase the frequency of shear waves used in MRE without

increasing the burden on gradient systems. In addition, the application of a non-respecting Shannon sampling, which produces a controlled temporal aliasing, enables also a notable decrease in acquisition times of multifrequency MRE. Both combinations could ultimately be used to increase the speed of multifrequency MRE acquisitions and further work is needed to explore the clinical and preclinical applications of the proposed method.

2.2 ERM tri-fréquence simultanée *in vitro* à haut champ magnétique B_0

Dans la partie précédente, nous avons apporté la preuve de concept de la nouvelle méthode multifréquence simultanée proposée lorsqu'une onde de deux composantes fréquentielles est utilisée.

Après la publication de l'article, nous avons refait des expériences ERM dans le but d'élargir la dynamique. Pour cela, la méthode a été appliquée pour encoder simultanément trois composantes fréquentielles. Ces expériences ont été réalisées dans un nouveau IRM à plus haut champ magnétique, ce qui nous a permis aussi de tester la méthode sur un scanner IRM différent. Dans cette partie nous allons présenter ces résultats supplémentaires.

2.2.1 Matériels et méthode

2.2.1.1 Setup

Les acquisitions ont été réalisées sur un scanner IRM préclinique de 7 T (système BioSpec Bruker, Ettlingen, Allemagne), avec une antenne volumique de 72 mm de diamètre intérieur en mode émission/réception.

Le même fantôme de plastisol standard 75% a été utilisé. Les temps de relaxation ont été à nouveau mesurés avec une séquence RARE avec différents TE et TR : [T1, T2] = [420, 35] ms.

Un actionneur piézoélectrique (CEDRAT Technologies PPA40M) qui monte plus en fréquence mais qui induit des déplacements plus faibles a été utilisé comme transducteur mécanique. Un générateur d'ondes (Agilent 33220A) a été configuré pour produire la somme de trois signaux harmoniques.

2.2.1.2 Acquisitions

Trois composantes fréquentielles f_{exc} de 300, 900 et 1500 Hz avec amplitudes A_{exc} ont été envoyées séparément et ensuite simultanément pour la comparaison de la méthode classique et la stratégie multifréquence sous-échantillonnée. Des acquisitions monofréquence résonantes ($f_{GSM}=f_{exc}$) et non résonantes (f_{GSM}=300 Hz fixe) ont été faites.

Les paramètres d'acquisition fixes étaient les suivants : orientation axiale, TE/TR = 13/1500 ms, coupe unique de 1 mm d'épaisseur, champ de vue de 4 × 4 cm², taille de la matrice 128 × 128, facteur RARE = 4. L'amplitude des GSM trapézoïdaux était fixée à 600 mT/m.

Selon la stratégie proposée de sous-échantillonnage, pour encoder ces trois harmoniques impairs successifs il faut acquérir sept pas de phase également espacés sur une période de la plus basse fréquence. Les paramètres d'acquisition sont détaillés dans le Tableau 2.

f_{exc} (Hz)	A_{exc} (V)	f_{GSM} (Hz)	N_G	#pas de phase	T_{acq}
300	0.5	300	1	4	3 min 12 s
900	1.5	900	3	4	3 min 12 s
900	1.5	300	1	5	4 min
1500	2.5	1500	5	4	3 min 12 s
1500	2.5	300	1	7	5 min 36 s
300+900+1500	0.5 : 1.5 :2. 5	300	1	7	5 min 36 s

Tableau 2. Paramètres des acquisitions ERM mono et multifréquence

2.2.1.3 Computation du Rapport Phase sur Bruit

Afin de pouvoir calculer le Rapport Phase sur Bruit (RPB) pour chacune des composantes fréquentielles dans l'acquisition multifréquence, il a été redéfini. D'abord, nous avons besoin de définir la phase encodée Δ_t et le bruit de phase σ_t comme la différence entre le maximum et le minimum de phase encodée le long des pas de phase lorsque le mouvement est appliqué ou non, respectivement. Le RPB est donc défini comme le rapport entre la phase encodée et le bruit de phase moyennés dans une ROI ($RPB = \bar{\Delta}_t / \bar{\sigma}_t$). Dans l'acquisition tri-fréquence, la phase encodée est mesurée sur les images de phase de chaque fréquence obtenues après TF.

Cette nouvelle définition du RPB sera utilisée dans la suite du manuscrit. Nous avons décidé de garder cette définition car dans le prochain chapitre nous allons travailler avec des images acquises avec une séquence radiale sur lesquelles il n'est pas possible de mesurer un rapport signal sur bruit (RSB) comparable à celui d'une image acquise avec une lecture cartésienne.

2.2.2 Résultats

Les images de phase ainsi que les cartographies de G' obtenues avec l'acquisition tri-fréquence sont présentées sur la Figure 22. Les ROIs ont été tracés à partir de cartographies RPB. Malgré la forte atténuation des ondes à hautes fréquences, on encode une longueur d'onde et demie de la composante à 1500 Hz.

La Figure 23 compare les valeurs des modules de conservation calculés à partir des données mono et multifréquence. Nous constatons que le G' à 1500 Hz est sous-estimé avec l'acquisition monofréquence résonante.

La Figure 24 montre les résultats de RPB obtenus pour chacune des fréquences avec les acquisitions monofréquence et l'acquisition tri-fréquence. En accord avec les résultats présentés dans la première partie du chapitre, les valeurs de phase encodée sont supérieures lorsqu'on utilise le gradient à basse fréquence, donnant lieu à des RPB plus élevés aussi.

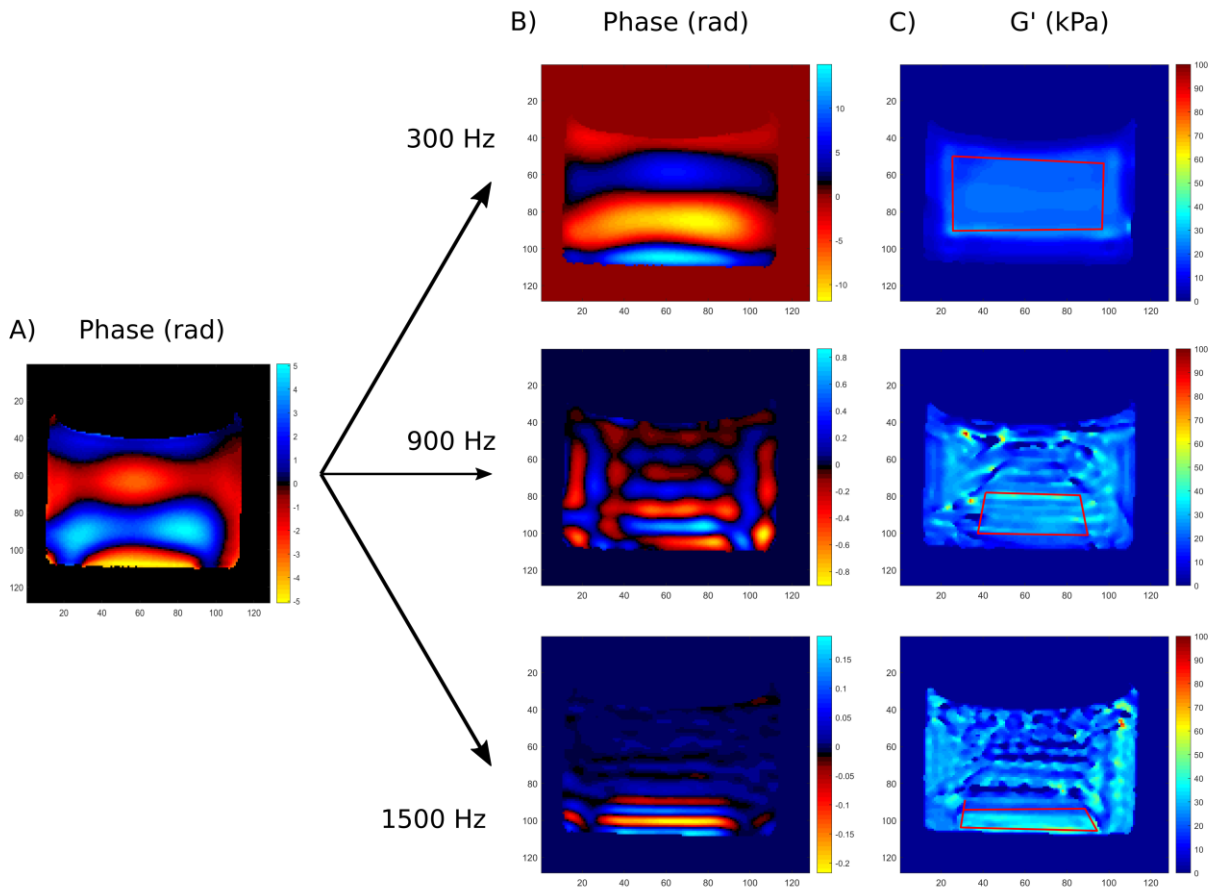

Figure 22. A) Image de phase de l'excitation tri-fréquence (rad). B) Images de phase (rad) et C) élastogrammes G' (kPa) de chaque composante fréquentielle extraite : 300 Hz en haut, 900 Hz au milieu et 1500 Hz en bas. La ROI utilisée pour le calcul de la moyenne et des écarts types du module de conservation est représentée par des lignes rouges sur les cartographies de la colonne C.

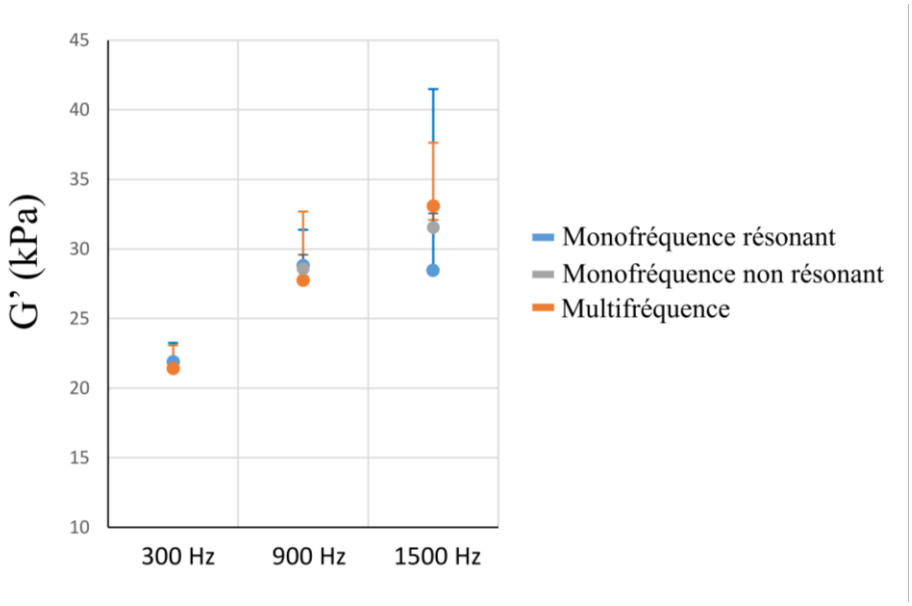

Figure 23. Valeurs moyennes, avec les déviations standard affichées sous forme de barres d'erreur positives, du module de conservation aux trois fréquences considérées avec les différents modes d'acquisition.

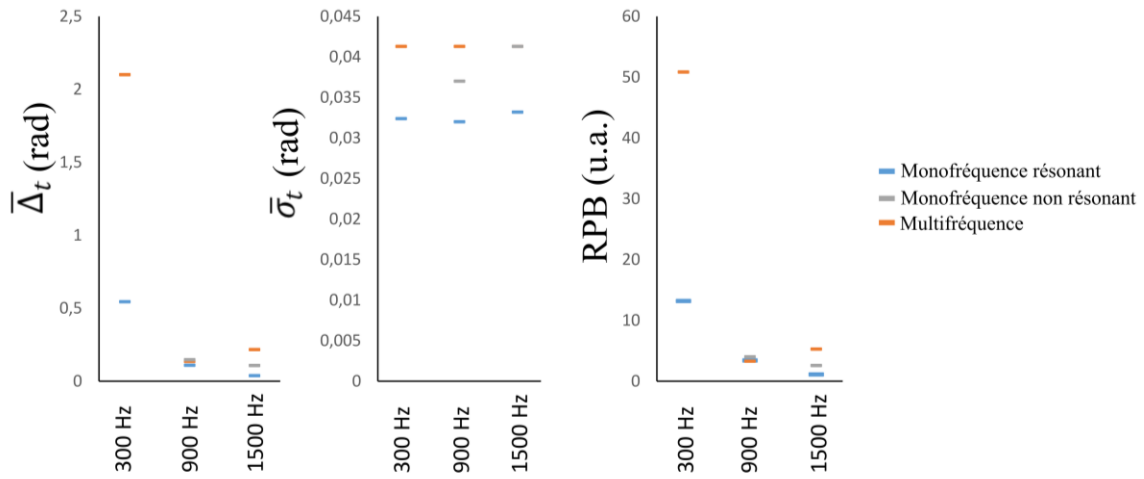

Figure 24. Comparaison des acquisitions mono et multifréquence à chaque fréquence en termes de phase encodée, bruit de phase et rapport phase sur bruit.

2.2.3 Discussion

Ces nouveaux résultats ont validé la faisabilité de la méthode proposée pour l'encodage de trois fréquences simultanément. Le RPB a été mesuré avec la nouvelle définition et avec celle utilisée pour la première étude et les mêmes conclusions sont retrouvées.

Les phases encodées ainsi que les rapports phase sur bruit sont plus élevés lorsqu'on utilise des gradients à basse fréquence. On peut observer que plus la fréquence utilisée est haute, plus la méthode proposée est avantageuse car la différence de RPB entre les acquisitions résonantes et non résonantes est plus importante pour la composante de 1500 que pour celle de 900 Hz. De plus, le faible encodage de phase obtenu avec l'acquisition monofréquence résonante à 1500 Hz induit après une sous-estimation de la valeur du module de conservation.

Les deux études ont été réalisées avec deux IRMs à champ magnétique différent, donc avec des systèmes de gradients différents. La différence de RPB entre les acquisitions résonantes et non résonantes à 900 Hz semble être plus importante à 4.7 T qu'à 7 T, ce qui est logique car le système de gradients du 7T est plus performante que celui du 4.7T (Slew $Rate_{7T}$ = 4570 T/m/s > Slew $Rate_{4.7T}$ = 865 T/m/s). Cela pourrait soutenir l'hypothèse faite dans l'article sur l'effet de la commutation rapide de la polarité des gradients sur la qualité de l'image. De manière que la méthode proposée serait plus avantageuse sur des IRMs dont les gradients sont moins performants, ce qui est le cas des IRMs utilisés en clinique.

En acquérant ces trois composantes fréquentielles le range de fréquences adaptées au fantôme est complètement étudié. Cela prouve un des intérêts de la méthode puisqu'elle permettrait une analyse de dispersion qui ne pourrait pas être possible de faire avec des acquisitions monofréquence classiques successives car l'onde à 1500 Hz n'est pas bien encodée. Le deuxième objectif de la méthode est de réduire le temps d'acquisition total. Dans ce cas, sept pas de phase suffisent pour l'acquisition de trois fréquences, qui nécessiteraient classiquement douze pas de phase au total. Cela se traduit par une réduction de près de la moitié.

Les valeurs des modules de conservation se correspondent bien entre les deux types d'acquisition à 300 et 900 Hz. Cependant, les valeurs trouvées sont différentes de celles publiées dans l'article. La différence entre les modules de conservation actuels et ceux obtenus lors de la première étude peut être due au vieillissement du fantôme qui pourrait induire un changement des propriétés mécaniques et au fait que les conditions ambiantes où le fantôme et l'IRM se trouvent sont différentes à celles d'avant.

2.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une nouvelle méthode permettant de faire de l'ERM multifréquence simultanée. Dans un premier temps nous avons montré que des gradients oscillants trapézoïdaux non résonants avec l'onde d'excitation mécanique sont capables d'encoder le mouvement lorsque celui-ci oscille à une fréquence trois ou cinq fois supérieure à celle des gradients. Ensuite, nous avons appliqué cette propriété de bande de sensibilité harmonique spectrale des gradients trapézoïdaux pour encoder simultanément plusieurs composantes fréquentielles. Le temps d'acquisition étant un facteur critique en ERM multifréquence, nous avons aussi proposé une stratégie de sous-echantillonnage qui permet d'encoder plusieurs fréquences en même temps en réduisant le nombre de pas de phase à acquérir, sans impacter la qualité des résultats obtenus. La combinaison de la méthode d'encodage avec la stratégie de sous-echantillonnage proposée a été validée à travers des expériences ERM *in vitro*.

Les principaux avantages de la méthode sont un meilleur accès aux hautes fréquences, qui ne sont pas facilement atteignables en utilisant la séquence ERM monofréquence classique, la possibilité d'étudier un large range de fréquences adaptées à chaque échantillon, qui pourrait faciliter l'analyse de la dispersion des propriétés mécaniques et la réduction du temps d'acquisitions. De plus, la méthode ERM multifréquence que nous proposons est simple à implémenter puisqu'il n'y a pas de grands changements à faire au niveau de la séquence. Elle peut donc être facilement transférée sur n'importe quelle machine.

A la vue des résultats obtenus, nous considérons que la méthode proposée pourrait être pertinente pour l'étude des propriétés mécaniques de tissus fins comme la peau.

Chapitre 3

La théorie du Contrôle Optimal appliquée à la génération d'impulsions RF pour l'Elastographie par Résonance Magnétique

Ce troisième et dernier chapitre est dédié aux développements sur la théorie du Contrôle Optimal (CO) appliquée à l'ERM. Dans un premier temps nous allons énumérer rapidement les résultats préliminaires qui avaient été trouvés préalablement et qui ont servi comme point de départ pour les travaux de cette thèse. Ensuite, nous allons présenter l'étude réalisée sur des échantillons ayant des temps de relaxation transverse courts dont les propriétés mécaniques ont pu être quantifiées par ERM grâce aux courts temps d'écho atteignables avec la stratégie CO. Après, une étude où on combine l'aspect multifréquence avec la stratégie d'encodage par CO pour faire de l'ERM multifréquence simultanée à temps d'écho court sera exposée. Enfin, la dernière partie portera sur des propositions pour l'amélioration de la performance des impulsions CO, notamment en termes de sélectivité spatiale et de réduction de l'énergie déposée.

3.1 Introduction

La séquence classique actuellement utilisée en élastographie par résonance magnétique est fondée sur l'application de gradients oscillants résonants avec la fréquence d'excitation mécanique qui permettent l'encodage de la propagation de l'onde à travers les tissus. Cependant, la présence de ces gradients induit quelques limitations de la méthode. D'un côté, les systèmes de gradients sont limités en termes de vitesse de commutation (qui est donnée par le slew rate) aux hautes fréquences. De plus, comme ils sont placés entre l'impulsion d'excitation et l'acquisition du signal, ils introduisent un rallongement du temps d'écho. Ceci est critique pour appliquer la méthode sur des tissus ayant des T2 courts et spécialement lorsque de basses fréquences sont utilisées.

Afin de s'affranchir des limitations imposées par la présence des gradients oscillants, une nouvelle stratégie d'encodage a été proposée : des impulsions optimisées avec un algorithme de Contrôle Optimal (CO) sont capables de réaliser une sélection de coupe et d'encoder le mouvement de manière simultanée lorsqu'elles sont appliquées avec un gradient constant. Les gradients oscillants ne sont donc pas nécessaires, ce qui permettrait potentiellement de faire de l'ERM sans limite de fréquence et à des temps d'écho très courts.

3.1.1 Résultats préliminaires

Les images de phase acquises avec une séquence ERM représentent la propagation de l'onde à travers l'échantillon. L'objectif de l'application du CO à l'ERM est donc d'arriver à atteindre le même motif de phase avec seulement l'application d'une impulsion RF accompagnée d'un gradient constant. Cela veut dire que l'impulsion CO devrait pouvoir manipuler la phase de l'aimantation.

En 2017 une première étude a montré que, dans une situation simple sans excitation externe, les impulsions CO étaient capables de contrôler la phase de l'aimantation[12]. Pour cela, des impulsions RF correspondant à des motifs de distribution spatiale différents ont été générées, analysées et testées à l'IRM sur un fantôme d'agar. Ils ont trouvé que les images de phase et d'amplitude obtenues correspondaient parfaitement aux états-cibles souhaités.

Ensuite, le problème de contrôle de la phase a été adapté au cas de l'ERM. La définition du problème devient plus complexe car il faut tenir compte de la perturbation dynamique du champ magnétique induite par la propagation de l'onde. En effet, lors d'une expérience ERM

le champ magnétique perçu par un isochromat dépend de sa position dans la coupe mais aussi de sa position dans le mouvement ondulatoire. Pour pouvoir discriminer les isochromats le long d'une longueur d'onde du mouvement, ils ont proposé d'appliquer un gradient constant dans la même direction que celle du mouvement. Ainsi, la combinaison de l'impulsion CO avec un gradient constant a donc permis la sélection de coupe et l'encodage du mouvement simultanément. Une nouvelle étude a été faite pour prouver que les impulsions CO étaient capables d'encoder le mouvement[13]. La stratégie CO a été comparée à la séquence ERM classique avec des gradients oscillants. Il a été montré que les paramètres viscoélastiques obtenus étaient similaires entre les deux méthodes. De plus, une meilleure sensibilité aux mouvements avec les impulsions CO a été constatée.

Ces résultats préliminaires ont montré le fort potentiel de la stratégie d'ERM par CO et ont motivé la continuation de son développement. Cette thèse a pris la suite de ces résultats pour élargir les applications de la méthode et mettre en évidence ses avantages par rapport à la méthode classique. Plus concrètement, nous avons travaillé sur la génération de nouvelles impulsions CO pour valider les hypothèses établies sur la possibilité d'encoder les hautes fréquences ainsi que de faire de l'ERM sur des échantillons ayants des T2 courts. Ces travaux ont donné lieu à deux articles de recherche qui seront présentés dans les suivantes pages.

3.2 Quantification des propriétés mécaniques des tissus à T2 court à travers la théorie du contrôle optimal appliquée à l'élastographie par résonance magnétique : application sur le tendon d'Achille

Ce paragraphe correspond à l'article "Quantification of short T2 tissues mechanical properties via the Optimal 1 Control theory applied to MR Elastography", Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Caussy C, Beuf O; qui sera bientôt soumis au journal Magnetic Resonance in Medicine.

L'objectif de cette étude est de démontrer la faisabilité d'impulsions RF générées par un algorithme de contrôle optimal pour faire de l'élastographie par résonance magnétique et quantifier les propriétés mécaniques de matériaux ayant des temps de relaxation transversale très courts, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été fait auparavant. Le tendon d'Achille étant un tissu avec un T2 court[170] et dont les propriétés mécaniques peuvent être considérées comme biomarqueurs pour la détection de lésions[171], a été la cible de l'étude.

Des impulsions CO ont été insérées dans des séquences d'écho de spin (RARE) et de temps d'écho ultra-court (UTE) afin de comparer leur efficacité d'encodage du mouvement avec la séquence classique avec des gradients. Les impulsions CO utilisées dans une séquence radiale ont montré être bien adaptées pour la caractérisation du tendon d'Achille.

3.2.1 Introduction

The characterization of biological tissues with short transverse relaxation times (T2) is an actual challenge in the field of Magnetic Resonance Imaging (MRI). Indeed, some tissues having T2 of the order of the millisecond or less can be found in the human body in organs such

as bones[172,173], tendons[174,170] and lungs[175]. To obtain anatomical images of such tissues with MRI, several dedicated pulse sequences that enable short echo times have been developed[176]. One of them is the UTE (Ultra Short echo time) sequence, in which a radial readout with spokes starting from the center of the k-space is used[177]. Most MRI applications are interested in magnitude images, which can be weighted differently depending on the organs to be visualized. However, phase images can also contain important information about the characteristics of tissues in some MRI applications.

In the last decades, a phase contrast mechanism called Magnetic Resonance Elastography (MRE) has been investigated. MRE is a non-invasive imaging technique that allows the quantification of mechanical properties of biological tissues based on the physical characteristics of shear waves propagating through the considered tissues[4]. Alterations to the elasticity or viscosity of some organs produced by certain diseases can be quantified by MRE[67]. This allows the staging and longitudinal follow up of the disease to control the progression or regression. The principal application of MRE is the screening of liver fibrosis[23,25,26,28]. More MRE clinical applications have also been studied in different organs such as the heart[55,158], brain[161,178], breast[64,160] and lungs[84,179].

A classical MRE sequence is characterized by the presence of oscillating motion encoding gradients (MEG) that are synchronized with the mechanical excitation and allow the encoding of nuclear spins motion into the phase of the NMR signal[4]. MEGs are defined by their amplitude and their frequency that is limited by the slew rate of the MRI scanner gradient system. Any MR pulse sequence can be easily adapted to MRE by inserting the oscillating gradients between the RF excitation and the signal acquisition. In the literature, the principal sequences such as spin echo[51,7], gradient echo[30,53] and echo planar imaging[6] have been successfully used to perform MRE. In all the MRE sequences the minimum echo time TE is fixed by the duration of MEGs. As they usually oscillate at the same frequency as the mechanical excitation, the echo time depends on the vibration frequency. Common MRE clinical applications use vibrations ranging between 50 and 150 Hz, which corresponds to minimum TEs between 20 and ms. This results in degraded signals on samples having short transverse relaxation times. Therefore, with the classical motion encoding strategy short T2 tissues cannot be mechanically quantified with a sufficient Phase to Noise Ratio (PNR) or within a reasonable scan time.

Innovative motion encoding strategies have been proposed to reduce the echo time. Fractional encoding proposes to encode just a fraction of the motion period by using high frequency MEGs to encode low frequencies vibrations[9]. The MEG period is smaller than the excitation wave period, allowing shorter TEs. A displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) MRE sequence was also proposed[11,102]. This sequence consists in partially encoding motion before RF excitation and completing the encoding with a short gradient independent of the motion period. The echo time is thus reduced but at the expenses of a loss of signal amplitude. Despite the reduction of echo times, both above-mentioned strategies apply encoding gradients between the excitation and the acquisition. Therefore, the limitation to short T2 tissues is not completely overcome. More recently, a study proposed a Motion-Sensitizing magnetization Preparation (MSPrep) pulse including motion encoding gradients to separate the motion encoding from the image acquisition[104]. At the end of the preparation pulse, the displacement information is kept on the longitudinal magnetization and any MR pulse sequence can be applied after to acquire the motion propagation in the magnitude images. Very short

echo times can be achieved, especially with a UTE sequence. However, in this strategy, the resulting contrast is multifactorial since T1 and T2 weightings are also involved.

Instead of using MEGs, RF field gradients have been also investigated to encode motion[12,96,98,99]. It was first demonstrated that with a pattern of RF field gradients it is possible to detect the slow flow of a fluid[96]. Then, this idea was pushed forward to make spectroscopic elastography[98]. However, a powerful RF transmitter was required to achieve these RF field gradients. Optimal Control (OC) theory has been recently demonstrated to be a useful tool to optimize RF pulses able to control the magnetization phase[12]. Such pulses, in the presence of a constant gradient, can simultaneously perform spatially selective excitation and motion encoding[13]. The OC pulse brings isochromats from the equilibrium state to the desired target state, which corresponds here to the phase pattern of a conventional MRE image. OC pulses can easily be inserted in any MR pulse sequence and as oscillating gradients are not required after excitation, this approach can enable very short echo times. This novel motion encoding strategy was demonstrated in a preliminary study with a RARE (Rapid Acquisition with Refocused Echoes) sequence on standard T2 samples[13]. In view of the potential of OC pulses, the strategy has been investigated to improve and broaden its applications.

In this paper, we present the latest developments of OC theory applied to MRE. OC pulses were adapted and applied to a UTE sequence to encode motion in short T2 samples (<4ms). The OC UTE sequence was compared to the OC RARE and the classical MEG MRE sequences in terms of motion encoding efficiency. Agar phantoms doped with $MnCl_2$ and a bovine achille tendons (AT) were used for the MRE experiments. Mechanical properties of AT have already been characterized by ultrasound elastography[171,180] and have demonstrated their utility as a biomarker to enable the diagnosis of Achilles tendonopathy. However, to our knowledge, a tissue with such a short T2 has not yet been characterized by MRE. Therefore, our aim is to investigate the ability of Optimal Control MRE to quantify the mechanical properties of short T2 tissues and explore its application for the characterization of the AT.

3.2.2 Methods

3.2.2.1 Optimal Control theory

Optimal Control theory computes the control parameter of a dynamic system with respect to a defined target state and its associated cost function through the application of the Pontryagin Maximum Principle (PMP)[115]. The optimal control problem is solved here with a numerical approach called GRAPE (GRadient Ascent Pulse Engineering) which is a gradient descent algorithm that was initially introduced for Nuclear Magnetic Resonance pulse design[114]. The GRAPE algorithm updates the control parameter and the trajectories that satisfy the optimal conditions to minimize the cost function at each iteration, while satisfying the constraints imposed by the PMP.

The considered dynamic system is the macroscopic magnetization $\vec{M}$ of isochromats, whose evolution is governed by Bloch equations:

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{T_2} & \Delta B_0 & -u_y \\ -\Delta B_0 & -\frac{1}{T_2} & u_x \\ u_y & -u_x & -\frac{1}{T_1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{M_0}{T_1} \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

where ΔB_0 is the resonance offset and $\vec{U} = (u_x, u_y)$ is the control parameter corresponding to the RF pulse which will control the macroscopic magnetization from a given steady state to the defined target state. Only the x-component of the RF pulse will be considered here to reduce the computation time. Both the target states and the cost function are defined by the user depending on the desired application.

3.2.2.2 Optimal Control applied to MRE

The idea of OC applied to MRE has been well described[13]. The parameters defined to solve the OC problem applied to MRE are illustrated in Figure 25.

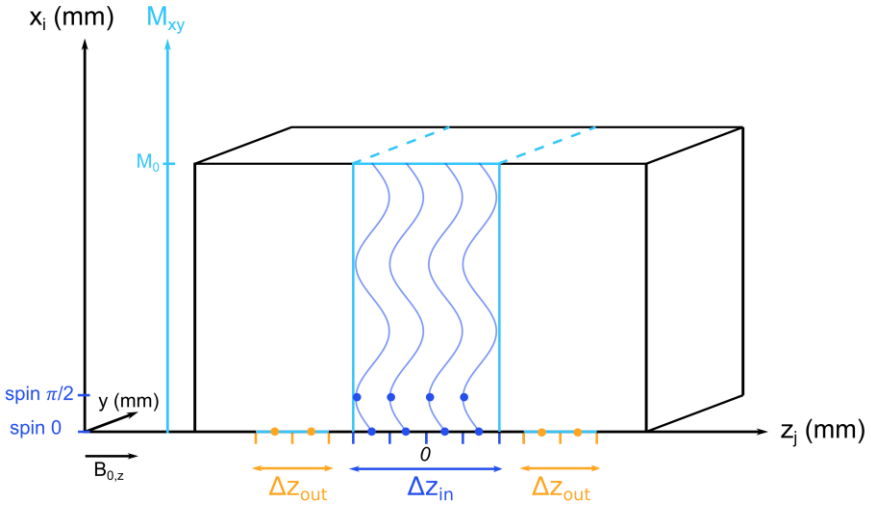

Figure 25. Definition of the numerical phantom to solve the OC problem applied to MRE. Motion of spins induced by the shear wave is represented in dark blue oscillations. Note that two different vertical axes are considered.

Bloch equations are used during the optimization process to compute the magnetization at each temporal step. The optimization parameters appearing in Bloch equations such as the relaxation times and the resonance offset must be defined. Indeed, the relaxation times are taken into account during the optimization process. This is crucial in the case of short transverse relaxation times because the pulse have to deal with the rapid loss of phase coherence to maximize the transverse magnetization at the end. In order to define the resonance offset, the discretization of the problem have to be addressed first. The RF pulse is going to be applied with a constant gradient G_z to simultaneously perform slice selection and motion encoding while the shear wave propagates through the sample. The concept of bandwidth Δf_{in} of the

optimized RF pulse is thus achieved by discretizing J isochromats located at $z_{(j)}$ along the desired slice direction (taken to be z here). The slice thickness Δz_{in} is then fixed by the constant gradient amplitude and bandwidth. Two outbands (Δz_{out}) are also considered beyond the bandwidth to limit the transverse magnetization outside the slice. Then, to account for the controlled fluctuation of the B_0 field perceived by the isochromats due to the oscillatory motion induced by the shear wave, isochromats are also discretized along the shear wave propagation direction (taken to be x here). Each isochromat is located along the wavelength λ at $x_{(i)}$ with a motion initial phase given by $\theta_{(i)} = 2\pi \frac{x_{(i)}}{\lambda}$. Only two isochromats separated by a quarter of a wavelength ($\theta_{(1)} = 0$ and $\theta_{(2)} = \pi/2$) are considered here since it was demonstrated to be sufficient to converge towards a pulse able to encode motion while reducing the computation time[12].

Finally, the B_0 field variation perceived by isochromats located at (i, j) is finally given by:

$$\Delta B_{0_{(i,j)}}(t) = G_z\left(A sin\left(2\pi f t + \theta_{(i)}\right) + z_{(j)}\right) \tag{3.2}$$

where A and f represent respectively the amplitude and the frequency of the shear wave. In practice, A will vary due to attenuation but OC pulses demonstrated to be robust when the experimental amplitude is smaller than the optimization one.

The target states are defined so as to minimize the transverse magnetization in the outbands and to maximize it inside the slice. In addition, the magnetization phase of isochromats inside is related to the isochromat phase in the oscillatory motion. The target states are thus described by:

$$\vec{T}_{(i,j)} = \left(\frac{\pi}{2}\sin(\cos\theta_{(i)}), \frac{\pi}{2}\cos\left(\cos\theta_{(i)}\right), 0\right) \quad if \quad z_{(j)} \in \Delta z_{in}$$
$$\vec{T}_{(i,j)} = (0,0,1) \quad if \quad z_{(j)} \in \Delta z_{out} \tag{3.3}$$

The cost function seeks to minimize the quadratic difference between the final states after the application of the pulse $\vec{M}_{(i,j)}(t_f)$ and the defined target states $\vec{T}_{(i,j)}$:

$$C(\vec{U}) = \sum_{j=1}^{J}\sum_{i=1}^{2}\left\|\vec{M}_{(i,j)}(t_f) - \vec{T}_{(i,j)}\right\|^2 \tag{3.4}$$

3.2.2.3 MRE setup

Acquisitions were performed on a preclinical 7 T MRI scanner (BioSpec Bruker system, Ettlingen, Germany), with a quadrature 72 mm inner diameter volume coil in transmit/receive mode.

In vitro experiments were carried on agar (2%) phantoms doped with different concentrations of Manganese chloride $MnCl_2$. The phantom was a bi-layer cube with different $MnCl_2$ concentrations of 1 and 5 mM. *Ex vivo* experiments were carried on a bovine Achilles tendon (AT) embedded in an agar (2%) cube. Relaxation times measured using a RARE (Rapid Acquisition with Refocused Echoes) sequence with different TEs and TRs were: $[T1, T2]_{1mM}$ = [94, 4.9] ms, $[T1, T2]_{5mM}$ = [28, 1.3] ms, $[T1, T2]_{AT}$ = [988, 1] ms.

A piezoelectric actuator (CEDRAT Technologies) was used as mechanical transducer driver. A waveform generator (Agilent 33220A) was configured to produce the shear waves signals.

3.2.2.4 OC pulses implementation details

Several RF pulses were optimized for the MRE acquisitions with different optimization parameters: excitation frequency, duration and transverse relaxation times. Considering short T2 values complicates the convergence of the algorithm since the transverse magnetization tends naturally to rapidly decrease. Therefore, the duration of the pulses have to be set cautiously. Three of the most performant pulses tested by simulations were considered for the experimental tests. Further details of the optimization parameters of these OC pulses are summarized in Table 3.

Pulse	f_{exc} (Hz)	τ (ms)	$T2_{opt}$ (ms)
A	300	7	2
B	400	6	4
C	600	5	2

Tableau 3. Optimization parameters of the different OC pulses: excitation frequency f_{exc}, duration τ and relaxation times.

The following parameters were common to all the pulses. The pulse amplitudes $|u_x|$ were bounded to 94 μT in order to respect the constraints of the coil and the RF amplifier. The slice bandwidths Δf_{in} were set to 7 kHz, which corresponds to a 1mm slice with a gradient amplitude Gz=164 mT/m. The outer bandwidth intervals were set to $\pm$[4.5,10.5] kHz yielding a transition band of ±[3.5, 4.5] kHz. The frequency steps were set to $f_{step_{in}}$= 10 Hz and $f_{step_{out}}$= 20 Hz in the slice and the outer bandwidth, respectively. Only two isochromats groups per wavelength (at $\theta_{(1)} = 0$ and $\theta_{(2)} = \pi/2$) were considered. This yields a total of 2002 (=2 types of isochromats * ($\Delta f_{in}/f_{step_{in}}$+1) + 2 outbands *($\Delta f_{out}/f_{step_{out}}$)) different isochromats that were simulated and controlled per pulse. The computation time for each pulse was around 12 h on a computing grid of 4-core, 2.5 GHz machines.

3.2.2.5 MRE acquisitions

Classical MEG MRE and OC-based MRE sequences were carried out on both phantoms. For the classical method, a RARE sequence was used with a turbo factor of 4. A single cycle of MEG of 164 mT/m maximum amplitude was added before and after the first refocusing pulse. MEG was synchronized with the mechanical excitation and its frequency was equal to the vibration frequency in each acquisition. The OC RF pulses were inserted as excitation pulses in RARE (tubo factor = 4) and UTE (#spokes) sequences. The OC pulse itself was synchronized with the mechanical excitation. Since the OC approach implies that motion has to be parallel to the constant gradient, motion was sensitized in a single direction.

Axial slice of 1 mm thickness was acquired. The TE was fixed to the minimum possible for each sequence. Four equally-spaced phase offsets were acquired. To avoid artifacts during the viscoelastic parameters reconstruction, the excitations frequencies were adapted to each

phantom so that there were at least one and a half wavelength encoded in the propagation direction and that a wavelength contained at least nine voxels[181]. Further details of the acquisition parameters for each phantom are summarized in Table 4.

The wave generator was triggered at the beginning of each TR to reach a steady-state wave propagation before the beginning of the MR sequences. Two acquisitions with inversion of the wave polarity were done for phase images subtraction and removal of static phase offsets. Acquisitions without motion were also carried out to compute the phase noise.

Phantom	f_{exc} (Hz)	Acquisitions	A (V)	f_{MEG} (Hz)	OC pulse	TE (ms)	TR (ms)	Acquisition time
1 & 5 mM $MnCl_2$	300	MEG MRE	1	300	-	12.5	300	38 s
	300	OC RARE		-	A	3.9	300	38 s
	300	OC UTE		-	A	0.07	300	8 min 2 s
	400	MEG MRE	1	400	-	10	300	38 s
	400	OC RARE		-	B	3.9	300	38 s
	400	OC UTE		-	B	0.07	300	8 min 2s
	600	MEG MRE	1	600	-	8.3	300	38 s
	600	OC RARE		-	C	3.9	300	38 s
	600	OC UTE		-	C	0.07	300	8 min 2s
AT	600	MEG MRE	2	600	-	8.3	3000	6 min 24 s
	600	OC RARE		-	C	3.9	3000	6 min 24 s
	600	OC UTE		-	C	0.07	3000	1h 20 min 24 s

Tableau 4. Pulse sequence parameters stablished for the acquisitions of every phantom with the different methods. Geometry parameters were matrix of 128 x 128 pixels and FOV of 70 x 70 and 60 x 60 mm² for the in vitro and ex vivo acquisitions, respectively. Th $MnCl_2$ phantom was characterized at 300, 400 and 600 Hz. The AT was only characterized at 600 Hz.

3.2.2.6 Image analysis

G' reconstruction

Raw phase images were unwrapped with a quality guided path following phase unwrapping algorithm[60]. The proportional 2D displacement fields were calculated. Then, a directional filter was applied in the main propagation direction (from bottom to top) and the temporal Fourier transform was applied to the displacement fields. The first harmonic was kept for the viscoelastic parameters reconstruction. Then, spatial fourth-order 2D Butterworth filters with lower and upper thresholds of 0.25 and 2.5 cm^{-1} were applied to filter and preserve the wavelengths of interest as much as possible[21,26]. The spatial filter limits were chosen based on simulations of estimated wavelength values with different cut-offs filters values (data not shown). The Helmholtz equation inversion algorithm[66,67] was applied to the filtered displacement fields to calculate the shear storage modulus G‘ at each frequency, assuming a density of 1000 kg/m^3. Finally, a 3x3 median filter was applied to the elastograms.

ROIs were manually drawn excluding the phantom borders and regions where the wave propagation was not sufficient. The mean and standard deviation of G’ were computed inside the ROIs.

PNR computation

The Phase-to-Noise ratio (PNR) is calculated to evaluate and compare the motion encoding efficiency of the different sequences in all the phantoms. The phase encoding is defined as the difference of the maximal and minimal phase encoded in a same pixel along time. Then, the PNR is defined as the ratio between the average value (over all pixels inside the ROI) of the phase encoding in presence of mechanical excitation (Δ) and the phase noise, defined as the average value of the phase encoding in the absence of motion (σ): $PNR=\Delta/\sigma$.

3.2.3 Results

3.2.3.1 OC pulses in the simulation framework

OC pulses validation

To make a first validation of the performance of the OC pulses, the final states and the slice profile can be calculated by simulating the application of the pulse to a numerical phantom through the Bloch equations where the periodic motion and constant gradient application are taken into account through equation (2). The pulse C is considered here for the illustration of the OC pulses characteristics, presented in Figure 26. Figure 26A shows the simulated slice profile, calculated by integrating the transverse magnetization vectors inside pixels aligned along the slice gradient direction. It corresponds well to the desired slice thickness of 1 mm. Figure 26B presents the final states of the transverse magnetization in the transverse plane of the Bloch sphere of all the isochromats considered in the optimization process. The 0 and $\pi/2$ phase isochromats are perfectly distinct. We can define the simulated encoded phase as the difference between the mean phase of each isochromat ($\varphi_{sim} = \varphi_{sim_{iso\,\pi/2}} - \varphi_{sim_{iso\,0}}$). Ideally, it should be equal to $\pi/2$ but in this case, it is smaller since the pulse duration is very short. Reducing the pulse duration is however necessary due to the short T2 under consideration. This deteriorates the motion encoding performance of the OC pulse.

Robustness to the T2 variability

Biological tissues are often heterogeneous and have variable transverse relaxation times. As OC pulses are optimized for a given optimization T2, it is expensive in terms of computation time to generate several pulses for each different T2. The robustness of OC pulses to the

variability of T2 can be evaluated by simulation. For this purpose, the OC pulse C was applied via the Bloch equations to several numerical phantoms with different T2 values. To simulate the effect of the OC pulse when there is no mechanical excitation, the pulse was also applied to the same numerical phantoms with a null motion amplitude. Figure 27 shows the obtained results. Figure 27A and 27B present the final states and the slice profiles on two numerical phantoms of T2 values of 1 and 20 ms with and without motion.

When there is no mechanical excitation, no phase is encoded since the two isochromats population behave similarly. The simulated phase noise σ_{sim} can be defined as the standard deviation of the isochromats phase in the absence of motion. The slice profile is unchanged and so the obtained transverse magnetization amplitude is the same with and without motion for the same T2.

From the figures, we can observe that the transverse magnetization amplitude is smaller respectively bigger if the sample T2 is inferior respectively superior to the optimization one. Results are quantified and presented in Figure 27C, which shows the simulated encoded phase, the phase noise and the transverse magnetization amplitude with varying T2 values of the sample.

Finally, the Phase-to-Noise ratios (PNR), defined here as the quotient of the simulated encoded phase divided by the phase noise ($\varphi_{sim}/\sigma_{sim}$), were computed and are shown in Figure 27D. PNR has the maximum value when T2=$T2_{opt}$ and decreases very slightly when T2>$T2_{opt}$. However, an abrupt decrease is noticed when T2<$T2_{opt}$

These results demonstrate the robustness of the OC pulse when the actual T2 is bigger than the optimized T2 One can also note that for T2s that are slightly smaller than the optimized value, the OC pulse is still able to fulfill correct phase encoding but transverse magnetization rapidly decreases.

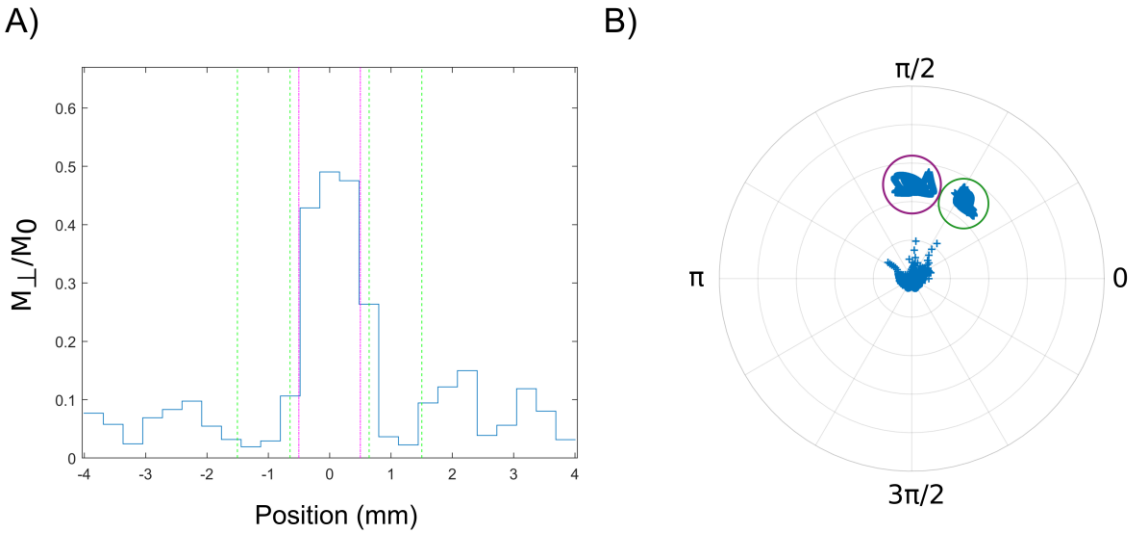

Figure 26. Characteristics of the OC pulse C: A) Simulated slice profile. The pink and green dashed lines represent the theoretical controlled slice thickness and outbands, respectively. B) Final transverse magnetization states in the Bloch sphere after the application of the OC pulse. The 0 (circled in green) and π/2 (circled in purple) isochromats are perfectly distinct. The groupe in the center represents the isochromats outside the bandwidth.

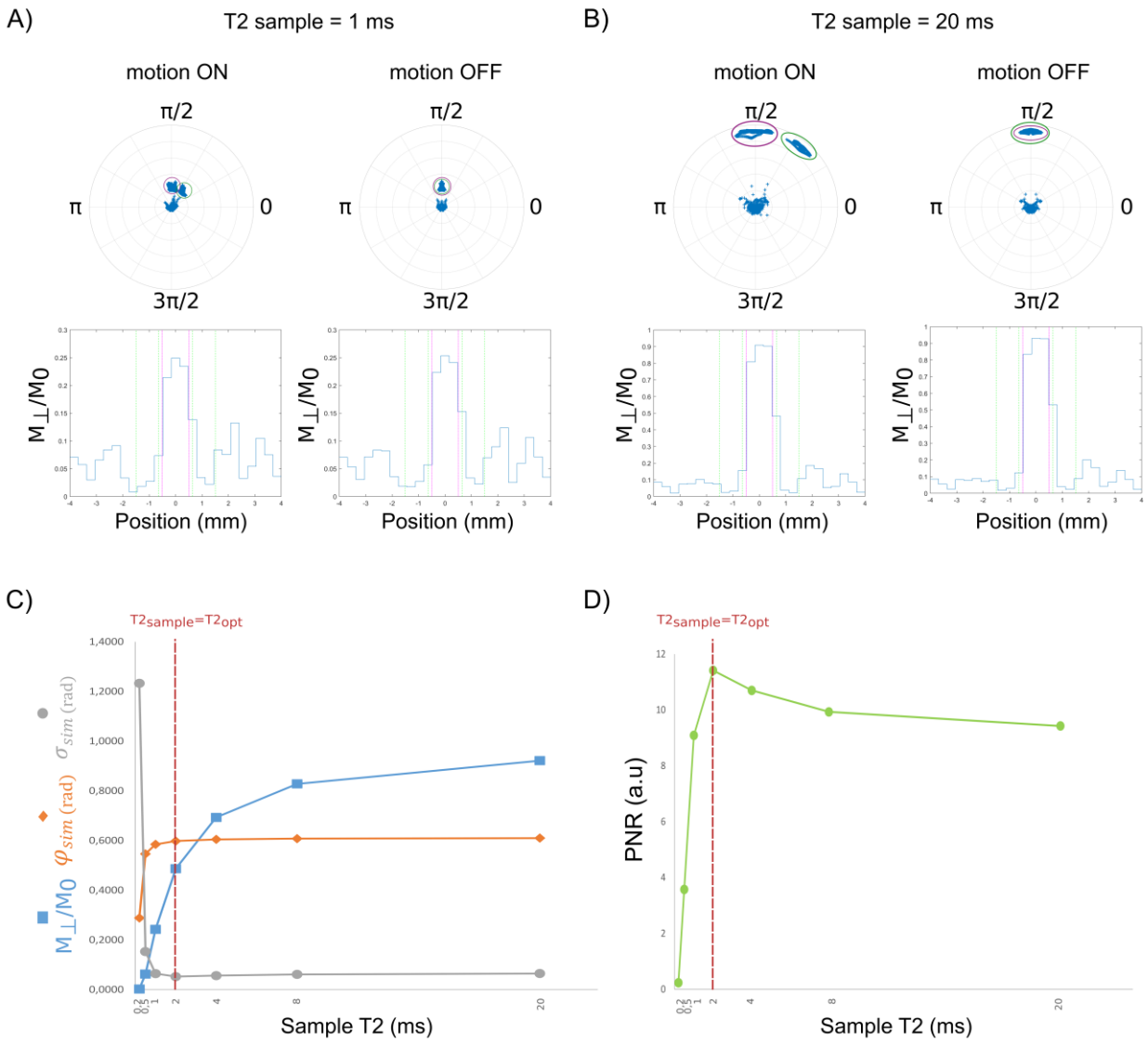

Figure 27. Numerical evaluation of the robustness of the OC pulse C with respect to the variability of the sample T2 . Final transverse magnetization states in the transverse plane after the application of the OC pulse and simulated slice profiles with and without motion for samples with T2 values of : A) 1 ms B) 20 ms. C) Simulated encoded phase, phase noise, transverse magnetization amplitude and D) PNR variation with respect to the sample T2 which varies between 0.2 and 20 ms.

3.2.3.2 Phantom acquisitions

Figure 28 shows the magnitude and phase images as well as the obtained elastograms of the phantom with the different sequences at 600 Hz. The layer with the concentration of 5 mM of $MnCl_2$ (i.e. the smallest T2 = 1ms) is only visible in magnitude images obtained with the OC UTE sequence since it has the shortest echo time. But the shear waves are encoded with both the OC RARE and OC UTE sequences.

Then, the classical MEG MRE method is compared to the OC strategy in terms of phase encoding and PNR through the different acquisitions at multiple frequencies. Results are summarized in Figure 29A-B.

In the 5 mM $MnCl_2$ layer (Figure 5A), the values of phase encoding are higher with the OC RARE sequence but the best PNRs are found with the OC UTE sequence.

In the 1 mM $MnCl_2$ layer (Figure 5B), the classical MEG sequence at 300 Hz had a too long TE and so no signal was acquired and even if the classical MEG and OC RARE sequences present higher phase encodings, the OC UTE produces also the best PNRs.

From the results of both layers, we can see that the performance of the OC pulse B (at 400 Hz) is deteriorated.

Finally, the mean values and standard deviation of the shear storage modulus G' obtained for all the excitations frequencies with the different sequences are presented in Figure 29C and 29D for the 5 mM and the 1mM $MnCl_2$ concentration layers, respectively. An unexpected increase of the shear modulus with increasing $MnCl_2$ concentration can be noticed.

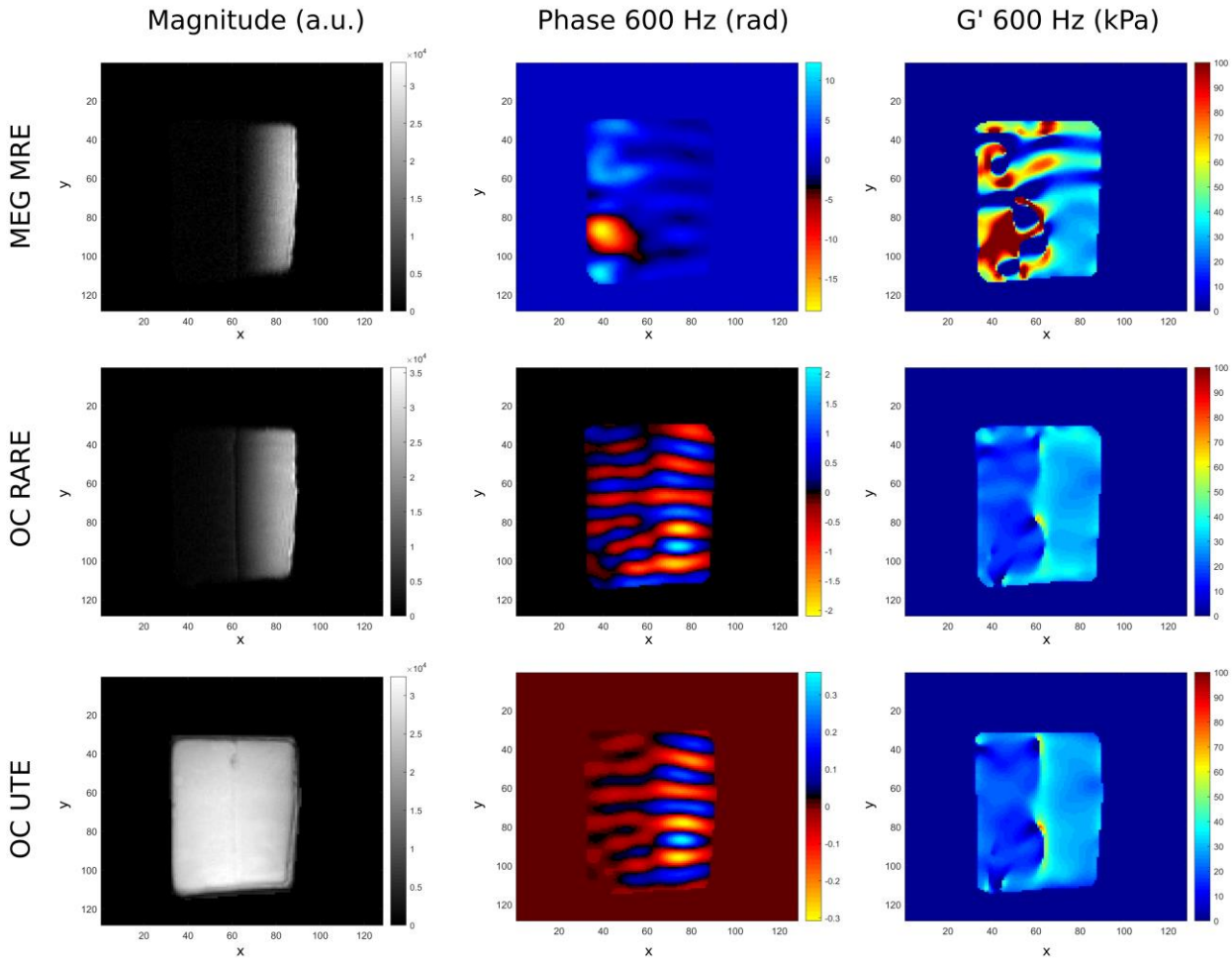

Figure 28. Magnitude, phase and shear storage modulus G' images obtained at 600 Hz with the different sequences : classical MEG MRE, OC RARE and OC UTE. For the OC sequences, pulse C was used.

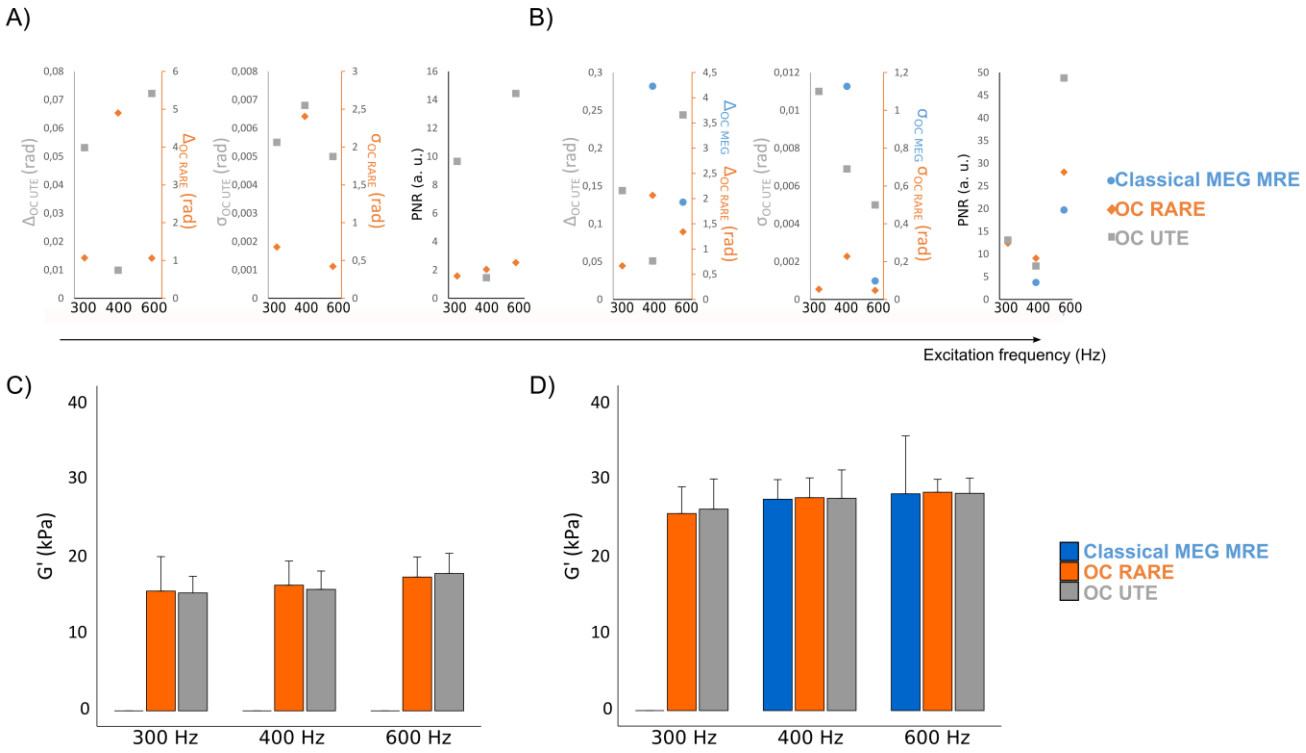

Figure 29. Results of phase encoding Δ, phase noise σ and Phase-to-Noise ratio PNR obtained with the different acquisitions at multiple frequencies on the A) 5 mM and the B) 1 mM $MnCl_2$ concentration layers. Note that two vertical axis are showed in phase encoding and phase noise plots. Mean values and standard deviation of the shear storage modulus G' obtained for all the excitations frequencies with the different sequences on the C) 5 mM and the D) 1mM $MnCl_2$ concentration layers.

3.2.3.3 Achilles tendon *ex vivo* acquisitions

Figure 30 shows the results obtained on the Achilles tendon (AT) embedded in an agar cube (2% mass concentration) at an excitation frequency of 600 Hz.

Classical MEG and OC RARE sequences had long echo times compared to the transverse relaxation time of the AT, yielding weak signals in most of the parts of the AT. Figures 30A and 30B display the magnitude images obtained with the OC RARE and the OC UTE sequences, respectively. Figure 30C shows the phase image obtained with the OC UTE sequence. An increase of the wavelength is detected where the AT is located. This implies an increase of the shear storage modulus, which can also be seen in the elastogram in Figure 30D. This is coherent with reported results in the literature since the AT is known to be quite stiff. Even if a weak signal is detected with classical MEG and OC RARE sequences on the AT, phase variations are still encoded together with high phase noises. The OC UTE sequence presents again the best PNR. These results are summarized in Figure 30E.

Finally, the mean values and standard deviation of the shear storage modulus G' calculated on the AT (ROI in figure 30D) are presented in Figure 30F, showing a good agreement among the obtained values with the different sequences.

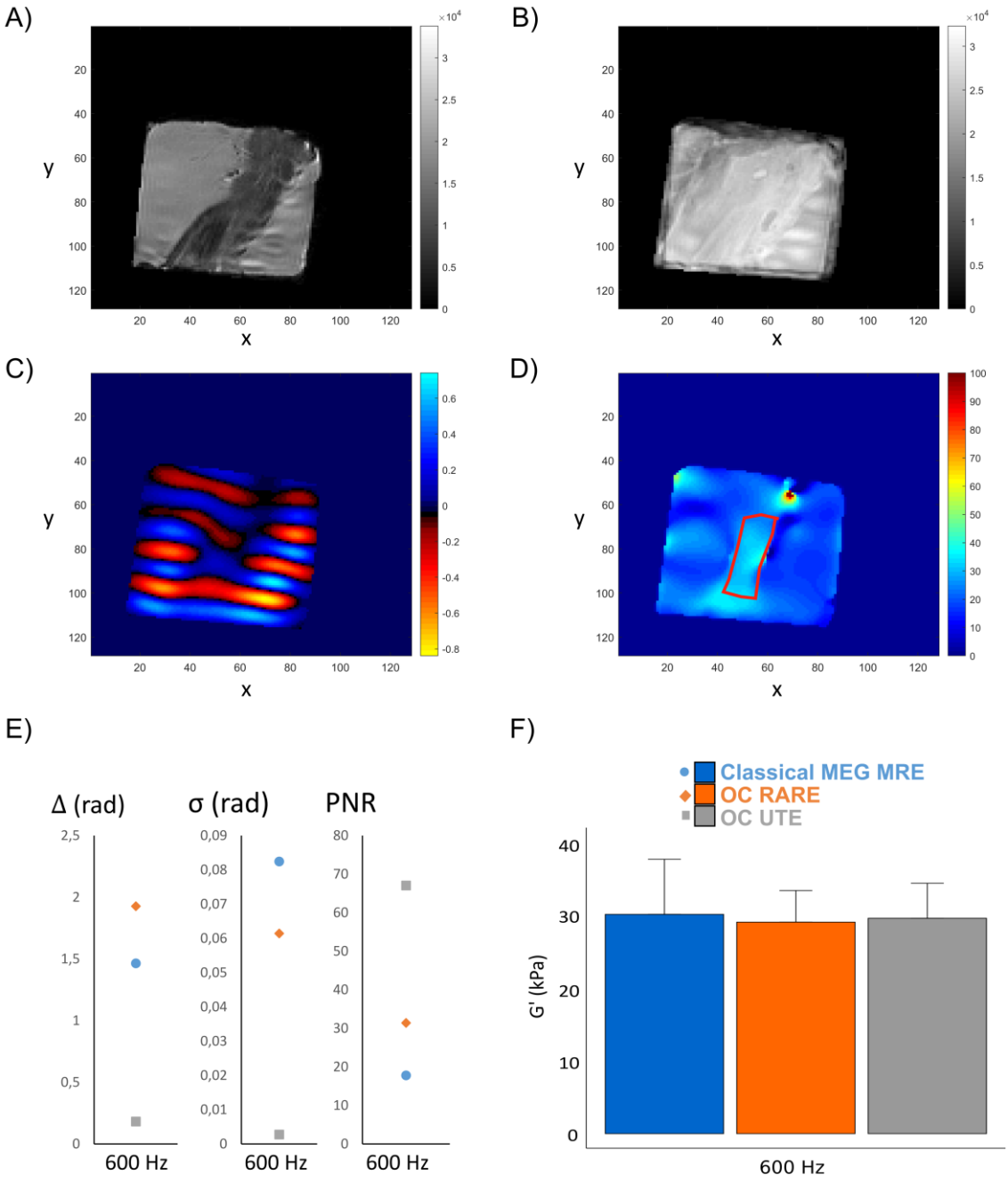

Figure 30. Magnitude images of the Achilles tendon with the A) OC RARE and B) OC UTE sequences. C) Phase image and D) elastogram obtained with the OC UTE sequence at 600 Hz on the AT. E) Results of phase encoding Δ, phase noise σ and Phase-to-Noise ratio PNR obtained with the different acquisitions on the AT. F) Mean values and standard deviation of the shear storage modulus G' obtained with the different sequences on the AT.

3.2.4 Discussion

This article presents the latest advances in the application of the Optimal Control theory to MRE about the quantification of the mechanical properties of tissues having very short transverse relaxations times. This method is based on the use of RF pulses, designed with an optimal control algorithm, that are applied with a constant gradient while the mechanical excitation propagates through the sample. Such pulses simultaneously perform slice selection and motion encoding, allowing signal acquisitions right after the RF pulse and so enabling short

echo times. This is the main advantage compared to the classical MRE method which applies motion encoding gradients between the excitation and the signal acquisition to encode motion, resulting in long echo times, especially for low frequency vibrations. The performance of the OC pulses was already validated on normal T2 samples with RARE[13] and UTE[182] sequences. In this study, we built upon these previous results to improve and adapt the OC algorithm to short T2 tissues in order to explore new applications of the OC MRE strategy.

Compared to the existent MRE strategies proposed in the literature to reduce the TE, the OC approach does not use motion encoding gradients before or after the pulse excitation (like the DENSE sequence[11] and the fractional encoding[9]) and as it is classically done, it encodes the motion in phase images (unlike the MSPrep strategy[104]). The OC strategy is thus the first method able to encode motion on the magnetization phase of isochromats with very short transverse relaxation times. From figure 2B, we can observe that the final transverse magnetization is about 50 % of the theoretical maximum. However, in theory if we compute the signal obtained from a sample with a transverse relaxation time equal to the one of the optimization pulse ($T2_{opt_C} = 2$ ms) at a time t=τ_C=2 ms, we obtain a final transverse magnetization of about 8 %. This demonstrates the ability of OC pulses to compensate the effect of very short transverse relaxation times during its application thanks to the consideration of relaxation times throughout the optimization process.

One advantage of the OC strategy rests upon the flexibility of the algorithm. Indeed, in the optimization process we can consider any experimental imperfection. For example, several isochromats with different oscillating frequencies can be considered to perform simultaneous multifrequency MRE[183]. This allows to use the same OC pulse at different excitation frequencies. However, if numerous types of isochromats are considered the computation time can become very long and the convergence of the algorithm to a good solution is more complicated. In addition, in this study we demonstrated the robustness of OC pulses to the sample T2 variability, meaning that an OC pulse, optimized for the minimum possible T2, could be used in a wide range of T2s. This would facilitate the use of the OC strategy on clinical setups since just a few pulses could be sufficient for different applications.

According to the results, the classical MEG MRE sequence cannot quantify mechanical properties of very short T2 tissues with a sufficient PNR since the echo times are prolonged by the presence of MEGs. Instead, the OC strategy can do it. Even if the magnitude images obtained with the OC RARE show a very week signal in the 5 mM $MnCl_2$ layer and the AT (Figure 4) , the wave propagation is still encoded. This is consistent with the results found by simulation (Figure 3C) which show that we lose magnitude very quickly while the phase is more robust for T2 values slightly smaller than the optimization one.

The values of phase encoding obtained with the OC UTE sequence are quite small. This could be due to a degradation generated by the UTE pattern such as for example a bad setting of the spokes for the reconstruction. Despite this, in both *in vitro* and *ex vivo* acquisitions, the OC UTE sequence produces the highest PNRs at 300 and 600 Hz.

The *in vitro* acquisition with the OC pulse B at 400 Hz presents a deteriorated performance. The $T2_{opt_B}$(= 4 ms) being higher than $T2_{5mM}$ (= 1.3 ms) and smaller than $T2_{1mM}$

(= 4.9 ms) it would be expected to have a reduced PNR only on the 5 mM $MnCl_2$ concentration layer. However, experimental results show a reduced PNR in both cases.

From results, we can also observe that the OC strategy seems to have a better performance at high excitations frequencies because we obtained the highest PNR at 600 Hz for both phantom and *ex vivo* experiments. This is advantageous compared to the classical MEG sequence which needs oscillating gradients that cannot reach high frequencies due to slew rate limitations. Moreover, being able to perform MRE at high frequencies is especially positive for the application on small and stiff tissues such as tendons.

A drawback of the OC UTE sequence is the acquisition since it is much longer, especially in the AT acquisitions. As the AT longitudinal relaxation time is long, a very long TR is needed. One idea to reduce the repetition time would be to consider during the optimization process an equilibrium state different from the thermodynamic equilibrium ($\vec{M} = (0,0,1)$). The acquisition time could then be reduced.

Presently, it is possible to obtain anatomical images of short T2 tissues with dedicated MR pulse sequences that enable short echo times, like UTE. However, the application of MRE to quantify their mechanical properties is still challenging. Some of the biological tissues having short T2 and that have demonstrated to suffer from mechanical properties variations caused by diseases are lungs[184] and tendons[171]. MRE was successfully carried on human lung parenchyma with a fractional encoding MRE sequence[84]. Ultrasound elastography studies showed that Achilles tendinopathy induces a softening of the AT tissues[171,180]. Nevertheless, tendons have not been investigated by MRE yet. Several studies demonstrated that UTE sequences are more adapted than conventional Cartesian sequences for an early detection of abnormalities of the AT[177,185]. Hence, being able to obtain important anatomical information with an UTE sequence while characterizing its mechanical properties with the proposed OC UTE sequence could be a useful tool for the investigation of AT diseases.

3.2.5 Conclusion

This article proposes a MRE strategy to mechanically characterize tissues having short transverse relaxation times. RF pulses designed with an Optimal Control algorithm are able to simultaneously perform slice selection and motion encoding. Classically used motion encoding gradients are not needed, enabling the readout just after the excitation pulse and thus very short echo times. This strategy was combined with both an accelerated spin echo (RARE) and an ultra-short echo time (UTE) sequence. Both sequences were successfully applied on short T2 tissues, allowing the reconstruction of shear storage modulus maps. However results showed that the OC UTE sequence produced better phase to noise ratio. The OC UTE sequence could be a valuable tool to explore the anatomy and the mechanical properties of the Achilles tendon.

In the near future, all the experiments will be repeated to investigate why the 400 Hz acquisitions with OC pulse B were deteriorated. The performance of the UTE pattern will be also revised. Likewise, rheological experiments will be soon conducted on the agar phantoms in order to check the variation of stiffness caused by the MnCl2 concentration.

Further future work will focus on studying the possibility of using a different equilibrium state in order to reduce the repetition time an so accelerate the acquisition. Finally, *in vivo* studies would be needed to evaluate the performance of OC pulses to quantify the mechanical properties of short T2 tissues.

3.3 ERM bi-fréquence à temps d'écho court avec des impulsions RF générées par Contrôle Optimal

Ce paragraphe correspond à l'article "Short echo time dual-frequency MR Elastography with Optimal Control RF pulses", Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Ratiney H, Millioz F, Caussy C, Beuf O; récemment soumis au journal Scientific Reports et en cours d'évaluation.

Cette étude a comme but de combiner l'aspect multifréquence déjà présenté dans le chapitre 2 avec la stratégie du CO. L'ERM multifréquence consiste à obtenir des informations sur les propriétés mécaniques à plusieurs fréquences car cela permet de caractériser de manière plus détaillée les tissus. A la différence de la méthode classique qui utilise des gradients oscillants, la stratégie du CO peut étudier les hautes ainsi que les basses fréquences d'excitation avec des rapports phase sur bruit élevés grâce aux temps d'écho courts qu'elle peut atteindre.

L'algorithme du CO a été adapté à l'ERM multifréquence et des impulsions sensibilisées à deux fréquences d'excitation différentes ont été générées. Des expériences sur fantôme ont été menées pour comparer l'ERM classique monofréquence à la méthode ERM bi-fréquence par CO proposée et ont validé la capacité des impulsions CO pour encoder une onde bi-composante avec une meilleure sensibilité au mouvement.

3.3.1 Introduction

Magnetic Resonance Elastography (MRE) is a valuable non-invasive technique for the quantification of mechanical properties of tissues based on the measurement of the characteristics of shear waves propagating through the organ of interest[4]. Many diseases alter the morphology and structure of the affected organs, producing measurable modifications of the mechanical properties of tissues. These alterations can be quantified non-invasively with certain imaging methods[156] allowing the staging and longitudinal follow up to detect the progression or regression of a disease. For example, in the case of liver fibrosis, MRE is a validated clinical tool since it provides results comparable to liver biopsy[23,25,26,28] while being non-invasive and enabling the assessment of the whole liver contrary to liver biopsy which probes only a small liver sample. Indeed, MRE is now a recognized modality for the assessment of liver fibrosis stage in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[28,29]. Many other organs targeted in clinical applications such as the heart[37,55,158], brain[35,43,161,162] and breast[32,64,159,160] benefit also from the use of MRE as a tissue mechanical characterization technique.

Initially, Lewa et al.[2] proposed the use of mechanical waves with MRI to image the elastic properties of materials. Their method was based on the detection of Larmor frequency modulations caused by the application of mechanical waves[3]. Afterwards, Muthupillai et al.[4] proposed the application of oscillating motion encoding gradients (MEG) synchronized to the mechanical excitation to encode nuclear spins motion into the phase of the NMR signal. This technique has been largely exploited over the last decades and has become the classical strategy to carry out MRE.

Usually, the MEG is placed after the excitation and before signal acquisition and it oscillates at the same frequency as the mechanical excitation. Therefore, the minimum echo time TE is fixed by the duration of the MEG, resulting in a degradation of the signal to noise ratio (SNR), especially when low excitation frequencies are used on tissues having short T2 values. This effect is less important when using high excitation frequencies since the excitation periods are shorter. However, high frequencies are rapidly attenuated and the gradient system of most MRI scanners cannot reach high frequencies due to slew rate limitations.

The presence of oscillating MEGs complicates the use of the classical technique for some applications such as cardiac MRE, which needs short TE, low vibration frequencies and ECG triggering. This is the reason why some novel motion encoding strategies have been studied. First, the fractional encoding method introduced by Rump et al.[9] allowed to overcome the drawback of the SNR degradation at low excitation frequencies since they proposed to use high frequency MEGs to encode them. The duration of MEG is thus shorter than the excitation wave period. This allowed the encoding of low frequencies with shorter TEs at the expense of a reduced encoding efficiency. Then, encoding strategies that do not use oscillating gradients were also proposed. For instance, a displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) Elastography sequence[11,102] was proposed to encode low frequency motion in tissues exhibiting short T2 values. Short encoding gradients that are independent of the excitation wave period are used, enabling short TEs. However, the DENSE MRE strategy presents a loss of signal amplitude compared to the classical method.

Instead of using oscillating gradients to encode the oscillatory motion, the usage of radiofrequency (RF) field gradients was also proposed to detect motion from spectroscopic data by relating the NMR signal as a function of the wave frequency excitation[96,98]. This method was then validated to acquire 2D magnitude images showing shear waves propagating at frequencies in the kilohertz range in phantom experiments[99]. However, this method was limited in terms of RF power since a very high power was needed to obtain the desired B1 gradient.

More recently, the application of optimized RF pulses, designed with an Optimal Control (OC) algorithm, in presence of a constant gradient was investigated[12,13]. OC theory was demonstrated to be useful in MRI in the context of image contrast optimization[124,151] and robust excitation and refocusing[135,186,187]. Both mentioned applications are based on the NMR signal magnitude whereas in the case of MRE, OC pulses were proposed for phase contrast applications such as MRE[13]. The ability of such pulses to control the magnetization phase was first validated [154,12]. Then, it was demonstrated that the simultaneous application of an OC based pulse and a constant gradient allows the encoding of an oscillatory motion[13]. The pulse brings the magnetization from the equilibrium state to the desired target state that is related to the phase of the wave propagation. The OC pulse, applied with a constant gradient during the mechanical excitation, simultaneously performs spatially selective excitation and motion encoding in slice direction. As no oscillating gradients are required after the excitation, this approach enables short TE and avoids fast gradient switches, which facilitates the application of low and high frequency MRE. However, the constant gradient imposes that the motion encoding direction be similar to the slice selection direction. For now, this strategy has been applied to carry out single-frequency MRE with the above conditions[188].

Currently, multifrequency MRE is increasingly being explored because the parameters commonly used to quantify the viscoelastic behavior of biological tissues are frequency

dependent. The dispersion of the real and imaginary components of the complex shear modulus (G*) can provide information about the microstructure of tissues[8,105,107,163]. The alterations of the viscoelastic properties of tissues at a microscopic scale caused by some diseases can be detected with the dispersion results fitted to a powerlaw[7,36,109].

Multifrequency results can be acquired separately with monochromatic wave excitations at multiple frequencies or simultaneously. The simultaneous encoding of multiple frequencies was investigated by some authors. The fractional encoding method was extended to multifrequency acquisitions. It was successfully used on human liver[6,7,51] to simultaneously encode four sinusoidal waveforms with frequencies of 25.0, 37.5, 50.0 and 62.5 Hz using a 50 Hz sinusoidal MEG. Since then, the concept of fractional encoding has been exploited in different studies to further its benefits[53,113]. For example, Garteiser *et al*.[53] proposed a MRE sequence to acquire multiple frequency components on several slices in a single examination. However, the fractional encoding method is limited to low frequency vibrations; it is thus not suitable for small samples where high frequencies are needed.

On the other hand, a recent study proposed a harmonic wideband encoding MRE method[10] using the ability of low frequency trapezoidal MEGs to encode higher frequencies, thus overcoming gradient limitations of the MR scanner. The harmonic wideband method allowed the encoding of odd multiples of the fundamental frequency. It was thus shown *in vitro* that it could simultaneously encode 300 and 900 Hz using a 300 Hz trapezoidal MEG[10]. Nevertheless, as the harmonic wideband encoding method is more appropriate for high frequencies, it could not be easily applied to the typical targeted organs in MRE such as the liver since the high frequency shear wave component would be rapidly attenuated.

These simultaneous multifrequency MRE strategies allow the reduction of the total examination time compared to the classical method encoding where only one frequency is encoded per acquisition. Despite this, the limitation imposed by the presence of the oscillating gradients remains. Hence, being able to simultaneously encode several vibrations covering a large range of frequencies without the application of MEG while reducing the examination duration could be an important added value to MRE methods.

In response to this proposal, we redesigned the OC algorithm applied to MRE in order to extend the motion encoding strategy to more than one frequency component. Therefore, the aim of this study is to validate the use of OC RF pulses to simultaneously encode a dual-frequency shear wave at short TE. Phantom experiments were carried out to validate the applicability of the proposed approach on a preclinical 7T MRI system. A good agreement of the shear storage modulus values was found when compared to classical monofrequency MRE experiments.

3.3.2 Optimal Control Theory

3.3.2.1 Optimal Control algorithm

Through the application of the Pontryagin Maximum Principle (PMP)[115] , Optimal Control theory enables the computation of the control parameter and the associated optimal trajectory of a dynamic system with respect to a defined target state and its associated cost function. The numerical approach used to solve this optimal control problem is the GRAPE (GRadient Ascent Pulse Engineering) algorithm which is a gradient ascent algorithm introduced

for Nuclear Magnetic Resonance pulse design[114]. This algorithm updates the control parameter and the trajectories that satisfy the optimal conditions to minimize the cost function at each iteration, while satisfying the constraints imposed by the PMP.

The dynamic system in the case of MRI corresponds to the macroscopic magnetization $\vec{M}$ of isochromats, whose evolution can be modelled by Bloch equations. The control parameter corresponds to the components of the RF pulse ($\vec{U} = (u_x, u_y)$), which will manipulate the macroscopic magnetization from a given steady state to the desired target state.

The target states are defined by the user depending on the application. For instance, they can be defined so as to optimize the magnitude of the macroscopic magnetization while ensuring the robustness of the pulse on a B_0 inhomogeneity range[151]. Likewise, they can be defined as phase patterns so as to manipulate the phase of the macroscopic magnetization in the case of phase contrast mechanisms such as MRE[12].

3.3.2.2 Optimal Control applied to multifrequency MRE

To perform MRE with OC, the RF pulse is simultaneously applied with a constant gradient G_z to perform slice selection through the frequency selectivity of the RF pulse as it is classically done. Figure 31a presents the setup and coordinate system considered for the definition of the multifrequency MRE optimal control problem. In the optimization problem, we discretize J isochromats along the slice direction (taken to be z here). Each one is located at a position $z_{(j)}$. This implies the concept of bandwidth of the optimized RF pulse that is related to the desired slice thickness (Δz_{in}). Two outbands (Δz_{out}) are also considered (Fig. 31b) with a different target state. During the propagation of the shear wave through the phantom, the RF pulse and a constant gradient are simultaneously applied, inducing a time varying B_0 field for all considered isochromats. This is taken into account in the optimization problem by discretizing isochromats along the shear wave propagation direction (taken to be x here). Each isochromat has a different position along the wavelength $x_{(i)}$ and it is described in terms of phase by $\theta_{(i)} = 2\pi \frac{x_{(i)}}{\lambda}$. In a previous study, it was demonstrated that considering only two isochromats separated by a quarter of a wavelength ($\theta_{(1)} = 0$ and $\theta_{(2)} = \pi/2$), it is possible to converge towards a pulse that continuously encodes the wave propagation in the magnetization phase while also reducing the computation time[12]. In the present study, only these 2 isochromats are considered (Fig. 31c). In the case of multifrequency MRE, a shear wave composed of K different frequency components (f_k) propagates through the phantom. Therefore, in order to adapt the algorithm to multifrequency MRE, we discretized also isochromats according to their excitation frequency. For this, we considered isochromats at K different frequencies. This made the optimization process more complex since the number of controlled isochromats was K times greater and there was no guarantee that such a pulse could be found.

Taking all this into account, the field variation perceived by isochromats located at (i,j) is given by:

$$\Delta B_{0_{(i,j)}}(t) = G_z \left(\sum_{k=1}^{K} [A_k sin(2\pi f_k t + \theta_{(i)})] + z_{(j)} \right) \tag{3.5}$$

where A_k represents the amplitude of each component of the shear wave. This expression of the resonance offset is included in Bloch equations for the optimization process.

Different target states are attributed whether the isochromat is located inside (Δf_{in} corresponding to Δz_{in}) or outside (Δf_{out} corresponding to Δz_{out}) the bandwidth. The target state for isochromats outside corresponds to the equilibrium state so as to have a proper slice selection. For the isochromats inside, the target state maximizes the transverse magnetization with a magnetization phase which is directly linked to the position of the isochromat along the wavelength of the oscillatory motion they are undergoing. The target states are thus defined by the following coordinate vectors:

$$\vec{T}_{(i,j)} = \left(\frac{\pi}{2}\cos\theta_{(i)}, \frac{\pi}{2}\sin\theta_{(i)}, 0\right) \quad if \quad j \in \Delta f_{in} \qquad (3.6)$$
$$\vec{T}_{(i,j)} = (0,0,1) \quad if \quad j \in \Delta f_{out}$$

where ρ represents the magnetization amplitude varying between 0 and 1..

The cost function is defined in order to be minimized during the optimization process. It corresponds to the quadratic difference between the final magnetization states after the application of the RF pulse $\vec{M}_{(i,j)}(t_f)$ and the defined target states $\vec{T}_{(i,j)}$:

$$C(\vec{U}) = \sum_{j=1}^{J}\sum_{i=1}^{2}\sum_{k=1}^{K}\left\|\vec{M}_{(i,j)}(t_f) - \vec{T}_{(i,j)}\right\|^2 \qquad (3.7)$$

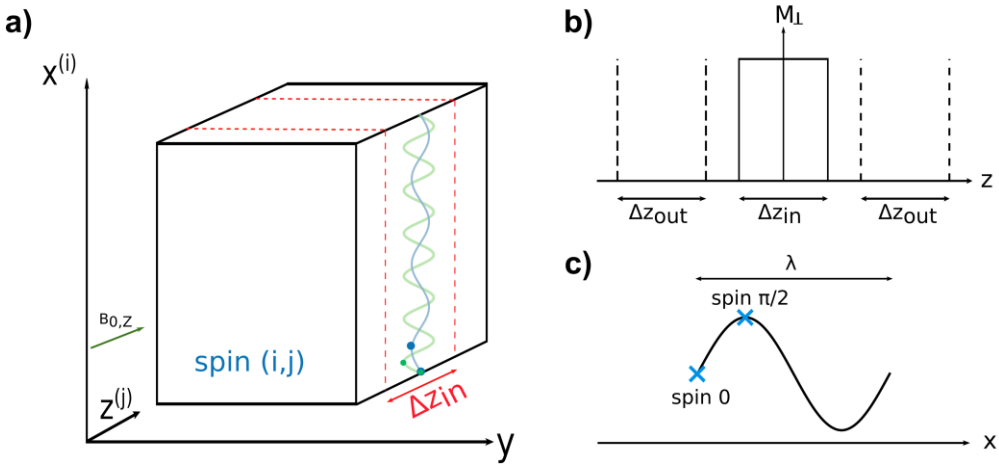

Figure 31. a) Experimental setup: the shear wave propagates in the phantom along the x-axis. The motion sensitizing direction is fixed to the slice gradient direction. b) An axial slice is acquired with a corresponding bandwidth Δz_{in} and controlled outbands Δz_{out} along the z-axis, all of which are discretized. c) Isochromats are discretized along the shear wave propagation direction (x-axis) and are defined by $\theta_i = 2\pi x_i/\lambda$ with x_i representing a specific position.

3.3.3 Materials and methods

3.3.3.1 Optimal Control RF pulse generation

Several RF pulses were separately optimized for different pairs of frequencies: A) 300 and 900 Hz with respective wave amplitudes of 15 and 45 μm, B) 300 and 400 Hz with respective wave amplitudes of 15 and 20 μm C) 300 and 600 Hz with respective wave

amplitudes of 15 and 30 μm and D) 400 and 600 Hz with respective wave amplitudes of 15 and 30 μm. The amplitude of the high frequency component was increased with respect to the lower one in order to account for the greater attenuation of high frequencies and the reduction of the encoding efficiency of the MEG at high frequencies with the classical method. The pulse durations were fixed to 15 ms. As the relaxation times have to be taken into account during the optimization process, a prior knowledge of the T2 is needed. The pulse were optimized for a T1 value of 400 ms and a T2-value of 30 ms of our phantom. The pulse amplitudes were bounded during the optimization to 94 μT in order to respect the constraints of the coil and the RF amplifier used. Only the x-component of the RF pulse was optimized (u_x) thus further reducing the computation time. The slice bandwidths Δf_{in} were set to 7 kHz, which corresponds to a 1 mm slice with a gradient amplitude G_z=164 mT/m. The outer bandwidth intervals Δf_{out} were set to $\pm$[4.5, 10.5] kHz yielding a transition band of ±[3.5, 4.5] kHz. The frequency step was set to 10 Hz and 20 Hz in the slice and the outer bandwidth, respectively. Only two isochromats groups per wavelength (at $\theta_{(1)} = 0$ and $\theta_{(2)} = \pi/2$) were considered for each frequency component. This yielded a total of 4004 different isochromats which were simulated and controlled for every RF pulse. The total duration of the optimization process for one pulse was around 137 h on a computing grid of 4-core, 2.5 GHz machines.

3.3.3.2 MRE setup

Acquisitions were performed on a preclinical 7 T MRI scanner (BioSpec Bruker system, Ettlingen, Germany), with a quadrature 72 mm inner diameter volume coil in transmit/receive mode.

Experiments were carried out on a uniform phantom composed of 75%-standard plastisol (Plastileurre Standard, Bricoleurre, France). Relaxation times measured using a RARE (Rapid Acquisition with Refocused Echoes) sequence with different TEs and TRs gave [T1, T2] = [420, 35] ms. Previous studies confirmed that the complex modulus of plastisol phantoms can be reliably assessed using MRE[165,189].

A piezoelectric actuator (CEDRAT Technologies) was used as mechanical transducer driver. A waveform generator (Agilent 33220A) was configured to produce the sum of two harmonic signals with the above-mentioned frequencies and amplitudes.

3.3.3.3 MRE acquisitions

As the objective of this study was to compare the classical monofrequency MEG method versus the OC-based multifrequency MRE proposed here, both type of acquisitions were carried out. The used sequences were based on a conventional turbo spin-echo sequence. For the classical method, one cycle of MEG with 164 mT/m maximum amplitude was added before and after the refocusing pulse. MEG was synchronized with the mechanical excitation. For the OC method, the calculated pulses were used as excitation pulse. The OC pulse itself was synchronized with the mechanical excitation. Since the OC approach actually requires the encoding of motion parallel to the slice direction, a single direction was sensitized. Both sequences are presented in Figure 32.

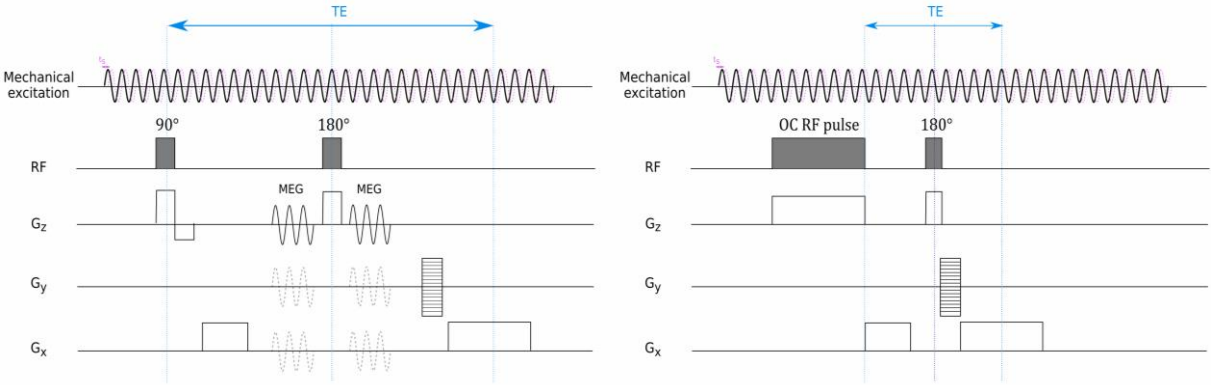

Figure 32. Sequence diagrams for the classical MRE (at left) and the OC-based MRE (at right) used in this study.

Fixed acquisition parameters were axial slice orientation, TR=1500 ms, RARE factor = 4, single slice of 1 mm thickness, field of view = 4x4 cm², matrix size =128 x 128.

To avoid artifacts during the inversion process for the viscoelastic parameters computation, the low and high shear wave frequencies were chosen so that there were at least one and a half wavelength encoded in the propagation direction and that a wavelength contained at least nine voxels[181]. Therefore, taking into account the size of our phantom, some pairs of frequencies between 300 and 900 Hz were considered in this work.

First, monofrequency shear waves were separately encoded with the classical MRE method. Then, shear waves resulting from the sum of the two components was encoded with the OC pulses. The TE was fixed to the minimum possible for each sequence giving an effective TE of 3.9 ms for the OC MRE and 13, 10.5, 8.8 and 7.4 ms for classical MRE with 300, 400, 600 and 900 Hz, respectively.

The waveform generator was triggered before the beginning of each TR so as to ensure a steady-state wave propagation before the encoding. Two acquisitions with inversion of the wave polarity were done for phase images subtraction and removal of static phase offsets. Acquisitions without motion were also carried out to compute the phase noise.

For the monofrequency acquisitions, four equally spaced phase offsets were acquired. For the simultaneous multifrequency encoding, the number of phase offsets was adapted to the frequency pairs so as to decrease the total acquisition duration. For instance, for the pair 300 and 900 Hz we only acquired five phase offsets equally spaced over one period of 300 Hz. This does not respect the Shannon sampling theorem, but generates a controlled temporal aliasing that enables the separation of the information of both frequencies without any additional examination time[10]. Further details of the acquisition parameters are summarized in Table 5.

Acq.	f_k (Hz)	A_k (V)	f_{MEG} (Hz)	N_G	TE (ms)	#phase offsets (Δf)	Acq. time	Δ_k (rad)	σ (rad)	PNR_k
Classical MRE	300	0.5	300	1	13	4 (300)	3' 12''	1.3	0.035	21
Classical MRE	400	1	400	1	10.5	4 (400)	3' 12''	0.46	0.037	12.4
Classical MRE	600	2	600	1	8.8	4 (600)	3' 12''	0.58	0.030	19.4
Classical MRE	900	1.5	900	1	7.4	4 (900)	3' 12''	0.05	0.027	1.9
OC MRE pulse A	300: 900	0.5: 1.5	-	-	3.9	5 (300)	4'	1.6: 0.13	0.043	36.8: 3
OC MRE pulse B	300: 400	1: 1.3	-	-	3.9	9 (100)	7' 12''	1.2: 1.3	0.067	18.4: 18.7
OC MRE pulse C	300: 600	1: 2	-	-	3.9	5 (300)	4'	1.4: 1.5	0.042	33.8: 35.7
OC MRE pulse D	400: 600	0.5: 1.5	-	-	3.9	7 (200)	5' 36''	2: 1.8	0.048	41.4: 37.3

Tableau 5. Acquisition parameters (frequencies f_k and amplitudes A_k of the excitation shear wave; frequency f_{MEG} and number of cycles N_G of the MEG; echo time, number of phase offsets, frequency resolution of the sampling Δf and acquisition time) and results (phase encoding Δ, phase error σ and $PNRs_k$) obtained with the different acquisition modes.

3.3.3.4 Image analysis

G' and G'' reconstruction

Raw phase images were unwrapped with a quality guided path following phase unwrapping algorithm[60]. The 2D displacement fields, which are proportional to the unwrapped phase, were calculated. Then, a directional filter was applied in the main propagation direction (from bottom to top). A temporal Fourier transform was applied to the displacement fields along the phase offsets direction in order to obtain the different harmonics in the frequency domain. The first harmonic was kept in the monofrequency acquisitions. In the multifrequency acquisitions two harmonics were kept corresponding to the different frequency components. For example, for the pulse A, both the first and the second harmonics were kept corresponding to the 300 and 900 Hz components respectively.

Then, a spatial fourth-order 2D Butterworth filter with lower and upper thresholds of 0.25 and 2.5 cm^{-1} at 300, 400 and 600 Hz, and 1 and 3.5 cm^{-1} at 900 Hz was applied to filter and preserve the wavelengths of interest as much as possible[21,26]. The spatial filter limits were chosen based on simulations of estimated wavelength values with different cut-offs filters values (data not shown).

The shear storage modulus G‘ and the loss modulus G’’ at each frequency were calculated after the application of the Helmholtz equation inversion[66,67] to the filtered displacement fields, assuming a density of 1000 kg/m^3. Finally, a 3x3 median filter was applied to the elastograms.

ROIs (Region of interest) were manually drawn excluding the phantom borders and regions where the wave propagation was not sufficient (particularly at 900 Hz). The mean and standard deviation of G’ and G’’ were computed inside the ROIs.

PNR computation

The Phase-to-Noise ratio (PNR), which evaluates the motion encoding efficiency, was computed and compared among the different acquisitions. PNR was defined as the ratio between the average value (over all pixels inside the same ROIs defined for the G’ and G’’ computation) of the phase encoding in presence of mechanical excitation (Δ) and the phase noise, defined as the average value of the phase encoding in the absence of motion (σ): PNR=Δ/σ. The phase encoding is defined as the difference of the maximal and minimal phase encoded in a same pixel along time. Phase encodings were calculated on phase images obtained after the application of the inverse Fourier transform to the chosen harmonics for each frequency component.

3.3.4 Results

3.3.4.1 OC pulse

The double role of the OC pulses of motion encoding and slice selection can be verified by simulation and experimentally. In Figure 33, we present the characteristics of the OC RF pulse A. They are similar for the other CO pulses used in this study. The temporal evolution of the pulse magnitude is displayed in Figure 33a. Figure 33b presents the final states of the transverse magnetization in the transverse plane of the Bloch sphere of all the isochromats considered in the optimization process. The 0 (circled in green) and $\pi/2$ (circled in purple) phase isochromats are perfectly distinct. Likewise, isochromats outside the bandwidth can be identified as the group in the center of the graphic. It can be noticed however that the isochromat dispersion from the target state is more important than in the slice bandwidth. Figure 33c shows the simulated slice profile, calculated by integrating the transverse magnetization inside pixels aligned along the slice gradient direction. Figure 33d shows the experimental slice profile, obtained with a RF profile sequence. The resolution parameters were the same in the simulation of the profile and in the experimental RF profile: same number of points (128) and FOV (40 cm). In both figures, the dashed lines represent the controlled slice thickness and outbands. The experimental slice profile matches the simulated one and the obtained slice thickness corresponds to the desired one (1 mm).

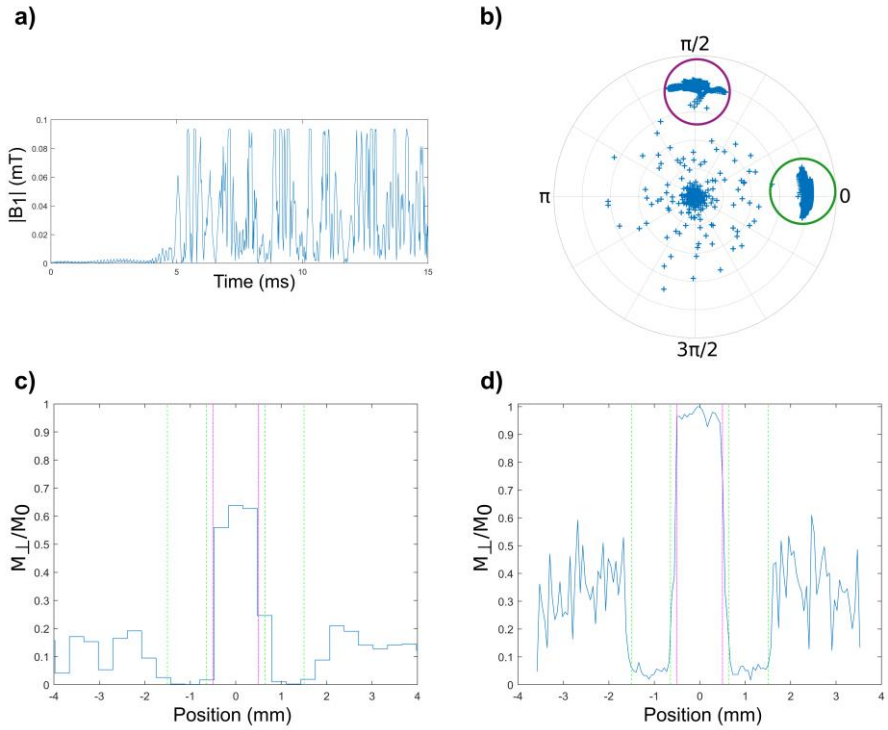

Figure 33. a) Temporal evolution of the magnitude of the OC RF pulse A ($B_1 = u_x$). b) Final transverse magnetization states in the Bloch sphere after the application of the OC pulse. The 0 (circled in green) and π/2 (circled in purple) phase isochromats are perfectly distinct. c). Simulated slice profile d) Experimental slice profile obtained with a RF profile sequence. The same resolution parameters were used in the simulation and experimental RF profile. The pink and green dashed lines in c and d represent the theoretical controlled slice thickness and outbands, respectively.

3.3.4.2 Acquisitions

Figures 34a,b show, respectively, the phase and magnitude images of the dual-frequency excitation encoded with the OC RF pulse C optimized for 300 and 600 Hz. Then, figure 34c shows the phase images of the two frequency components obtained after the application of the temporal Fourier transform, choice of the harmonics and application of the inverse Fourier transform. Finally, figure 34d shows the G' elastograms for each excitation frequency. Even if some artifacts can be seen on the edges of the phantom, both vibrations components are correctly encoded. The maps for the remaining frequencies are quite uniform as expected since the phantom is supposed to be homogeneous.

The classical monofrequency MRE method is compared to the OC strategy in terms of phase encoding and PNR. Results are summarized in Table 1. The values of phase encoding are higher with the dual-frequency OC strategy for all the tested frequencies. This is especially favorable for the high frequency components, where the phase encoding is reduced with the classical method. However, the phase noises are also higher with the OC strategy, yielding PNR values of the same order of magnitude but usually higher than those found with the classical method.

The mean values and standard deviation of G' obtained for all the excitations frequencies with the classical and the OC RF pulses are presented in Figure 35. Storage modulus values found in mono and (multifrequency) acquisitions were equal to 21±2.9 (pulse A: 21±3.8, pulse

B: 20.8±4, pulse C: 20.9±4.6) kPa at 300 Hz; 21.4±1.5 (pulse B: 21.4±3.2, pulse D: 21.6±3.2) kPa at 400 Hz; 25.4±2.6 (pulse C: 25±1.9, pulse D: 25.1±1.7) kPa at 600 Hz and 27±3.9 (pulse A: 27.4±5.4) kPa at 900 Hz. Loss modulus values found in mono and (multifrequency) acquisitions were 5.7±2.2 (pulse A: 3.8±4.9, pulse B: 4±3.9, pulse C: 4.6 ±2.2) kPa at 300 Hz; 6.4±1.5 (pulse B: 6.4±3.8, pulse D: 6.9±3.2) kPa at 400 Hz; 8±2.7 (pulse C: 8.5±2.9, pulse D: 8.5±1.1) kPa at 600 Hz and 10.8±4.1 (pulse A: 12.2±4.2) kPa at 900 Hz.

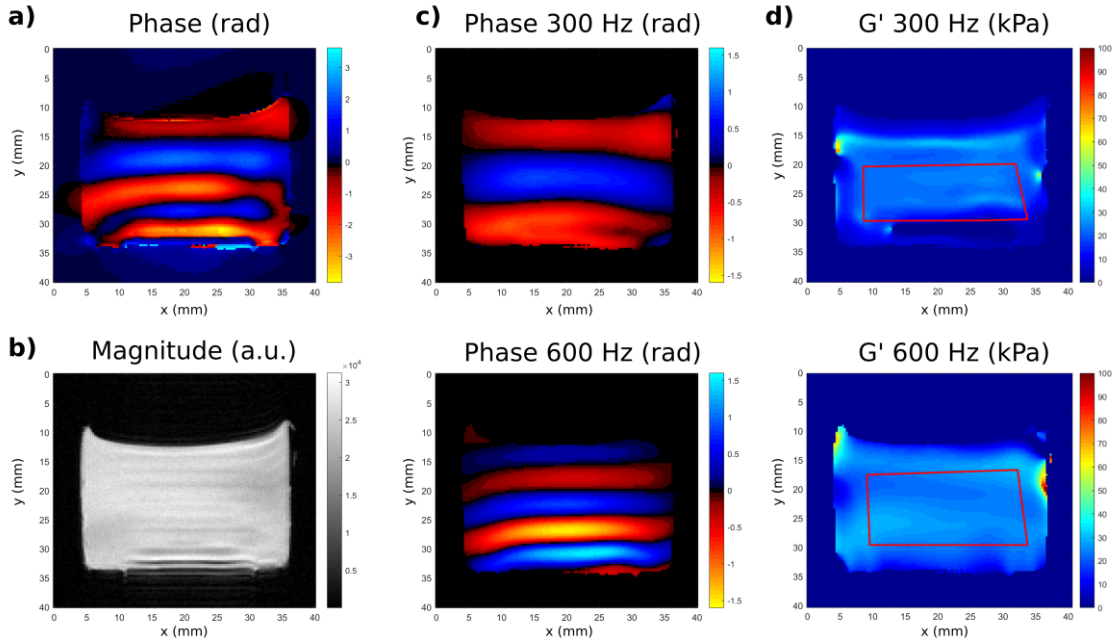

Figure 34. a) Phase and b) magnitude images of the composite excitation 300 Hz and 600 Hz acquired with the OC pulse C. c) Then separated in phase images (rad) of every frequency component extracted after temporal Fourier transform, choice of the corresponding harmonics and application of the inverse Fourier transform: top: 300 Hz; bottom: 600Hz. d) G' elastograms (kPa) reconstructed for each frequency component: top: 300 Hz; bottom: 600Hz. The ROIs used for the computation of the shear storage modulus mean and standard deviations are shown with red lines on the maps in c.

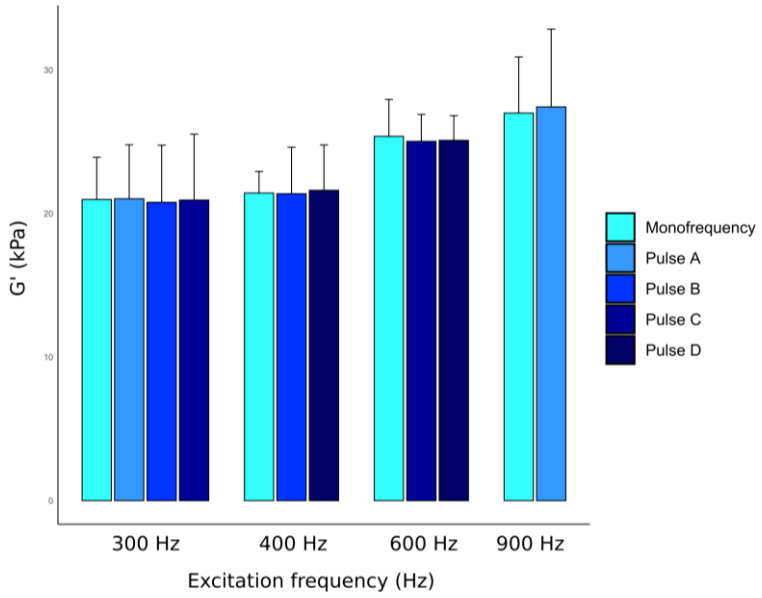

Figure 35. Mean values, with standard deviations displayed as error bars, of the reconstructed shear storage modulus G' for all the different excitation frequencies obtained with the classical monofrequency and the OC multifrequency methods.

3.3.5 Discussion

This proof of concept proposes a novel method to carry out simultaneous multifrequency MRE. RF pulses, designed via the OC theory, are applied with a constant gradient while the shear wave propagates through the sample and have the double role of spatial selection and motion encoding. We validated *in vitro* the ability of OC-based pulses to simultaneously encode two frequencies. We chose four different pairs of frequencies so as to cover the whole spectrum of excitation frequencies adapted to our phantom (between 300 and 900 Hz). Unlike the classical MEG MRE method, oscillating gradients are not needed after the application of the RF pulse. This implies the elimination of the constraints of the classical method due to the presence of MEGs such as high frequency oscillations and long TEs with low frequency vibrations. Hence, the OC approach is not limited in terms of frequency. However, the fast attenuation of high frequencies remains a physical limitation, especially for soft and deep-lying tissues. The OC MRE strategy was already demonstrated in the simpler case of single-frequency excitation[13], hence we built upon these previous results to apply OC MRE to a dual-frequency excitation to further its benefits.

Compared to the existing simultaneous multifrequency MRE methods, with the OC approach the frequency components are not limited either to odd harmonics (harmonic wideband encoding[10]) or a narrow range of frequencies (fractional encoding[6]). Any pair of frequencies could be theoretically considered in the pulse optimization enabling exploration of the appropriate frequency range depending on the characteristics of the tissue of interest. Being able to simultaneously encode any pair or even more than two frequencies without a degraded PNR would be a valuable tool for multifrequency MRE.

The sampling method could be adapted to the driving frequencies in order to minimize the total acquisition time by using non-respecting Shannon samplings[10] or even irregular sampling methods such as the Sequential Backward Selection (SBS) algorithm[190]. For instance, in the case of the 300-900 Hz multifrequency acquisition, a non-respecting Shannon sampling that produces a controlled frequency aliasing could be applied. It allowed to considerably reduce the number of phase offset to be acquired and thus acquisition time. Conventionally, at least 4 phase offsets equally spaced along the harmonic cycle are acquired to encode a monofrequency shear wave. This means that to separately encode two different frequencies we would need 8 phase offsets versus only 5 phase offsets with our proposed method. This method therefore enables a 38% reduction in acquisition time to encode these 2 frequencies. However, taking into account the characteristics of our phantom, not all frequency pairs could be encoded with such an undersampling method and so the acquisition time could not always be reduced that much.

According to the results, the dual-frequency OC acquisitions can produce higher PNR values compared to the classical monofrequency acquisitions, as previously found with monofrequency OC pulses[13]. A good agreement of the shear storage modulus G' obtained through the different acquisitions is also found. Nevertheless, the loss modulus were underestimated for 300 and 900 Hz in some of the multifrequency acquisitions. This could be due to the fact that the 300 Hz wavelength is big compared to the phantom size and the 900 Hz component is rapidly attenuated . In a previous study[10] the shear storage and loss modulus were measured by using multifrequency MRE in our phantom. It was found that G' (300Hz) = 20.3

± 2.2, G'(900Hz)=23.9 ± 2; G''(300Hz)=6.5 ± 2.8, G''(900Hz)=7.9 ± 3.8. The actual values are of the same order of magnitude but slightly higher, this could be explained because the mechanical properties of the phantom varies as it grows older (more than a year passed between the mentioned paper and the actual study).

The RF slice profiles showed in Figure 33c,d present a non-null transverse magnetization beyond the controlled bandwidth and outbands. It could be possible to apply a low-pass filter with a cutoff frequency equal to the maximum value of Δz_{out} to reduce the effect of the pulse to the magnetization trajectories lying beyond the controlled bandwith and outbands. However, post-filtering higher frequency components of the RF pulse has a detrimental effect on the transverse magnetization in the selected slice. Increasing the length of the outbands would allow the reduction of the transverse magnetization outside the slice but this would result in even longer computation time.

As no oscillating gradients are required, the readout can be applied immediately after the pulse, allowing shorter echo times. The relaxation times are taken into account during the optimization process, which is another advantage of the OC MRE approach. Indeed, contrary to the classical method, it would allow the encoding of motion in tissues with short transverse relaxation. In this study, a spin-echo scheme was used but the application of a non-Cartesian readout is also under investigation[182]. Using a radial acquisition scheme would allow an even shorter echo time and would ultimately expand the application of multifrequency MRE to ultra-short T2 tissues, such as tendons or ligaments. Moreover, with the OC pulses we are not limited in terms of excitation frequency. High frequencies could be applied to quantify the mechanical properties of hard tissues like cartilage[93] to detect some diseases such as osteoarthritis[191]. But we could also encode low frequency vibrations with short TEs in soft tissues such as the liver.

One limitation of the proposed approach is that each OC pulse is very specific for an ensemble of optimization parameters. A prior knowledge is needed to establish these parameters. Some of them are related to the RF coil (maximal amplitude), the phantom (T1 and T2 relaxations times), the MRI scanner (gradient maximum amplitude) and the mechanical excitation (amplitudes and frequencies). An incorrect correspondence between experimental and optimization parameters can affect the efficacy of the OC pulse, especially in the case of a dual-frequency pulse where the optimization process is more complex. The effect of the deviation of the experimental parameters has been investigated with simulations for some of these parameters. The fixed T2-value and the excitation amplitudes lead to a small deviation with respect to the optimized values. From simulations and experiments, we concluded that it is still possible to encode motion when the optimization T2-value is smaller than the real phantom T2-value[188]. But usually, the T2-value can be easily estimated in advance to ensure a good match. However, having experimental amplitudes bigger than the optimization one could prevent the encoding of motion. Therefore, the amplitude of vibrations has to be fixed carefully for the optimization process and in such a way that the highest experimental amplitude is below the optimization one.

For the moment, we validated the use of OC RF pulses to perform multifrequency MRE in preclinical experiments where higher gradients are available. However, OC RF pulses could also be adapted to clinical requirements. We optimized some RF pulses with gradient

amplitudes of the order of magnitude of clinical gradient systems (<40 mT/m). Such pulses were tested in our 7T MRI scanner and demonstrated their ability to encode a dual-frequency shear wave. This confirmed that the application of OC RF pulses to encode motion is not limited by the strength of the gradient system. Furthermore, as any pair of frequencies can be considered in the optimization, it could be easily adapted to the clinical elastography frequency range. The physical limitation of higher attenuations at high frequencies could be overcome with a mechanical actuator using centrifugal force. Such an actuator was demonstrated to provide sufficiently large wave actuation at high frequencies (from 50 Hz to 80 Hz at 3 T)[192]. Finally, the actual limitation of the OC pulses to only encode oscillatory motion vibrating in the same direction as the constant gradient is under investigation to expand the strategy to 3D motion encoding.

In conclusion, this article is the proof of concept of an innovative simultaneous multifrequency MRE method in a preclinical context. OC pulses have proven to be a valuable tool to encode a dual-frequency motion without the need of oscillating motion encoding gradients. Even if this novel approach presents some limitations, it is still advantageous for multifrequency MRE thanks to the resulting shorter acquisition time and achieved short echo times. We have shown that with OC pulses, a dual-frequency motion can be encoded and the viscoelastic parameters quantified, with comparable results to the classical MRE method. Future work will focus on expanding the motion encoding to more than one direction and applying the OC strategy with radial readouts to perform MRE in very short T2 tissues. Preclinical *in vivo* studies will be conducted on small animals in order to evaluate the encoding efficiency of the OC simultaneous multifrequency MRE approach.

3.3.6 Conclusion

This article presents an alternative strategy to the current simultaneous multifrequency MRE methods: applying a designed OC pulse with a constant gradient, it is possible to encode a shear wave composed of low and high frequency components without a degradation of the encoded phase. This strategy can be combined with an undersampling method in order to reduce the total acquisition time. The multifrequency OC approach could allow the mechanical characterization of short T2 tissues as it is compatible with short echo times and it could also be useful to explore the dispersion of viscoelastic parameters of tissues on a large frequency range. Further work is envisaged to investigate the preclinical applications of the presented method.

3.4 Perspectives d'amélioration de la performance des impulsions CO pour l'Elastographie par RM

Nous avons vu dans les sections précédentes deux applications différentes avec les impulsions CO : l'encodage multifréquence simultané et l'encodage du mouvement sur des échantillons ayant des T2 courts. En effet, l'avantage majeur du CO repose sur la flexibilité de l'algorithme puisqu'il peut être facilement adapté à toute situation expérimentale. Cependant, l'utilisation des impulsions CO pour faire de l'ERM nécessite des études supplémentaires pour bien exploiter toutes les forces de la méthode. Certains de ces aspects sont considérés

actuellement comme des limitations de la stratégie et devront être étudiés dans des futures recherches. Cette dernière partie vise donc à discuter de possibles perspectives pour améliorer la performance des impulsions CO vis-à-vis de ces limitations. Deux aspects importants seront considérés : la sélectivité fréquentielle des impulsions et la déposition d'énergie.

3.4.1 Sélectivité des impulsions

Comme nous avons expliqué précédemment, lors de la définition du problème nous discrétisons les isochromats le long de la direction de la coupe. Nous considérons une bande passante Δf_{in}, qui fixe avec le gradient constant l'épaisseur de coupe Δz_{in}. Mais il est aussi possible de considérer des bandes au-delà Δf_{out} pour minimiser l'aimantation transverse en dehors de la coupe. Cependant, les isochromats situés en dehors de ces bandes considérées ne sont pas contrôlés et leurs aimantations transverses peuvent impacter la sélectivité fréquentielle. C'est la raison pour laquelle avec les impulsions CO nous n'avons réalisé pour le moment que des acquisitions d'une seule coupe. En effet, le fait de ne pas avoir une sélectivité de coupe au sens strict du terme rend difficile l'acquisition multicoupes. Dans la suite de ce chapitre, certaines pistes sont envisagées et évaluées par simulations.

3.4.1.1 Filtrage fréquentiel de l'impulsion

Une première proposition est tout simplement de filtrer l'impulsion RF avec un filtre passe-bas avec une fréquence de coupure correspondante à la limite supérieure de la bande extérieure.

Afin de tester cela, l'impulsion (notée impulsion 1) qui a été optimisée pour une fréquence d'excitation de 300 Hz, une durée de 7 ms, une bande passante de [-3.5, 3.5] kHz ce qui, avec un gradient de 164mT/m donne lieu à une épaisseur de coupe d'1 mm, des bandes extérieures de $\pm$[4.5, 10.5] kHz et des temps de relaxation [T1, T2]=[400, 10] ms. Ensuite elle a été filtrée avec un filtre blackman avec une fréquence de coupure de 10.5 kHz. Les deux versions de l'impulsion 1 : filtrée et non filtrée ont été propagées à travers les équations de Bloch sur un échantillon numérique plus grand pour vérifier le comportement des isochromats au-delà des bandes contrôlées. L'amplitude des impulsions CO, les états finaux des isochromats se trouvant dans la coupe ainsi que l'amplitude de l'aimantation transverse des isochromats pour la plage fréquentielle [−250, 250] kHz sont montrés sur la Figure 36A&B.

Cette figure illustre que le filtrage de l'impulsion est effectif pour avoir une meilleure sélectivité de coupe. Cependant, cela est fait au détriment des états finaux : ces derniers s'éloignent de l'état-cible défini et le rôle d'encodage du mouvement de l'impulsion est détérioré. En effet, avec le filtrage, on enlève probablement des composantes spectrales utiles aux spins se trouvant dans la bande-passante également. Ce filtrage ne semble donc pas être une bonne solution pour l'amélioration de la performance des impulsions CO.

3.4.1.2 Extension des bandes extérieures hors coupe

Une deuxième solution serait de considérer des bandes Δf_{out} plus larges. Cela impliquerait l'augmentation du nombre de spins à contrôler et donc un temps de calcul de l'impulsion potentiellement plus long. La dimensionnalité du problème étant très élevée, il serait aussi plus difficile de converger vers une solution d'impulsion correcte.

Une nouvelle impulsion a été générée avec les mêmes paramètres d'optimisation que l'impulsion 1 mais avec des largeurs de bandes extérieures différents. L'impulsion 1 a une bande passante de 7kHz et 300 isochromats sont contrôlés dans chaque bande extérieure de $\pm$[4.5, 10.5] kHz. L'impulsion 2 a une bande passante de 7kHz et 1360 isochromats sont contrôlés dans chaque bande extérieure de $\pm$[4, 140] kHz. Ensuite, ces impulsions ont été propagées à travers les équations de Bloch sur un échantillon numérique plus grand pour vérifier le comportement des isochromats au-delà des bandes contrôlées. L'amplitude des impulsions CO, les états finaux des isochromats se trouvant dans la coupe ainsi que l'amplitude de l'aimantation transverse des isochromats pour la plage fréquentielle [−250, 250] kHz sont montrés sur la Figure 36A&C.

A partir de ces résultats on peut remarquer une amélioration significative de la sélectivité de l'impulsions lorsqu'on fixe des bandes extérieures plus larges. De plus, les états finaux correspondent bien aux états cibles définis. Les temps de génération des impulsions ont été d'environ 15 et 24 h pour les impulsions 1 et 2 respectivement. Effectivement, on contrôle presque 5 fois plus d'isochromats dans les bandes extérieures pour l'impulsion 2 que pour la 1. Une possibilité pour réduire le temps de calcul serait de contrôler peu d'isochromats dans des bandes extérieures qui seraient plus larges. Enfin, un compromis entre la densité d'isochromats contrôlés sur les bandes extérieures et le temps de calcul devrait être trouvé. Cette solution semblerait être bien adaptée pour assurer une bonne performance des impulsions CO en sélectivité fréquentielle et en encodage du mouvement.

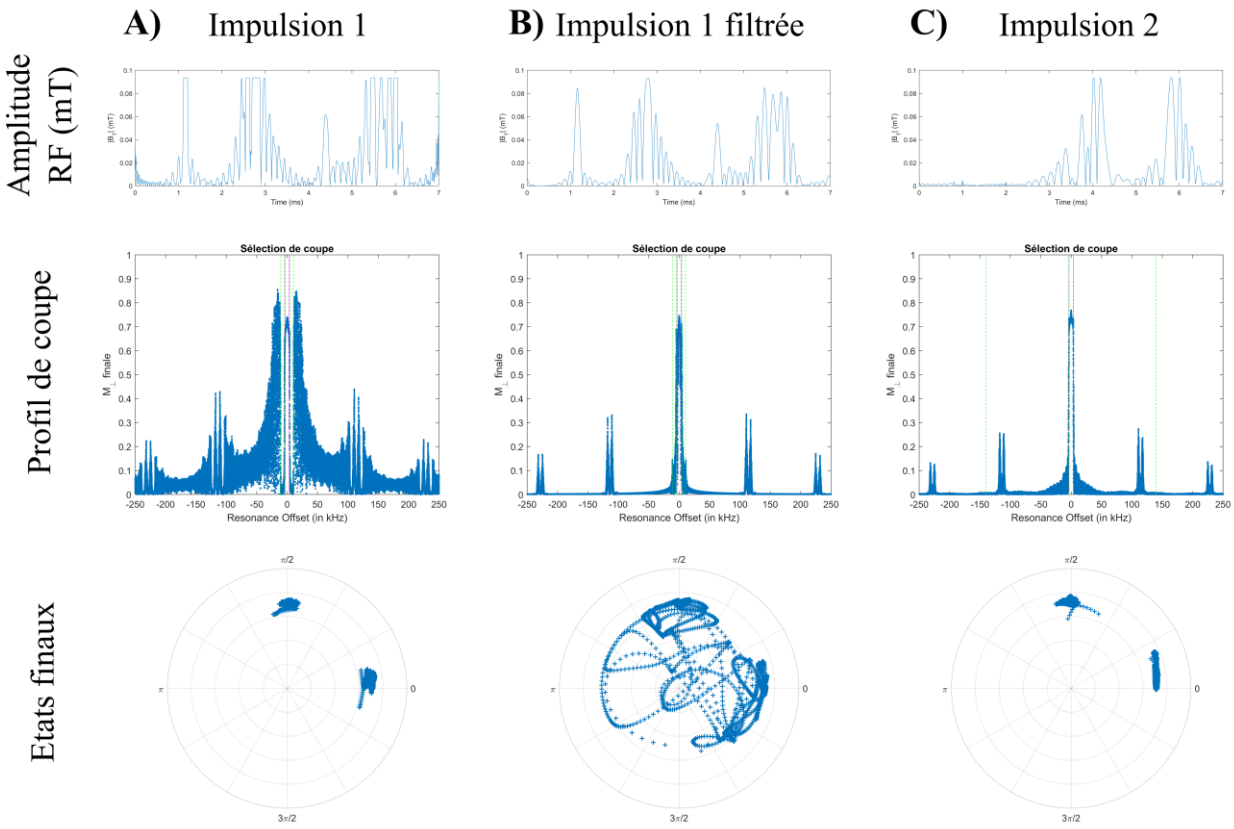

Figure 36. Amplitude des impulsions CO, amplitude de l'aimantation transverse des isochromat pour la plage fréquentielle [−250, 250] kHz et états finaux des isochromats se trouvant dans la coupe. Les lignes roses et vertes correspondent aux limites de la bande passante et les bandes extérieures dans les figures des profils de coupe.

3.4.2 Réduction de l'énergie déposée

Un aspect très important à considérer concerne le dépôt d'énergie de l'ensemble des impulsions RF d'une séquence IRM. Pour le moment nous n'avons fait que des expériences *in vitro*, donc l'énergie déposée n'était pas un facteur limitant. Néanmoins, les travaux futurs portant sur le passage à des expériences *in vivo* ou en clinique, la réflexion sur des manières de réduire l'énergie déposée sont nécessaires.

La quantité d'énergie RF déposée sur l'échantillon sous étude est définie par le Taux d'Absorption Spécifique (TAS) et elle est liée à un risque d'échauffement des tissus biologiques. En effet, il existe des normes de sécurité qui établissent les limites de TAS pour les différentes parties du corps[193]. L'élévation de la température des tissus ne doit pas être supérieure à 1°C. Le TAS doit donc être estimé avant chaque examen IRM et des modifications des paramètres doivent être faites en cas de dépassement des limites.

Le TAS dépend de plusieurs paramètres comme le poids du patient, le champ magnétique statique B0, les amplitudes des champs B1 et les durées d'application des impulsions[194]. Il est défini par unité de temps (souvent par périodes de 6 minutes) donc pour essayer de le réduire il est possible de régler les paramètres de la séquence : rallongement du temps de répétition, réduction du nombre de coupes et du train d'échos. Cependant, cela donne lieu à des temps d'acquisition très longs. Il serait alors préférable de réduire l'énergie déposée par chaque impulsion RF.

Les impulsions CO optimisées pour faire de l'ERM sont plus gourmandes en énergie que les impulsions d'excitation normalement utilisées. En plus de faire une sélection de coupe, elles doivent encoder le mouvement, ce qui implique la nécessité de durées d'impulsion longues. Nous allons proposer des pistes de solutions pour la réduction de l'énergie déposée par les impulsions CO.

3.4.2.1 Réduction de la durée d'impulsion

La réduction de la durée de l'impulsion devrait permettre de diminuer l'énergie déposée par l'impulsion. Afin de le vérifier, des impulsions optimisées pour les mêmes paramètres d'optimisation mais avec des durées variables ont été générées. Pour évaluer l'impact de la durée, nous avons calculé à travers des simulations l'énergie déposée ainsi que la phase encodée (différence des phases finales des deux types d'isochromat 0 et $\pi/2$) de chacune des impulsions. L'énergie déposée E_{CO} par l'impulsion a été définie par :

$$E_{CO} = \frac{t_f}{N-1}\sum_{i=1}^{N}|\omega_i|^2 \tag{3.8}$$

où N est le nombre de pas temporels de l'impulsion, t_f la durée de l'impulsion et ω_i l'amplitude de l'impulsion à chaque instant i.

Les impulsions ont été optimisées pour une fréquence d'excitation de 400 Hz, des durées de 1, 1.25, 2.5, 3, 5 ms, des temps de relaxation [T1, T2] = [500, 20] ms et un gradient de 150mT/m. Nous avons considéré le problème justement à la résonance, donc avec une bande

passante = 0 et sans bandes extérieures. Les résultats de phase encodée et énergie déposée sont montrés sur la Figure 37.

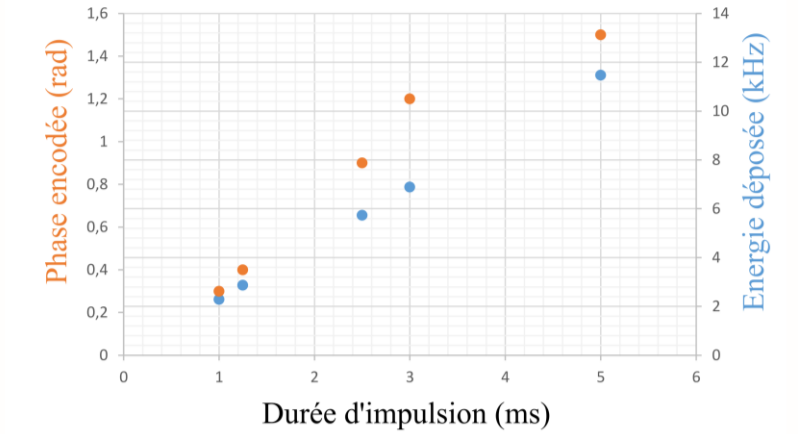

Figure 37. Phase encodée (en orange) et énergie déposée (en bleu) de chaque impulsion optimisée pour des durées différentes

Nous pouvons observer que, comme il était attendu, l'énergie déposée diminue lorsque la durée d'impulsion est plus courte. Cependant, la phase encodée diminue aussi. Concrètement, la phase encodée est très faible quand la durée de l'impulsion est inférieure à la période d'excitation. Selon les états cibles établis, la phase encodée devrait être de $\pi/2$ et nous observons que cette valeur est atteinte pour une durée 5 ms (i. e. le double de la période d'excitation). Par contre, pour cette durée l'énergie déposée est assez élevée.

En conclusion, le raccourcissement de la durée de l'impulsion permet la réduction d'énergie déposée au détriment de la performance d'encodage. La fréquence d'excitation limite la durée minimale, de sorte que l'impact serait plus important avec les impulsions optimisées pour des basses fréquences d'excitation. Enfin, un compromis entre phase encodée et énergie déposée devrait être trouvé pour chaque fréquence d'excitation. L'impact d'autres paramètres d'optimisation sur l'énergie déposée, tels que l'amplitude du gradient et du mouvement, devra être aussi analysé pour trouver une meilleure solution.

3.4.2.2 Distribution linéaire de la phase des isochromats dans la coupe

Une autre possibilité qui est encore en cours d'étude serait de définir des états cibles qui donnent lieu à une distribution linéaire de la phase dans la direction de la coupe sélectionnée; tout comme la plupart des impulsions d'excitations le font.

Les impulsions d'excitation sélectives conventionnement utilisées, comme les sinc, sont symétriques et donnent lieu à une distribution de la phase linéaire le long de la coupe. Ensuite, grâce à un gradient de refocalisation, les déphasages subis par les isochromats pendant la deuxième moitié de l'impulsion sont compensés et une distribution de phase constante est retrouvée. Or, cela n'est pas le cas avec nos impulsions CO pour l'ERM. Comme nous avions indiqué dans le premier chapitre, les états cibles $\vec{T}_{(i,j)}$ sont définis de sorte que la phase de tous les isochromats du même type ($\theta_{(i)} = 0, \pi/2$) soit constante le long de la coupe sélectionnée :

$$\vec{T}_{(i,j)} = \left(\cos(\cos\theta_{(i)}),\ \sin(\cos\theta_{(i)}),\ 0\right) \tag{3.9}$$

Une telle distribution de phase permet de ne pas mettre de gradient de refocalisation après l'impulsion CO, ce qui est avantageux pour avoir des temps d'écho courts. Cependant, une distribution de phase constante pourrait nécessiter plus d'énergie qu'une distribution classique linéaire.

L'idée serait donc de redéfinir les états cibles en ajoutant un terme de phase qui soit lié à la position de chaque isochromat le long de la coupe :

$$\vec{T}_{(i,j)} = \left(\cos(\cos\theta_{(i)} - \theta_{(j)}),\ \sin\left(cos\ \theta_{(i)} - \theta_{(j)}\right), 0\right) \tag{3.10}$$

où $\theta_{(j)} = \gamma G z_j t_f p_{refoc}$ avec G le gradient constant, z_j la position de l'isochromat j et p_{refoc} le facteur de refocalisation qui indique la proportion de la durée d'impulsion t_f pendant laquelle le déphasage aurait lieu. Un gradient de refocalisation devrait être ajouté après, dont le rephasage induit compenserait la linéarité (i.e. être égale à $+\theta_{(j)}$). Un schéma illustrant le chronogramme de la séquence et les distributions de phase à chaque instant est montré sur la Figure 38.

Cette solution est actuellement en cours d'investigation, elle aurait potentiellement l'avantage de réduire l'énergie déposée par l'impulsion au détriment par contre d'un rallongement du temps d'écho puisqu'un gradient après l'impulsion devrait être rajouté.

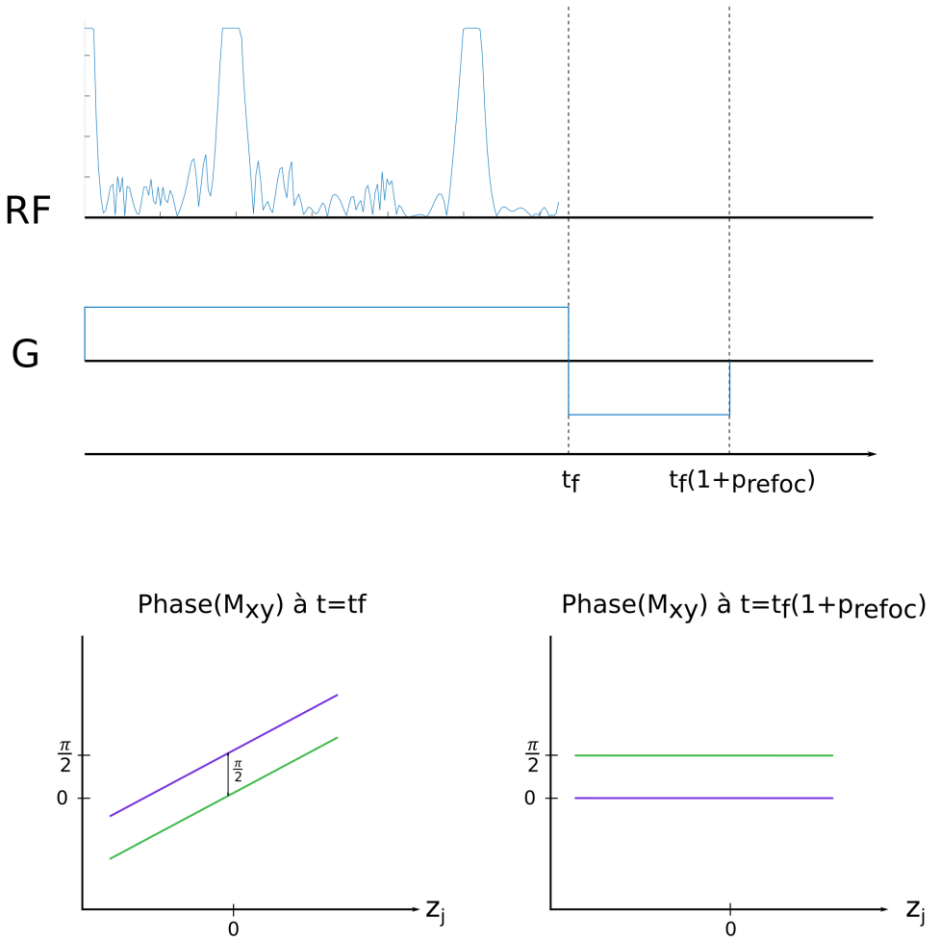

Figure 38. En haut, chronogramme de la séquence : impulsion CO avec un gradient constant suivi d'un lobe de refocalisation. En bas, distribution de phase des deux types isochromats considérés le long de la coupe sélectionnée après impulsion (à gauche) et après refocalisation (à droite)

3.5 Conclusion

Dans ce dernier chapitre, nous avons présenté les dernières avancées de la stratégie d'encodage du mouvement avec des impulsions optimisées par contrôle optimal qui ont été développées au cours de cette thèse. Les principaux avantages de la stratégie d'ERM par CO sont l'obtention de temps d'écho très courts et la facilité d'adapter l'algorithme à toute situation. Nous avons donc réalisé des expériences ERM sur un IRM préclinique pour prouver leur faisabilité. Ces travaux nous ont permis de montrer le fort potentiel de la stratégie et d'explorer des nouvelles applications.

Dans une première étude, nous avons utilisé des impulsions CO pour quantifier les propriétés mécaniques des tissus ayant des temps de relaxation transverse courts. Pour cela, nous avons dû adapter l'algorithme pour générer des impulsions optimisées pour des T2 courts. Dans un premier temps, à travers des simulations les impulsions ont démontré leur performance pour rehausser le signal et encoder le mouvement dans des échantillons numériques ayant des T2 courts. Ensuite, elles ont été appliquées dans des séquences d'écho de spin rapide (RARE CO) et de temps d'écho ultra-court (UTE CO) lors d'expériences *in vitro* et *ex vivo* pour comparer leur performance d'encodage à celle de la séquence ERM classique utilisant des gradients oscillants. Contrairement à la séquence classique, les impulsions CO ont été capables d'encoder le mouvement sur des échantillons de T2 courts avec suffisamment de rapport phase sur bruit, permettant ainsi leur caractérisation mécanique. De plus, la séquence UTE CO s'est avéré être plus performante en termes de rapport phase sur bruit et serait particulièrement adaptée pour explorer l'anatomie et les propriétés mécaniques de tissus tel que le tendon d'Achille. Des expériences de rhéologie sont prévues prochainement pour mesurer les propriétés mécaniques des fantômes utilisés et ainsi pouvoir les comparer à celles obtenues par ERM.

Dans une deuxième étude nous avons combiné la stratégie d'ERM par CO avec l'aspect multifréquence simultanée. En effet, grâce à la flexibilité de l'algorithme CO, des mouvements à différentes fréquences peuvent être considérés en discrétisant les isochromats selon leur fréquence d'oscillation. Des expériences *in vitro* ont montré un bon accord entre les paramètres viscoélastiques obtenus avec la méthode multifréquence par CO et les séquences classiques ERM monofréquence. Cette approche présente l'avantage de pouvoir caractériser les propriétés mécaniques à des hautes et basses fréquences simultanément sur des tissus à T2 court. Elle pourrait donc être pertinente pour l'étude de la dispersion des paramètres viscoélastiques des tissus sur une large gamme de fréquences.

Finalement, des idées pour l'amélioration de la performance des impulsions CO en termes de sélectivité fréquentielle et dépôt d'énergie ont été discutées. Elles devront être évaluées expérimentalement dans de futurs travaux

Conclusion générale et perspectives

L'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM) est une technique d'imagerie non-invasive pertinente pour la caractérisation des propriétés mécaniques des tissus biologiques *in vivo*. Actuellement, elle fait partie des examens utilisés en clinique dans le cadre du dépistage de la fibrose hépatique. Dû à son grand potentiel comme outil de détection de variations de la rigidité des tissus, l'ERM fait l'objet de recherche actuellement pour l'amélioration de sa performance et de son accessibilité en clinique ainsi que pour l'élargissement de ses applications sur d'autres parties du corps. Pour cela, plusieurs axes de recherche autour des trois étapes principales d'une expérience ERM sont actuellement investigués : quelques équipes de recherche se centrent sur l'étude et le développement d'actionneurs pour la génération des ondes de cisaillement, d'autres travaillent sur des aspects liés à l'acquisition et l'encodage du mouvement et enfin d'autres étudient et développent différentes méthodes de reconstruction des propriétés viscoélastique. Les travaux de cette thèse se sont centrés sur la deuxième étape et ont contribué au développement méthodologique de stratégies innovantes pour l'encodage du mouvement, en s'affranchissant des limitations propres à la méthode ERM classique. Une partie consistait à l'acquisition de multiples fréquences de manière simultanée. La seconde portait sur la caractérisation mécanique d'échantillons ayant des temps de relaxation transverse courts.

Dans le deuxième chapitre une nouvelle méthode d'encodage simultané de plusieurs composantes fréquentielles est présentée. Elle visait à s'affranchir de la limite imposée par le système de gradients à l'encodage d'hautes fréquences d'excitation tout en étant capable d'obtenir des informations sur plusieurs fréquences comprises dans une large bande spectrale. Rappelons que la seule méthode qui existe actuellement pour l'encodage multifréquence simultanée est limitée à des composantes fréquentielles se trouvant sur une bande spectrale étroite. Notre méthode permettant d'obtenir des données sur une plus grande bande spectrale, l'ajustement des propriétés mécanique à une loi puissance lors de l'étude de la dispersion des paramètres viscoélastiques pourrait s'en retrouver améliorée. Dans notre étude, la capacité des gradients oscillants trapézoïdaux à encoder le mouvement à des hautes fréquences qui sont un multiple impair de celle du gradient a été prouvée. Premièrement avec des acquisitions monofréquence et ensuite à travers d'acquisitions à deux et trois fréquences simultanées sur des IRMs ayant des champs magnétiques différents. Une stratégie de sous-echantillonnage qui profite du repliement spectral obtenu lorsque le théorème de Shannon n'est pas respecté a été proposée et nous a permis de réduire considérablement le temps d'acquisition sans impacter la qualité des résultats. La comparaison des modules de conservation et de perte obtenus par ERM classique monofréquence et avec notre méthode a été effectuée sur un fantôme de plastisol. Les résultats ont montré un bon accord entre les deux types d'acquisition. De plus, d'après les résultats obtenus en termes de rapport phase sur bruit sur des IRMs à champs magnétiques B_0 différents, nous avons pu constater que l'utilisation de gradients à basse fréquence pour

l'encodage de mouvements à haute fréquence est plus avantageuse quand les systèmes de gradients sont moins performants.

Cette méthode semblerait être bien adaptée pour les études sur des IRM précliniques où des hautes fréquences sont utilisées. Elle ne serait cependant pas très pertinente pour des études cliniques *in vivo* ciblant les organes usuellement étudiés par ERM comme le foie. Le foie humain étant assez grand nécessite des fréquences d'excitation plutôt basses. De plus, comme les hautes fréquences sont très vite atténuées, elles auraient du mal à pénétrer et à bien se propager dans le foie. Par contre, la méthode pourrait être utile pour l'exploration de nouveaux organes cibles fins et plus superficiels comme la peau ou le cartilage. Dans la suite de ce travail, il serait intéressant d'utiliser cette méthode pour étudier un fantôme hétérogène avec des inclusions avec des rigidités différentes. Cela pourrait permettre de montrer que pouvoir encoder des longueurs d'ondes courtes et longues en même temps est aussi utile pour une meilleure visualisation des interfaces entre les parties plus souples et plus rigides des échantillons d'autant plus que les inclusions seraient petites.

Les travaux exposés dans le dernier chapitre consistaient à exploiter le potentiel d'une récente stratégie d'encodage du mouvement fondée sur l'utilisation d'impulsions RF optimisées avec un algorithme de Contrôle Optimal (CO) combinées à un gradient constant[13]. Deux thématiques ont été investiguées dans ce contexte.

Dans une première étude, nous avons exploré la possibilité d'encoder le mouvement avec les impulsions CO sur des échantillons présentant des temps de relaxation très courts. Nous rappelons que les gradients oscillants utilisés classiquement en ERM rallongent le temps d'écho, ce qui est critique pour ces échantillons. Le fait de ne plus avoir besoin de ces gradients permet donc d'explorer des nouvelles applications. La stratégie ERM par CO a été combinée avec une séquence UTE et appliquée sur un tendon d'Achille (TA) bovin et au contraire de la séquence ERM classique, elle a permis la quantification des propriétés mécaniques de ce tissu. A notre connaissance, le tendon d'Achille n'avait jamais été caractérisé par ERM puisqu'aucune des méthodes ERM alternatives proposées dans la littérature ne permet d'avoir des temps d'écho si courts. Pourtant, le TA est un organe dont la rigidité est un indicateur de lésions comme la tendinopathie, ce qui est très commun chez les athlètes. La séquence UTE CO se révèle être particulièrement adaptée pour évaluer l'état du TA car elle permettrait d'explorer en détail son anatomie et ses propriétés mécaniques[185].

D'un autre côté, une dernière étude a combiné les avantages de la stratégie ERM par CO avec l'intérêt de l'ERM multifréquence. Par rapport à la méthode classique, les impulsions CO pour l'ERM relaxent les contraintes aux hautes fréquences (propres aux limites en termes de temps de montée du système de gradient) et aux basses fréquences (qui sont difficilement mesurables avec les gradients oscillants qui entraînent des temps d'écho très longs). De plus, comme l'algorithme CO peut prendre en compte toute situation expérimentale, nous avons considéré des isochromats à plusieurs fréquences et avons réussi à trouver des impulsions performantes. Ces impulsions ont démontré *in vitro* la possibilité d'encoder des hautes et des basses fréquences de manière simultanée à temps d'écho courts. Les modules de conservation obtenus par ERM classique monofréquence étaient en accord avec ceux trouvés avec les impulsions CO. Cette méthode pourrait être avantageusement appliquée sur de nombreux organes chez l'humain.

La stratégie d'ERM par CO est très prometteuse mais elle a encore beaucoup d'aspects à améliorer pour exploiter tout son potentiel et envisager une application de tous les résultats

présentés dans cette thèse en clinique dans le futur. Pour cela, il faudra d'abord travailler sur la réduction de l'énergie déposée par les impulsions pour assurer que les Taux d'Absorption Spécifique (TAS) respectent les normes de sécurité.

Enfin, les prochains travaux porteront sur le découplage de la sélection de coupe et l'encodage du mouvement car la limitation la plus importante actuellement vient du fait que l'orientation de la coupe impose la direction d'encodage du mouvement. Ceci pourrait être exploré en considérant des états d'équilibres différents et permettrait l'encodage du mouvement dans les trois directions de l'espace.

Publications et communications

Articles dans des revues à comité de lecture

Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Ratiney H, Millioz F, Caussy C, Beuf O. "Short echo time dual-frequency MR Elastography with Optimal Control theory", Scientific Reports **12,** 1406 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-05262-3.

Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Ratiney H, Millioz F, Caussy C, Beuf O. "Harmonic wideband simultaneous dual-frequency MR Elastography", NMR in Biomedicine. 2021; 34:e4442. https://doi.org/10.1002/nbm.4442.

Communications dans des congrès internationaux avec comité de lecture

Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Caussy C, Beuf O. "Short echo time dual-frequency MR Elastography with Optimal Control RF pulses", ISMRM 2021; Abstract 1029 (poster)

Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Caussy C, Beuf O. "Ultra-short echo time Magnetic Resonance Elastography", ISMRM 2020; Abstract 168 (oral avec Magna Cum Laude Merit Award)

Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Grenier D, Lefebvre PM, Sugny D, Beuf O. "Constant gradient magnetic resonance elastography experiments on phantom and bovine liver", ISMRM 2019; Abstract 683 (power pitch avec Magna Cum Laude Merit Award)

Communications dans des congrès nationaux avec comité de lecture

Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Caussy C, Beuf O. "Contrôle optimal appliqué à l'élastographie par RM multifréquence simultanée", SFRMBM 2021 (oral)

Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Ratiney H, Millioz F, Caussy C, Beuf O. "Elastographie par Résonance Magnétique à multiple fréquence simultanée", SFRMBM 2021 (oral)

Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Caussy C, Beuf O. "Elastographie par Résonance Magnétique par Contrôle Optimal à temps d'écho très court", Journées RMN Grand Sud 2021 (poster)

Sango Solanas P, Van Reeth E, Lefebvre PM, Ratiney H, Grenier D, Glaser SJ, Sugny D, Caussy C, Beuf O Tse Ve Koon K "Contrôle optimal appliqué à l'Elastographie par Résonance Magnétique avec un gradient constant : expériences *ex vivo* et *in vitro*", SFRMBM 2019 (oral)

Références

1. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantita- tive method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*. 1991;13:111-134.
2. Lewa CJ. Magnetic Resonance Imaging in the Presence of Mechanical Waves. *Spectroscopy Letters*. 1991;24(1):55-67. doi:10.1080/00387019108018124
3. Lewa CJ, Certaines JD de. MR imaging of viscoelastic properties. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1995;5(2):242-244. doi:https://doi.org/10.1002/jmri.1880050221
4. Muthupillai R, Lomas D, Rossman P, Greenleaf J, Manduca A, Ehman R. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995;269(5232):1854-1857. doi:10.1126/science.7569924
5. Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa S, et al. Magnetic resonance elastography is as accurate as liver biopsy for liver fibrosis staging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;47(5):1268-1275. doi:10.1002/jmri.25868
6. Asbach P, Klatt D, Hamhaber U, et al. Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;60(2):373-379. doi:10.1002/mrm.21636
7. Asbach P, Klatt D, Schlosser B, et al. Viscoelasticity-based Staging of Hepatic Fibrosis with Multifrequency MR Elastography. *Radiology*. 2010;257(1):80-86. doi:10.1148/radiol.10092489
8. Jugé L, Petiet A, Lambert SA, et al. Microvasculature alters the dispersion properties of shear waves - a multi-frequency MR elastography study: Microvasculature Alters the Dispersion Properties of Shear Waves. *NMR in Biomedicine*. 2015;28(12):1763-1771. doi:10.1002/nbm.3438
9. Rump J, Klatt D, Braun J, Warmuth C, Sack I. Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;57(2):388-395. doi:10.1002/mrm.21152
10. Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Ratiney H, Millioz F, Caussy C, Beuf O. Harmonic wideband simultaneous dual-frequency MR Elastography. *NMR in Biomedicine*. Published online November 11, 2020. doi:10.1002/nbm.4442
11. Robert B, Sinkus R, Gennisson JL, Fink M. Application of DENSE-MR-elastography to the human heart. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;62(5):1155-1163. doi:10.1002/mrm.22124
12. Lefebvre PM, Van Reeth E, Ratiney H, et al. Active control of the spatial MRI phase distribution with optimal control theory. *Journal of Magnetic Resonance*. 2017;281:82-93. doi:10.1016/j.jmr.2017.05.008
13. Van Reeth E, Lefebvre PM, Ratiney H, et al. Constant gradient elastography with optimal control RF pulses. *Journal of Magnetic Resonance*. 2018;294:153-161. doi:10.1016/j.jmr.2018.07.013
14. Bloch F, Hansen WW, Packard M. The Nuclear Induction Experiment. *Phys Rev*. 1946;70(7-8):474-485. doi:10.1103/PhysRev.70.474
15. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*. 1973;242:190-191. doi:10.1038/242190a0

16. Kumar A, Welti D, Ernst RR. NMR Fourier Zeugmatography. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. 1975;18(1):69-83.
17. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology*. 1997;202(1):79-86. doi:10.1148/radiology.202.1.8988195
18. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 1998;24(9):1419-1435. doi:10.1016/S0301-5629(98)00110-0
19. Hirsch S, Braun J, Sack I. *Magnetic Resonance Elastography*. Wiley-VCH; 2017.
20. Wang J, Deng Y, Jondal D, et al. New and Emerging Applications of Magnetic Resonance Elastography of Other Abdominal Organs. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2018;27(5):335-352. doi:10.1097/RMR.0000000000000182
21. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: A review. *Clinical Anatomy*. 2010;23(5):497-511. doi:10.1002/ca.21006
22. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR in Biomedicine*. 2006;19(2):173-179. doi:https://doi.org/10.1002/nbm.1030
23. Rouvière O, Yin M, Dresner MA, et al. MR Elastography of the Liver: Preliminary Results. *Radiology*. 2006;240(2):440-448. doi:10.1148/radiol.2402050606
24. Klatt D, Asbach P, Rump J, et al. In Vivo Determination of Hepatic Stiffness Using Steady-State Free Precession Magnetic Resonance Elastography. *Investigative Radiology*. 2006;41(12):841-848. doi:10.1097/01.rli.0000244341.16372.08
25. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;135(1):32-40. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.076
26. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of Hepatic Fibrosis With Magnetic Resonance Elastography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(10):1207-1213.e2. doi:10.1016/j.cgh.2007.06.012
27. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *Journal of Hepatology*. 2009;50(1):17-35. doi:10.1016/j.jhep.2008.10.016
28. Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(4):630-637.e8. doi:10.1016/j.cgh.2018.05.059
29. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(5):274-282. doi:10.1038/nrgastro.2018.10
30. Venkatesh SK, Yin M, Glockner JF, et al. MR Elastography of Liver Tumors: Preliminary Results. *American Journal of Roentgenology*. 2008;190(6):1534-1540. doi:10.2214/AJR.07.3123
31. Garteiser P, Doblas S, Daire JL, et al. MR elastography of liver tumours: value of viscoelastic properties for tumour characterisation. *Eur Radiol*. 2012;22(10):2169-2177. doi:10.1007/s00330-012-2474-6
32. Sinkus R, Lorenzen J, Schrader D, Lorenzen M, Dargatz M, Holz D. High-resolution tensor MR elastography for breast tumour detection. *Physics in Medicine and Biology*. 2000;45(6):1649-1664. doi:10.1088/0031-9155/45/6/317

33. Plewes DB, Bishop J, Samani A, Sciarretta J. Visualization and quantification of breast cancer biomechanical properties with magnetic resonance elastography. *Physics in Medicine and Biology*. 2000;45(6):1591-1610. doi:10.1088/0031-9155/45/6/314
34. Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M. MR elastography of breast lesions: Understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;58(6):1135-1144. doi:10.1002/mrm.21404
35. Murphy MC, Huston J, Jack CR, et al. Decreased brain stiffness in Alzheimer's disease determined by magnetic resonance elastography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;34(3):494-498. doi:10.1002/jmri.22707
36. Wuerfel J, Paul F, Beierbach B, et al. MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2010;49(3):2520-2525. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.018
37. Elgeti T, Beling M, Hamm B, Braun J, Sack I. Cardiac Magnetic Resonance Elastography. *Investigative Radiology*. 2010;45(12):6.
38. Elgeti T, Knebel F, Hättasch R, Hamm B, Braun J, Sack I. Shear-wave Amplitudes Measured with Cardiac MR Elastography for Diagnosis of Diastolic Dysfunction. *Radiology*. 2014;271(3):681-687. doi:10.1148/radiol.13131605
39. Wassenaar PA, Eleswarpu CN, Schroeder SA, et al. Measuring age-dependent myocardial stiffness across the cardiac cycle using MR elastography: A reproducibility study. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2016;75(4):1586-1593. doi:https://doi.org/10.1002/mrm.25760
40. Uffmann K, Abicht C, Grote W, Quick HH, Ladd ME. Design of an MR-compatible piezoelectric actuator for MR elastography. *Concepts in Magnetic Resonance*. 2002;15(4):239-254. doi:https://doi.org/10.1002/cmr.10045
41. Tse ZTH, Janssen H, Hamed A, Ristic M, Young I, Lamperth M. Magnetic resonance elastography hardware design: A survey. *Proc Inst Mech Eng H*. 2009;223(4):497-514. doi:10.1243/09544119JEIM529
42. Mariappan YK, Glaser KJ, Manduca A, et al. High-frequency mode conversion technique for stiff lesion detection with magnetic resonance elastography (MRE). *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;62(6):1457-1465. doi:10.1002/mrm.22091
43. Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR in Biomedicine*. 2008;21(3):265-271. doi:10.1002/nbm.1189
44. Braun J, Braun K, Sack I. Electromagnetic actuator for generating variably oriented shear waves in MR elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50(1):220-222. doi:https://doi.org/10.1002/mrm.10479
45. Sahebjavaher RS, Frew S, Bylinskii A, et al. Prostate MR elastography with transperineal electromagnetic actuation and a fast fractionally encoded steady-state gradient echo sequence. *NMR in Biomedicine*. 2014;27(7):784-794. doi:https://doi.org/10.1002/nbm.3118
46. Braun J, Guo J, Lützkendorf R, et al. High-resolution mechanical imaging of the human brain by three-dimensional multifrequency magnetic resonance elastography at 7T. *NeuroImage*. 2014;90:308-314. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.032

47. Feng Y, Zhu M, Qiu S, et al. A multi-purpose electromagnetic actuator for magnetic resonance elastography. *Magnetic Resonance Imaging*. 2018;51:29-34. doi:10.1016/j.mri.2018.04.008
48. Streitberger KJ, Reiss-Zimmermann M, Freimann FB, et al. High-Resolution Mechanical Imaging of Glioblastoma by Multifrequency Magnetic Resonance Elastography. Zhan W, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110588. doi:10.1371/journal.pone.0110588
49. Hirsch S, Guo J, Reiter R, et al. MR Elastography of the Liver and the Spleen Using a Piezoelectric Driver, Single-Shot Wave-Field Acquisition, and Multifrequency Dual Parameter Reconstruction: Multi-frequency MR Elastography of the Liver and the Spleen. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014;71(1):267-277. doi:10.1002/mrm.24674
50. Tse ZTH, Chan YJ, Janssen H, Hamed A, Young I, Lamperth M. Piezoelectric actuator design for MR elastography: implementation and vibration issues. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. 2011;7(3):353-360. doi:10.1002/rcs.405
51. Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Physics in Medicine and Biology*. 2007;52(24):7281-7294. doi:10.1088/0031-9155/52/24/006
52. Maderwald S, Uffmann K, Galbán CJ, Greiff A de, Ladd ME. Accelerating MR elastography: A multiecho phase-contrast gradient-echo sequence. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006;23(5):774-780. doi:https://doi.org/10.1002/jmri.20570
53. Garteiser P, Sahebjavaher RS, Ter Beek LC, et al. Rapid acquisition of multifrequency, multislice and multidirectional MR elastography data with a fractionally encoded gradient echo sequence: MULTIFREQUENCY MRE WITH GRADIENT ECHOES. *NMR in Biomedicine*. 2013;26(10):1326-1335. doi:10.1002/nbm.2958
54. Huwart L, Salameh N, ter Beek L, et al. MR elastography of liver fibrosis: preliminary results comparing spin-echo and echo-planar imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(11):2535-2541. doi:10.1007/s00330-008-1051-5
55. Sack I, Rump J, Elgeti T, Samani A, Braun J. MR elastography of the human heart: Noninvasive assessment of myocardial elasticity changes by shear wave amplitude variations. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;61(3):668-677. doi:10.1002/mrm.21878
56. Mariappan YK, Glaser KJ, Levin DL, et al. Estimation of the absolute shear stiffness of human lung parenchyma using ^{1}H spin echo, echo planar MR elastography: Lung EpiMRE. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(5):1230-1237. doi:10.1002/jmri.24479
57. Sui Y, Arunachalam SP, Arani A, et al. Cardiac MR elastography using reduced-FOV, single-shot, spin-echo EPI: Cardiac MRE Using Reduced FOV. *Magn Reson Med*. 2018;80(1):231-238. doi:10.1002/mrm.27029
58. Klatt D, Yasar TK, Royston TJ, Magin RL. Sample interval modulation for the simultaneous acquisition of displacement vector data in magnetic resonance elastography: theory and application. *Physics in Medicine and Biology*. 2013;58(24):8663-8675. doi:10.1088/0031-9155/58/24/8663
59. Klatt D, Johnson CL, Magin RL. Simultaneous, multidirectional acquisition of displacement fields in magnetic resonance elastography of the in vivo human brain: SLIM-MRE of in Vivo Human Brain. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(2):297-304. doi:10.1002/jmri.24806

60. Ghiglia DC, Pritt MD. *Two-Dimensional Phase Unwrapping: Theory, Algorithms, and Software*. Wiley; 1998.
61. Manduca A, Lake DS, Kruse SA, Ehman RL. Spatio-temporal directional filtering for improved inversion of MR elastography imagesq. *Medical Image Analysis*. Published online 2003:9.
62. Bourbié T, Coussy O, Zinszner B. *Acoustique des milieux poreux*. Editions TECHNIP; 1986.
63. LAKES RS. *Viscoelastic Solids*. Vol 9. CRC Press
64. Sinkus R, Tanter M, Xydeas T, Catheline S, Bercoff J, Fink M. Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography. *Magnetic Resonance Imaging*. 2005;23(2):159-165. doi:10.1016/j.mri.2004.11.060
65. Manduca A, Muthupillai R, Rossman PJ, Greenleaf JF, Ehman RL. Image processing for magnetic resonance elastography. In: *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. Vol 2710. SPIE; 1996:616-623. doi:10.1117/12.237965
66. Oliphant TE, Manduca A, Ehman RL, Greenleaf JF. Complex-valued stiffness reconstruction for magnetic resonance elastography by algebraic inversion of the differential equation. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(2):299-310. doi:doi:10.1002/1522-2594%28200102%2945%3A2%3C299%3A%3AAID-MRM1039%3E3.0.CO%3B2-O
67. Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, et al. Magnetic resonance elastography: Non-invasive mapping of tissue elasticity. *Medical Image Analysis*. 2001;5(4):237-254. doi:10.1016/S1361-8415(00)00039-6
68. Houten EEWV, Miga MI, Weaver JB, Kennedy FE, Paulsen KD. Three-dimensional subzone-based reconstruction algorithm for MR elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(5):827-837. doi:10.1002/mrm.1111
69. Fovargue D, Nordsletten D, Sinkus R. Stiffness reconstruction methods for MR elastography: Stiffness reconstruction methods for MR elastography. *NMR in Biomedicine*. 2018;31(10):e3935. doi:10.1002/nbm.3935
70. Oberai AA, Gokhale NH, Doyley MM, Bamber JC. Evaluation of the adjoint equation based algorithm for elasticity imaging. *Phys Med Biol*. 2004;49(13):2955-2974. doi:10.1088/0031-9155/49/13/013
71. Tan L, McGarry MDJ, Van Houten EEW, et al. Gradient-Based Optimization for Poroelastic and Viscoelastic MR Elastography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2017;36(1):236-250. doi:10.1109/TMI.2016.2604568
72. Van Houten EEW, Paulsen KD, Miga MI, Kennedy FE, Weaver JB. An overlapping subzone technique for MR-based elastic property reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;42(4):779-786. doi:10.1002/(SICI)1522-2594(199910)42:4<779::AID-MRM21>3.0.CO;2-Z
73. Houten EEWV, Doyley MM, Kennedy FE, Weaver JB, Paulsen KD. Initial in vivo experience with steady-state subzone-based MR elastography of the human breast. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003;17(1):72-85. doi:10.1002/jmri.10232
74. Kallel F, Bertrand M. Tissue elasticity reconstruction using linear perturbation method. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1996;15(3):299-313. doi:10.1109/42.500139
75. Doyley MM, Meaney PM, Bamber JC. Evaluation of an iterative reconstruction method for quantitative elastography. *Phys Med Biol*. 2000;45(6):1521-1540. doi:10.1088/0031-9155/45/6/309

76. Miga MI. A new approach to elastography using mutual information and finite elements. *Phys Med Biol*. 2003;48(4):467-480. doi:10.1088/0031-9155/48/4/304
77. Goksel O, Eskandari H, Salcudean SE. Mesh Adaptation for Improving Elasticity Reconstruction Using the FEM Inverse Problem. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2013;32(2):408-418. doi:10.1109/TMI.2012.2228664
78. Barbone PE, Rivas CE, Harari I, Albocher U, Oberai AA, Zhang Y. Adjoint-weighted variational formulation for the direct solution of inverse problems of general linear elasticity with full interior data. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*. 2010;81(13):1713-1736. doi:10.1002/nme.2760
79. Zhang Y, Oberai AA, Barbone PE, Harari I. Solution of the time-harmonic viscoelastic inverse problem with interior data in two dimensions. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*. 2012;92(13):1100-1116. doi:10.1002/nme.4372
80. Manduca A, Muthupillai R, Rossman PJ, Greenleaf JF, Ehman RL. Local wavelength estimation for magnetic resonance elastography. In: *Proceedings of 3rd IEEE International Conference on Image Processing*. Vol 3. ; 1996:527-530 vol.3. doi:10.1109/ICIP.1996.560548
81. Braun J, Buntkowsky G, Bernarding J, Tolxdorff T, Sack I. Simulation and analysis of magnetic resonance elastography wave images using coupled harmonic oscillators and Gaussian local frequency estimation. *Magnetic Resonance Imaging*. 2001;19(5):703-713. doi:10.1016/S0730-725X(01)00387-3
82. McGee KP, Lake D, Mariappan Y, et al. Calculation of shear stiffness in noise dominated magnetic resonance elastography data based on principal frequency estimation. *Phys Med Biol*. 2011;56(14):4291-4309. doi:10.1088/0031-9155/56/14/006
83. Romano AJ, Shirron JJ, Bucaro JA. On the noninvasive determination of material parameters from a knowledge of elastic displacements theory and numerical simulation. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 1998;45(3):751-759. doi:10.1109/58.677725
84. Mariappan YK, Glaser KJ, Hubmayr RD, Manduca A, Ehman RL, McGee KP. MR elastography of human lung parenchyma: Technical development, theoretical modeling and in vivo validation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33(6):1351-1361. doi:10.1002/jmri.22550
85. Knutsson H, Westin CF, Granlund G. Local multiscale frequency and bandwidth estimation. In: *Proceedings of 1st International Conference on Image Processing*. Vol 1. IEEE Comput. Soc. Press; 1994:36-40. doi:10.1109/ICIP.1994.413270
86. Kinsler LE. *Fundamentals of Acoustics*. Wiley.; 1982.
87. Honarvar M, Sahebjavaher R, Sinkus R, Rohling R, Salcudean SE. Curl-Based Finite Element Reconstruction of the Shear Modulus Without Assuming Local Homogeneity: Time Harmonic Case. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2013;32(12):2189-2199. doi:10.1109/TMI.2013.2276060
88. Sinkus R, Tanter M, Catheline S, et al. Imaging anisotropic and viscous properties of breast tissue by magnetic resonance-elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;53(2):372-387. doi:10.1002/mrm.20355
89. Baghani A, Salcudean S, Rohling R. Theoretical limitations of the elastic wave equation inversion for tissue elastography. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2009;126(3):1541-1551. doi:10.1121/1.3180495

90. Glaser KJ, Manduca A, Ehman RL. Review of MR elastography applications and recent developments. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;36(4):757-774. doi:10.1002/jmri.23597
91. Ahn CB, Cho ZH. Analysis of the eddy-current induced artifacts and the temporal compensation in nuclear magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 1991;10(1):47-52. doi:10.1109/42.75610
92. Lopez O, Amrami KK, Manduca A, Rossman PJ, Ehman RL. Developments in dynamic MR elastography for in vitro biomechanical assessment of hyaline cartilage under high-frequency cyclical shear. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007;25(2):310-320. doi:10.1002/jmri.20857
93. Lopez O, Amrami KK, Manduca A, Ehman RL. Characterization of the dynamic shear properties of hyaline cartilage using high-frequency dynamic MR elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59(2):356-364. doi:10.1002/mrm.21474
94. Elgeti T, Tzschätzsch H, Hirsch S, et al. Vibration-synchronized magnetic resonance imaging for the detection of myocardial elasticity changes. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2012;67(4):919-924. doi:10.1002/mrm.24185
95. Schrank F, Warmuth C, Tzschätzsch H, et al. Cardiac-gated steady-state multifrequency magnetic resonance elastography of the brain: Effect of cerebral arterial pulsation on brain viscoelasticity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(5):991-1001. doi:10.1177/0271678X19850936
96. Karczmar GS, Tweig DB, Lawry TJ, Matson GB, Weiner MW. Detection of motion using B1 gradients. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1988;7(1):111-116. doi:https://doi.org/10.1002/mrm.1910070113
97. Baril N, Thiaudière E, Quesson B, Delalande C, Canioni P, Franconi JM. Single-Coil Surface Imaging Using a Radiofrequency Field Gradient. *Journal of Magnetic Resonance*. 2000;146(1):223-227. doi:10.1006/jmre.2000.2130
98. Baril N, Lewa CJ, de Certaines JD, Canioni P, Franconi JM, Thiaudière E. MR Detection of Mechanical Vibrations Using a Radiofrequency Field Gradient. *Journal of Magnetic Resonance*. 2002;154(1):22-27. doi:10.1006/jmre.2001.2451
99. Turk E, Ider YZ, Ergun AS, Demir T, Atalar E. Shear Wave Imaging by using B1 gradients. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med; 2013; Abstract 0015*.
100. Aletras AH, Ding S, Balaban RS, Wen H. DENSE: Displacement Encoding with Stimulated Echoes in Cardiac Functional MRI. *Journal of Magnetic Resonance*. 1999;137(1):247-252. doi:10.1006/jmre.1998.1676
101. Kim D, Gilson WD, Kramer CM, Epstein FH. Myocardial Tissue Tracking with Two-dimensional Cine Displacement-encoded MR Imaging: Development and Initial Evaluation1. *Radiology*. Published online March 1, 2004. doi:10.1148/radiol.2303021213
102. Strasser J, Haindl MT, Stollberger R, Fazekas F, Ropele S. Magnetic resonance elastography of the human brain using a multiphase DENSE acquisition. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2019;81(6):3578-3587. doi:10.1002/mrm.27672
103. Strasser J, Soellradl M, Enzinger C. Accelerating DENSE MR elastography by including multi-axes motion encoding into the multiphase DENSE-MRE acquisition scheme. *Proc Int Soc Magn Reson Med; 2020*. (170).
104. Boucneau T, Fernandez B, Darrasse L, Maître X. Prepared MR Elastography. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med; 2021; Abstract 30*.

105. Guo J, Posnansky O, Hirsch S, et al. Fractal network dimension and viscoelastic powerlaw behavior: II. An experimental study of structure-mimicking phantoms by magnetic resonance elastography. *Physics in Medicine and Biology*. 2012;57(12):4041-4053. doi:10.1088/0031-9155/57/12/4041
106. Lambert SA, Näsholm SP, Nordsletten D, et al. Bridging Three Orders of Magnitude: Multiple Scattered Waves Sense Fractal Microscopic Structures via Dispersion. *Physical Review Letters*. 2015;115(9). doi:10.1103/PhysRevLett.115.094301
107. Bigot M, Chauveau F, Amaz C, Sinkus R, Beuf O, Lambert SA. The apparent mechanical effect of isolated amyloid-β and α-synuclein aggregates revealed by multi-frequency MRE. *NMR in Biomedicine*. 2020;33(1). doi:10.1002/nbm.4174
108. Riek K, Klatt D, Nuzha H, et al. Wide-range dynamic magnetic resonance elastography. *Journal of Biomechanics*. 2011;44(7):1380-1386. doi:10.1016/j.jbiomech.2010.12.031
109. Sack I, Jöhrens K, Würfel J, Braun J. Structure-sensitive elastography: on the viscoelastic powerlaw behavior of in vivo human tissue in health and disease. *Soft Matter*. 2013;9(24):5672. doi:10.1039/c3sm50552a
110. Testu J, McGarry MDJ, Dittmann F, et al. Viscoelastic power law parameters of in vivo human brain estimated by MR elastography. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017;74:333-341. doi:10.1016/j.jmbbm.2017.06.027
111. Streitberger KJ, Sack I, Krefting D, et al. Brain Viscoelasticity Alteration in Chronic-Progressive Multiple Sclerosis. *PLOS ONE*. 2012;7(1):e29888. doi:10.1371/journal.pone.0029888
112. Gaudio E, Chaberek S, Montella A, et al. Fractal and Fourier analysis of the hepatic sinusoidal network in normal and cirrhotic rat liver. *Journal of Anatomy*. 2005;207(2):107-115. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00436.x
113. Dittmann F, Hirsch S, Tzschätzsch H, Guo J, Braun J, Sack I. In vivo wideband multifrequency MR elastography of the human brain and liver: In Vivo Multifrequency wMRE of the Human Brain and Liver. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2016;76(4):1116-1126. doi:10.1002/mrm.26006
114. Khaneja N, Reiss T, Kehlet C, Schulte-Herbrüggen T, Glaser SJ. Optimal control of coupled spin dynamics: design of NMR pulse sequences by gradient ascent algorithms. *Journal of Magnetic Resonance*. 2005;172(2):296-305. doi:10.1016/j.jmr.2004.11.004
115. Pontryagin LS. *Mathematical Theory of Optimal Processes*. Wiley; 1962.
116. Bobrow JE, Dubowsky S, Gibson JS. Time-Optimal Control of Robotic Manipulators Along Specified Paths. *The International Journal of Robotics Research*. 1985;4(3):3-17. doi:10.1177/027836498500400301
117. Kirschner D, Lenhart S, Serbin S. Optimal control of the chemotherapy of HIV. *J Math Biol*. 1997;35(7):775-792. doi:10.1007/s002850050076
118. Kamien MI. *Dynamic Optimization: The Calculus of Variations and Optimal Control in Economics and Management*. Dover Publications.; 2013.
119. Glaser SJ, Boscain U, Calarco T, et al. Training Schrödinger's cat: quantum optimal control: Strategic report on current status, visions and goals for research in Europe. *Eur Phys J D*. 2015;69(12):279. doi:10.1140/epjd/e2015-60464-1
120. Khaneja N, Glaser SJ, Brockett R. Sub-Riemannian Geometry and Time Optimal Control of Three Spin Systems: Quantum Gates and Coherence Transfer. *Phys Rev A*. 2002;65(3):032301. doi:10.1103/PhysRevA.65.032301

121. Bonnard B, Cots O, Glaser SJ, Lapert M, Sugny D, Zhang Y. Geometric Optimal Control of the Contrast Imaging Problem in Nuclear Magnetic Resonance. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 2012;57(8):1957-1969. doi:10.1109/TAC.2012.2195859
122. de Fouquieres P, Schirmer SG, Glaser SJ, Kuprov I. Second order gradient ascent pulse engineering. *Journal of Magnetic Resonance*. 2011;212(2):412-417. doi:10.1016/j.jmr.2011.07.023
123. Vinding MS, Maximov II, Tošner Z, Nielsen NChr. Fast numerical design of spatial-selective rf pulses in MRI using Krotov and quasi-Newton based optimal control methods. *The Journal of Chemical Physics*. 2012;137(5):054203. doi:10.1063/1.4739755
124. Van Reeth E, Ratiney H, Lapert M, Glaser SJ, Sugny D. Optimal control theory for applications in Magnetic Resonance Imaging. *Pacific Journal of Mathematics for Industry*. 2017;9(1). doi:10.1186/s40736-017-0034-3
125. Boscain U, Sigalotti M, Sugny D. Introduction to the Pontryagin Maximum Principle for Quantum Optimal Control. *PRX Quantum*. 2021;2(3):030203. doi:10.1103/PRXQuantum.2.030203
126. Bernstein MA, King KF, Zhou ZJ. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier; 2004.
127. Runge VM, Wood ML, Kaufman DM, Silver MS. MR imaging section profile optimization: improved contrast and detection of lesions. *Radiology*. 1988;167(3):831-834. doi:10.1148/radiology.167.3.3363149
128. MacFall JR, Charles HC, Prost R. Truncated sinc slice excitation for 31P spectroscopic imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 1990;8(5):619-624. doi:10.1016/0730-725X(90)90140-W
129. Pauly J, Le Roux P, Nishimura D, Macovski A. Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm (NMR imaging). *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1991;10(1):53-65. doi:10.1109/42.75611
130. Shinnar M, Bolinger L, Leigh JS. The use of finite impulse response filters in pulse design. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1989;12(1):81-87. doi:10.1002/mrm.1910120110
131. Shinnar M, Eleff S, Subramanian H, Leigh JS. The synthesis of pulse sequences yielding arbitrary magnetization vectors. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1989;12(1):74-80. doi:10.1002/mrm.1910120109
132. Le Roux P. Procede d'excitation radiofrequence dans une experimentation de rmn. 1986;brevet 8610179.
133. Carlson JW. Exact solutions for selective-excitation pulses. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. 1991;94(2):376-386. doi:10.1016/0022-2364(91)90115-A
134. Buonocore MH. RF pulse design using the inverse scattering transform. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1993;29(4):470-477. doi:10.1002/mrm.1910290408
135. Conolly S, Nishimura D, Macovski A. Optimal Control Solutions to the Magnetic Resonance Selective Excitation Problem. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1986;5(2):106-115. doi:10.1109/TMI.1986.4307754
136. Décorps M. *Imagerie de résonance magnétique - Bases physiques et méthodes*.; 2011.
137. Squire W, Trapp G. Using Complex Variables to Estimate Derivatives of Real Functions. *SIAM Rev*. 1998;40(1):110-112. doi:10.1137/S003614459631241X
138. Lapert M, Assémat E, Glaser SJ, Sugny D. Optimal control of the signal-to-noise ratio per unit time for a spin-1/2 particle. *Phys Rev A*. 2014;90(2):023411. doi:10.1103/PhysRevA.90.023411

139. Lapert M, Assémat E, Glaser SJ, Sugny D. Optimal control of the signal-to-noise ratio per unit time of a spin 1/2 particle: The crusher gradient and the radiation damping cases. *The Journal of Chemical Physics*. 2015;142(4):044202. doi:10.1063/1.4906751
140. Xu D, King KF, Zhu Y, McKinnon GC, Liang ZP. Designing Multichannel, Multidimensional, Arbitrary Flip Angle RF Pulses Using an Optimal Control Approach. Published online 2009:28.
141. Massire A, Cloos MA, Vignaud A, Le Bihan D, Amadon A, Boulant N. Design of non-selective refocusing pulses with phase-free rotation axis by gradient ascent pulse engineering algorithm in parallel transmission at 7T. *Journal of Magnetic Resonance*. 2013;230:76-83. doi:10.1016/j.jmr.2013.01.005
142. Sbrizzi A, Hoogduin H, Hajnal JV, Berg CAT van den, Luijten PR, Malik SJ. Optimal control design of turbo spin-echo sequences with applications to parallel-transmit systems. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2017;77(1):361-373. doi:10.1002/mrm.26084
143. Skinner TE, Reiss TO, Luy B, Khaneja N, Glaser SJ. Application of optimal control theory to the design of broadband excitation pulses for high-resolution NMR. *Journal of Magnetic Resonance*. 2003;163(1):8-15. doi:10.1016/S1090-7807(03)00153-8
144. Skinner TE, Gershenzon NI, Nimbalkar M, Bermel W, Luy B, Glaser SJ. New strategies for designing robust universal rotation pulses: Application to broadband refocusing at low power. *Journal of Magnetic Resonance*. 2012;216:78-87. doi:10.1016/j.jmr.2012.01.005
145. Aigner CS, Clason C, Rund A, Stollberger R. Efficient high-resolution RF pulse design applied to simultaneous multi-slice excitation. *Journal of Magnetic Resonance*. 2016;263:33-44. doi:10.1016/j.jmr.2015.11.013
146. Kobzar K, Luy B, Khaneja N, Glaser SJ. Pattern pulses: design of arbitrary excitation profiles as a function of pulse amplitude and offset. *Journal of Magnetic Resonance*. 2005;173(2):229-235. doi:10.1016/j.jmr.2004.12.005
147. Van Reeth E, Ratiney H, Beuf O, Kanice S, Glaser SJ, Sugny D. BEEEP: B1-robust Energy Efficient Excitation Pulses. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med; 2019; Abstract 4623*.
148. Lapert M, Zhang Y, Janich MA, Glaser SJ, Sugny D. Exploring the Physical Limits of Saturation Contrast in Magnetic Resonance Imaging. *Scientific Reports*. 2012;2(1). doi:10.1038/srep00589
149. Bonnard B, Claeys M, Cots O, Martinon P. Geometric and Numerical Methods in the Contrast Imaging Problem in Nuclear Magnetic Resonance. *Acta Appl Math*. 2015;135(1):5-45. doi:10.1007/s10440-014-9947-3
150. Van Reeth E, Rafiney H, Tesch M, Glaser SJ, Sugny D. Optimizing MRI contrast with B1 pulses using optimal control theory. In: *2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. IEEE; 2016:310-313. doi:10.1109/ISBI.2016.7493271
151. Van Reeth E, Ratiney H, Tesch M, et al. Optimal control design of preparation pulses for contrast optimization in MRI. *Journal of Magnetic Resonance*. 2017;279:39-50. doi:10.1016/j.jmr.2017.04.012
152. Reeth EV, Ratiney H, Koon KTV, et al. A simplified framework to optimize MRI contrast preparation. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2019;81(1):424-438. doi:10.1002/mrm.27417
153. Carlson JW. Nonlinear Phase Adjustment of Selective Excitation Pulses. *Journal of Magnetic Resonance*. 2000;147(2):210-216. doi:10.1006/jmre.2000.2201

154. Gershenzon NI, Skinner TE, Brutscher B, et al. Linear phase slope in pulse design: Application to coherence transfer. *Journal of Magnetic Resonance*. 2008;192(2):235-243. doi:10.1016/j.jmr.2008.02.021
155. Assländer J, Glaser SJ, Hennig J. Spin echoes in the regime of weak dephasing: Spin Echoes. *Magn Reson Med*. 2016;75(1):150-160. doi:10.1002/mrm.25579
156. Greenleaf JF, Fatemi M, Insana M. Selected Methods for Imaging Elastic Properties of Biological Tissues. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2003;5(1):57-78. doi:10.1146/annurev.bioeng.5.040202.121623
157. Dickinson RJ, Hill CR. Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 1982;8(3):263-271. doi:10.1016/0301-5629(82)90032-1
158. Kolipaka A, Araoz PA, McGee KP, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography as a method for the assessment of effective myocardial stiffness throughout the cardiac cycle. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2010;64(3):862-870. doi:10.1002/mrm.22467
159. Lorenzen J, Sinkus R, Lorenzen M, et al. MR elastography of the breast:preliminary clinical results. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2002;174(7):830-834. doi:10.1055/s-2002-32690
160. McKnight AL, Kugel JL, Rossman PJ, Manduca A, Hartmann LC, Ehman RL. MR Elastography of Breast Cancer: Preliminary Results. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178(6):1411-1417. doi:10.2214/ajr.178.6.1781411
161. Kruse SA, Rose GH, Glaser KJ, et al. Magnetic resonance elastography of the brain. *NeuroImage*. 2008;39(1):231-237. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.030
162. Green MA, Bilston LE, Sinkus R. *In vivo* brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR in Biomedicine*. 2008;21(7):755-764. doi:10.1002/nbm.1254
163. Posnansky O, Guo J, Hirsch S, Papazoglou S, Braun J, Sack I. Fractal network dimension and viscoelastic powerlaw behavior: I. A modeling approach based on a coarse-graining procedure combined with shear oscillatory rheometry. *Physics in Medicine and Biology*. 2012;57(12):4023-4040. doi:10.1088/0031-9155/57/12/4023
164. Chenevert TL, Skovoroda AR, O′donnell M, Emelianov SY. Elasticity reconstructive imaging by means of stimulated echo MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998;39(3):482-490. doi:10.1002/mrm.1910390319
165. Lefebvre PM, Tse Ve Koon K, Brusseau E, et al. Comparison of viscoelastic property characterization of plastisol phantoms with magnetic resonance elastography and high-frequency rheometry. In: *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE; 2016:1216-1219. doi:10.1109/EMBC.2016.7590924
166. Muthupillai R, Clinic M. Spectrally-Selective Gradient Waveforms: Applications in MR Elastography. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med. 1998;6. Abstract 2180*.
167. Manduca A, Lake DS, Kugel JL, Rossman PJ, Ehman RL. Dispersion Measurements from Simultaneous Multi-Frequency MR Elastography. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med. 2003;11. Abtract 550.*
168. Reiter R, Freise C, Jöhrens K, et al. Wideband MRE and static mechanical indentation of human liver specimen: Sensitivity of viscoelastic constants to the alteration of tissue

structure in hepatic fibrosis. *Journal of Biomechanics*. 2014;47(7):1665-1674. doi:10.1016/j.jbiomech.2014.02.034
169. Maderwald S, Stock F, Galban CJ, et al. High-Resolution 3D MR Elastography of Human Skin. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med. 2005;13. Abstract 2559.*
170. Robson MD, Benjamin M, Gishen P, Bydder GM. Magnetic resonance imaging of the Achilles tendon using ultrashort TE (UTE) pulse sequences. *Clinical Radiology*. 2004;59(8):727-735. doi:10.1016/j.crad.2003.11.021
171. Aubry S, Nueffer JP, Tanter M, Becce F, Vidal C, Michel F. Viscoelasticity in Achilles Tendonopathy: Quantitative Assessment by Using Real-time Shear-Wave Elastography. *Radiology*. 2015;274(3):821-829. doi:10.1148/radiol.14140434
172. Reichert ILH, Robson MD, Gatehouse PD, et al. Magnetic resonance imaging of cortical bone with ultrashort TE pulse sequences. *Magnetic Resonance Imaging*. 2005;23(5):611-618. doi:10.1016/j.mri.2005.02.017
173. Wehrli FW. Magnetic resonance of calcified tissues. *Journal of Magnetic Resonance*. 2013;229:35-48. doi:10.1016/j.jmr.2012.12.011
174. Gatehouse PD, Bydder GM. Magnetic Resonance Imaging of Short T2 Components in Tissue. *Clinical Radiology*. 2003;58(1):1-19. doi:10.1053/crad.2003.1157
175. Hatabu H, Alsop DC, Listerud J, Bonnet M, Gefter WB. T2* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology*. 1999;29(3):245-252. doi:10.1016/S0720-048X(98)00169-7
176. Weiger M, Pruessmann KP. Short-T2 MRI: Principles and recent advances. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2019;114-115:237-270. doi:10.1016/j.pnmrs.2019.07.001
177. Robson MD, Gatehouse PD, Bydder M, Bydder GM. Magnetic resonance: an introduction to ultrashort TE (UTE) imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(6):825-846. doi:10.1097/00004728-200311000-00001
178. Green MA, Bilston LE, Sinkus R. In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR in Biomedicine*. 2008;21(7):755-764. doi:https://doi.org/10.1002/nbm.1254
179. Marinelli JP, Levin DL, Vassallo R, et al. Quantitative assessment of lung stiffness in patients with interstitial lung disease using MR elastography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;46(2):365-374. doi:10.1002/jmri.25579
180. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Real-time ultrasound elastography of the normal Achilles tendon: reproducibility and pattern description. *Clinical Radiology*. 2009;64(12):1196-1202. doi:10.1016/j.crad.2009.08.006
181. Mura J, Schrank F, Sack I. An analytical solution to the dispersion-by-inversion problem in magnetic resonance elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2020;84(1):61-71. doi:https://doi.org/10.1002/mrm.28247
182. Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, Caussy C, Beuf O. Ultra-short echo time Magnetic Resonance Elastography. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med; 2020; Abstract 168*.
183. Sango Solanas P, Tse Ve Koon K, Van Reeth E, et al. Short echo time dual-frequency MR Elastography with Optimal Control theory. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med; 2021; Abstract 1029.*

184. Zhou B, Yang X, Zhang X, Curran WJ, Liu T. Ultrasound Elastography for Lung Disease Assessment. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr*. 2020;67(11):2249-2257. doi:10.1109/TUFFC.2020.3026536
185. Dallaudière B, Trotier A, Ribot E, et al. Three-dimensional ultrashort echo time (3D UTE) MRI of Achilles tendon at 4.7T MRI with comparison to conventional sequences in an experimental murine model of spondyloarthropathy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;50(1):127-135. doi:10.1002/jmri.26569
186. Skinner TE, Gershenzon NI, Nimbalkar M, Bermel W, Luy B, Glaser SJ. New strategies for designing robust universal rotation pulses: Application to broadband refocusing at low power. *Journal of Magnetic Resonance*. 2012;216:78-87. doi:10.1016/j.jmr.2012.01.005
187. Kobzar K, Ehni S, Skinner TE, Glaser SJ, Luy B. Exploring the limits of broadband 90° and 180° universal rotation pulses. *Journal of Magnetic Resonance*. 2012;225:142-160. doi:10.1016/j.jmr.2012.09.013
188. Sango Solanas P, Tse-Ve-Koon K, Reeth EV, et al. Constant gradient magnetic resonance elastography experiments on phantom and bovine liver. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med; 2019; Abstract 683*.
189. Chakouch MK, Charleux F, Bensamoun SF. Development of a phantom mimicking the functional and structural behaviors of the thigh muscles characterized with magnetic resonance elastography technique. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE; 2015:6736-6739. doi:10.1109/EMBC.2015.7319939
190. Reeves SJ, Heck LP. Selection of Observations in Signal Reconstruction. *IEEE Trans Signal Proc*. 1995;43:788-791.
191. Setton LA, Elliott DM, Mow VC. Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1999;7(1):2-14. doi:10.1053/joca.1998.0170
192. Neumann W, Bichert A, Fleischhauer J, et al. A novel 3D printed mechanical actuator using centrifugal force for magnetic resonance elastography: Initial results in an anthropomorphic prostate phantom. Cloutier G, ed. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0205442. doi:10.1371/journal.pone.0205442
193. I. E. Comission. Medical electrical equipment - Part 2-33: Particular requirements for the basic safety and essential performance of magnetic resonance equipment for medical diagnosis, International Standard, Vol 60601-2-33.
194. Bottomley PA, Redington RW, Edelstein WA, Schenck JF. Estimating radiofrequency power deposition in body NMR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1985;2(4):336-349. doi:10.1002/mrm.1910020404

FOLIO ADMINISTRATIF

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON OPEREE AU SEIN DE L'INSA LYON

NOM : SANGO SOLANAS DATE de SOUTENANCE : 29/11/2021

Prénoms : Pilar

TITRE : Elastographie par Résonance Magnétique : Contrôle optimal pour l'encodage du mouvement à temps d'écho court et acquisitions multifréquence simultanée

NATURE : Doctorat Numéro d'ordre : 2021LYSEI096

Ecole doctorale : EDISS (école doctorale interdisciplinaire science-santé)

Spécialité : Ingénierie pour le vivant

RESUME :
L'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM) est une technique d'imagerie non invasive qui permet la caractérisation des propriétés viscoélastiques des tissus biologiques *in vivo* à partir de l'information de la propagation d'une onde mécanique externe à travers le tissu exploré. Usuellement, une séquence ERM classique encode le mouvement grâce à l'application de gradients de sensibilisation aux mouvements (GSM). Cependant, cette méthode classique présente quelques limitations. Dans ce contexte, cette thèse a l'objectif de repousser ces limitations en proposant des stratégies d'acquisition multifréquence ainsi que d'encodage du mouvement innovantes. Premièrement, nous avons proposé une stratégie pour l'encodage simultané de mouvements à haute et basse fréquence. En utilisant harmoniques impaires des GSM trapézoïdaux, il est possible d'augmenter de manière significative la fréquence des ondes de cisaillement utilisées en ERM sans augmenter la charge du système de gradients. Cette stratégie permet l'encodage simultanée d'ondes à multiples fréquences, ce qui permet une meilleure caractérisation des tissus. De plus, une méthode de sous-échantillonnage qui ne respecte pas le théorème de Shannon est proposée pour pouvoir encoder plusieurs composantes fréquentielles sans nécessiter de temps d'examen supplémentaire. Les expériences menées sur des fantômes pour comparer l'ERM monofréquence classique avec la méthode proposée d'ERM multifréquence simultanée ont montré une excellente concordance des paramètres viscoélastiques. Ensuite, l'application de la théorie du contrôle optimal (CO) à l'ERM à travers la conception d'impulsions radiofréquence (RF) a été explorée. Ces impulsions sont appliquées avec un gradient constant et ont le double rôle d'encodage du mouvement et de sélectivité spatiale. Elles ont l'avantage de produire des temps d'écho TE très courts. Nous avons exploité cette stratégie pour prouver son fort potentiel et élargir les domaines d'application de l'ERM. D'abord, les impulsions CO ont été utilisées dans une séquence radiale UTE (Ultra short Echo Time) et ont montré la possibilité d'encoder le mouvement sur des tissus ayant des T2 très courts, comme le tendon d'Achille. Finalement, l'aspect multifréquence a été combiné avec la stratégie CO. Des impulsions RF CO ont été adaptées à l'ERM multifréquence simultanée et ont montré sa capacité d'encoder *in vitro* plusieurs paires de fréquences.

MOTS-CLÉS : Elastographie par résonance magnétique, multifréquence, sous-échantillonnage, Contrôle Optimal, impulsions RF, T2 court

Laboratoire (s) de recherche : CREATIS - Centre de REcherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé – CNRS UMR 5220 – INSERM U1206 – Université Lyon 1 – INSA Lyon

Directeur de thèse: Olivier BEUF

Président de jury :

Composition du jury : Dominique Sugny, Ralph Sinkus, Elijah Van Houten, Elodie Breton, Paulo Loureiro de Sousa, Cyrielle Caussy, Kevin Tse Ve Koon, Olivier Beuf.