



Titre: Navigation multi-bifurcations de corps ferromagnétiques avec un
Title: scanner d'imagerie par résonance magnétique

Auteur: Alexandre Bigot
Author:

Date: 2015

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Bigot, A. (2015). Navigation multi-bifurcations de corps ferromagnétiques avec un
Citation: scanner d'imagerie par résonance magnétique [Thèse de doctorat, École
Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/1690/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/1690/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Sylvain Martel, & Gilles Soulez
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

NAVIGATION MULTI-BIFURCATIONS DE CORPS FERROMAGNÉTIQUES
AVEC UN SCANNER D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

ALEXANDRE BIGOT
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

FÉVRIER 2015

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée:

NAVIGATION MULTI-BIFURCATIONS DE CORPS FERROMAGNÉTIQUES AVEC UN
SCANNER D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

présentée par : BIGOT Alexandre

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiae Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

Mme CHERIET Farida, Ph. D, présidente

M. MARTEL Sylvain, Ph. D, membre et directeur de recherche

M. SOULEZ Gilles, MD, membre et codirecteur de recherche

M. DESCHÊNES Sylvain, Ph. D, membre

M. FERREIRA Antoine, Ph. D, membre

DÉDICACE

À mes proches

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr. Sylvain Martel qui m'a donné les moyens de réaliser ce doctorat. Son énergie, ses idées et son ambition sont réellement des moteurs qui m'ont aidé durant ces années et qui font progresser le domaine de la robotique médicale. Mon co-directeur, Dr. Gilles Soulez, est aussi une personne sans qui ce travail n'existerait pas. Je tiens à souligner ses conseils très avisés et sa grande expertise. Il a toujours été disponible pour me rencontrer et pour me donner des encouragements et des commentaires constructifs sur mes résultats et mes travaux.

Je remercie les personnes qui ont très gentiment accepté d'être dans mon jury de thèse : la Pr. Farida Cheriet, le Dr. Sylvain Deschenes et le Pr. Antoine Ferreira.

Je souhaite aussi remercier chaleureusement tous les membres du laboratoire de Nanorobotique, qui m'ont côtoyé durant toutes ces années et qui ont, de près ou de loin, contribué à ce travail. C'est une équipe formidable et dynamique.

Je remercie aussi le programme de formation en technologies biomédicales MÉDITIS, supporté par le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG), qui m'a financé durant trois années et, sans qui, je n'aurais pas eu l'opportunité de faire un stage industriel à l'étranger.

Je suis aussi très reconnaissant envers la Pr. Hélène Girouard, le Dr. Stéphane Ménard, Mme Joann Levesque et Nasr Tabatabaei pour leur disponibilité et leur aide pour mes expériences de résine vasculaire hépatique.

Un très grand merci à Aurore, Laurent et à mes parents qui ont accepté de lire cette thèse pour dénicher les fautes d'orthographe (et il en reste probablement quelques-unes !).

Enfin, je n'oublie pas ma conjointe Laureline, qui a été un soutien indispensable durant toutes ces années. Je ne saurais la remercier suffisamment pour l'ensemble de ses encouragements, de ses conseils et de son aide. Pour toi aussi, c'est bientôt fini !

RÉSUMÉ

Le nombre de personnes atteintes par le carcinome hépatocellulaire (CHC), un type de cancer du foie, est en progression croissante. Mondialement, le CHC est la seconde cause de mortalité chez les patients atteints par le cancer, à cause du taux de survie extrêmement faible. Le pronostic du CHC est très mauvais : aux USA et au Canada, le taux de survie à cinq ans est de 12% et 20% respectivement. Pour les personnes à un stade très avancé, les traitements possibles sont très limités. Un des traitements possibles est la chimioembolisation hépatique qui consiste à injecter des microparticules médicamenteuses dans le foie. L'objectif de ces particules est double : d'une part, elles embolisent les vaisseaux sanguins qui nourrissent les cellules tumorales et, d'autre part, libèrent des médicaments anti-cancer qui vont détruire les cellules malades. Malheureusement, en l'absence de tout contrôle, ces vecteurs thérapeutiques détruisent aussi des cellules saines de l'organe, en général en nombre limité.

Pour ainsi améliorer les soins de ces patients, nous proposons d'utiliser le scanner d'imagerie à résonance magnétique (IRM) pour diriger ces microparticules dans la circulation sanguine dans le but de cibler uniquement les cellules malades. Les retombées de ce projet sont multiples pour le patient : entre-autres, diminution des effets secondaires, et procédures moins invasives et plus efficaces. Pas uniquement limitée au foie, la navigation par résonance magnétique (NRM) a réellement le potentiel de révolutionner certaines pratiques médicales et d'améliorer grandement la prise en charge et les soins pour les patients touchés par le cancer.

Cette thèse décrit les stratégies à mettre en place afin de réaliser la NRM sur plusieurs canaux consécutifs afin de rendre les procédures de navigation plus ciblées et plus localisées. Pour atteindre cet objectif, plusieurs expériences ont été menées. Tout d'abord, nous avons prouvé qu'il était possible de guider une bille de 1 mm sur 4 canaux consécutifs à l'aide d'une bobine imagerie. Nous avons donc conçu un prototype microfluidique (fantôme) sous la forme d'un arbre, où chaque canal père se divise en deux canaux fils. Nous obtenons alors huit chemins possibles avec trois bifurcations (deux choix possibles à chaque jonction). Nous avons ainsi démontré que le guidage d'une bille sur trois bifurcations était possible, avec des gradients magnétiques inférieurs à 40 mT/m et donc équivalents à ceux utilisés par des IRM cliniques. Des vitesses de déplacement de 14 cm/s ont été mesurées. Suite à ces expériences de guidage, nous avons présenté quelques résultats sur la problématique de l'augmentation de la température : en

effet, les bobines de gradient, lorsqu'utilisées pour faire de la navigation, chauffent rapidement et nécessitent des temps de refroidissement. Le ratio *durée de guidage* sur *durée de refroidissement* peut ainsi être faible sans stratégie de guidage adaptée. Ainsi, nous suggérons d'utiliser le temps de refroidissement de la bobine de propulsion afin de réaliser des séquences d'imagerie pour, par exemple, évaluer la dose injectée et réévaluer les paramètres de guidage. Expérimentalement, les séquences d'imagerie n'ont pas induit d'augmentation de la température et peuvent donc être exécutées sans perte de performance.

Face à cette problématique de la température, des tests de caractérisation plus poussés ont été menés sur notre bobine d'imagerie. Parmi les résultats obtenus, nous avons mesuré qu'en moyenne, moins de deux minutes sont disponibles pour le guidage avant que la bobine n'atteigne sa température limite. Lorsque plusieurs directions de gradient sont nécessaires en même temps, à pleine puissance, la température critique est atteinte en moins d'une minute. À la lumière de ces résultats, un modèle de prédiction de la température a été proposé afin de pouvoir, dans le futur, l'intégrer dans un modèle de guidage par NRM.

Enfin, du fait de la nature même de l'IRM, il est seulement possible d'appliquer des forces identiques en tout point de l'espace dans un volume. Il est donc indispensable, pour guider des particules sur plusieurs bifurcations, d'avoir un flot discontinu de particules (bolus) et non un flot continu : un seul bolus peut être guidé à la fois. De plus, il est aussi nécessaire de synchroniser correctement l'injection de ce bolus avec l'application des gradients magnétiques le long de la trajectoire sous peine de guider un bolus dans la mauvaise bifurcation. Un injecteur magnétique, qui permet d'injecter de façon répétable et en série des billes magnétiques et de les détecter en sortie du tube, a donc été développé. Pour cela, nous utilisons certaines propriétés magnétiques très intéressantes de petites bobines installées sur le tube d'injection. Tout d'abord, des bobines — bobines de capture — sont réparties le long du cathéter et par simple application d'un courant, ces enroulements peuvent générer des forces magnétiques qui vont capturer les billes circulant dans le tube d'injection. Il devient ainsi possible de générer un flot discontinu de billes magnétiques équidistantes en synchronisant correctement l'application du courant magnétique avec la vitesse du flot.

De plus, à la fin du tube, une tête de détection a été installée. Elle est formée de deux petites bobines — une bobine émission et une bobine de réception — couplées magnétiquement, qui

résonnent à une fréquence déterminée. Lorsqu'une bille traverse la bobine de réception, la tension à ses bornes chute. Cette variation est détectée et amplifiée afin de lancer immédiatement la séquence de propulsion.

Un injecteur pour microparticules est actuellement en cours de conception pour de futures expériences *in vivo* chez le cochon. En effet, avec les problématiques d'agrégation magnétique entre particules (effet dipôle-dipôle), cet injecteur permettra d'avoir un contrôle sur la taille des agrégats pour ainsi uniformiser les vitesses magnétophorétiques des bolus. Le nombre de particules par bolus, et donc par extension la dose thérapeutique, pourra ainsi être ajusté selon les paramètres physiques de l'injecteur : caractéristiques des bobines de captures, et amplitude et fréquence du courant électrique appliqué.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de guidage de corps magnétiques par IRM. Ce travail de doctorat a tout d'abord prouvé la faisabilité de réaliser la NRM sur plusieurs bifurcations. Ensuite, les problématiques de chauffage et de refroidissement de la bobine ont été étudiées sur une bobine d'imagerie à haut gradient et un modèle de température a été proposé, qui pourra être intégré à une modèle plus global de NRM. Enfin, la conception d'un injecteur magnétique était une étape requise avant de pouvoir guider en série sur plusieurs canaux successifs des bolus de particules.

Les recherches futures devront démontrer la faisabilité d'un tel guidage *in vivo* à l'aide d'un IRM clinique. Développer un modèle de guidage qui prend en compte entre-autres les paramètres physiques de l'actuateur, les paramètres physiologiques du patient et les aspects physico-chimiques des microparticules sera nécessaire pour ces futures expériences. Avec la difficulté de concevoir des bobines à haut gradient pour l'humain, il faudra explorer des stratégies alternatives pour compenser l'absence de forces magnétiques élevées : soit par un blocage complet et contrôlé du flot sanguin pendant l'intervention, soit par l'ingénierie de particules hautement magnétiques. L'étude de ces deux points sera essentielle pour l'émergence de protocoles médicaux de guidage de vecteurs thérapeutiques par IRM sur plusieurs bifurcations.

ABSTRACT

The number of new cases of Hepatocellular Carcinoma (HCC), one type of liver cancer, is on the rise. HCC is the second leading cause of cancer death worldwide, due to extremely low survival rate. Prognosis is very poor: the overall 5-year relative survival rate is 12% in the USA and 20% in Canada. The number of available treatments for patients diagnosed at distant stages of the disease is low. A possible treatment is the transarterial chemoembolization (TACE). TACE consists in a combined injection of embolic material and chemotherapeutic drugs. The benefit of TACE is two-fold: embolisation of tumor feeding arteries and local release of anti-cancer drugs directly to the tumoral cells. Unfortunately, without any control, these vectors may reach and kill surrounding healthy liver cells. To increase patient care, we propose to use the Magnetic Resonance Imaging scanner (MRI) as an actuator to navigate therapeutic microparticules into the bloodstream toward liver lesions. Potential outcomes for the patient are, among others, a reduction of side effects and a less invasive intervention. Not restricted to liver, Magnetic Resonance Navigation (MRN) shows promises to drastically change some medical procedures and to increase cancer patient care and management.

This thesis describes strategies to achieve MRN along multiple consecutive channels. In this objective, several experiments have been conducted. Firstly, we showed that a 1-mm bead can be navigated along four consecutive microfluidic channels using an imaging coil. A microfluidic phantom has been designed to obtain eight paths with three bifurcations (two possible choices at every junction). Using magnetic gradient amplitudes lower than 40 mT/m, which are equivalent to clinical MR scanners performance, we successfully steered a bead in all the eight paths. The velocity of the bead reached 14 cm/s. Following these experiments, we worked on potential issues regarding heat rise in the coil. Indeed, imaging coils heat up very quickly when used for MRN and therefore require some time to cool. Without any temperature management strategies, the *navigation time* over *cooling time* ratio can be low and thus the procedure duration may be longer. We therefore suggested using the cooling deadtime to apply imaging sequences and acquire information about injected dose or to re-assess navigation parameters. Experimentally, since no temperature rise was measured during the imaging sequences, there is no performance loss.

From these observations, more characterisation tests were conducted on the imaging coil to find the most critical parameters regarding the heat rate. We measured an average time of two minutes before the coil reaches its critical temperature. In the worst-case scenario, where at least two gradients are applied simultaneously, less than one minute of propulsion at maximum power is available. From these results, a temperature model has been derived to predict heat rise according to the characteristics of the propulsion sequence. These equations will be integrated within a broad MRN model.

Lastly, the inherent design of MRI only allows the application of a single force vector upon all magnetic bodies within a volume. It is therefore impossible to steer a continuous stream of particles along multiple consecutive vessels. One requirement for multiple-bifurcation navigation is therefore to create a discrete injection of particles (bolus) such that only one bolus is navigated at a time. Furthermore, a second requirement for multiple-bifurcation navigation is the synchronisation of the release of the bolus from the catheter with the start of the propulsion sequence.

A magnetic injector has therefore been designed to, first, ensure a discrete serial injection of beads and, second, to detect the bead exiting the tubing. To do so, we exploit the magnetic properties of small microcoils wound along the injection catheter. By applying a small current flow, they create a small local magnetic force able to capture magnetic beads flowing nearby. One can therefore create a periodic stream of beads by synchronizing the current source with the infusion rate. This is the capture sub-system. At the far end of the tubing, a detection head has been designed. It comprises two inductively coupled microcoils — one emitting and one receiving coil — resonating at a fixed frequency. When a bead travels inside the receiving coil, a drop of voltage is measured and amplified. Immediately, a trigger signal is sent to the propulsion console to start the propulsion sequence. An injector for microparticles is currently under development for future in vivo experiments. This injector will help to control the size of aggregates to obtain uniform magnetophoretic velocities for every bolus. The number of microparticles per bolus, and therefore the therapeutic dose, will depend on the physical parameters of the injector such as the capture coil characteristics, and the amplitude and the frequency of the applied current flow.

This thesis falls within the research on MRI-actuated navigation of endovascular devices. We proved that multi-bifurcation MRN is feasible. Potential heating issues of the coil have been thoroughly studied and a temperature model has been derived. Finally, the design of a magnetic injector was a logical step to enable multi-bifurcation MRN using particles.

Future work will put the stress on in vivo experiments. A MRN model which takes into account physical characteristic of the actuator, interindividual physiologic parameters and microparticle characteristics will have to be designed for future in vivo experiment on clinical MR scanners. Human-sized ultra-high gradient coils are, for now, restricted to a few prototypes in the world and alternative strategies will be required to compensate the lack of very high magnetic forces. Strategies such as intermittent stop of the blood flow or synthesis of higher magnetic microparticles need to be explored. Extensive study of these two strategies is a requirement for the development of MRN-assisted medical protocols.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ.....	V
ABSTRACT	VIII
TABLE DES MATIÈRES	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XVI
LISTE DES FIGURES.....	XVII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XXIV
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE	6
1.1 Le carcinome hépatocellulaire	6
1.1.1 Incidence, pronostic et taux de mortalité	6
1.1.2 Diagnostic et traitements du CHC.....	9
1.1.3 La chimioembolisation transartérielle (CETA).....	11
1.1.4 Les limitations de la CETA.....	13
1.2 Ciblage endovasculaire par actuation magnétique	15
1.2.1 Quelques éléments théoriques	15
1.2.2 Par aimants permanents.....	18
1.2.3 Par actionnement électromagnétique (AEM).....	22
1.2.4 Par IRM.....	27
1.2.5 Résumé des différentes méthodes d'actuation.....	30
1.3 La NRM appliquée à la procédure CETA.....	31
1.3.1 Architecture vasculaire du foie et segmentation hépatique.....	31

1.3.2	La technique de NRM	35
1.4	Les défis de la navigation multi-bifurcations	37
1.4.1	Performances à atteindre	38
1.4.2	Injection de bolus en série	41
1.4.3	Synchronisation du gradient avec la position actuelle du bolus.....	46
CHAPITRE 2	DÉMARCHE SCIENTIFIQUE DES ARTICLES.....	51
2.1	Preuve de concept de guidage sur plusieurs bifurcations : synthèse de l'article " <i>Magnetic Resonance Navigation of a Bead Inside a Three-Bifurcation PMMA Phantom Using an Imaging Gradient Coil Insert</i> "	51
2.2	La problématique de la température: synthèse de l'article " <i>Temperature Response of a Magnetic Resonance Imaging Coil Insert for the Navigation of Theranostic Agents in Complex Vascular Networks</i> "	52
2.3	Injection, détection et guidage de plusieurs billes en série : synthèse de l'article " <i>An injection system to control and to detect the release of magnetic entities during magnetic resonance navigation</i> "	53
CHAPITRE 3	ARTICLE 1 : MAGNETIC RESONANCE NAVIGATION OF A BEAD INSIDE A THREE-BIFURCATION PMMA PHANTOM USING AN IMAGING GRADIENT COIL INSERT.....	55
3.1	Abstract	55
3.2	Introduction	56
3.3	Material and methods	59
3.3.1	Multiple bifurcation navigation.....	60
3.3.2	Heating protocol	63
3.4	Results	65
3.4.1	Heating protocol	65
3.4.2	Heating experiment	66

3.5	Discussion	69
3.5.1	Dynamic navigation	69
3.5.2	Oscillation protocol	70
3.6	Conclusion.....	72
3.7	Appendix	73
3.8	References	74
CHAPITRE 4 ARTICLE 2: TEMPERATURE RESPONSE OF A MAGNETIC RESONANCE IMAGING COIL INSERT FOR THE NAVIGATION OF THERANOSTIC AGENTS IN COMPLEX VASCULAR NETWORKS		78
4.1	Abstract	78
4.2	Introduction	79
4.3	Theory	81
4.4	Methods.....	83
4.4.1	Electric Measurements	83
4.4.2	Heating Protocol.....	83
4.4.3	Data Analysis	85
4.5	Results	86
4.5.1	Electric Performances	86
4.5.2	Heating response	87
4.6	Discussion	90
4.7	Conclusion.....	93
4.8	Acknowledgment	95
4.9	References	95

CHAPITRE 5	ARTICLE 3 : AN INJECTION SYSTEM TO CONTROL AND TO DETECT THE RELEASE OF MAGNETIC ENTITIES DURING MAGNETIC RESONANCE NAVIGATION.....	98
5.1	Abstract	98
5.2	Introduction	99
5.3	Theory	102
5.3.1	Description of the system.....	102
5.3.2	Capture coils.....	104
5.3.3	Detection system	106
5.4	Methods.....	107
5.5	Results	108
5.5.1	Magnetic gradient generated by a microcoil	108
5.5.2	Experimental capture/repulsion data.....	109
5.5.3	Detection of a moving bead	110
5.6	Discussion	111
5.7	Conclusion.....	113
5.8	Acknowledgements	113
5.9	References	114
CHAPITRE 6	DISCUSSION GÉNÉRALE	118
6.1	Développement d'un modèle de navigation	118
6.1.1	Paramètres physiques	118
6.1.2	Paramètres physiologiques et rhéologiques	119
6.1.3	Paramètres pharmacologiques.....	121
6.2	Stratégies possibles pour augmenter l'efficacité de ciblage	122
6.2.1	Augmentation du gradient magnétique	122

6.2.2	Blocage contrôlé du flot sanguin.....	125
6.3	Vers d'autres applications de la NRM.....	128
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS		129
BIBLIOGRAPHIE		132

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1-1 – Résumé des différentes méthodes d’actuations magnétiques pour des applications biomédicales. AEM : actuation électromagnétique; NRM : navigation par résonance magnétique; IRM : imagerie par résonance magnétique; DDL : degrés de liberté.....	30
Tableau 1-2 – Nom des différents segments hépatiques selon la définition de Couinaud.....	33
Table 3.1 - Geometric characteristics of the phantom	61
Table 3.2 - Heating sequence parameters. Values in parenthesis relate to the maximum gradient amplitude the IGC can produce.....	64
Table 3.3 - Propulsion sequence parameters for branching pattern + – +. Values in parenthesis relate to the maximum gradient amplitude the IGC can generate.....	65
Table 3.4 - Results of the stress test. Values in parenthesis are values used for the temperature model.....	68
Table 4.1 - Measured characteristics of the IGC. Measurements were repeated three times. Values of precision include accuracy and reading errors from the oscilloscope and the amplifiers. 87	
Table 4.2 - The four sets of experiments conducted with the IGC	88
Table 4.3 - Data fitting coefficients of the temperature curves.....	91
Table 5-1 – Model parameters used for the simulation.....	108
Tableau 6-1 – Diamètre moyen et longueur moyenne d’une artère hépatique commune (AHC), propre (AHP), droite (AHD) et gauche (AHG). Les valeurs entre crochets sont la valeurs minimale et la valeur maximale qui ont été mesurées [152], [154], [155].	120

LISTE DES FIGURES

- Figure 1-2 - Rapport de survie relative à cinq ans normalisé selon l'âge au Canada, à l'exception du Québec, pour les années 1992-1994 (orange) et 2006-2008 (violet). Extrait des Statistiques canadiennes sur le cancer 2014 [45].9
- Figure 1-3 – (a) Une angiographie hépatique démontre la présence d'une large masse hypervascularisée dans le foie. (b) Après plusieurs sessions de CETA, la zone hypervascularisée a disparu. Extrait de [36] 10
- Figure 1-4 – Choix du traitement selon l'algorithme de classement BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*). La classification Child-Pugh permet d'évaluer l'état du patient [47]. PS, *performance status* (état de santé du patient); RFA, *radiofrequency ablation* (ablation radiofréquence); TACE, *transarterial chemoembolization*. Extrait de [48] 11
- Figure 1-6 – Caractéristique $M(B)$ selon le type de matériau. M_{sat} : magnétisation à saturation; M_r : magnétisation rémanente. Adapté de [81]. 16
- Figure 1-7 – Il existe quatre situations possibles selon les orientations entre le moment magnétique m et le champ local B . (a) Situation de repos. (b) Le moment magnétique n'est pas aligné avec le champ. Un couple magnétique se crée pour aligner m et B . (c) Le moment magnétique est plongé dans un gradient magnétique (variation spatiale du champ). Une force magnétique se crée pour déplacer m vers la zone de champ magnétique la plus intense. (d) Combinaison des cas (b) et (c). 17
- Figure 1-8 – Le système de Tognarelli est composé de deux bras robotisés, dont un contrôle un aimant permanent externe et l'autre contrôle une sonde d'échographie. Le robot est déplacé par le chirurgien par l'intermédiaire d'une interface haptique. (Encadré en bas à gauche) Photographie de la capsule. Extrait de [85]. 19
- Figure 1-10 – Composé de huit bobines électromagnétiques, le système Octomag permet de contrôler un microrobot (encadré en bas à gauche) avec cinq degrés de liberté. Extrait de [92]. 23
- Figure 1-11 – Vue d'artiste de la plateforme Aeon Phocus pour la navigation de cathéter magnétique pour l'ablation cardiaque. Extrait de [97]. 23

- Figure 1-12 – (Gauche) Le système d’actuation magnétique pour capsule endoscopique, résultat d’une collaboration entre Siemens (développement du scanner) et Olympus (développement de la capsule). (a) Capsule endoscopique. (b) Système AEM. (c) Interface de contrôle. Extrait de [98]. (Droite) Arrangement des douze bobines dans le cylindre. Extrait de [99]..24
- Figure 1-13 – Le système CGCI de Magnetecs combine huit électroaimants arrangés en sphère autour du patient, capables de générer un champ de 0,14T. Il est équipé avec un système de fluoroscopie qui permet de faire le suivi du robot. Extrait de [104]25
- Figure 1-14 – Photographie d'un scanner IRM 3T Siemens Magnetom Skyra. Le diamètre du tunnel est de 70 cm et sa longueur est 173 cm. Extrait de [107].....27
- Figure 1-15 – Segmentation et reconstruction 3D du système vasculaire hépatique humain. (a) Représentation de l'enchevêtrement des trois arbres vasculaires. Ramifications (b) l'artère hépatique, (c) de la veine porte et (d) de la veine hépatique. Extrait de [114].....31
- Figure 1-16 – Représentation de l'enchevêtrement vasculaire dans le foie. Extrait de [118].32
- Figure 1-20 - (Gauche) La procédure actuelle de chimioembolisation ne permet pas, dans certains cas, de cibler précisément une zone malade du foie. Dans ce cas, des cellules saines de l’organe sont aussi détruites. (Droite) Avec un guidage par NRM multi-bifurcations, il est possible d’amener ces médicaments uniquement vers les zones malades, tout en préservant les zones saines.....37
- Figure 1-21 – Image CT-scan d'une patiente touchée par un CHC dans le segment II. Pour permettre une infusion sous-sous-segmentale, un premier cathéter (longue flèche blanche) est navigué jusqu'à l'AHD puis un second cathéter (petite flèche blanche) est utilisé pour atteindre l'artère nourricière de la tumeur (méthode de cathétérisation triaxiale). Extrait de [131].38
- Figure 1-22 – (Gauche) Champ de force généré par une bille de 1-mm en acier trempé dans un IRM 1.5 T dans le plan milieu de la bille.....42
- Figure 1-23 - Histogramme du nombre d'agrégats en fonction de leur taille pour des particules Fe_3O_4 (BioMag BM547, Bangs Laboratories, IN, USA) de diamètre moyen de 11 μm placées dans un IRM 1.5T et soumises à un flot de 0.55 mL/min. Extrait de [30].....42

Figure 1-25 – L'agrégation des particules peut affecter négativement la procédure de NRM de plusieurs façons : (a) Sous l'influence du champ magnétique constant B_0 , des agrégats sous forme d'aiguilles se forment et peuvent bloquer le cathéter d'injection. (b) Deux agrégats de différents volumes (orange et bleu) vont avoir des vitesses de déplacement différentes pour un même gradient magnétique. Un bolus de particule sera donc guidé dans le mauvais vaisseau sanguin. (c) Enfin, si le nombre de particules qui constituent un agrégat n'est pas contrôlé et est trop grand, une embolisation trop distale peut endommager une large partie de l'organe.45

Figure 1-26 – Un artéfact magnétique causé par une microparticule de 400 μm dans le plan coronal avec une séquence de type *gradient-echo*. TE = 10 ms; TR = 1500 ms. Image gracieusement fournie par N. Olamaei, candidate au doctorat, laboratoire de Nanorobotique.47

Figure 1-27 – Diagramme général d'une procédure de NRM par la méthode scout.50

Figure 3-1 - Representation of a vascular network. Empty circles are microvectors embedding imaging or therapeutic agents. (a) Current chemoembolization procedure is done by injecting chemotherapeutic drug from a catheter — the injection site — toward a tumor without any control over the injected particles. (b) By correctly applying consecutive magnetic gradients G1, G2, and G3, MRN-assisted chemoembolization could potentially enable the control of the injected vectors so as to serially navigate them from the injection site toward the disease site (dashed line) thus preserving parenchyma healthy tissues.57

Figure 3-2 - (a) Front view of the propulsion setup located inside the bore of a 1.5T MRI. The phantom is located at the middle of the IGC, with the camera on top of it. The B_0 field of the MRI is along +Z. (b) Top view of the phantom used for the navigation experiments. The black arrow indicates the initial position of the bead.60

Figure 3-3 - (a) Schematic of the phantom with respective levels. Root channel is the starting branch. Then at each level, two paths can be chosen: either + or – according the gradient directions depicted at the top-right. Any navigation path from root level to level 3 thus exhibit three branch splits. (b) Geometric features of PMMA multiple-bifurcation phantom. The parent branch (level i, horizontal stripes) splits into two child branches (level i+1, vertical stripes). The two child branches are either referred as + or – according to the x-axis

sign. L and W are respectively the length and the width of a channel. θ_i is the angle between + and - branches, and $\theta_{i,i+1}$ is the inner angle between the parent branch and the child branch.62

Figure 3-4 - The custom propulsion sequence is made of 4 events: trigger; 1st lobe; 2nd lobe; 3rd lobe. The triggering event is used to synchronize the gradient pulse application with the video recording. A gradient pulse is defined by its shape (Shape line) and its amplitude (Amp line). A pulse has three events: a rising edge (of duration t_{rise}), a plateau (of duration dt_i) and a falling edge (of duration t_{fall}). The event amplitude can be either positive or negative. When no amplitude is defined, the gradient is zero. Rise time (t_{rise}) and fall time (t_{fall}) are set to 5 ms. Each gradient lobe i has a plateau duration of dt_i . Symbols 'u' and 'm' stands for microseconds and milliseconds respectively.63

Figure 3-5 - Each row represents a different video time frame for the propulsion sequence - + -. The first column contains raw images of the footage. Arrows indicate the bead location and black lines indicates the edges of the channel. The second column schematically depicts the evolution and the current state (blue coloring) of x-, y-, and z-gradient at the corresponding video frame. The directions of the gradients are shown in the top-left corner of the video frames. Additional details on the timing and amplitude values of the gradients are given in the Results section.67

Figure 3-6 - Evolution of the IGC temperature over time. Data are plotted every 5 seconds and have been smoothed using a moving average filter. Linear model is plotted in dashed line. Experiment lasted 46 minutes in total. Oscillating pattern shows around 83 seconds of navigation and 301 seconds of cooling time. The two horizontal plain lines represent the 50°C-temperature threshold when the pulses were stopped and the 45°C-temperature threshold when the pulses were started.69

Figure 3-7 - Interleaving propulsion sequences with imaging sequences takes advantage of the cooling dead time to evaluate particle distribution during the procedure without increasing the coil temperature. When a steady-state temperature is reached, the intervention time can be extended at any time during the procedure so to deliver a higher drug dose.72

Figure 4.1 - Our MRN platform has three main components. The MRI (largest cylinder) ensures high particle magnetization M thus high magnetic force on the actuated device. The SGC

(outer coil of the insert) can be operated at 100% duty cycle at maximum power and has the greatest gradient amplitude but exhibits poor dynamic performances, and therefore it is only suitable for slow procedures such as magnetic catheter steering [12]. Finally, the IGC (smallest cylinder in the insert) can be operated at very high frequencies with high gradients. But its performances are limited by the temperature rise of the tube. The three directions of space for the IGC are schematically depicted on the top-right corner (the B_0 field is along z). D_{ext} and D_{in} are respectively the external diameter and the internal diameter of the coil.82

Figure 4.2 - Representative plot of the temperature of the coil as a function of time. Pulses are started when the coil temperature is $T_0 = 30^\circ\text{C}$ (heating period). The sequence is stopped when the IGC temperature reaches $T_{\text{stop}} = 50^\circ\text{C}$. The coil is then cooled down to T_0 before starting a new experiment (cooling period). If the coil is further cooled down, it reaches the steady-state temperature ($T_{\text{ss}} = 28^\circ\text{C}$). Linear model for the temperature is used for the heating period whereas the exponential model better fits the cooling behavior.86

Figure 4.3 - Evolution of the temperature of the coil over time for different duty cycle (a), amplitude (b), frequency (c) and gradient direction (d). For visualization purposes, the data have been smoothed using a moving average filter. The straight dotted line represents the 50°C -temperature threshold when the generation of pulses was stopped. The graph insets show the temperature peaks with a magnified scale.89

Figure 4.4 - Heating rate as a function of duty cycle (circles), amplitude (squares), frequency (diamonds), and gradient direction (triangles). The solid line is the linear best-fit curve for the duty cycle data and the dashed line is the quadratic fit for the amplitude data.93

Figure 5-1 - A simplified scenario of MRN in a vascular network. In an open-loop approach, the same sequence of magnetic gradient (G_1 and G_2) is applied for all injected beads (black dots). Ideally the chosen propulsion sequence will send beads along the path 3 (plain line) toward the unhealthy tissue. However, small disturbances in the injection stream could severely affect the bead trajectory (path 1 and 2, respectively dashed line and dotted line).101

Figure 5-2 - Concept of the MRN injection system. A constant flow is applied to the tube. Several capture coils are regularly wound around the injection tubing. At the end of the tubing, a pair of resonant coils detects the presence of a bead exiting the tubing and triggers

the propulsion sequence. By alternatively releasing and capturing beads, this system is able to create a periodic stream of beads. 102

Figure 5-3 - A possible implementation of the injector during an MRN procedure (not to scale).

Once the catheter has been placed at the desired injection site, it can be connected to the power supply panel — which controls the capture coils and the emitting coil — and to the electronic board — which sense beads escaping the catheter and generate a TTL signal. The TTL pulse is then directly sent to the MRN gradient hardware to trigger the programmed sequence. 103

Figure 5-4 - Overview of the capture-detection-propulsion workflow. With a constant injection

flow, a bead is repeatedly captured and moved along the tubing. Once it reaches the end of the tubing, it is detected and the propulsion sequence is started. This scheme is then repeated until all the magnetic carriers have been injected. 104

Figure 5-5 - Injection microcoils can be used in two fundamental modes: (1) capture mode; (2)

repulsion mode. Blue arrows are the gradient vectors and blue square zones illustrate the approximate location of the bead(s), schematically represented as large black dot(s). Red arrowheads indicate the direction of current flow. 106

Figure 5-6 - The detection circuit has four cascaded stages: (1) coupled resonant circuit; (2) Peak

detection circuit (3); Amplifier stage (4); Comparator stage. 106

Figure 5-7 - Plots of the magnetic gradient amplitude as a function of the distance from the center

of a 5-turn single layer coil for different current values. In this configuration, the current is considered positive and the magnetic field generated in the coil is positive. 109

Figure 5-8 - Values of the escape flow rate as a function of the microcoil current flow for a 5-turn

coil. In the area below the curve, the bead stays trapped whereas it escapes above the threshold flow rate. Values are given as mean $\pm$ standard deviation. 110

Figure 5-9 - Practical implementation of the detection circuit. A single dual-amplifier chip is used

for both amplifier stage and comparator stage. 111

Figure 6-1 – Évolution (a) du rayon moyen, (b) de la longueur moyenne et (c) du nombre de

vaisseaux selon le nombre de bifurcations depuis l'artère hépatique (génération 1). Ces trois paramètres suivent une tendance exponentielle. Extrait de [156]. 121

Figure 6-4 - La séquence d'évènements lors d'un guidage NRM par flot bloqué consiste en une alternance entre des périodes de propulsion, où le débit est imposé uniquement par l'injecteur, et des périodes d'imagerie, où la circulation sanguine est normale. L'objectif est de maximiser le ratio $T_{\text{propulsion}}/(T_{\text{propulsion}}+T_{\text{imagerie}})$, afin de s'assurer une durée de procédure minimale.....126

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

α	Rapport cyclique (<i>duty cycle</i> en anglais)
∇	Opérateur mathématique nabla
AEM	Actuation Electromagnétique
AHC	Artère hépatique commune
AHD	Artère hépatique droite
AHG	Artère hépatique gauche
AHP	Artère hépatique propre
B_0	Champ principal de l'IRM. En général, égal à 1.5T ou 3T
C	capacité [F]
CETA	Chimioembolisation transartérielle
CGCI	<i>Catheter Guidage, Control and Imaging</i>
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CT-scan	Tomodensitométrie
DSV	<i>Diameter of spherical volume</i>
DVS	Diamètre du volume sphérique
EMA	<i>ElectroMagnetic Actuation</i>
$\mathbf{F}_{mag}^{moy}$	Vecteur force magnétique moyenne [N]
$\mathbf{G}$	Vecteur gradient magnétique [T/m]
I	intensité électrique [A]
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
L	inductance [H]
$\mathbf{m}$	moment magnétique [A.m ²]
M	Magnétisation volumique du corps [N/m]

MDT	<i>Magnetic Drug Targeting</i>
MFC	<i>Modulated Flow Control</i>
MS-SET	<i>Magnetic Signature Selective Excitation</i>
N	Nombre de tours d'une bobine
nm	Nanomètre
NRM	Navigation par Résonance Magnétique
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
R	rayon de la bille magnétique [m ³]
R	résistance électrique [Ohm]
RF	Radiofréquence
STE	<i>Successive Targeted Embolization</i>
t	variable temps [s]
T	Tesla
TACE	<i>Transarterial Chemoembolisation</i>
TE	Temps d'écho
TR	Temps de répétition
μm	Micromètre
V	volume du corps [m ³]
W	Watt
v	Vitesse [m/s]

INTRODUCTION

L'invention de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans les années 1970 a proprement révolutionné les techniques d'imagerie médicale, en témoignent les désormais très nombreux livres et articles de revues consacrés uniquement à l'IRM. Grâce aux travaux de Lauterbur et Mansfield, il est devenu possible d'imager le corps humain à l'aide de champs magnétiques — donc sans rayon ionisant — et avec une riche palette de contrastes [1], [2]. Par la suite, dans les années 1980, ce sont des entreprises comme General Electric et Oxford Magnet Technology qui développent les premiers prototypes d'IRM modernes à 1.5T [3]. C'est à partir de cette période que l'imagerie par résonance magnétique décolle réellement. Depuis, le nombre d'applications exploitant l'IRM pour imager et comprendre le corps n'a cessé de progresser [4].

Plus récemment, dans les années 2000, l'équipe du Pr. Martel a utilisé l'IRM et ses capacités magnétiques très particulières, pour déplacer une bille dans l'artère d'un cochon: la Navigation par Résonance Magnétique (NRM) était née [5]! Cette preuve de concept a ouvert des opportunités uniques pour transformer certaines procédures médicales, telles que la chimioembolisation hépatique.

Le cancer du foie, bien que facile à diagnostiquer, est la seconde cause de mortalité dans le monde parmi l'ensemble des patients atteints par un cancer [6], [7]. Un premier diagnostic peut être posé grâce à une échographie abdominale puis confirmé par une angiographie par CT-scan ou par IRM [7]. L'angiographie permet d'évaluer précisément le stade actuel de la maladie [8]. Ce qui rend ce cancer si meurtrier est en général sa découverte trop tardive, le volume et le nombre important des nodules tumoraux, la faible réponse des tumeurs aux traitements disponibles et l'importance de l'organe touché pour le corps humain. Pour les cas les plus avancés de tumeurs non opérables (80% des patients), le meilleur traitement reste la chimioembolisation transartérielle (CETA) [9], [10]. Plusieurs études ont démontré un meilleur taux de survie pour les patients traités par CETA comparativement à un traitement conservateur ou une embolisation simple [10]–[13].

La procédure CETA consiste à injecter, par un cathéter introduit par l'artère fémorale, des particules chargées en médicaments, directement dans le foie. Ce traitement permet une double approche : induire l'ischémie de la tumeur en embolisant les vaisseaux sanguins nourriciers de la

tumeur et infuser localement des molécules chimiothérapeutiques qui détruisent les cellules. Plus récemment, le développement de vecteurs thérapeutiques à élution médicamenteuse (*DEB* ou *Drug Eluting Beads*), a permis d'utiliser un seul type de vecteur pour l'injection (au lieu d'une injection chimiothérapeutique puis embolisante) : c'est la variante *DEB-TACE* [10], [14].

Plusieurs interventions (chacune incluant sédation, cathétérisation et effets secondaires) sont en général nécessaires, ce qui alourdit considérablement la pénibilité des traitements pour les patients, dont la santé est déjà faible. Actuellement, une des limitations d'une telle procédure est l'absence totale de contrôle sur les particules injectées. Par exemple, lors d'une injection unilobaire ou segmentale, les vecteurs peuvent affecter tout autant les zones malades du foie dans la région ciblée que des zones saines, en nombre limité. C'est ici qu'une technologie comme la NRM pourrait grandement améliorer des traitements comme la chimioembolisation hépatique et en bout de ligne les soins des patients atteints par le cancer. En effet, cette procédure pourrait être rendue plus efficace, plus sélective et moins invasive si les vecteurs thérapeutiques injectés étaient guidés dans l'organe [15].

Déjà, la possibilité de guider sélectivement des agents magnétiques vers un seul côté d'une bifurcation *in vitro* [16] puis vers un lobe du foie de lapin (1^{ère} bifurcation hépatique) ont été démontrés [17]. Ce guidage sélectif vers la branche gauche ou droite de la bifurcation de l'artère hépatique propre a été rendu possible grâce au développement de vecteurs thérapeutiques magnétiques à élution médicamenteuse (*TMMC* ou *Therapeutic Magnetic MicroCarriers*) [18]. L'étape suivante, qui est une des contributions scientifiques de cette thèse, consiste à prouver la faisabilité du guidage sur plusieurs vaisseaux sanguins consécutifs et de donner les stratégies à mettre en place pour optimiser la procédure de NRM multi-bifurcations.

Les avantages d'utiliser un IRM, en comparaison des autres méthodes de guidage magnétique, sont multiples. Tout d'abord, le champ magnétique de l'IRM est très élevé, ce qui permet d'obtenir une très grande magnétisation des particules. Par conséquent, à volume de particule et à gradient égal, il est possible d'exercer une force plus importante, comparativement à l'utilisation d'aimants permanents ou d'électroaimants. Ensuite, l'IRM, en tant que scanner d'imagerie, peut être utilisé au cours des différentes étapes de l'intervention : tout d'abord, en phase préopératoire pour cartographier l'organe cible et récolter des informations physiologiques et rhéologiques (géométrie des vaisseaux, vitesse du flot sanguin) ; ensuite, durant la procédure, pour évaluer la

dose injectée [19] et réévaluer les paramètres de guidage [20] ; enfin, en phase post-opératoire, pour vérifier si l'injection thérapeutique a bien couvert l'ensemble de la zone. Pour terminer, comme l'IRM est une modalité bien implantée dans les hôpitaux du monde [21], le coût du déploiement de la technologie NRM sera limité car elle ne nécessitera pas l'achat et l'installation d'un scanner dédié, contrairement aux autres méthodes d'actuation magnétique.

L'aspect multi-bifurcations amène de nouvelles problématiques par rapport au ciblage d'une seule bifurcation de vaisseaux sanguins. Premièrement, la force moyenne que l'on peut appliquer par IRM sur une sphère magnétique de volume V , de magnétisation longitudinale M_z , avec un vecteur gradient magnétique $\mathbf{G}$ est égale à $\mathbf{F}_{mag}^{moy}(t) = VM_z \alpha \mathbf{G}(t)^t$. Les caractéristiques de la sphère (magnétisation et volume) étant fixées principalement par les contraintes pharmacologiques, biochimiques et médicales [17], [22]–[24], la seule marge de manœuvre se situe au niveau des paramètres α (rapport cyclique) et $\mathbf{G}$ (gradient magnétique). Le rapport cyclique est un paramètre qui caractérise le temps d'utilisation de l'actuateur. Son expression est $\alpha = \frac{T_{ON}}{T_{ON}+T_{OFF}}$, où T_{ON} et T_{OFF} sont respectivement la durée d'utilisation et de repos de la bobine. Ce facteur est exprimé sous forme d'un vecteur dans l'expression de la force car il est différent pour chaque axe [25]. Bien que rarement considéré, le paramètre α traduit la perte de temps de propulsion moyen à cause de l'utilisation d'une séquence de suivi de particules [26] ou de l'augmentation rapide de la température de l'actionneur [25].

Deuxièmement, du fait de la nature même de cette modalité, le scanner d'IRM ne peut générer que des forces magnétiques uniformes dans un volume (situé au centre de l'aimant) : il est donc impossible de déplacer simultanément deux corps magnétiques identiques dans deux directions différentes. Par conséquent, il est indispensable d'injecter les particules magnétiques non-plus de façon continue, comme cela était le cas dans le cas d'une bifurcation [27], [28], mais de façon discontinue sous la forme de petits amas de particules ou bolus. Il faut donc prévoir une injection périodique de multiples bolus en série, chaque bolus étant guidé individuellement jusqu'à sa destination avant d'injecter le prochain bolus. De plus, il faut s'assurer de l'uniformité du volume des bolus injectés afin d'obtenir des vitesses magnétophorétiques identiques à chaque injection [29], ce qui peut être complexe à cause du phénomène d'agrégation magnétique [30]–[33].

Troisièmement, l'aspect temporel de l'application des gradients revêt une importance critique lorsqu'il devient nécessaire de guider des particules sur plusieurs bifurcations. En effet, les

séquences actuelles de suivi de corps magnétiques par IRM ne possèdent pas des performances suffisantes pour être envisagées dans un contexte de CETA. Avec la diminution de la taille des particules injectées et les petites distances mises en jeu entre deux bifurcations, il devient très difficile de suivre le bolus de particules en temps réel comme cela avait précédemment été proposé [34]. Dans le cas où aucune séquence de suivi n'est utilisée, on augmente la force moyenne appliquée — en augmentant le facteur α — mais cela revient à naviguer à l'aveugle. Dans ce cas, la question de la synchronisation entre la position du bolus et l'application des forces magnétiques est fondamentale. En effet, si on ne peut savoir où le bolus est rendu dans l'organe, comment peut-on déterminer le bon moment où il faut appliquer la force ?

Pour répondre aux problèmes susmentionnés, nous avons donc émis les hypothèses suivantes:

Hypothèse 1 : les performances magnétiques des bobines d'imagerie permettent de guider sélectivement une bille magnétique dans un fantôme microfluidique à trois bifurcations.

Hypothèse 2 : l'augmentation de la température d'une bobine d'imagerie utilisée pour de la NRM limite les performances de la procédure.

Hypothèse 3 : l'utilisation de microcoils permet de réaliser une injection répétée et contrôlée de billes magnétiques dans un canal microfluidique.

Cette thèse est découpée de la façon suivante. Le premier chapitre est consacré à la revue de littérature. Nous présentons des statistiques sur le cancer du foie et sur les traitements disponibles. Nous nous intéressons plus spécifiquement à la procédure CETA et à ses limitations. Dans le chapitre 2, nous présentons les technologies actuelles d'actuation magnétique qui pourraient répondre aux limitations de la CETA. Nous décrivons les avantages et inconvénients de chaque méthode et les raisons qui nous poussent à utiliser l'IRM comme outil de ciblage thérapeutique magnétique. Ce chapitre se termine par une description détaillée des problématiques du guidage sur plusieurs bifurcations. Le chapitre 3 détaille les méthodes et le cheminement scientifique des expériences qui ont été menées pour y répondre et introduit les trois articles qui ont été écrits. Le premier article, présenté dans le chapitre 4, est la première preuve de concept de guidage d'une bille magnétique, par IRM, sur trois bifurcations à l'aide d'une bobine d'imagerie [35]. Suite à ces résultats, nous nous sommes penchés sur la problématique de la température de l'actuateur. Les résultats de l'étude de la température d'une bobine d'imagerie utilisée pour de la propulsion ont été publiés dans un deuxième article de

journal qui est reproduit dans le chapitre 5 [25]. Des stratégies sur l'optimisation du rapport cyclique sont donc proposées dans ce chapitre à partir des données expérimentales récoltées. Un troisième article, soumis pour publication, est consacré à la problématique de l'injection et de la détection de billes magnétiques dans des canaux microfluidiques. Un injecteur a été spécialement développé afin de contrôler des billes injectées et d'envoyer un signal pour déclencher la séquence de propulsion dès lors que la bille quitte le tuyau d'injection. Il est présenté dans le chapitre 6. Une discussion critique sur la portée de ce travail de doctorat et les recommandations sur les travaux futurs sont proposées dans le chapitre 7. La conclusion et la liste des références citées terminent cette thèse de doctorat.

L'impact principal de ce travail de recherche est technologique et vise à une meilleure compréhension des phénomènes qui régissent l'injection et le guidage de corps magnétiques sur plusieurs bifurcations consécutives. Ce projet de recherche couvre de nombreuses disciplines et pourrait avoir des retombées médicales importantes. Cette technologie peut s'implanter sur des IRM cliniques sans modifications majeures du matériel et présente donc un grand potentiel de transfert clinique. Cette plateforme de contrôle d'agents thérapeutiques pourrait transformer la façon dont certaines interventions endovasculaires oncologiques sont réalisées et ainsi améliorer la qualité des soins des patients touchés par le cancer.

CHAPITRE 1 REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

Cette revue de la littérature introduit tout d’abord, dans la première partie, la problématique mondiale du cancer du foie, en mettant l’emphase sur sa forme la plus fréquente : le carcinome hépatocellulaire (CHC). Nous nous intéresserons en particulier aux limitations actuelles du traitement de Chimioembolisation Transartérielle (CETA), traitement qui consiste à infuser des particules cytotoxiques dans le foie sans contrôle sur leur destination.

Le nombre très réduit des traitements disponibles pousse les scientifiques et radiologues à trouver des solutions pour améliorer leur efficacité. L’actuation magnétique est une des solutions modernes proposées pour diriger des robots dans le corps humain, qui, potentiellement, pourrait améliorer l’efficacité de certaines interventions médicales telles que la CETA. Nous verrons donc, dans une seconde partie, les trois approches possibles actuellement en développement.

La section suivante sera consacrée plus spécialement à la technique de Navigation par Résonance Magnétique (NRM) pour la chimioembolisation ciblée du foie. Nous introduirons quelques éléments sur l’architecture vasculaire hépatique, sur le fonctionnement du scanner d’IRM et terminerons sur une revue des plus récents travaux dans ce domaine.

Nous nous attarderons, dans la dernière section, aux nouvelles problématiques que pose le guidage multi-bifurcations par IRM, sujet principal de ce mémoire.

1.1 Le carcinome hépatocellulaire

1.1.1 Incidence, pronostic et taux de mortalité

A l’échelle mondiale, le cancer du foie est le 5^{ème} cancer le plus commun chez les hommes et le 7^{ème} chez les femmes mais il représente la 2^{ème} cause de mortalité pour les patients atteints d’un cancer [6]. Chaque année, ce sont plus d’un demi-million de nouveaux cas qui sont diagnostiqués [36]. C’est un cancer dont l’incidence, le taux de mortalité et les facteurs de risques varient grandement selon les régions du monde (voir Figure 1-1). Dans les pays occidentaux développés, les principaux facteurs de risques sont la cirrhose alcoolique et la stéatose hépatique non alcoolique — qui est principalement liée à l’obésité et au diabète — alors que dans les régions moins développées, majoritairement l’Asie et l’Afrique sub-saharienne, les principaux facteurs de

risques du CHC sont les hépatites B — pour laquelle un vaccin existe — et C — pour laquelle aucun vaccin n'existe [37], [38].

International Agency for Research on Cancer

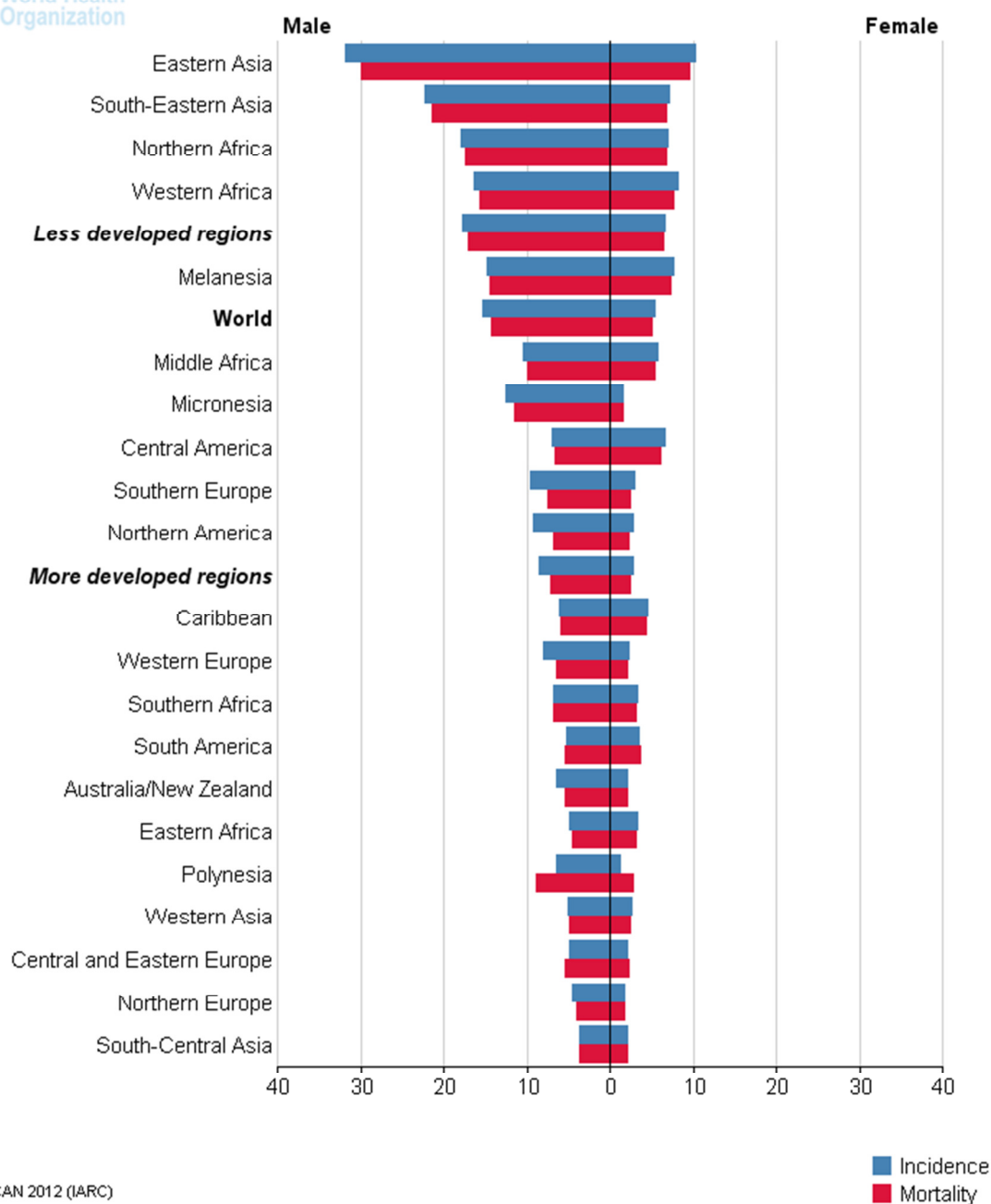


Figure 1-1 – Incidence et taux de mortalité du cancer du foie (x 100 000 personnes). Données normalisées selon l'âge et les régions du monde. Extrait de GLOBOCAN [39]

La société américaine du cancer a estimé qu'en 2014, 33 190 nouveaux cas de cancer du foie seront recensés (les statistiques du nombre effectif de cancers en 2014 n'ont pas encore été publiées), dont 80% de carcinomes hépatocellulaires [37]. Entre 1975 et 2005, c'est une multiplication par trois de l'incidence qui a été rapportée aux États-Unis [40]–[42]. Plus récemment, toujours aux États-Unis, entre 2006 et 2010, le nombre de cancers du foie diagnostiqués a encore progressé de 3.7% par an chez les hommes et 2.9% par an chez les femmes tandis que le nombre de morts a progressé de 2.3% et de 1.4% par an chez les hommes et chez les femmes respectivement [37]. Le taux de survie à 5 ans pour le cancer du foie est de seulement 16% et chute à 10% pour les patients diagnostiqués tardivement : c'est le 2^{ème} taux de survie le plus bas après le cancer du pancréas (seulement 6%) [37], [42]. Au Canada, le taux d'incidence a progressé de 3.6% par an chez les hommes entre 1970 et 2007 et 2.6% par an chez les femmes entre 1986 et 2007 [43]. Le rapport de survie relative à 5 ans est quant à lui inférieur à 20%, ce qui en fait un des cancers avec le taux de survie parmi les plus faibles (voir Figure 1-2).

Le taux de mortalité très élevé s'explique principalement par le fait que les symptômes externes n'apparaissent qu'à un stade très avancé de la maladie [43]. En général, lorsqu'un diagnostic de CHC est posé, le volume et le nombre de tumeurs sont déjà trop importants pour envisager des traitements curatifs. Les traitements sont donc palliatifs et consistent à limiter les symptômes et prolonger la durée de vie des patients [44].

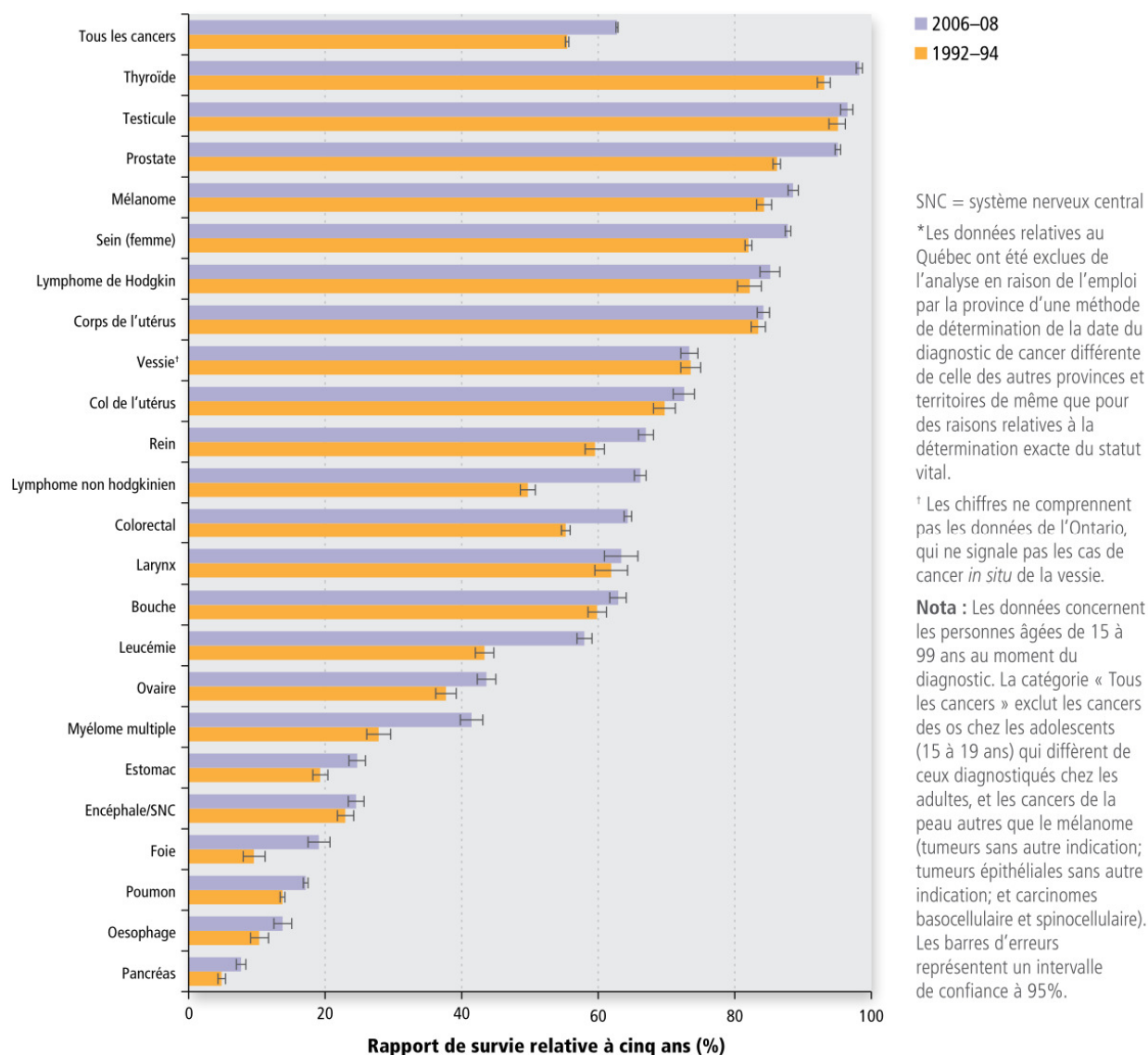


Figure 1-2 - Rapport de survie relative à cinq ans normalisé selon l'âge au Canada, à l'exception du Québec, pour les années 1992-1994 (orange) et 2006-2008 (violet). Extrait des Statistiques canadiennes sur le cancer 2014 [45].

1.1.2 Diagnostic et traitements du CHC

Un premier diagnostic de CHC peut être posé à l'aide d'une échographie abdominale. Par la suite, une IRM ou CT-scanner est nécessaire pour classifier l'avancée de la maladie et les critères de résectabilité. L'angiographie n'est plus pratiquée pour le diagnostic mais constitue la première partie du geste thérapeutique lorsqu'une procédure de CETA est indiquée. Sur une image

d'angiographie, telle que celle montrée à la Figure 1-3, le CHC se caractérise par une hypervascularisation très prononcée.

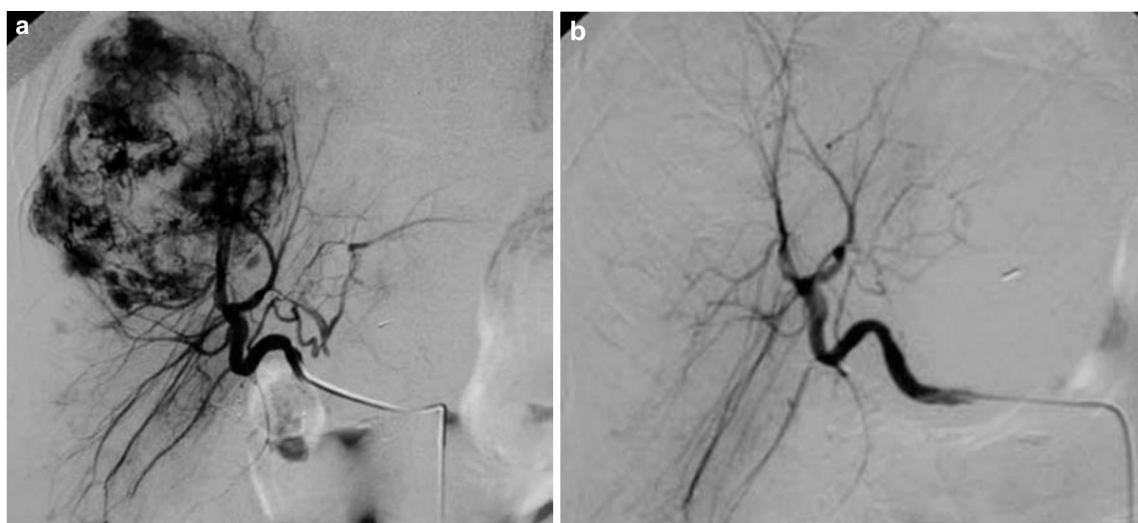


Figure 1-3 – (a) Une angiographie hépatique démontre la présence d'une large masse hypervascularisée dans le foie. (b) Après plusieurs sessions de CETA, la zone hypervascularisée a disparu. Extrait de [36]

Grâce aux images IRM et/ou CT, le radiologue va évaluer le nombre et le volume de zones tumorales (nodules) afin de décider du traitement adéquat. Plusieurs systèmes de classification existent mais il n'y a cependant pas, à l'heure actuelle, de consensus médical mondial [46], [47]. L'algorithme de classification et de choix de traitement BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), donné dans la Figure 1-4, est le plus généralement utilisé [48]. Les traitements possibles peuvent être découpés en deux groupes principaux : d'un côté, les traitements curatifs — résection, ablation et transplantation — et de l'autre, les traitements palliatifs — principalement, chimiothérapie, radiothérapie, embolisation, chimioembolisation, radioembolisation [49]. De nouvelles thérapies moléculaires, à base de Sorafenib notamment, sont actuellement à l'étude pour les stades les plus avancés [50], [51].

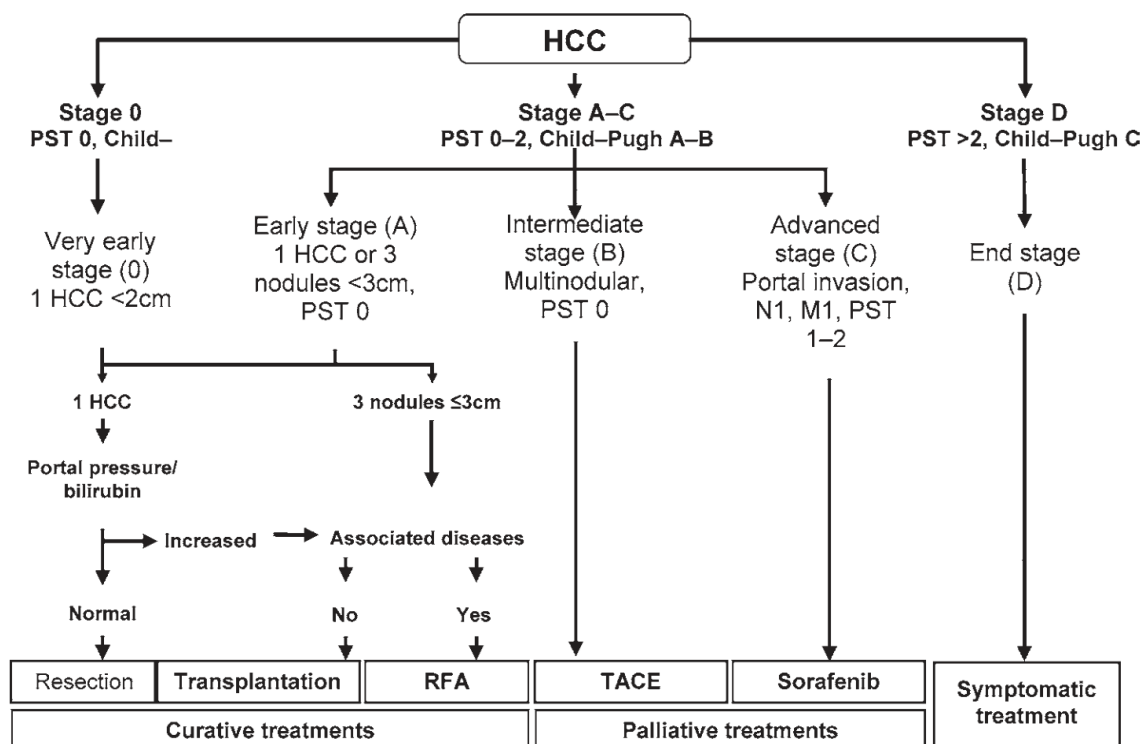


Figure 1-4 – Choix du traitement selon l'algorithme de classement BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*). La classification Child-Pugh permet d'évaluer l'état du patient [47]. PS, *performance status* (état de santé du patient); RFA, *radiofrequency ablation* (ablation radiofréquence); TACE, *transarterial chemoembolization*. Extrait de [48]

1.1.3 La chimioembolisation transartérielle (CETA)

Les traitements curatifs — ablation, résection et transplantation — ne sont pas possibles pour 80 à 90% des patients [10]. Dans ce cas, le traitement privilégié est l'approche dite de chimioembolisation transartérielle (CETA) ou *Transarterial Chemoembolization (TACE)* en anglais [46]. Il consiste à infuser des médicaments sélectivement vers les zones tumorales par l'artère hépatique. Cela permet de limiter la destruction du parenchyme du foie, majoritairement alimenté par la veine porte hépatique, et de cibler préférentiellement les lésions tumorales, en majorité, alimentées via les ramifications de l'artère hépatique [52]–[54]. C'est cette particularité vasculaire des tumeurs du foie qui rend possible l'approche CETA.

La procédure CETA consiste à, tout d'abord, insérer un cathéter depuis l'artère fémorale jusqu'au foie sous fluoroscopie. Au moment de l'intervention, le radiologue interventionnel et l'oncologue

vont vérifier l'architecture vasculaire de la tumeur — par rapport aux précédentes images d'angiographie — afin de décider du lieu d'injection [55]. Dans le cas de petits nodules profonds, le radiologue a, à sa disposition, des microcathéters afin d'aller atteindre plus sélectivement une zone plus profonde du foie (voir section 1.3.1). Une fois que le cathéter d'injection est installé, l'équipe médicale va infuser une première solution de molécules thérapeutiques pour détruire les zones malades. Parmi les molécules thérapeutiques disponibles contre le CHC, le cisplatine et la mitomycine sont en général des molécules utilisées dans le cas de cancers secondaires (métastases dans le foie) [56] tandis que la doxorubicine est, à l'heure actuelle, préférée pour les cancers primaires [24], [57]. L'infusion se fait en mélangeant l'agent chimiothérapeutique avec un agent opaque huileux (Lipiodol, Guerbet, France) sous forme d'émulsion. Ceci permet à la fois d'évaluer la pénétration de la drogue dans la tumeur et de ralentir la circulation.

Une seconde phase consiste ensuite à injecter des particules embolisantes. Ces dernières ont un double effet : appauvrir l'apport de nutriments et d'oxygène (ischémie) à la tumeur et maximiser la rétention et la concentration des médicaments localement en ralentissant le flot sanguin dans la zone tumorale [46]. Des injections périodiques d'agent de contraste vont permettre au radiologue de vérifier la position du cathéter durant la procédure et aussi d'évaluer la réduction du flot sanguin. L'intervention est arrêtée lorsque soit une quasi-stase est observée (diminution quasi-complète du flot sanguin) ou que la dose prévue de médicaments a été injectée [23]. La dose maximale recommandée de doxorubicine au cours d'une intervention est 150 mg [22], [58], [59].

Il est en général nécessaire de réaliser de multiples interventions CETA selon la taille, le nombre et la localisation des tumeurs dans l'organe (présence de nodules satellites), la réponse des lésions au traitement, et la santé du patient. Par exemple, dans les cas où les deux lobes du foie sont touchés, la procédure est d'emboliser un seul lobe à la fois, en commençant par le plus touché, jusqu'à ce que la tumeur soit sous contrôle. On peut ensuite emboliser l'autre lobe lors des interventions suivantes [36].

Une nouvelle approche consiste à réaliser une seule injection de particules à élution médicamenteuse, qui vont avoir le double effet embolisant et chimiothérapeutique : c'est la procédure *DEB-TACE* (*Drug Eluting Beads-Transarterial Chemoembolization*) [56], [57]. Ce traitement permet d'obtenir une diffusion continue — jusqu'à un mois après l'injection — et locale — jusqu'à 1.2 mm autour des particules — des molécules thérapeutiques [22], [60].

Plusieurs études ont démontré que la procédure DEB-TACE permet une augmentation significative de l'efficacité et une toxicité systémique moindre par rapport à la procédure TACE conventionnelle ou par rapport à une simple embolisation [10], [14], [58]–[61]. Par contre, pour d'autres auteurs, la procédure DEB-TACE n'a pas d'avantage significatif par rapport à la chimioembolisation classique [62].

Le choix de la taille des particules est un facteur primordial car il influence grandement la concentration finale de médicaments intra- et peri-tumorale suite à l'injection [22]. Le diamètre recommandé pour une procédure DEBDOX est compris entre 100 et 300 μm car ces diamètres de billes ont montré une meilleure pénétration intra-tumorale [22], [23], [63].

Il est aussi possible de combiner la procédure CETA avec les autres traitements tels que l'ablation, la greffe ou une thérapie moléculaire [44], [56], [64], [65]. Plus précisément, la procédure CETA peut bénéficier aux patients en attente de greffe en limitant la progression de la tumeur pour s'assurer qu'ils ne sortent pas des critères de greffes [8], [49], [65]. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt d'une approche multimodale.

1.1.4 Les limitations de la CETA

Plusieurs limitations de la procédure CETA peuvent être observées. Tout d'abord, l'absence de tout contrôle sur les agents médicamenteux injectés rend la procédure CETA moins efficace et augmente le risque de complications post-opératoires [66]. Ces complications peuvent venir soit de la cathétérisation, soit de l'embolisation non-sélective de vaisseaux collatéraux qui alimentent les cellules hépatiques ou les organes voisins [36], [67].

De plus, la procédure CETA doit en général être répétée plusieurs fois selon l'avancée et la progression de la maladie (nombre et taille de tumeurs satellites), de la réponse des lésions au traitement et de l'état de santé du patient [46]. A titre d'exemple, on recommande, pour un faible nombre de nodules, au minimum deux injections CETA espacées entre 6 et 8 semaines, avec un IRM ou un CT-scan après 1 mois pour évaluer l'efficacité du traitement. Pour des tumeurs plus diffuses dans l'organe, il est recommandé de réaliser au moins quatre injections toutes les 3-4 semaines [46]. Pour les patients, cela se traduit à chaque fois, par une nouvelle intervention lourde (ouverture fémorale, cathétérisation, fluoroscopie) et une nouvelle hospitalisation, avec les effets associés (stress, complications).

Dans une optique de rendre les interventions médicales moins invasives et moins lourdes pour le patient, l'installation sous-cutanée d'une chambre implantable — compatible IRM — est très prometteuse pour le traitement du CHC (voir Figure 1-5). La chambre est placée sous la peau et le cathéter est installé au niveau de l'artère hépatique. La procédure d'installation est expliquée en détails par Ricke et al [68]. Un tel dispositif a déjà été utilisé pour le traitement de métastases hépatiques [68]–[71]. Cet outil permet ainsi de répondre aux problématiques de cathétérisation et de chirurgies répétées, mais, à l'inverse, ne permet pas de réaliser une infusion sélective de l'agent chimiothérapeutique et embolisant dans le foie. Elle augmente donc le risque de détruire des cellules saines du foie ou de toucher les organes voisins.

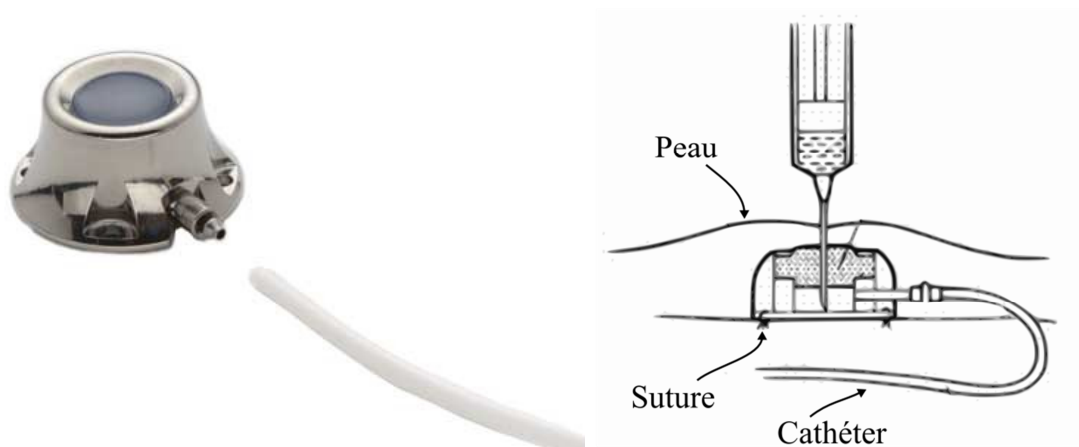


Figure 1-5 – (Gauche) Système de chambre implantable PORT-A-CATH® de la société Smiths Medical. (Droite) Le système est implanté sous la peau et est accessible par ponction cutanée. Images adaptées de [72], [73]

Pour pouvoir profiter des bénéfices de cette chambre implantable, tout en assurant le ciblage des lésions hépatiques, il faut s'intéresser à la possibilité de contrôler à distance des vecteurs thérapeutiques injectés dans la circulation sanguine.

Une partie des recherches actuellement menées en robotique sur le développement des microrobots médicaux s'inscrit dans un contexte de livraison de médicaments [74]. L'approche par actuation magnétique, qui consiste à déplacer des objets à l'aide de champs magnétiques, est actuellement la plus prometteuse pour la manipulation de microrobots dans le corps humain, incluant la livraison de particules magnétiques thérapeutiques [75]. Différentes approches existent et sont décrites dans la prochaine partie.

1.2 Ciblage endovasculaire par actuation magnétique

L'approche magnétique est actuellement privilégiée pour la manipulation de microrobots dans le corps humain car les champs magnétiques ont en effet l'énorme avantage de traverser facilement les tissus et n'induisent aucun effet physiologique nocif permanent (voir la section 6.2.1) [76], [77]. Les champs magnétiques peuvent être créés de deux façons : soit à l'aide d'un matériau qui possède une aimantation naturelle (aimants permanents) soit avec l'application d'un courant dans une bobine. En modulant les propriétés magnétiques locales, il est possible d'appliquer une force, un couple ou les deux et ainsi réaliser des manipulations complexes d'un microrobot. Potentiellement, c'est donc une approche qui pourrait répondre aux besoins et aux limitations de la procédure actuelle de CETA.

Nous allons donc tout d'abord présenter comment il est possible de réaliser une actuation magnétique d'un microrobot en présentant quelques concepts théoriques pour bien comprendre ce qui distingue chaque approche d'actuation. Nous verrons ainsi dans l'ordre l'actuation par aimant permanent, l'actuation par électroaimants et enfin l'actuation par IRM. À chaque fois, nous donnerons quelques exemples de plateformes ainsi que les avantages et les inconvénients de chaque méthode.

1.2.1 Quelques éléments théoriques

Il est nécessaire d'introduire rapidement quelques concepts de magnétisme afin de pouvoir décrire les différences entre chaque approche d'actuation.

1.2.1.1 Moment magnétique et magnétisation

Le moment magnétique est une caractéristique intrinsèque du matériau étudié. Il est en général noté $\mathbf{m}$ et son unité est $[\text{A.m}^2]$. Il est possible d'introduire la notion de magnétisation volumique¹ $\mathbf{M}$, égale au produit du volume du corps considéré par son moment magnétique.

$$\mathbf{m} = V\mathbf{M}. \quad (1)$$

¹Le terme magnétisation sera utilisé tout au long de ce texte pour désigner la magnétisation volumique

La magnétisation diffère selon si le matériau est paramagnétique — magnétisation faible et positive — diamagnétique — magnétisation faible et négative — ou ferromagnétique — magnétisation élevée et positive. De plus, c'est une grandeur qui dépend du champ magnétique local $\mathbf{B}$. On parle alors de caractéristique $\mathbf{M}(\mathbf{B})$ (voir Figure 1-6). Au-delà d'une certaine valeur de champ magnétique $\mathbf{B}$, la magnétisation atteint un plateau au-delà duquel elle n'augmente plus : on parle alors de magnétisation à saturation M_{sat} .

Pour des très petites particules, il est possible d'obtenir un comportement dit superparamagnétique: la magnétisation est aussi élevée que pour un matériau ferromagnétique, mais ne possède pas de magnétisation rémanente [78], [79]. Les matériaux qui possèdent les plus grandes magnétisations à saturation sont actuellement les matériaux ferromagnétiques et superparamagnétiques [80].

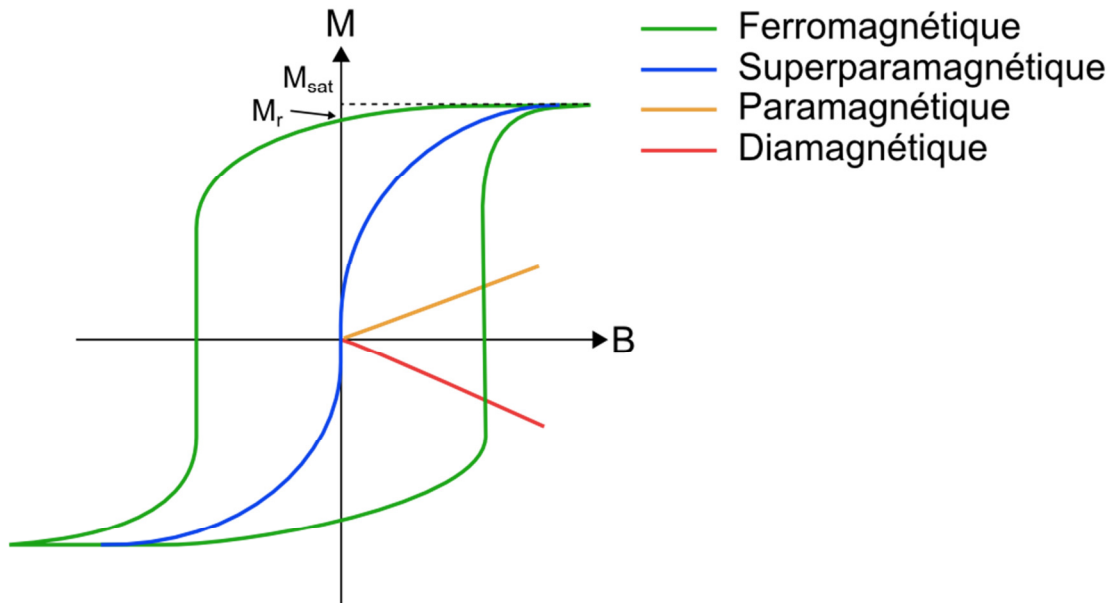


Figure 1-6 – Caractéristique $M(B)$ selon le type de matériau. M_{sat} : magnétisation à saturation; M_r : magnétisation rémanente. Adapté de [81].

La magnétisation est un paramètre fondamental car elle intervient directement dans l'amplitude de la force et du couple magnétique qu'il est possible d'induire sur un corps magnétique.

1.2.1.2 La force magnétique

Il est possible d'exercer une force magnétique sur un corps magnétisé de volume V , de moment magnétique $\mathbf{m}$ et de magnétisation volumique $\mathbf{M}$ égale à

$$\mathbf{F}_{mag} = \nabla(\mathbf{m} \cdot \mathbf{B}) = V \nabla(\mathbf{M} \cdot \mathbf{B}) \quad (2)$$

où $\mathbf{B}$ est le champ magnétique local et ∇ est l'opérateur nabla, égal à

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{x} + \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{y} + \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{z}. \quad (3)$$

Cette force magnétique déplace le corps vers les régions où l'amplitude du champ magnétique est la plus grande (voir Figure 1-7, cas c et d). La variation spatiale du champ magnétique ou gradient magnétique, permet d'appliquer une force à un corps. L'application d'un gradient magnétique dans une direction permet donc d'obtenir une translation de l'objet.

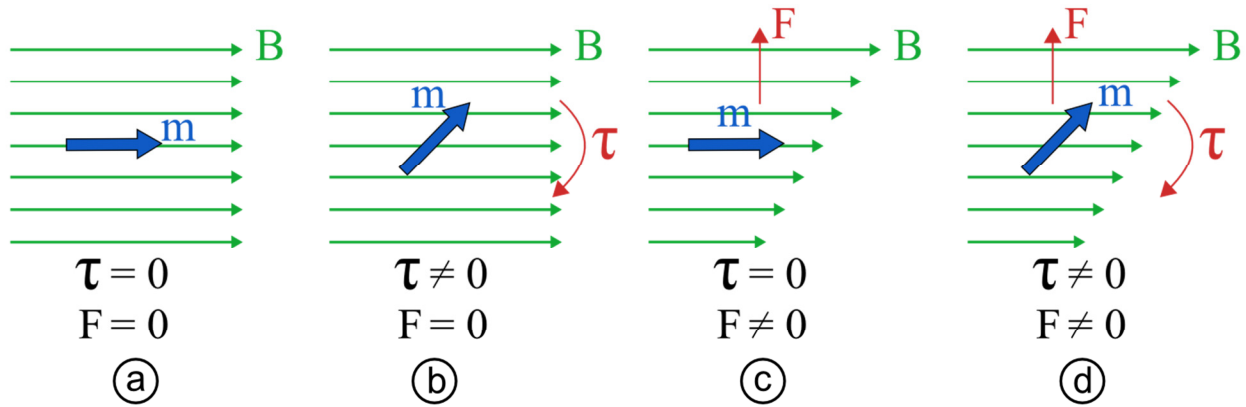


Figure 1-7 – Il existe quatre situations possibles selon les orientations entre le moment magnétique $\mathbf{m}$ et le champ local $\mathbf{B}$. (a) Situation de repos. (b) Le moment magnétique n'est pas aligné avec le champ. Un couple magnétique se crée pour aligner $\mathbf{m}$ et $\mathbf{B}$. (c) Le moment magnétique est plongé dans un gradient magnétique (variation spatiale du champ). Une force magnétique se crée pour déplacer $\mathbf{m}$ vers la zone de champ magnétique la plus intense. (d) Combinaison des cas (b) et (c).

1.2.1.3 Le couple magnétique

Un couple magnétique peut aussi s'exercer sur corps magnétisé de volume V , de moment magnétique $\mathbf{m}$ et de magnétisation volumique $\mathbf{M}$, plongé dans un champ magnétique local $\mathbf{B}$:

$$\boldsymbol{\tau} = \mathbf{m} \times \mathbf{B} = V \mathbf{M} \times \mathbf{B}. \quad (4)$$

Pour que le produit vectoriel ne soit pas nul, il est nécessaire que le vecteur magnétisation et le vecteur champ magnétique ne soient pas colinéaires (voir Figure 1-7, cas b et d). Ce couple tend à aligner le matériau avec le champ magnétique externe. Le contrôle sur l'orientation du champ magnétique local permet donc d'induire des rotations sur le corps magnétique.

1.2.1.4 Degrés de libertés

La Figure 1-7 représente les quatre situations possibles lorsqu'un corps magnétique est plongé dans un champ magnétique.

C'est l'exploitation de cette force magnétique et de ce couple magnétique qui respectivement déplace ou aligne le corps par rapport au champ magnétique ambiant et qui rend possible le contrôle des microrobots à distance. On parle ainsi de degrés de liberté (DDL) autorisés : une actuation qui permet de réaliser trois translations et trois rotations dans les trois directions de l'espace possède donc six DDL. Pour un microrobot donné — et donc une magnétisation donnée —, c'est le contrôle du champ magnétique externe — orientation et gradient —, qui permet l'actuation magnétique.

En conclusion, magnétisation, force et couple magnétique sont les trois paramètres d'importance dans le contrôle par champ magnétique. Nous allons maintenant présenter des approches possibles d'actuation magnétique et analyserons leurs avantages et leurs limitations, toujours dans l'optique de guider de microparticules thérapeutiques endovasculaires dans le foie.

1.2.2 Par aimants permanents

Historiquement, c'est vers la fin des années 1970, que les premières démonstrations de ciblage magnétique par aimant permanent ont été publiées [82]–[84]. Le principe est le suivant : un aimant permanent est placé sur la peau, à proximité de la région à cibler, et des agents magnétiques sont injectés de façon systémique dans la circulation. Il est ainsi possible de stopper localement ces particules à proximité de l'aimant, grâce à la force magnétique. Les systèmes actuels se sont grandement modernisés, avec l'ajout de commandes motorisées, de systèmes haptiques et de modalités d'imagerie afin d'assurer le suivi du robot, mais le principe reste identique.

Le prototype de Tognarelli et al. est composé de deux bras robotisés : un qui contient l'aimant permanent et l'autre qui dirige une sonde à ultrasons pour le suivi du robot [85]. Cette plateforme est utilisée pour contrôler une capsule (de diamètre 5.1 cm et de longueur 1.1 cm) embarquant un aimant permanent (voir Figure 1-8) [86]. L'amplitude du champ magnétique rémanent de l'aimant est 1.48T. Il n'y a malheureusement pas d'informations disponibles sur l'amplitude du gradient.

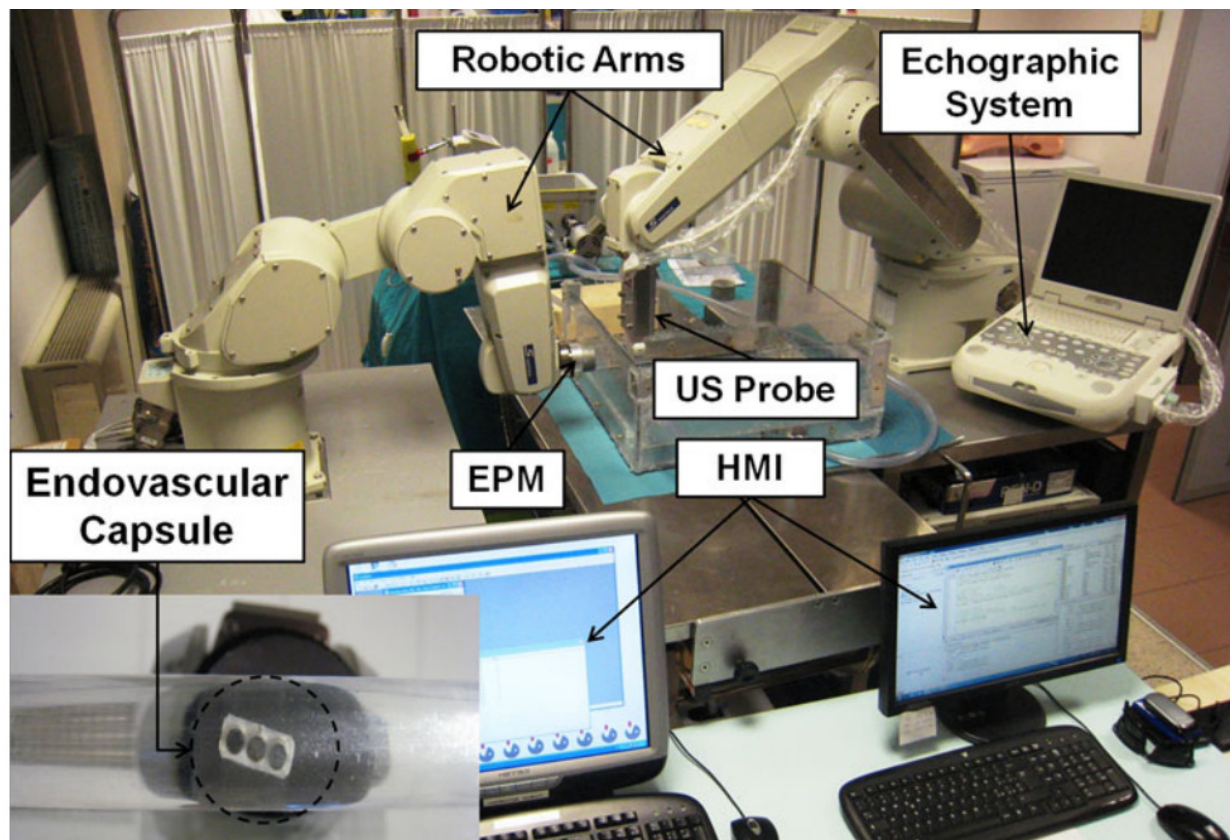


Figure 1-8 – Le système de Tognarelli est composé de deux bras robotisés, dont un contrôle un aimant permanent externe et l'autre contrôle une sonde d'échographie. Le robot est déplacé par le chirurgien par l'intermédiaire d'une interface haptique. (Encadré en bas à gauche) Photographie de la capsule. Extrait de [85].

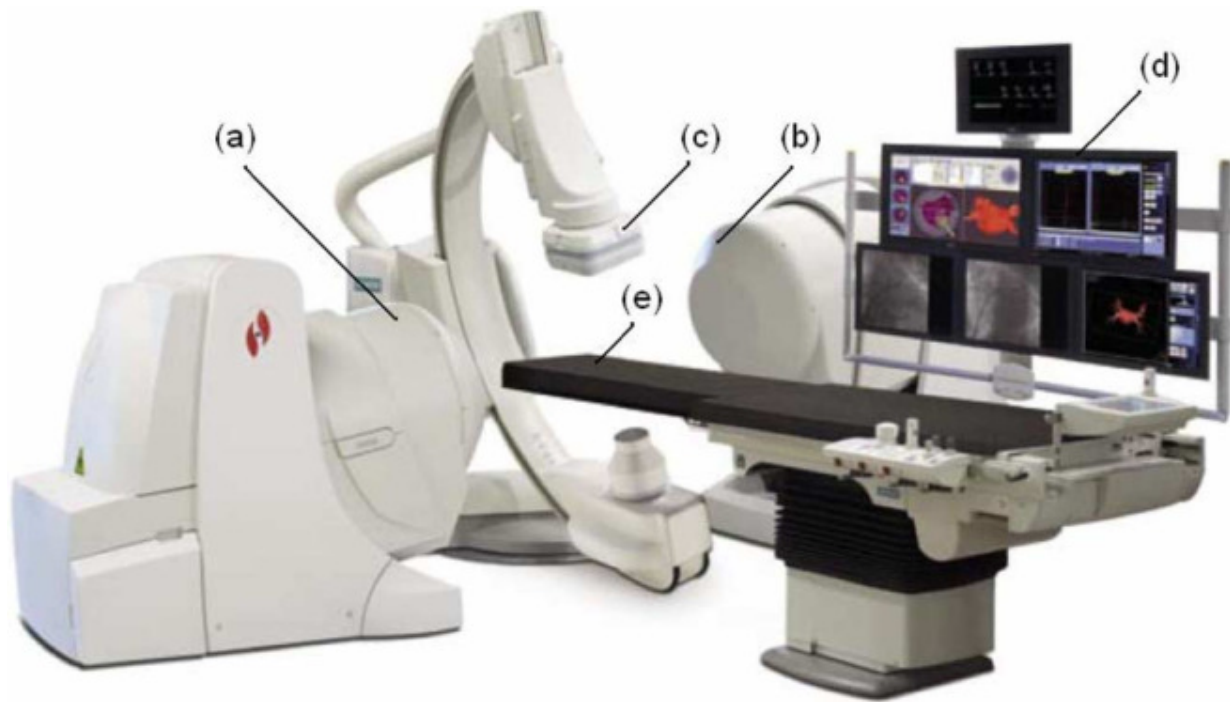


Figure 1-9 – Le système Niobe par Stéréotaxis, extrait de [87]. (a) et (b) Paire d'aimants permanents. (c) Fluoroscope. (d) Station de travail. (e) Table du patient.

Un autre exemple de système d'actuation par aimant permanent est celui développé par la société Stéréotaxis. La Figure 1-9 est une photographie du système. Il dispose d'un bras robotisé qui embarque deux aimants permanents face à face, autour de la table du patient, capables de créer un champ uniforme de 80 mT sur une sphère de diamètre 20 cm. Le suivi du robot est assuré par un système de fluoroscopie. La paire d'aimants permanents permet d'avoir un champ magnétique constant dans le volume de travail, donc seules les trois rotations sont possibles [88].

1.2.2.1 Avantages

L'avantage principal de cette approche est son coût limité. Il n'y a pas besoin d'appareil additionnel pour le fonctionnement des aimants permanents en tant que tel. De plus, les aimants permanents n'ont pas besoin d'un système de refroidissement et ne nécessitent pas d'autant d'entretien que les autres approches. Enfin, les forces magnétiques générées par des aimants permanents peuvent être très élevées si on se place très proche de la surface de l'aimant.

1.2.2.2 Limitations

Il existe plusieurs limitations à cette approche par aimants permanents pour le contrôle de microrobots médicaux.

Tout d'abord, les forces magnétiques qui peuvent être générées à distance de la source sont faibles pour deux raisons. Premièrement, l'amplitude du gradient magnétique diminue très rapidement avec la distance. Pour un aimant permanent, la loi de Biot-Savard stipule en effet que l'amplitude du gradient décroît en $1/r^3$, où r est la distance entre l'aimant et le microrobot. Deuxièmement, d'après l'équation (2), la force est directement proportionnelle au moment magnétique, dont l'amplitude dépend du champ magnétique appliqué. Or, le champ magnétique décroît lui-aussi rapidement : en $1/r^2$. On a ainsi à la fois une décroissance très rapide du gradient et du champ magnétique : la magnétisation et donc la force que l'on peut exercer dans une zone profonde du corps est donc très faible. L'actuation dans des organes profonds ainsi que la miniaturisation des robots sont limités.

De plus, l'utilisation d'un aimant permanent ne permet pas de cibler de façon sélective une région en profondeur. En effet, la force magnétique sera toujours plus élevée proche de l'aimant permanent [89]. De ce fait, tout corps magnétique injecté de façon systémique va aussi cibler les zones avoisinantes plus proches de l'aimant.

Une autre limitation est la vitesse d'actuation qui limite les performances possibles. Pour des raisons évidentes de sécurité du patient et de l'équipe médicale, les vitesses des bras robotisés qui manipulent les aimants sont limitées. Il est donc impossible d'induire des translations ou des rotations rapides des robots.

Pour terminer, l'installation et l'utilisation d'un système d'aimants permanents nécessitent des précautions spéciales puisqu'il est impossible d'arrêter le champ magnétique.

1.2.2.3 Applications privilégiées

La perte très rapide de force magnétique avec la distance de la source limite les applications possibles. La perte de force doit être compensée soit en utilisant des robots médicaux dont les dimensions sont relativement grandes, soit en ciblant uniquement des régions en surface du corps humain. Donc, deux applications sont actuellement privilégiées : la navigation de capsules gastro-intestinales [85], [87] et la déflexion d'embouts magnétiques de cathéter. Ce sont donc des

robots, dont les dimensions sont supérieures au millimètre [90], et qui ne nécessitent pas des déplacements rapides et très précis.

Par rapport à la livraison de médicaments, il est possible d'utiliser une approche par aimant permanent uniquement pour cibler des régions très proches de la surface du corps humain [91]. Mais la perte de force magnétique et la non-sélectivité de l'approche par aimant permanent, ne permettent pas de cibler une région en profondeur : ses performances ne sont pas satisfaisantes dans une optique de livraison de médicaments dans le foie par procédure CETA.

En conclusion, l'actuation par aimant permanent à l'avantage d'être simple à mettre en place, et d'avoir un coût modéré mais ses limitations ne permettent pas de diriger des microparticules dans la circulation sanguine.

1.2.3 Par actionnement électromagnétique (AEM)

Une seconde façon de générer des champs magnétiques est de faire circuler un courant électrique dans des enroulements de fils ou bobines. En utilisant des ensembles de bobines, on peut ainsi changer l'orientation et l'amplitude du champ magnétique dans l'espace : cela permet d'avoir un contrôle plus fin et plus rapide sur les forces et les couples magnétiques générés sur le microrobot. C'est la méthode d'actionnement électromagnétique (AEM).

Un premier exemple de plateforme d'AEM est le système Octomag. C'est une plateforme 5-DDL, développée à l'École Polytechnique Fédérale de Zurich par l'équipe de Bradley Nelson [92], [93]. C'est un assemblage de huit bobines, arrangées en demi-sphère, capables de générer des gradients magnétiques de 1,5 T/m et des champs magnétiques d'amplitude 50 mT, dans un espace de travail de 15 x 15 mm (voir Figure 1-10) [94]. Le suivi du robot — de longueur de 2 mm — est assuré par caméra [95] et les applications envisagées sont la chirurgie et le diagnostic de maladies oculaires [96]. Récemment, la société Aeon Scientific a présenté la plateforme Aeon Phocus pour le guidage de cathéter magnétique [97]. Ce système est une nouvelle version d'Octomag avec une zone de travail plus grande (cœur humain), un champ magnétique de 0.08T et un gradient de 0.3 T/m (voir Figure 1-11). Le suivi est ici effectué par fluoroscopie.



Figure 1-10 – Composé de huit bobines électromagnétiques, le système Octomag permet de contrôler un microrobot (encadré en bas à gauche) avec cinq degrés de liberté. Extrait de [92].



Figure 1-11 – Vue d'artiste de la plateforme Aeon Phocus pour la navigation de cathéter magnétique pour l'ablation cardiaque. Extrait de [97]

Un autre prototype par AEM a été développé conjointement par Olympus Medical Systems Corp et Siemens Healthcare [98]. Le système, voir Figure 1-12, est semblable, dans sa forme, à un tube d'IRM, où sont intégrées six paires de bobines électromagnétiques, capables de générer un champ magnétique de 100 mT [99]. Le volume de travail est plus grand que le système Octomag puisqu'il correspond à la taille d'un estomac humain. Il y a cinq DDL : trois translations et deux rotations du microrobot. Les applications de ce système sont la navigation de capsules endoscopiques pour l'imagerie du tract gastro-intestinal. Le prototype de capsule fait 3.1 cm de long et 1.1 cm de diamètre. Il n'y a pas de système d'imagerie pour récupérer la position de la capsule mais les images capturées par la caméra embarquée sont envoyées en direct à l'utilisateur à une vitesse de 4 images par seconde.

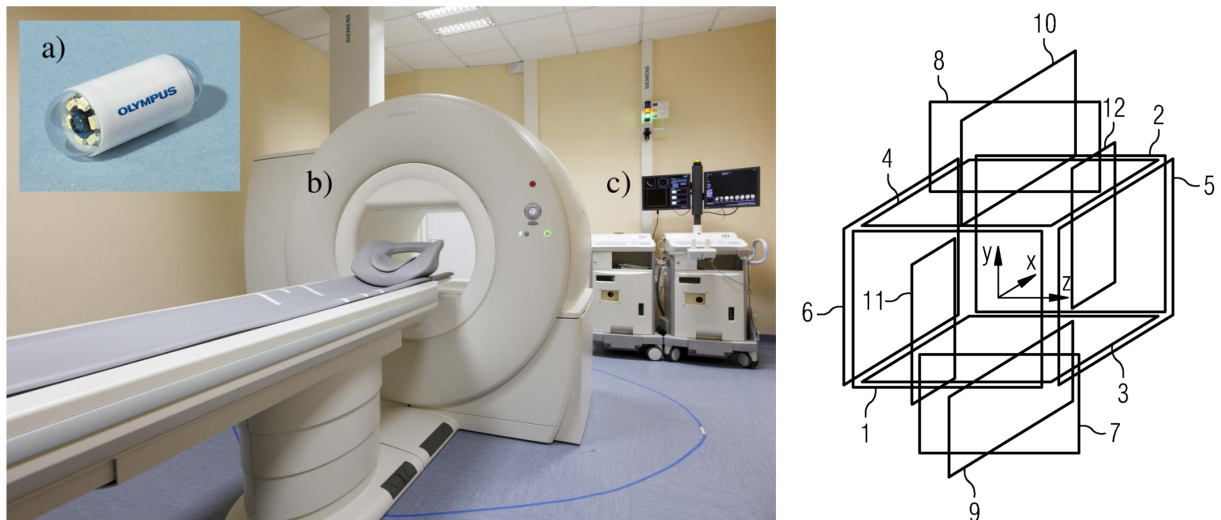


Figure 1-12 – (Gauche) Le système d'actuation magnétique pour capsule endoscopique, résultat d'une collaboration entre Siemens (développement du scanner) et Olympus (développement de la capsule). (a) Capsule endoscopique. (b) Système AEM. (c) Interface de contrôle. Extrait de [98]. (Droite) Arrangement des douze bobines dans le cylindre. Extrait de [99].

Un dernier système d'AEM est le système CGCI (*Catheter Guidance, Control and Imaging*) de la société Magnetecs [100][101]. Il est composé de huit bobines, qui produisent un champ de 0,14T dans un volume sphérique de 15 cm³ [102] et des gradients magnétiques de 0,7 T/m [100], [102]. C'est un système semblable au système par aimant permanent de Stéréotaxis. Couplé à un appareil de fluoroscopie, ce système est, pour l'instant, utilisé pour la navigation de cathéter

[103], mais cette société a récemment reçu une subvention pour le développement d'une capsule endoscopique [104].

1.2.3.1 Avantages

Par rapport à l'approche par aimants permanents, l'approche AEM est plus souple en ce qui concerne la génération des champs magnétiques dans l'espace. La combinaison de plusieurs électroaimants permet de plus facilement contrôler l'orientation et l'amplitude du champ magnétique dans l'espace et ainsi d'obtenir une actuation plus fine du microrobot. De plus, la possibilité d'arrêter le champ magnétique rend son installation et son utilisation plus sécuritaire.



Figure 1-13 – Le système CGCI de Magnetecs combine huit électroaimants arrangés en sphère autour du patient, capables de générer un champ de 0,14T. Il est équipé avec un système de fluoroscopie qui permet de faire le suivi du robot. Extrait de [104]

Enfin, comme aucune pièce n'est mobile, la vitesse de contrôle n'est plus limitée par la vitesse des bras articulés, mais par les sources électriques et les amplificateurs qui alimentent les bobines.

1.2.3.2 Limitations

L'approche AEM souffre des mêmes limitations que l'approche par aimants permanents en ce qui concerne l'amplitude des forces magnétiques qui peuvent être appliquées. La loi de Biot-Savard s'applique aussi ici pour des bobines AEM et les mêmes conclusions peuvent être tirées : bien que les gradients magnétiques puissent atteindre des amplitudes élevées — 1,5T/m pour Octomag —, la faible magnétisation et la décroissance rapide du champ magnétique limitent fortement la miniaturisation des robots ainsi que la profondeur à laquelle l'actuation peut être réalisée.

De plus, les approches par AEM ont pour la plupart des volumes de travail très petits à cause de la décroissance rapide des forces magnétiques. Par exemple, Octomag ne peut opérer que dans un espace de travail de 15 mm par 15 mm et le système CGCI dans un volume de seulement 15 cm³.

L'approche AEM nécessite plus d'électronique pour appliquer les courants dans les différentes bobines et donc plus de travail de synchronisation des courants électriques dans les différentes bobines. Il faut aussi prévoir un système de refroidissement puisque contrairement aux aimants permanents, les bobines vont chauffer par effet Joule.

Enfin, il est nécessaire de prévoir un système d'imagerie additionnel pour le suivi du robot. Dans le cas d'un fluoroscope, cela représente une dose supplémentaire de rayons ionisants pour le patient et l'équipe médicale.

1.2.3.3 Applications privilégiées

Du fait de la similarité entre les deux approches — AEM et aimant permanents —, les applications privilégiées sont aussi très proches. Augmenter le volume du robot guidé permet d'augmenter la profondeur de ciblage : on peut ainsi faire naviguer des capsules endoscopiques dans l'estomac ou des embouts de cathéter magnétique dans le cœur.

Néanmoins, l'approche AEM se démarque par un contrôle plus fin sur les translations et les rotations du robot et permet par conséquent de réaliser des procédures très délicates, telles que des chirurgies oculaires. C'est l'application principale de la plateforme Octomag.

En conclusion, cette seconde approche ne permet pas de s'affranchir de la limitation principale qui est la réduction drastique de la force magnétique avec la distance. Malgré des amplitudes de gradients élevés, la faible magnétisation est un frein au guidage de microrobots thérapeutiques endovasculaires.

1.2.4 Par IRM

Pour augmenter la force disponible, et ainsi guider des microrobots plus petits, il est nécessaire, selon l'équation (2), d'augmenter la magnétisation du microrobot. Pour un matériau donné, la seule façon est d'utiliser un champ magnétique local plus intense [105], tel que celui présent dans le tunnel d'un scanner d'imagerie par résonance magnétique (IRM).

L'IRM se présente comme un grand tunnel, de taille humaine (voir Figure 1-14). Ce tube est constitué de très nombreux éléments dont les principaux sont : la bobine supraconductrice, les trois bobines de gradient (une pour chaque axe) et les bobines (ou antennes) radiofréquences (RF) [106]. C'est la bobine supraconductrice qui crée le champ permanent B_0 .



Figure 1-14 – Photographie d'un scanner IRM 3T Siemens Magnetom Skyra. Le diamètre du tunnel est de 70 cm et sa longueur est 173 cm. Extrait de [107]

Les bobines de gradient sont quant à elle utilisées pour générer des variations spatiales du champ B_0 . L'amplitude standard des gradients pour les IRM de taille humaine est comprise entre 40 et 80 mT/m. Il existe actuellement un prototype d'IRM taille humaine avec des gradients de 100 mT/m [108] et un prototype à 300 mT/m [109], qui ont été spécialement développés pour l'étude du

cerveau dans le cadre du projet *Human Connectome* [110]. Ces amplitudes de gradients sont cependant des exceptions.

1.2.4.1 Avantages

L'approche par IRM possède plusieurs avantages par rapport aux autres méthodes d'actuation.

Tout d'abord, l'IRM permet d'avoir un champ magnétique dont l'amplitude est très élevée — 1,5T ou 3T généralement : c'est donc de 15 à 30 fois plus grand que pour le système Octomag. À l'intérieur du tunnel d'IRM, le microrobot va donc se magnétiser jusqu'à sa valeur de saturation, ce qui va augmenter la force disponible. Il sera ainsi possible de réduire la taille du microrobot tout en ayant des forces semblables aux forces obtenues par AEM ou aimant permanent.

Ensuite, au sein du tunnel d'IRM, le volume de travail est beaucoup plus grand. Le champ permanent B_0 doit être uniforme à au moins 5 parts par million dans un volume sphérique de diamètre compris entre 40 et 60 cm environ [111]. Les bobines de gradient doivent aussi avoir une bonne uniformité, bien qu'inférieure — environ 5% [111]. Au final, les forces magnétiques sont donc constantes en tout point de cette sphère. On obtient ainsi un volume de travail plus grand que les deux précédentes approches ce qui permet de cibler n'importe quelle zone du corps humain, profonde ou non.

Pour terminer, ces gradients magnétiques étant générés par des bobines dédiées, la vitesse d'actuation pourra être très rapide, comparable à celle par l'approche par AEM. Actuellement, les taux de montée sont de 200 T/(m.s), ce qui permet, potentiellement, de passer de 0 à 80 mT/m en 40 μ s. Néanmoins, des phénomènes physiologiques de stimulation nerveuse et musculaire limitent les temps de montée et les amplitudes des gradients (voir la section 6.2.1 du chapitre Discussion).

Enfin, en ce concerne l'imagerie du microrobot, il n'y a pas besoin de s'équiper d'un système d'imagerie supplémentaire puisque les corps magnétiques sont visibles par IRM [107], [108].

1.2.4.2 Limitations

Toutefois, des limitations existent. Tout d'abord, le gain en magnétisation — et en force magnétique — est nuancé par la faible amplitude des gradients disponibles (80 mT/m comparés à

1.5T/m pour Octomag). Le gain en miniaturisation ne sera donc pas aussi grand que prévu et en pratique, la taille des microrobots devra être supérieure au micromètre [20]

De plus, l'amplitude très élevée du champ magnétique ambiant empêche toute rotation : le couple magnétique τ (voir équation (3)) force l'alignement du corps selon B_0 . Cela aura deux conséquences majeures. Tout d'abord, la forme des robots utilisés sera préférentiellement sphérique. Ensuite, le nombre de degrés de liberté est limité à seulement trois translations, puisqu'il est impossible de faire tourner le champ B_0 . C'est donc une contrainte importante sur la forme du robot et les mouvements qui pourront être réalisés.

Aussi, les courants nécessaires pour obtenir des amplitudes de gradient de 80 mT/m dans un volume si grand induisent une élévation de température importante par effet Joule. Sans système de refroidissement assez puissant, il faudra donc prévoir d'éteindre les gradients magnétiques pour laisser refroidir le système. Potentiellement, cela pourrait augmenter la durée de la procédure.

Enfin, l'installation et le fonctionnement de l'IRM a un coût très élevé. De nombreuses précautions de sécurité sont nécessaires à cause du très haut champ permanent B_0 , toujours présent.

1.2.4.3 Applications privilégiées

L'absence de toute rotation freine les possibilités de réaliser des opérations qui nécessitent une actuation précise. Néanmoins, l'IRM possède des caractéristiques idéales pour le guidage de vecteurs thérapeutiques endovasculaires [17] : le volume de travail est grand, la force appliquée ne dépend pas de la profondeur et le gain en magnétisation permet de miniaturiser le corps magnétique.

D'autres applications sont aussi envisagées telles que la déflexion d'une tête de cathéter magnétique [112] et, potentiellement, la navigation de capsules endoscopiques [113].

En conclusion, l'approche par IRM permet de s'affranchir complètement du facteur distance. Le champ magnétique étant hautement uniforme, l'espace de travail permet de cibler des zones en profondeur dans le corps humain. Le large gain en magnétisation permet de réduire le volume des microrobots et il devient possible de déplacer des microparticules micrométriques, dont le diamètre est compatible avec les diamètres utilisés pour la chimioembolisation hépatique [17].

1.2.5 Résumé des différentes méthodes d'actuation

Ainsi, le Tableau 1-1 résume les avantages, inconvénients et applications privilégiées pour chacune des trois approches que nous venons de voir selon le champ magnétique ($\mathbf{B}$), le gradient magnétique ($\nabla\mathbf{B}$), le couple magnétique ($\boldsymbol{\tau}$), la dépendance du champ magnétique avec la distance ($\mathbf{B}(\mathbf{r})$), le nombre de degrés de liberté, la modalité d'imagerie disponible et les applications privilégiées.

L'approche par IRM est la méthode d'actuation qui est actuellement à l'étude par le laboratoire de Nanorobotique de l'École Polytechnique de Montréal. Dans la prochaine partie, nous présenterons avec plus de détails cette technique dite de Navigation par Résonance Magnétique (NRM), appliquée à la procédure de chimioembolisation hépatique.

Tableau 1-1 – Résumé des différentes méthodes d'actuations magnétiques pour des applications biomédicales. AEM : actuation électromagnétique; NRM : navigation par résonance magnétique; IRM : imagerie par résonance magnétique; DDL : degrés de liberté.

APPROCHE	$\mathbf{B}$	$\nabla\mathbf{B}$	$\boldsymbol{\tau}$	$\mathbf{B}(\mathbf{r})$	DDL	IMAGERIE	APPLICATIONS
Aimant permanent	Faible	Élevé	Oui	Oui	$\leq 5^1$	Ultrasons [85] Fluoroscopie [87]	Capsules, cathéter
AEM	Faible	Élevé	Oui	Oui	$\leq 5^1$	Camera [95] Fluoroscopie [100]	Capsules, cathéters et robots oculaires
NRM	Élevé	Faible	Non	Non	3	IRM [19]	Microparticules, cathéter

¹Il est à noter que si le microrobot est constitué d'un seul aimant permanent, ses mouvements seront contraints au maximum à 5 DDL : la rotation autour de l'axe de la magnétisation est impossible [92], [195]. Il est possible d'obtenir des mouvements à 6 DDL avec des assemblages complexes de bobines [196], mais le petit volume de travail rend son développement impossible à l'heure actuelle pour des applications médicales.

1.3 La NRM appliquée à la procédure CETA

L'approche par IRM est donc la seule qui permet de cibler un organe en profondeur dans le corps. L'application privilégiée de cette méthode de NRM est la livraison ciblée de médicaments et plus précisément la procédure CETA, dont les enjeux ont été présentés précédemment. Nous allons maintenant rentrer plus spécifiquement dans les détails de l'environnement de travail qu'est le foie. La première partie présente l'architecture vasculaire du foie et son découpage en segments hépatiques. Nous présenterons succinctement la plateforme que nous avons au laboratoire de Nanorobotique dans une seconde section. Enfin, la troisième partie introduit le cadre dans lequel s'inscrit ce travail de thèse et présente les défis de la navigation sur plusieurs bifurcations.

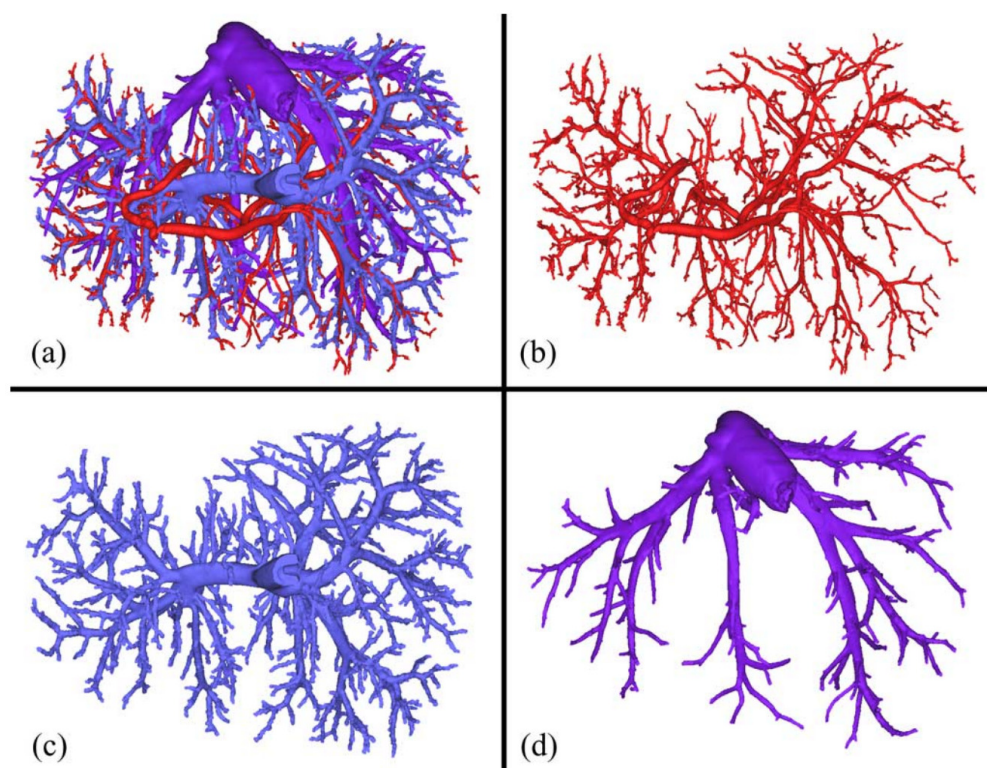


Figure 1-15 – Segmentation et reconstruction 3D du système vasculaire hépatique humain. (a) Représentation de l'enchevêtrement des trois arbres vasculaires. Ramifications (b) l'artère hépatique, (c) de la veine porte et (d) de la veine hépatique. Extrait de [114].

1.3.1 Architecture vasculaire du foie et segmentation hépatique

Le système vasculaire du foie est unique. Organe très vascularisé (voir Figure 1-15), il est

doublement alimenté : d'un côté par la veine porte hépatique (à 75%) – sang riche en nutriments provenant de l'intestin - et de l'autre côté par l'artère hépatique propre (les 25% restants) [115]. Les premiers embranchements ont des diamètres de l'ordre du centimètre tandis que les derniers capillaires ont un diamètre d'environ 15-35 μm et une longueur de 50-70 μm [115]. La jonction entre les vaisseaux afférents et efférents est assurée par des capillaires sinusoidaux dont les diamètres sont compris entre 7 et 15 μm [116]. Ces petits vaisseaux ont l'unique particularité d'avoir des pores dont les diamètres sont compris entre 50 et 300 nm [117]. Ces ouvertures permettent les échanges de macromolécules et de fluides entre le sang et le foie. Enfin, le sang quitte le foie par les veines sublobulaires, qui se rejoignent dans la veine hépatique (voir Figure 1-16).

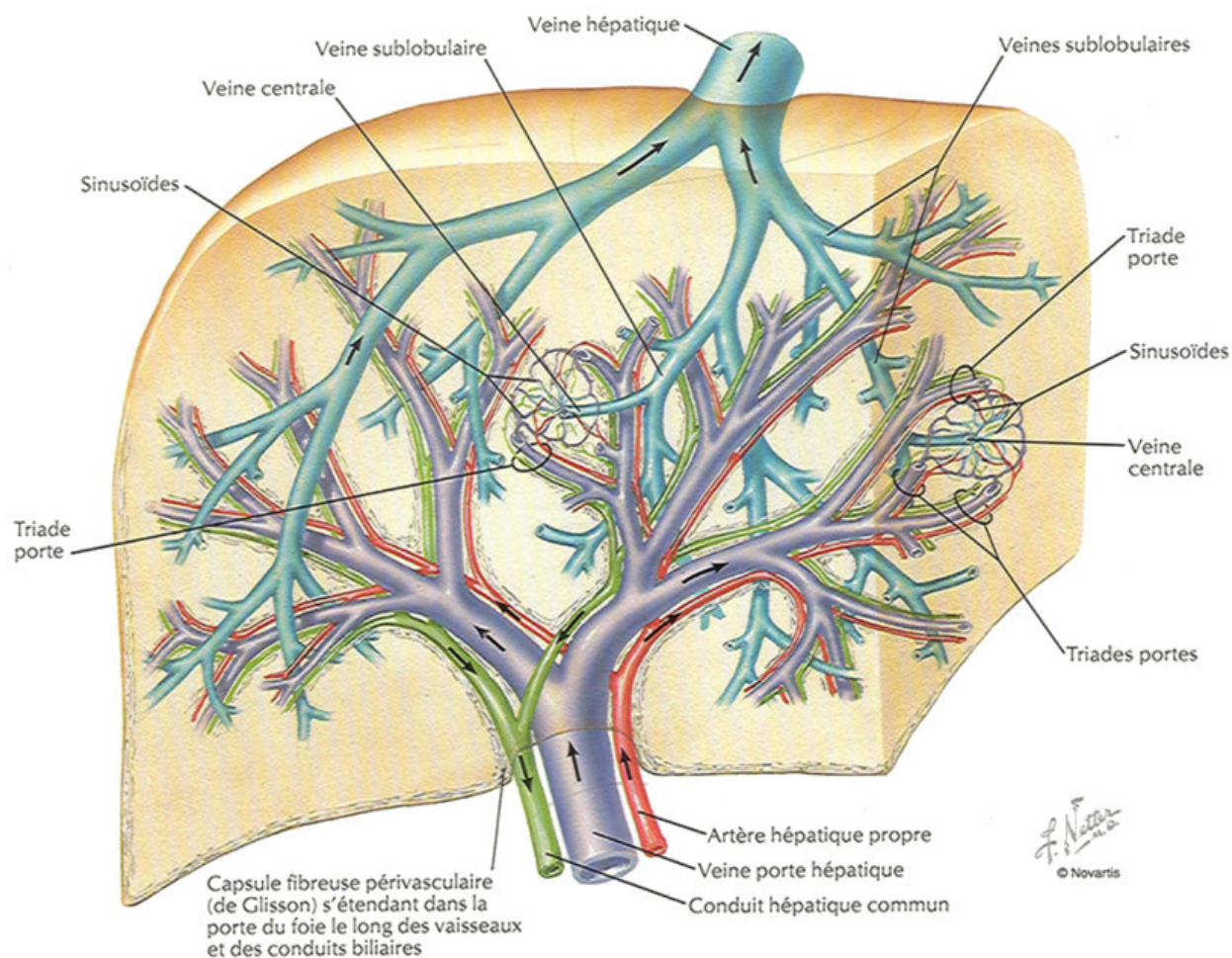


Figure 1-16 – Représentation de l'enchevêtrement vasculaire dans le foie. Extrait de [118].

Tableau 1-2 – Nom des différents segments hépatiques selon la définition de Couinaud.

Segment de Couinaud	Lobe	Nom
I	Gauche/Droit	Lobe caudé
II	Gauche	Segment latéral gauche supérieur
III	Gauche	Segment latéral gauche inférieur
IV	Gauche	Segment médial gauche
V	Droit	Segment antérieur droit inférieur
VI	Droit	Segment antérieur droit supérieur
VII	Droit	Segment postérieur droit inférieur
VIII	Droit	Segment postérieur droit supérieur

Il existe de nombreuses façons de segmenter le foie et malheureusement, aucun consensus n'existe sur le système à utiliser [119], [120]. Nous allons, pour notre part, utiliser la segmentation hépatique de Couinaud, qui identifie des segments selon les divisions de la veine porte, dans le sens antihoraire [120], [121] (voir Figure 1-17 et Tableau 1-2).

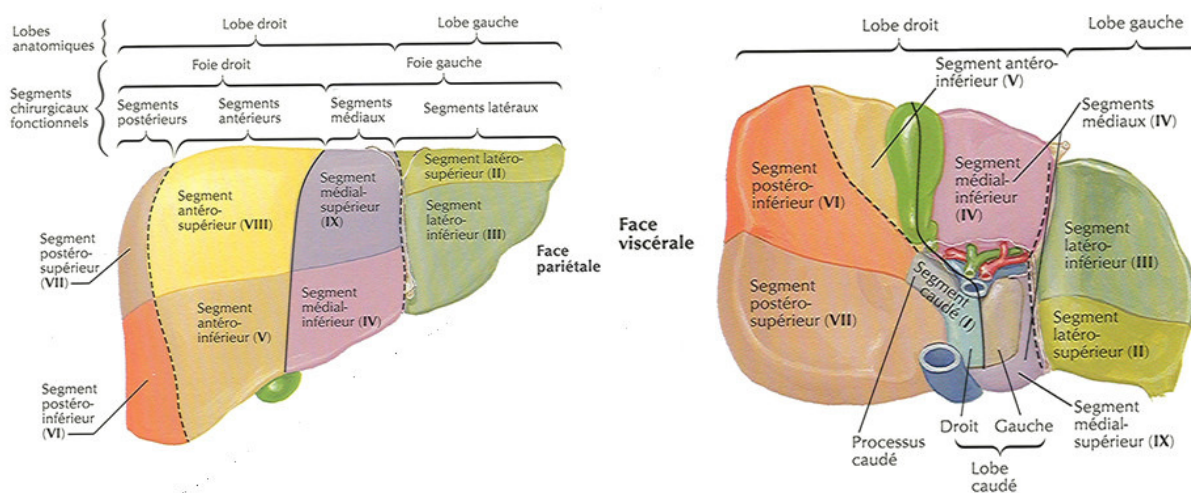


Figure 1-17 – Divisions segmentaires du foie selon la classification de Couinaud. (Gauche) Face pariétale. (Droite) Face viscérale. Extrait de [122]

Le tronc céliaque, segment de l'aorte abdominale, se divise en trois : l'artère splénique, qui alimente la rate; l'artère gastrique gauche, qui alimente une partie de l'estomac; et l'artère hépatique commune (AHC), qui alimente le foie. L'AHC se divise ensuite entre l'artère gastroduodénale, qui alimente en partie l'estomac, et l'artère hépatique propre (AHP). C'est cette

dernière qui se ramifie et alimente l'ensemble de l'organe. Nous avons d'un côté l'artère hépatique droite (AHD), qui se divise en branches postérieure et antérieure avant d'alimenter les segments V, VI, VII, et VIII et de l'autre côté l'artère hépatique gauche (AHG), qui alimente directement des segments du foie II, III et IV [123]. On parle alors d'artères segmentaires A2, A3, A4, A5, A6, A7 et A8 selon la classification de Couinaud (voir Figure 1-18).

Cette division artérielle est celle observée chez la majorité des personnes. Malheureusement, les nombreuses variantes vasculaires [124]–[126] et la possibilité de jonctions artérioveineuses [23], [127] sont des critères d'exclusions de la procédure CETA. C'est donc le travail de l'équipe médicale de correctement identifier le milieu vasculaire tumoral, d'évaluer les risques associés à la procédure CETA et éventuellement adapter le protocole en conséquence [126], [128], [129]. Si les vaisseaux sanguins sont tortueux, il peut être difficile d'amener le cathéter à proximité de la tumeur (perte de flexibilité). C'est un problème qui peut être résolu en utilisant l'IRM pour la NRM.

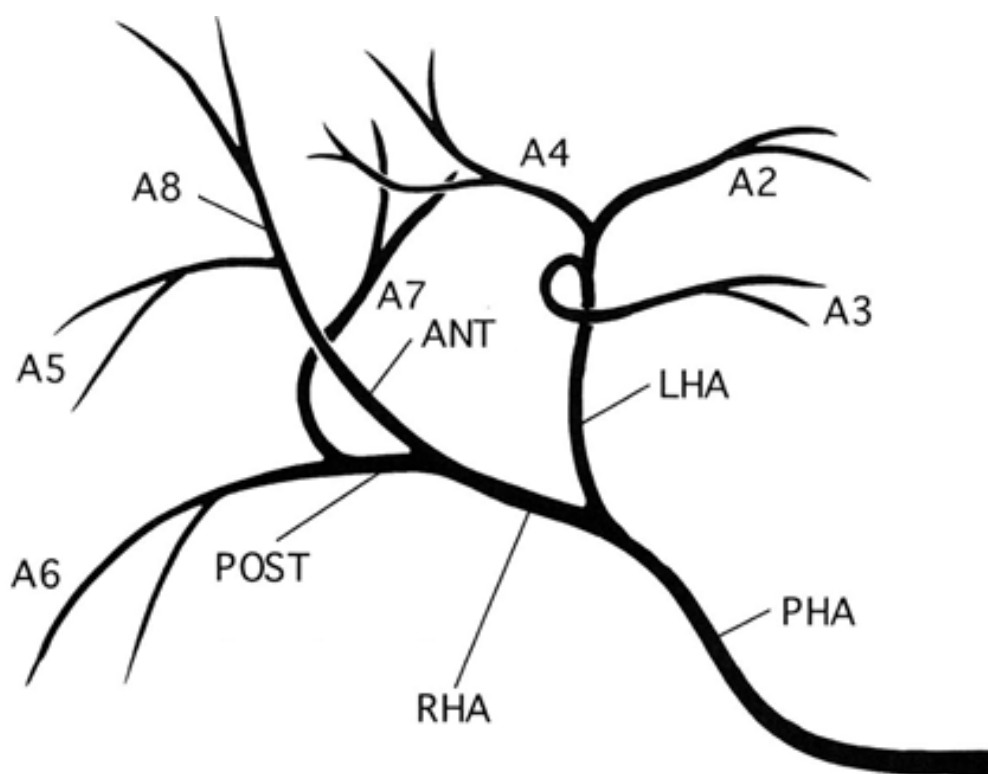


Figure 1-18 – Divisions de l'artère hépatique propre. PHA : *Proper Hepatic Artery*; LHA : *Left Hepatic Artery*; RHA : *Right Hepatic Artery*; POST : *Posterior branch of the right hepatic artery*; ANT : *Anterior of the right hepatic artery*. Adapté de [123].

1.3.2 La technique de NRM

1.3.2.1 La plateforme de NRM

Dans l'environnement très particulier qu'est le tunnel d'un IRM, la magnétisation $\mathbf{M}$ est contrainte selon l'axe z (qui par convention est l'axe principal du tunnel d'IRM) et ne possède donc qu'une composante.

Il est ainsi possible de simplifier l'équation de la force appliquée à un corps magnétique sous la forme

$$\mathbf{F}_{mag} = VM_z(\nabla B_z) = VM_z \left(\frac{\partial B_z}{\partial x} \mathbf{x} + \frac{\partial B_z}{\partial y} \mathbf{y} + \frac{\partial B_z}{\partial z} \mathbf{z} \right) = VM_z \mathbf{G} \quad (5)$$

où $\mathbf{G}$ est le vecteur gradient dont les composantes sont égales aux variations spatiales du champ magnétique selon z .

Du fait de la grande amplitude du champ B_0 , le couple magnétique tend à aligner la magnétisation avec le champ B_0 (voir équation 4) et de ce fait, limite les mouvements possibles aux trois translations.

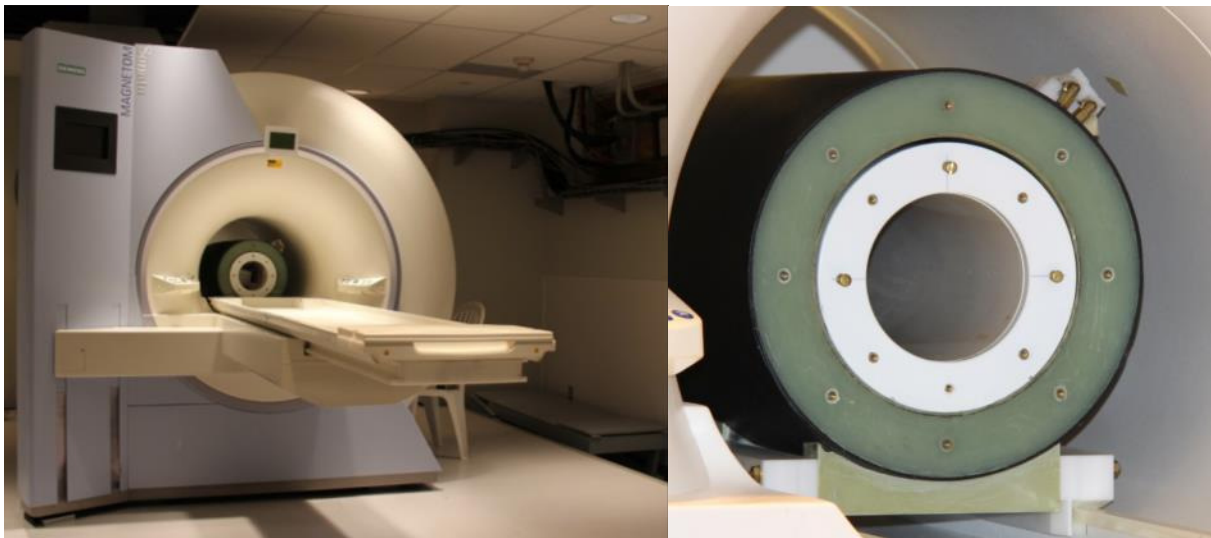


Figure 1-19 – (Gauche) Photographie de la plateforme de propulsion NRM du laboratoire de Nanorobotique. L'IRM est un Siemens Magnetom Sonata 1,5T, dans lequel est installée une bobine d'imagerie à haut gradient. (Droite) Zoom sur la bobine d'imagerie (cylindre blanc).

Nous avons une plateforme de guidage unique au laboratoire de Nanorobotique (voir Figure 1-19). En plus d'un IRM Siemens Sonata 1.5T, nous avons une bobine d'imagerie à très haut gradient, modèle BFG-240/150-S-7 de la société Resonance Research Imaging. Cette bobine combine à la fois des gradients magnétiques très élevés (maximum d'amplitude de 320 mT/m), presque 10 fois supérieurs à ceux d'un scanner d'IRM clinique, à des temps de montées très courts (inférieurs à 1 ms pour chacun des trois axes). Les caractéristiques de la bobine d'imagerie sont données dans le Chapitre 4.

1.3.2.2 D'une bifurcation à plusieurs bifurcations

Le premier article qui a posé les bases de la NRM a été publié en 2007 [5]. Une bille de 1.5 mm de diamètre a été déplacée dans l'artère d'un cochon vivant à l'aide d'un scanner d'IRM clinique Siemens Avento 1,5T (amplitude de gradient 40 mT/m). Dix allers-retours ont été réalisés et des vitesses jusqu'à 11.1 cm/s ont été mesurées. La séquence de propulsion était couplée à une séquence de suivi de la bille.

Ensuite, la première démonstration du guidage in vitro vers un côté d'une bifurcation a été réalisée en 2010 [16]. Cette fois-ci, ce sont des particules de Fe_3O_4 de diamètre moyen de 11 μm et de magnétisation à saturation de 57 emu/g, qui ont été déplacées. Des bobines de gradients unidirectionnelles ont été spécialement conçues afin d'obtenir une amplitude de gradient magnétique de 400 mT/m (10 fois supérieurs aux gradients d'IRM). Grâce aux agrégats magnétiques, dont la problématique est discutée plus en détail dans un autre article [30], des efficacités de ciblage de 100% ont été observées avec l'amplitude maximale de gradient.

Une nouvelle étape est franchie en 2011 avec la démonstration in vivo du guidage sélectif d'une branche de l'artère hépatique propre (soit AHG ou AHD) chez le lapin [17]. Utilisant les mêmes bobines de gradient, et des particules thérapeutiques magnétiques spécialement développées — diamètre 53 μm et magnétisation à saturation 72 emu/g —, des différences significatives de ciblage entre le lobe ciblé et non-ciblé ont été démontrées.

L'étape logique suivante consiste donc à se pencher sur la faisabilité de guider des particules le long de plusieurs bifurcations (voir Figure 1-20). Des tumeurs très localisées peuvent être difficiles d'accès à cause de la physiologie du patient. Dans ce cas, des techniques telles que la chimioembolisation hypersélective ne peuvent être réalisées et l'ensemble de l'organe est infusé

de médicaments. Il devient donc intéressant de pouvoir cibler non pas un des lobes du foie, mais un des segments voire sous-segments hépatiques.

L'objectif de cette thèse est donc de démontrer la possibilité de guider des agents magnétiques le long de plusieurs canaux successifs en utilisant la plateforme NRM disponible au laboratoire de Nanorobotique. La réussite de ce travail permettrait de cibler des zones malades plus en profondeur dans l'organe.

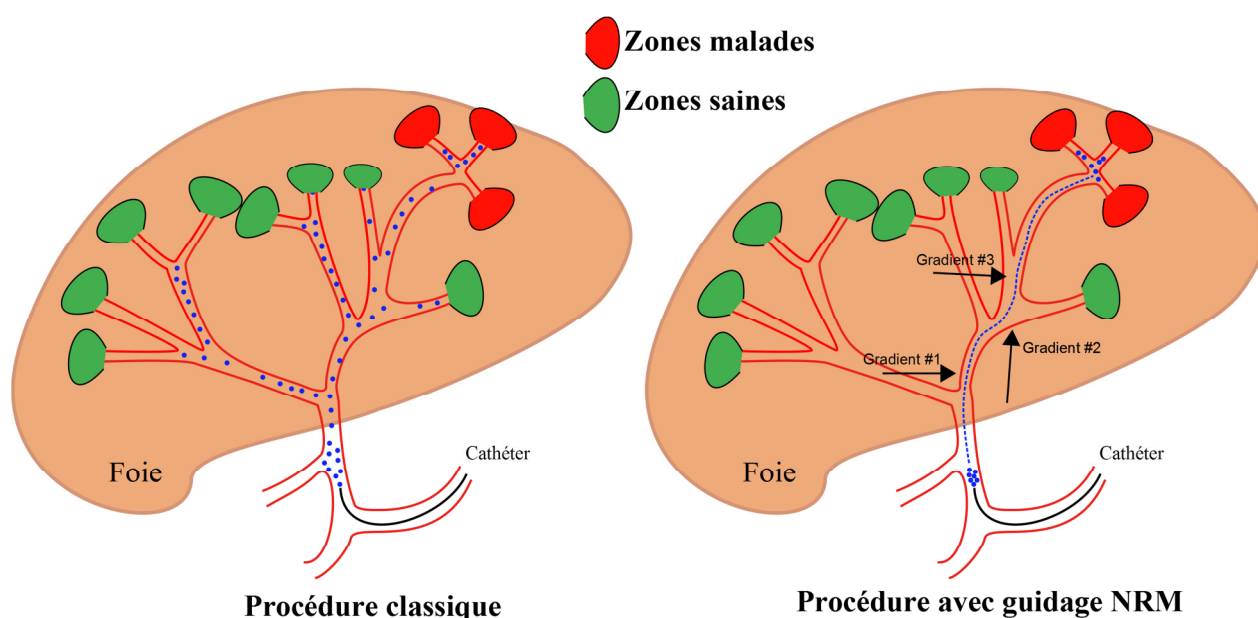


Figure 1-20 - (Gauche) La procédure actuelle de chimioembolisation ne permet pas, dans certains cas, de cibler précisément une zone malade du foie. Dans ce cas, des cellules saines de l'organe sont aussi détruites. (Droite) Avec un guidage par NRM multi-bifurcations, il est possible d'amener ces médicaments uniquement vers les zones malades, tout en préservant les zones saines.

1.4 Les défis de la navigation multi-bifurcations

La problématique du guidage sur plusieurs bifurcations amène son lot de défis technologiques, que nous allons traiter dans cette partie. Tout d'abord, dans la première section, nous verrons les objectifs de performances que nous devons atteindre pour être compétitif avec la procédure CETA classique. Ensuite, avec la navigation multi-bifurcations, il devient indispensable de contrôler l'injection des agents thérapeutiques. Cette problématique est traitée dans la seconde

section. La dernière section sera consacrée au problème de la synchronisation entre le début de la séquence de propulsion et la position du bolus, qui est, là encore, un défi de la NRM multi-bifurcations.

1.4.1 Performances à atteindre

1.4.1.1 Nombre de bifurcations

Au cours d'une procédure CETA, l'équipe médicale peut, selon le degré d'avancement de la maladie, réaliser une injection unilobaire, segmentale, subsegmentale, voire sub-subsegmentale [130], qui consiste à infuser respectivement un lobe, un segment, un sous-segment ou un sous-sous-segment hépatique.



Figure 1-21 – Image CT-scan d'une patiente touchée par un CHC dans le segment II. Pour permettre une infusion sous-sous-segmentale, un premier cathéter (longue flèche blanche) est navigué jusqu'à l'AHD puis un second cathéter (petite flèche blanche) est utilisé pour atteindre l'artère nourricière de la tumeur (méthode de cathétérisation triaxiale). Extrait de [131].

Grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie et des logiciels de traitement d'images, il devient possible de détecter, et de cibler très sélectivement des très petites lésions hépatiques sous-sous-segmentales [132], [133]. Avec le développement de nouveaux cathéters, des chimioembolisations hypersélectives sous-sous-segmentales peuvent être réalisées pour la majorité des patients (43%) [134] (voir Figure 1-21). Une embolisation plus distale est quelquefois possible mais peut être limitée pour des raisons vasculaires (perte de flexibilité mécanique du cathéter, angulation trop prononcée) ou à cause de l'étendue trop grande des zones tumorales. Depuis l'artère hépatique propre, un ciblage sous-sous-segmental correspond donc à trois bifurcations de vaisseaux sanguins.

Ainsi, afin d'avoir des performances semblables à la procédure CETA hypersélective, nous nous sommes fixés pour objectif de démontrer le guidage de billes magnétiques sur trois bifurcations, soit quatre canaux successifs.

1.4.1.2 Durée de la procédure

Un second critère de performance est la durée de la procédure de NRM. Une procédure CETA dure environ 1h [60]. Plusieurs paramètres vont rentrer en compte dans la durée de l'intervention par NRM.

Premièrement, il est nécessaire de prendre en compte les contraintes de l'actuateur. Il faut donc introduire le concept de rapport cyclique α (*duty cycle* en anglais). Cette quantité est définie comme le ratio de la période où l'actionneur est en marche sur la période totale :

$$\alpha_{NRM} = \frac{T_{ON}}{T_{ON} + T_{OFF}}. \quad (6)$$

Une valeur de 1 signifie que l'actionneur peut être allumé en permanence.

On peut ainsi parler de force moyenne au cours d'une procédure de NRM

$$\mathbf{F}_{mag}^{moy}(t) = M_z < \mathbf{G}(t) > = \alpha_{NRM} M_z \mathbf{G}(t). \quad (7)$$

Le rapport cyclique est donc un reflet direct de la diminution de la force moyenne au cours d'une procédure. Deux paramètres principaux peuvent réduire ce facteur.

Premièrement, si des séquences de suivi par IRM sont appliquées pour mesurer la position des particules, cela va réduire le temps effectif de propulsion d'une durée T_{suivi} . À titre d'exemple, dans le premier article de NRM [5], le rapport cyclique était de seulement 44,5% à cause du temps nécessaire pour le suivi de la bille : sur une durée de 41,6 ms, seuls 18,5 ms étaient alloués à la propulsion, les 23,1 ms restantes étant réservés à la séquence de suivi. Mesurer la position des particules durant la procédure de navigation est donc une source de diminution de la force moyenne. Les considérations sur le suivi des particules sont discutées dans la partie 1.4.3.

Deuxièmement, la température est un facteur non négligeable qui peut forcer l'opérateur à arrêter momentanément l'actionneur pour le laisser refroidir [25]. L'augmentation non contrôlée de la température peut causer des dommages irréversibles à la bobine et il convient donc de s'assurer de ne pas dépasser la valeur maximale définie par le constructeur. Le rapport cyclique sera donc inférieur à 1 et des stratégies de contrôle de la température devront être développées. La problématique de la température est discutée dans le Chapitre 4.

Ces deux facteurs vont ainsi réduire le rapport cyclique et par conséquent la force magnétique moyenne. Mais, il faut aussi considérer la durée de la procédure au complet. En plus des deux facteurs que nous venons de voir, un troisième aspect doit être considéré : l'injection des vecteurs dans la circulation. En effet, l'IRM ne permet d'appliquer que des forces identiques dans un volume donné. Il est donc indispensable d'injecter seulement un 'amas' de particules — un bolus — à la fois, et de le guider jusqu'à sa destination avant d'injecter le suivant. Potentiellement, cela signifie qu'il faut injecter un très grand nombre de bolus de particules avant d'atteindre la dose désirée. Deux solutions sont possibles : développer des particules avec un chargement thérapeutique élevé (voir le chapitre Discussion) ou développer un système d'injection efficace, qui permet d'injecter très rapidement et de façon contrôlée, un grand nombre de bolus. Cette problématique est développée dans la partie suivante.

En conclusion, pour que la NRM soit une approche équivalente à la procédure CETA, il faut respecter des critères de performance sur la sélectivité mais aussi sur la durée totale. Nous devons ainsi démontrer la possibilité de guider des billes sur au moins trois bifurcations et optimiser les paramètres critiques qui peuvent augmenter la durée de la procédure : température de l'actuateur, séquences de suivi des particules et injection des particules.

1.4.2 Injection de bolus en série

1.4.2.1 Formation d'agrégats sous l'effet du champ magnétique de l'IRM

Sous l'effet d'un champ magnétique, une bille ferromagnétique s'aimante et crée ainsi autour d'elle un champ magnétique $\mathbf{B}_{\text{dipôle}}$ égal à

$$\mathbf{B}_{\text{dipole}}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \left[3 \frac{(\mathbf{m} \cdot \mathbf{r})\mathbf{r}}{r^5} - \frac{\mathbf{m}}{r^3} \right] \quad (8)$$

où $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$ H/m est la constante de perméabilité du vide et $\mathbf{r}$ est le vecteur position. Considérons une seconde bille, de magnétisation $\mathbf{m}_{D2}$, amenée dans le champ magnétique du premier dipôle $\mathbf{B}_{D1}$. Alors, le dipôle 1 exerce sur le dipôle 2, une force

$$\mathbf{F}_{D1/D2} = \nabla(\mathbf{m}_{D2} \cdot \mathbf{B}_{D1}) \quad (9)$$

qui peut être soit répulsive, soit attractive. Une analyse complète des interactions dipôle-dipôle peut mener à des calculs assez complexes, il est possible de faire des simplifications dans le cas de la NRM puisque la magnétisation des dipôles est constante et alignée selon z. Dans ce cas, l'équation précédente peut être réécrite sous la forme

$$\mathbf{F}_{D1/D2} = M_{\text{sat},2} V_2 \left[\frac{\partial B_1^z}{\partial x}; \frac{\partial B_1^z}{\partial y}; \frac{\partial B_1^z}{\partial z} \right]. \quad (10)$$

La Figure 1-22 représente un tracé des forces générées par une bille plongée dans un champ magnétique constant de 1,5T. On peut ainsi observer que la bille exerce une force répulsive sur ses côtés (ligne $Z = 0$) et attractive le long de son axe (ligne $X = 0$). Quand on considère plusieurs particules ferromagnétiques, on peut donc observer que le couplage magnétique entre chacune des billes se traduit par la formation d'agrégats en forme d'aiguille, orientée dans la direction du champ magnétique environnant [30].

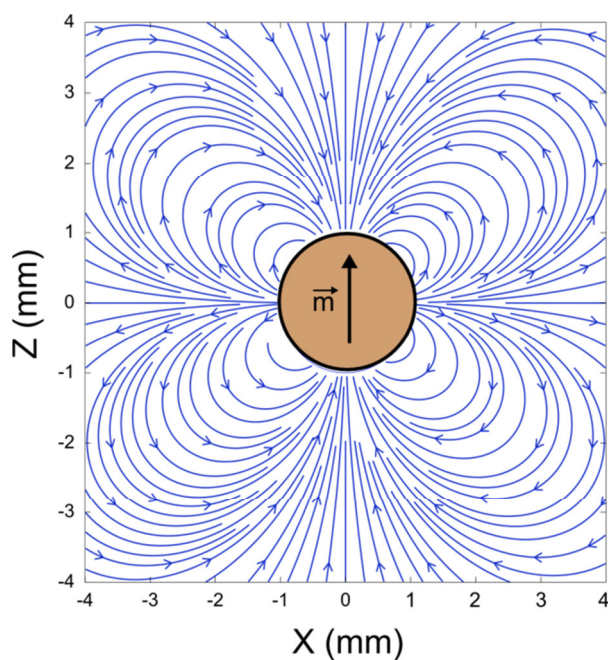


Figure 1-22 – (Gauche) Champ de force généré par une bille de 1-mm en acier trempé dans un IRM 1.5 T dans le plan milieu de la bille.

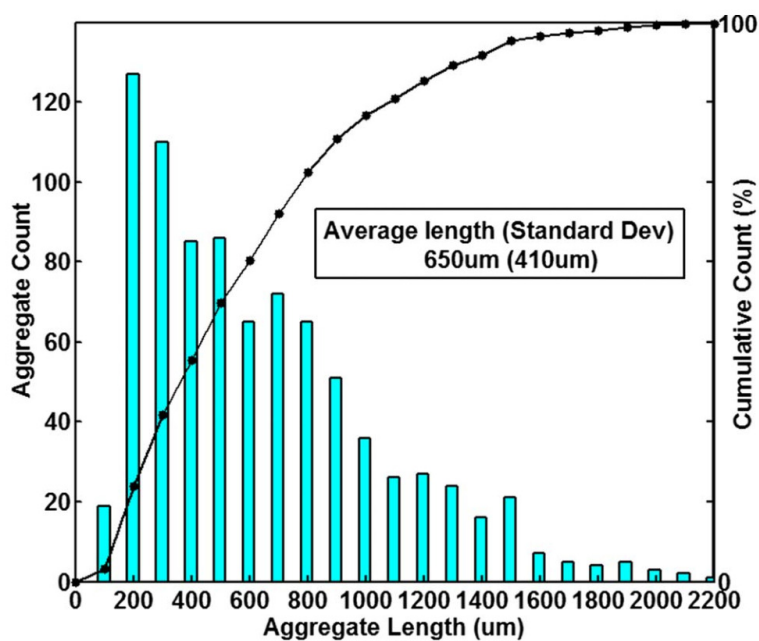


Figure 1-23 - Histogramme du nombre d'agrégats en fonction de leur taille pour des particules Fe_3O_4 (BioMag BM547, Bangs Laboratories, IN, USA) de diamètre moyen de $11\ \mu\text{m}$ placées dans un IRM 1.5T et soumises à un flot de 0.55 mL/min. Extrait de [30].

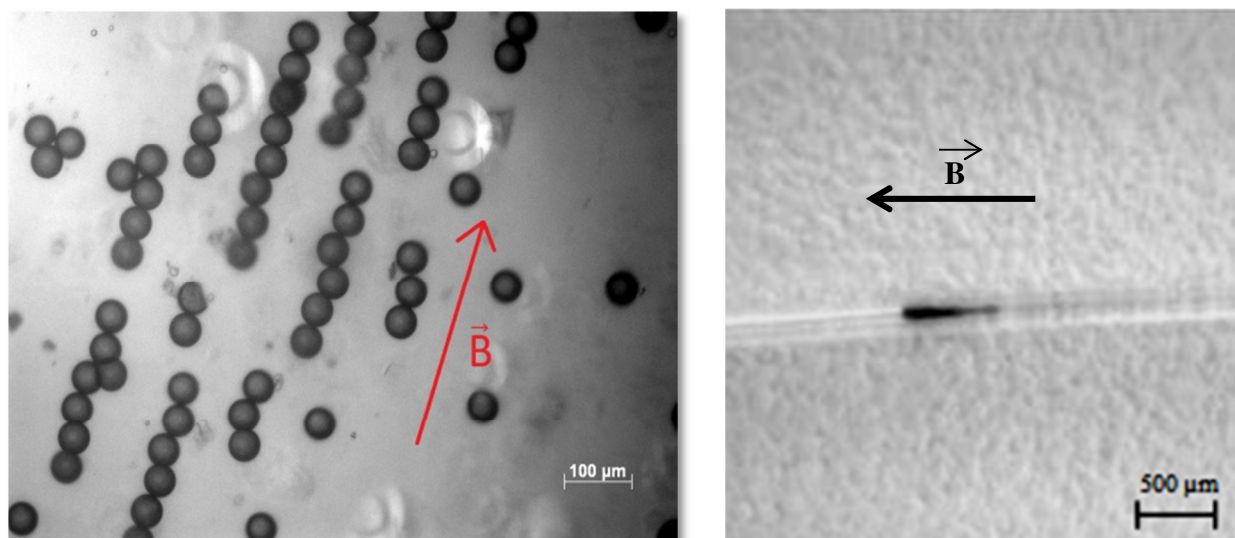


Figure 1-24 – (Gauche) Des agrégats observés par microscopie optique montrent la formation d'aiguilles, alignées selon le champ magnétique environnant. Les particules ont un diamètre de 40 μm (Droite) Formation d'un agrégat dans un tube d'injection à l'intérieur d'un scanner IRM 1,5T lors de l'injection des mêmes particules.

Ce couplage magnétique inter-particules a l'avantage d'augmenter la force disponible pour un gradient donné. En effet, d'après l'équation (1), la force disponible est proportionnelle au volume du corps considéré donc un agrégat de N particules peut potentiellement subir une force N fois plus grande qu'une particule isolée [135]. Cependant, la force d'interaction dipole-dipole est élevée ce qui fait qu'une solution de particules monodisperse va devenir rapidement polydisperse sous l'effet d'un champ magnétique intense de l'IRM : il est possible d'obtenir des tailles d'agrégats jusqu'à 100 fois supérieures à la taille des particules utilisées (voir Figure 1-23) [30], [33]. Cela se traduit par une injection d'amas de particules de tailles non-uniformes et non-contrôlées, ce qui peut drastiquement diminuer les performances de la procédure de NRM (voir Figure 1-24).

1.4.2.2 Les risques liés à l'agrégation lors de la procédure de NRM

L'agrégation peut avoir trois effets majeurs délétaires sur l'intervention qui sont illustrés sur la Figure 1-25.

Tout d'abord, les agrégats peuvent obstruer le cathéter d'injection (Figure 1-25 cas a). En effet, entre le point d'entrée, au niveau de l'artère fémorale, et le point d'injection, le cathéter

d'injection est plié voire déformé dans les petits vaisseaux sanguins. Dans ce cas, les agrégats, qui se forment sous l'effet du champ B_0 de l'IRM, peuvent obstruer le tube et ainsi diminuer, voire complètement arrêter le flot d'injection. Il est donc nécessaire de sortir les agrégats de l'influence du champ B_0 , c'est-à-dire de retirer le cathéter ou de sortir le patient de l'IRM, dans le cas de particules superparamagnétiques. Dans le cas d'agents ferromagnétiques, en plus de sortir de l'influence du champ magnétique, il faut appliquer une force pour casser les agrégats car les particules ferromagnétiques conservent une magnétisation rémanente [30].

Par la suite, si l'injection se passe correctement, il faut s'assurer de l'uniformité des bolus en taille (Figure 1-25 cas b). En effet, l'apparition d'agrégats rend la solution injectée très dispersée et des agrégats constitués d'un grand nombre de particules peuvent être observés [30], [31], [136]. Dans ce cas, comme la force magnétique appliquée est directement proportionnelle au volume du corps, pour une amplitude de gradient égal, deux bolus de particules vont prendre deux trajectoires différentes et ainsi potentiellement diminuer l'efficacité du ciblage [29]. Il est donc important de trouver un moyen d'injecter des bolus de particules uniformes en volume, qui présentent des vitesses magnétophorétiques identiques.

La dernière conséquence d'une injection non contrôlée est la possibilité d'induire une embolisation trop distale de la tumeur et ainsi provoquer une ischémie complète d'une zone saine (Figure 1-25 cas c). C'est ici le choix des particules qui est important. On sait que les radiologues utilisent en général des particules entre 100 et 300 μm lors d'une procédure DEB-TACE (voir la section 1.1.3). Il faut donc tenir compte de l'agrégation des particules et s'assurer que la longueur (le long de B_0) des agrégats injectés ne dépasse pas le diamètre des vaisseaux sanguins de la zone visée.

Une solution envisageable pour remédier à ces trois problèmes serait de diluer fortement la solution magnétique et ainsi s'assurer que les particules sont suffisamment espacées entre-elles. Guider une seule particule à la fois n'est pas une solution envisageable car la durée de la procédure sera trop longue. Il faut donc garder cette approche par injection de bolus mais trouver une méthode qui répondrait aux trois problèmes soulevés.

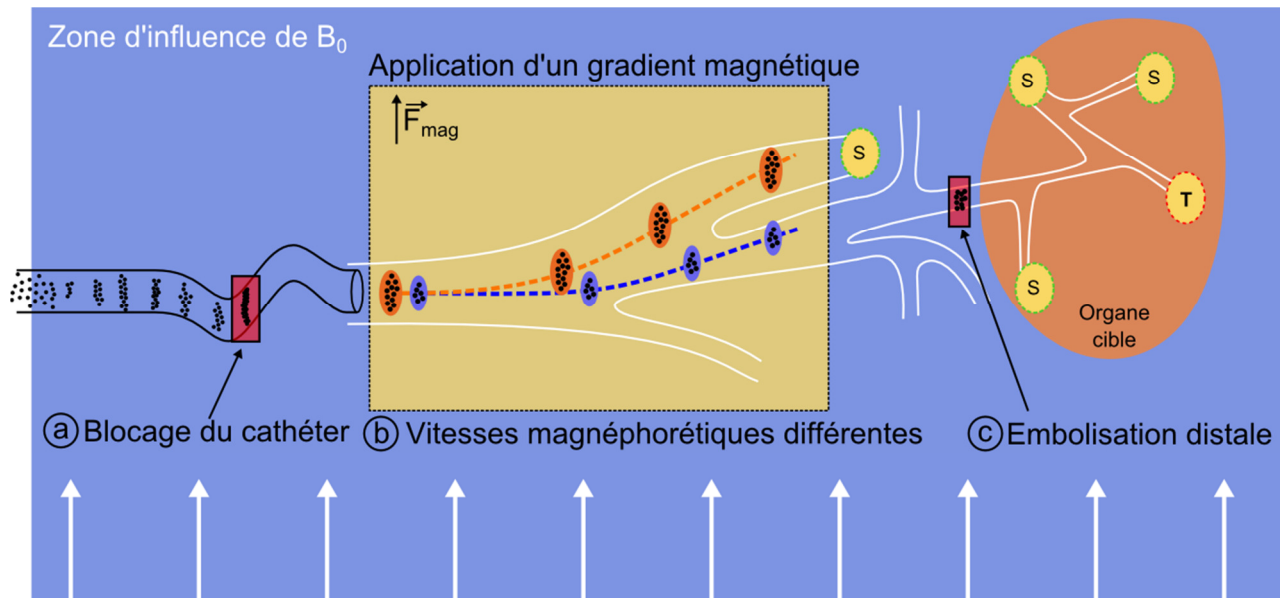


Figure 1-25 – L'agrégation des particules peut affecter négativement la procédure de NRM de plusieurs façons : (a) Sous l'influence du champ magnétique constant B_0 , des agrégats sous forme d'aiguilles se forment et peuvent bloquer le cathéter d'injection. (b) Deux agrégats de différents volumes (orange et bleu) vont avoir des vitesses de déplacement différentes pour un même gradient magnétique. Un bolus de particule sera donc guidé dans le mauvais vaisseau sanguin. (c) Enfin, si le nombre de particules qui constituent un agrégat n'est pas contrôlé et est trop grand, une embolisation trop distale peut endommager une large partie de l'organe.

1.4.2.3 Développement d'un injecteur magnétique

Pour limiter la probabilité que ces trois scénarii arrivent pendant une intervention, un système d'injection a été conçu. Puisque les interactions dipôle-dipôle diminuent très rapidement avec la distance, l'approche que nous proposons est de séparer physiquement les agrégats entre eux afin de limiter leur taille. Pour cela, nous utilisons des petits enroulements de fils qui peuvent, par l'application d'un courant électrique, générer des forces magnétiques pour capturer physiquement les corps magnétiques qui les traversent. Grâce à ce système, il est donc possible de réguler le flot de particules pour pouvoir ainsi injecter des petits bolus de particules, dont le volume peut être contrôlé. On est ainsi assuré d'avoir des vitesses magnétophorétiques semblables durant la procédure de navigation pour l'ensemble des particules injectées.

Un prototype d'un tel injecteur est présenté dans le Chapitre 5 dans le cas de l'injection en série de billes magnétiques. Un prototype d'injecteur pour microparticules est actuellement en cours de conception.

1.4.3 Synchronisation du gradient avec la position actuelle du bolus

Une fois que le bolus de particule a été injecté dans la circulation sanguine, il reste la question de savoir à quel moment il faut appliquer le gradient magnétique. Une première possibilité consiste à suivre le bolus le long de la trajectoire. Un algorithme de contrôle est ensuite chargé d'évaluer s'il faut appliquer un gradient, dans quelle direction et pendant combien de temps. C'est l'approche qui a longtemps été privilégiée pour la NRM [34], [137], [138]. En effet, l'IRM est, à la base, une modalité d'imagerie et peut donc être utilisée à des fins de suivi de trajectoire.

1.4.3.1 L'artéfact magnétique

Une particule magnétique dans un IRM va créer de fortes inhomogénéités dans le champ local B_0 . Par conséquent, l'image obtenue va faire apparaître une grande zone d'hyposignal provoquée par l'effet de distorsion géométrique (*geometrical distortion*) et le décalage de la fréquence de résonance (*echo shifting*) [26], [139]–[141] (voir Figure 1-26). La forme de l'artéfact dépend majoritairement de trois facteurs : le type de séquence (les séquences de GRE donnent un artéfact beaucoup plus grand), les paramètres de la séquence (un temps d'écho plus long donne un artéfact plus grand) et les caractéristiques de la solution magnétique (plus le volume est élevé, plus l'artéfact est grand) [19], [140].

Du fait de la taille de l'artéfact, qui est peut être jusqu'à 147 fois plus grand que le volume de la particule imagée [142], et du temps nécessaire pour acquérir une image complète de l'artéfact, une nouvelle méthode de suivi de particule, appelée MS-SET pour *Magnetic Signature Selective Excitation*, a été proposée en 2008 [143]. Le principe est le suivant : le champ magnétique de la bille induit un décalage de la fréquence de Larmor des spins voisins puisque $\omega = \frac{\gamma}{2\pi} (B_0 + B_{dipole})$. Ainsi, plutôt que d'exciter à la fréquence de Larmor de l'hydrogène, il est possible de décaler la fréquence d'excitation RF (de quelques kHz) afin de n'exciter qu'une courbe d'équipotentielle magnétique. On obtient ainsi des projections de l'artéfact magnétique correspondant à la fréquence sélectionnée. Les coordonnées de la particule peuvent ainsi être retrouvées par corrélation des différentes projections.

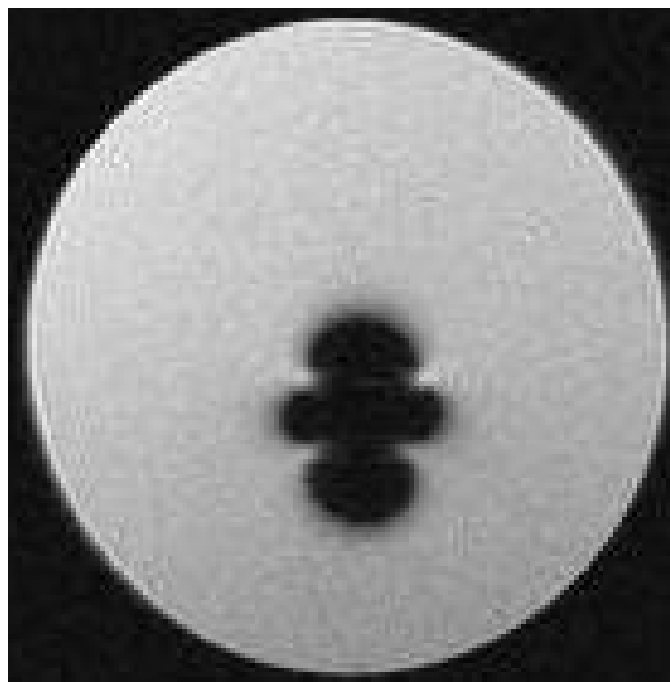


Figure 1-26 – Un artéfact magnétique causé par une microparticule de 400 μm dans le plan coronal avec une séquence de type *gradient-echo*. TE = 10 ms; TR = 1500 ms. Image gracieusement fournie par N. Olamaei, candidate au doctorat, laboratoire de Nanorobotique.

Cependant, cette méthode a une contrainte majeure qui empêche son utilisation dans le cadre de la NRM. En effet, pour une bille de 1.5mm, il est possible de calculer la position de la bille entre 20 et 30 fois par seconde [144], cependant le temps d'acquisition augmente avec la diminution du volume de l'objet à suivre. En comparaison, environ 300 ms et 1s sont nécessaires pour calculer la position d'une bille de 0.9mm de diamètre et d'un agrégat de 100 μm respectivement [144], [145]. Considérant des distances inter-bifurcations de quelques millimètres, et des vitesses sanguines de plusieurs centimètres par seconde, c'est malheureusement bien trop long pour pouvoir effectuer du suivi des bolus le long de la trajectoire.

L'équipe du Pr. Ferreira a récemment proposé une autre méthode qui consiste à directement utiliser l'image de l'artéfact à partir d'une seule image de coupe (méthode *Feature-based*) [26], [146]. Connaissant au-préalable les coordonnées spatiales d'une bille à partir d'un artéfact, il est possible de calculer un ensemble de matrices de similarités en corrélant l'image scannée avec l'ensemble des images des artéfacts dans la base de données. On peut ainsi trouver une paire d'artéfacts et ainsi extraire la position d'une bille en mouvement. Le fait d'acquérir une seule coupe au lieu d'utiliser des séquences multi-coupes ou des images volumiques pourrait diminuer

le temps d'acquisition entre 16 et 128 fois [146]. Cependant, cela nécessite d'avoir une connaissance préalable des artéfacts possibles, ce qui peut être difficile à mettre en place pour des tests in-vivo ou dans le cas d'artéfacts plus complexes avec plusieurs particules proches [145]. Des études plus poussées sont nécessaires pour évaluer la robustesse d'un tel algorithme pour les cas plus complexes.

Il est aussi possible d'envisager une approche multimodale pour le suivi des bolus de particules le long de leur trajectoire. Le développement d'outils tels que des scanners PET-MR [147], [148] ou ultrasons-MR pourrait aider dans le suivi de l'intervention (évaluation de la dose injectée) mais leur résolution temporelle et spatiale ne permet pas de suivre en temps réel un bolus de particules. Les suites XMR, qui combinent une suite d'angiographie et une suite IRM, peuvent améliorer les angiographies pré-opératoires pour la récolte de données physiologiques et rhéologiques mais ne permettent pas d'avoir les coordonnées des particules injectées en temps-réel puisque ce sont deux scanners distincts.

Pour terminer, quelle que soit la modalité d'imagerie utilisée, obtenir la position du bolus de particules en temps-réel engendre une perte de force moyenne car le rapport cyclique α est diminué. En effet, la durée de la séquence de suivi ainsi que la durée nécessaire pour le calcul des coordonnées exactes, sont des périodes incompressibles qui font perdre du temps effectif de propulsion (latence). L'absence de suivi permet donc de maximiser la force sur la bille et donc son déplacement ce qui est un avantage pour des bifurcations proches [144].

En conclusion, les performances actuelles des modalités d'imageries ne permettent pas d'effectuer le suivi en temps-réel. Ce n'est donc présentement pas une option envisageable dans une optique d'un ciblage en profondeur (diminution du temps disponible pour déplacer la bille) et pour des corps magnétiques petits (la durée de la séquence doit être augmentée). Il est donc nécessaire de trouver une nouvelle approche.

1.4.3.2 La méthode scout

Nous proposons ici d'exploiter la méthode proposée par Martel, dite « méthode scout » [20]. Le principe est le suivant (voir Figure 1-27): des agents scouts (non thérapeutiques) sont injectés et une séquence de propulsion préétablie, calculée à partir des données préopératoires, est exécutée. Une fois arrivés à destination, leur position est déterminée par IRM : soit la zone ciblée n'a pas été atteinte, et d'autres vecteurs scouts sont envoyés avec des paramètres de guidage différents;

soit la cible a été atteinte, et dans ce cas, les bolus de particules thérapeutiques sont injectés, avec la même séquence. Comme les paramètres rhéologiques évoluent au cours de l'embolisation, il faut réévaluer les paramètres de la séquence périodiquement en envoyant des agents scouts. Enfin, l'intervention est stoppée lorsque la dose est atteinte.

Dans le cas d'une telle approche, deux problèmes se posent : il est indispensable de s'assurer d'avoir un volume moyen constant de bolus puisque les paramètres de la séquence seront constants pour tous les bolus entre deux injections de scouts (voir la Figure 1-25) ; il faut synchroniser l'injection du bolus dans la circulation avec le départ de la séquence de propulsion. En l'absence de suivi, ce sont donc ces deux problèmes qu'il faut résoudre avant de considérer le guidage de particules sur plusieurs bifurcations. Ainsi, en plus d'un système de régulation et de contrôle de l'injection, un système de détection de bolus doit être développé. Un tel système est présenté dans le Chapitre 5.

En conclusion, cette revue de littérature a permis de mettre en évidence les problématiques liées à la chimioembolisation transartérielle telle qu'elle est réalisée actuellement. L'IRM, en plus d'être un scanner d'imagerie non ionisant, est une modalité idéale pour appliquer des forces à distance sur des corps magnétiques. Le développement de particules thérapeutiques magnétiques, telles que les TMMC [18], ainsi que la possibilité de cibler sélectivement un lobe hépatique d'un foie de lapin [17] ont été deux résultats majeurs dans la recherche sur le ciblage magnétique de tumeurs. Pourtant, des barrières scientifiques demeurent avant de pouvoir transférer une telle technologie dans les cliniques et hôpitaux. Entre autres, le guidage de corps magnétiques sur plusieurs bifurcations successives n'a jusqu'à présent jamais été démontré. Considérant les défis que cela implique et qui ont été détaillés dans la section 1.4, cette thèse de doctorat vise donc à répondre aux problématiques énoncées dans les sections précédentes et à donner les meilleures stratégies à mettre en place afin de pouvoir réaliser la NRM sur plusieurs bifurcations.

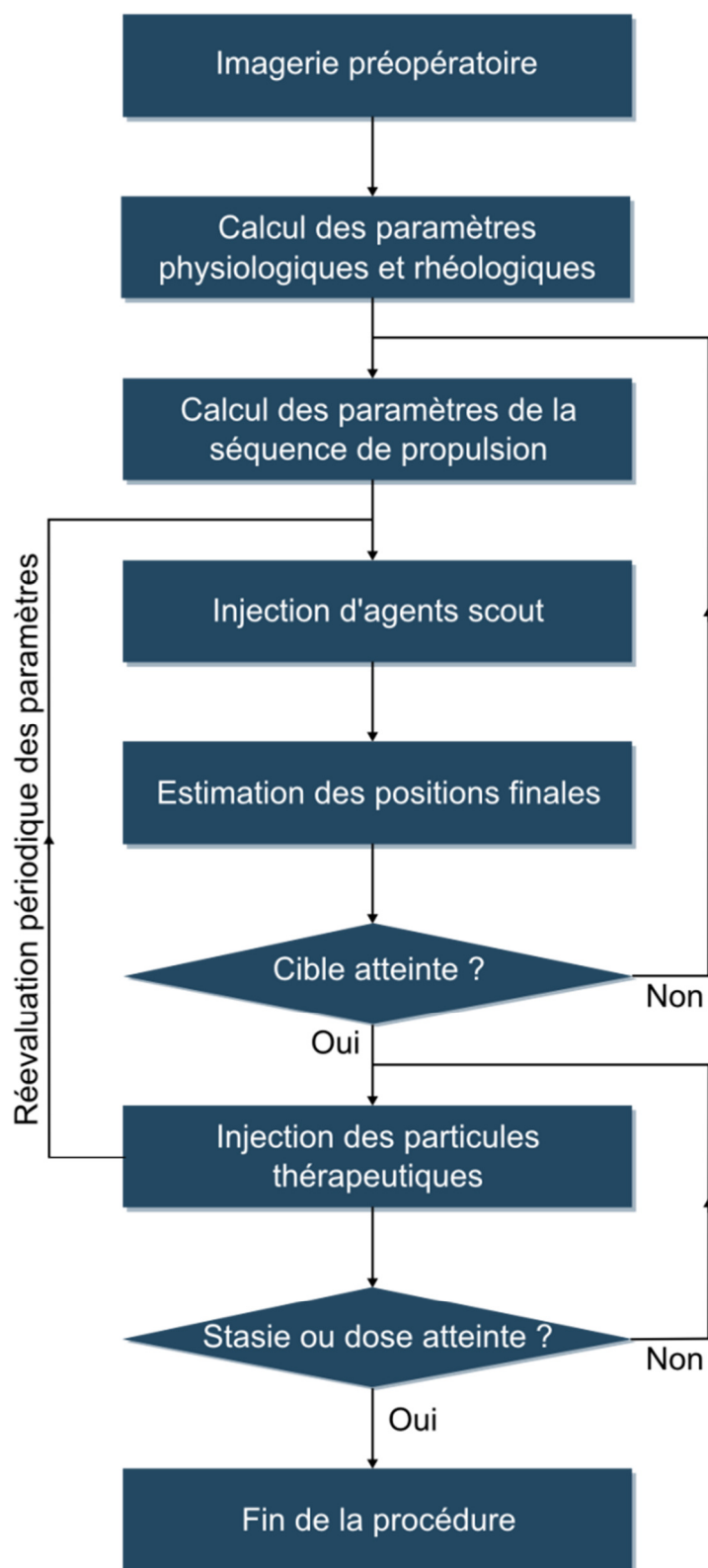


Figure 1-27 – Diagramme général d’une procédure de NRM par la méthode scout.

CHAPITRE 2 DÉMARCHE SCIENTIFIQUE DES ARTICLES

Les principaux résultats de ma recherche ont été publiés dans plusieurs articles qui sont présentés dans cette thèse. Le premier article intitulé "*Magnetic Resonance Navigation of a Bead Inside a Three-Bifurcation PMMA Phantom Using an Imaging Gradient Coil Insert*" (publié) démontre la possibilité de guider une bille magnétique sur plusieurs bifurcations. La problématique de la gestion de la température y est aussi discutée [35]. Le second article, intitulé "*Temperature Response of a Magnetic Resonance Imaging Coil Insert for the Navigation of Theranostic Agents in Complex Vascular Networks*" (publié) étudie et présente plus en détails des tests de température qui ont été effectués sur une bobine d'imagerie [25]. Nous y détaillons les paramètres qui influent le plus sur la vitesse de chauffe d'une bobine de gradient. Le troisième article, intitulé "*An injection system to control and to detect the release of magnetic entities during magnetic resonance navigation*" (soumis à *Magnetic Resonance in Medicine*) est une preuve de concept d'un injecteur pour billes magnétiques. Nous y présentons les différents éléments qui le constituent et démontrons la possibilité de capturer des billes pour des flots d'injection jusqu'à 10 mL/min. La tête de détection peut, quant à elle, détecter des billes qui se déplacent jusqu'à 18 cm/s.

2.1 Preuve de concept de guidage sur plusieurs bifurcations : synthèse de l'article "*Magnetic Resonance Navigation of a Bead Inside a Three-Bifurcation PMMA Phantom Using an Imaging Gradient Coil Insert*"

Cet article a été publié en Février 2014 dans la revue *IEEE Transactions on Robotics*. C'est le premier article qui démontre la possibilité de faire du guidage magnétique sur plusieurs bifurcations successives in vitro [35]. Le guidage a été réalisé dans un fantôme en PMMA à l'aide d'une bille d'oxyde de fer de 1-mm. Nous avons choisi d'utiliser du PMMA pour sa facilité d'usinage et sa transparence. Nous pouvons ainsi suivre la trajectoire de la bille à l'aide d'une caméra, placée au-dessus du fantôme. Pour notre expérience, nous avons installé notre fantôme à l'horizontal, dans le plan XZ. Pour simuler un flot, nous avons appliqué une force de gradient

dans le plan du fantôme, en direction de la zone à atteindre (direction $+Z$). Le choix du trajet à parcourir est réalisé en modifiant la polarité du gradient magnétique selon X .

L'article est découpé en deux parties : la première partie présente en détails les caractéristiques du fantôme ainsi que celles des séquences de gradients magnétiques. Une vidéo montrant les séquences de guidage et les trajectoires de la bille a été publiée conjointement avec l'article. La seconde partie est consacrée à la problématique de la température dans le cas où l'on souhaiterait guider plusieurs billes dans un réseau vasculaire semblable à celui du fantôme, avec les mêmes temps de guidage mais les amplitudes de gradient maximales. Ces mesures font écho à l'article consacré aux mesures de l'élévation des températures dans la bobine d'imagerie. Afin de maximiser les performances de la bobine, nous proposons la stratégie suivante: la bobine est utilisée jusqu'à atteindre sa température maximale. Nous suggérons, pendant le temps de refroidissement, d'utiliser la bobine pour faire des séquences d'imagerie. Pour notre bobine, les séquences d'imagerie n'ont pas induit d'élévation de température, ce qui indique qu'il est possible d'imager pendant les périodes de refroidissement, sans perte de performance. Cela permet donc, au cours de la procédure, d'évaluer la dose injectée, de réévaluer les vitesses de flot sanguin ou encore de raffiner notre modèle de guidage.

2.2 La problématique de la température: synthèse de l'article

"Temperature Response of a Magnetic Resonance Imaging Coil Insert for the Navigation of Theranostic Agents in Complex Vascular Networks"

Cet article a été publié en Mars 2014 dans la revue *IEEE Transactions on Magnetics*. Suite aux précédents tests de propulsion de billes, nous nous sommes penchés plus en détails sur la problématique de l'échauffement des bobines. En effet, les bobines sont habituellement utilisées pour des séquences d'imagerie. Et, hormis quelques séquences qui demandent beaucoup de puissance, en général, les amplitudes utilisées sont limitées à des valeurs en-deca des valeurs maximales. De plus, les pulses de gradient qui sont appliquées sont courtes et le taux d'utilisation de la bobine (*duty cycle*) est inférieur à 20%. Dans le cadre de la NRM, nous souhaitons exploiter le plein potentiel des bobines de gradients : puissance maximale, taux d'utilisation très élevé (supérieur à 90%), et séquences longues (supérieures à 1 minute). Pour ces raisons, il est

nécessaire d'évaluer les taux d'échauffement des bobines d'imagerie dans des conditions de NRM. Nous avons défini un protocole de test qui nous a permis de vérifier l'influence des paramètres suivants : rapport cyclique, fréquence des pulses, amplitude des pulses et direction du gradient. Nous avons en tout testé 19 séquences différentes.

Parmi les résultats obtenus, nous avons montré que dans le pire scénario, la bobine atteint sa température maximale en moins d'une minute (pulse continue dans deux directions en même temps). Dans un cas plus réaliste de NRM (pulses dans une seule direction), nous obtenons une durée d'environ 1 minute et 30 secondes avant que la bobine n'atteigne sa température maximale. Nous présentons aussi une modélisation de l'augmentation et de la diminution de température, qui nous permettra dans le futur, d'inclure l'influence de la température dans nos modèles de guidage et d'évaluer les performances qui pourront être atteintes (durée de la procédure, temps disponible de guidage, temps à prévoir de refroidissement...).

2.3 Injection, détection et guidage de plusieurs billes en série : synthèse de l'article "*An injection system to control and to detect the release of magnetic entities during magnetic resonance navigation*"

Cet article a été soumis en Décembre 2014 dans la revue *Magnetic Resonance in Medicine*. C'est un article qui présente un concept d'injecteur de billes magnétiques pour réaliser la NRM sur plusieurs bifurcations successives, de façon reproductible. En effet, puisqu'il est impossible de guider plusieurs billes en même temps avec l'IRM, nous devons trouver un moyen d'injecter en série et de façon répétée nos agents magnétiques. L'injecteur que nous proposons est découpé en deux blocs distincts : un bloc de capture et un bloc de détection. Le premier bloc permet de réguler en amont le flot de billes à injecter. Le principe est d'utiliser des petites bobines, enroulées et espacées régulièrement sur le tuyau d'injection, qui ont la capacité de capturer et de libérer des billes dans le flot d'injection. Ces petits enroulements de fils, lorsque parcourus par un courant électrique, vont générer des forces magnétiques à leur extrémités qui vont capturer les billes. L'amplitude de la force générée est directement proportionnelle au courant électrique appliqué. Il est donc possible de séquentiellement capturer puis relâcher des billes dans un flot et,

par conséquent, de créer un flot de billes régulièrement espacées qui pourront être injectées et guidées en série.

Le second bloc est une tête de détection, installée à l'extrémité du cathéter d'injection. Ce système permet de détecter le passage d'une bille et de générer un signal TTL qui pourra automatiquement déclencher la séquence de guidage. C'est donc cette partie de l'injecteur qui va synchroniser l'injection des billes avec les gradients magnétiques. Cette tête de détection est composée de deux bobines, côte à côte, qui sont couplées par induction magnétique. C'est un circuit LC (assemblage bobine, condensateur) qui résonne à une fréquence $f = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$.

Lorsqu'une bille va traverser ce système résonant, elle va induire un changement d'inductance, qui va induire un décalage de la fréquence de résonance. Ainsi, on pourra observer une diminution du voltage de sortie lors du passage d'une bille. Ce signal est par la suite filtré (détection d'enveloppe), amplifié (circuit amplificateur opérationnel) puis comparé à un voltage de référence (correspondant au voltage sans bille). On obtient donc en sortie un signal logique : bas, si aucune bille; haut, si une bille est sortie du cathéter.

Par la suite, ce système nous a permis de réaliser le guidage de plusieurs billes en série sur plusieurs bifurcations in vitro. Le fantôme utilisé était identique à celui utilisé dans le cadre du premier article. Cette fois-ci, au lieu d'utiliser 1 seule bille pour les 8 chemins possibles (3 bifurcations), nous utilisons 8 billes différentes.

CHAPITRE 3 ARTICLE 1 : MAGNETIC RESONANCE NAVIGATION OF A BEAD INSIDE A THREE-BIFURCATION PMMA PHANTOM USING AN IMAGING GRADIENT COIL INSERT

A. Bigot^{1,2}, C. Tremblay¹, G. Soulez², and S. Martel¹, Senior Member, IEEE

¹NanoRobotics Laboratory, Department of Computer and Software Engineering and Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montréal, Montréal, Canada

²Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Department of Radiology, Montréal, Canada

3.1 Abstract

This paper reports the successful navigation of a 1-mm Chrome Steel bead along three consecutive PMMA channels inside the bore of a 1.5T Magnetic Resonance Imaging (MRI) scanner. The bead travelled at a mean velocity of $14 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$. This was accomplished using an Imaging Gradient Coil (IGC) insert located inside the MRI tube. While targeting one side of a bifurcation has been previously demonstrated using unidirectional gradient coils, this is the first time that Magnetic Resonance Navigation (MRN) of a bead along consecutive channels is reported. Experimental results confirm that a clinical regular MRI can be used for propelling a 1-mm device.

Also, when used at maximum power, IGC temperature rise becomes a serious issue that can ultimately damage the insert and limits the overall performance. Consequently this paper aims to give some insight about coil temperature management for IGC-assisted procedures. A 33 minute thermal stress test was carried out using 100% of the IGC power. Steady-state oscillation can be reached by interleaving propulsion periods with cooling periods thus enabling longer propulsion procedures. Experimental data showed that the cooling time can be used for imaging purposes without any performance loss thus enabling MRN-assisted procedures with multiplexed particle distribution assessment.

Index Terms— Medical Robots and Systems, Magnetic Resonance Navigation (MRN), Imaging Gradient Coil (IGC), magnetic targeting, multiple bifurcation navigation, temperature behavior

3.2 Introduction

With the recent development of high-demanding imaging techniques such as diffusion tensor imaging (DTI), new boosted imaging hardware are being developed in order to get faster, shorter, and higher resolution imaging sequences for Magnetic Resonance Imaging (MRI) [1]–[3]. To achieve high performance and reduce the overall cost, such system usually consists of coil inserts that can be mounted in the bore of an MRI [4]–[6]. Gradient inserts have several advantages compared to regular human-sized coil: high magnetic gradients, high slew rate, and lower cost. Although the design of such insert coils is oriented toward better imaging performance, it may also lead to a huge improvement in Magnetic Resonance Navigation (MRN) [5], [7].

MRN is a fairly new technique which exploits both the high magnetic field of an MRI scanner and the magnetic gradients generated by a coil to steer a carrier vehicle embedding a functional drug inside the human vessel network [7], [8]. Such technology is a promising research area which aims at improving the localized delivery of theranostics agents toward a disease region of the body while maintaining low systemic drug concentration (see Fig. 1). MRN can potentially improve therapies such as liver and brain chemoembolization by serially navigating single boluses to a disease site to reach a given dose locally [9], [10]. More than a steering actuator, MRI also enables particle tracking and particle distribution evaluation during the procedure [11]. Already, polymer particles embedding doxorubicin as a therapeutic agent, dubbed Therapeutic Magnetic Micro Carriers (TMMC), were successfully synthesised and steered in a rabbit liver using a 400 mT.m^{-1} unidirectional gradient coil and T2*-weighted MR images for particle distribution assessment [12].

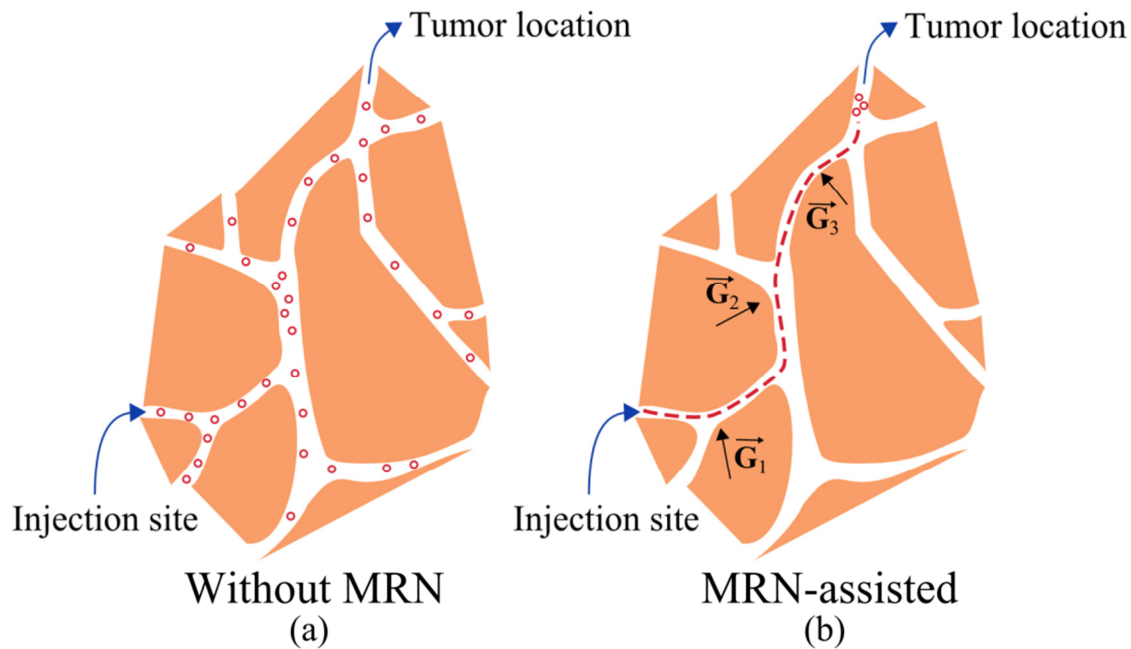


Figure 3-1 - Representation of a vascular network. Empty circles are microvectors embedding imaging or therapeutic agents. (a) Current chemoembolization procedure is done by injecting chemotherapeutic drug from a catheter — the injection site — toward a tumor without any control over the injected particles. (b) By correctly applying consecutive magnetic gradients G_1 , G_2 , and G_3 , MRN-assisted chemoembolization could potentially enable the control of the injected vectors so as to serially navigate them from the injection site toward the disease site (dashed line) thus preserving parenchyma healthy tissues.

The ability to steer microrobots inside the small human blood vessels requires highly specialized systems to navigate through the winding architecture of vessels [13]–[15]. Currently, two different approaches to propel microrobots using magnetic fields exist: low magnetic field strength environments [16], [17], and high magnetic field strength environments [18], [19]. The former approach usually has a high number of degree of freedom (DOF) which provides high accuracy and therefore is suitable for precise microsurgical procedures. It has however serious constraints on the medical procedures that can be performed due to limited induced force on the propelled body and to the rapid decay of the magnetic force.

The latter approach, referred to as MRN, has only 3 DOF but does not suffer from the magnetic force decay. Besides, the high magnetic field environment ensures high magnetization and consequently high induced magnetic force on the bead, suitable for endovascular navigation. It

however requires high performance — namely ultra-high amplitude gradient and low switching times (low rise time and fall time) — coil assembly. 400 mT•m⁻¹ Steering Gradient Coil (SGC) has proven to be effective for magnetic catheter steering [20] or single bifurcation liver targeting [9]. But it does not exhibit sufficient performance to perform MRN in tiny vessel network such as deep liver vasculature or brain vasculature due to a high switching time [21]. While the state of power amplifier technology used to limit the maximum gradient performance in the past, development of imaging inserts lead to broad availability of Imaging Gradient Coil (IGC) systems which can exhibit gradient strength of several hundreds of millitesla per meter and high slew rates [3], [6]. Such systems have a reduced diameter to generate ultra-high gradient strength thus limiting MRN to limbs, head, and small animals. However, Kimmlingen et al. work on human-sized 400 mT•m⁻¹ imaging coil prototype for DTI whose performance could make whole-body MRN feasible [22]. With this new available hardware, custom 3D gradient sequences can be easily designed and such performance may open the way to multiple bifurcation navigation of ferromagnetic beads.

Contrary to SGC which is specifically designed for propulsion and thus can be operated in DC-mode [23], IGC suffers from temperature rise when both high duty cycle and high amplitude gradients are required. The duty cycle, defined as the ratio of the operating time over the total period, is an important figure of merit to evaluate MRN performance. Imaging routines have generally low duty cycle gradients. Hence such sequences are not very demanding and thus do not induce any temperature increase of the tube. On the opposite, propulsion sequences require maximum magnetic gradient strength — ten times higher than regular MRI gradients — with high slew rate and maximum duty cycle. Such gradient configuration requires much power and thus generates a lot of heat in the insert. Without sufficient cooling, uncontrolled temperature rise could lead to system failure. Therefore, using an IGC for imaging purposes is very different than using it for propulsion purposes, and stress testing such high power system in MRN mode is mandatory to verify proper functionality and assess the overall efficiency of IGC-assisted MRN. Management of temperature is therefore among the current challenges of MRN in tiny vessels [21].

Aside from heating considerations, whereas IGC exhibits performance for multiple bifurcation MRN, it has yet to be demonstrated. Therefore, this paper is a proof-of-concept that magnetic bodies can be propelled through several consecutive branches in vitro using an IGC. We designed

and built a PMMA phantom with multiple bifurcations to perform navigation tests. From the gathered data, we then verified that the system can sustain a whole propulsion procedure where thousandth of boluses are serially navigated. Data analysis of this stress test provides useful information for optimizing MRN procedures and building a theoretical framework for any navigation experiment.

The paper is organized as follow: first, a MRN experiment is conducted inside a multiple bifurcation phantom. Then, a stress test is performed on the coil to check whether it could sustain a whole MRN-assisted procedure for several minutes. Finally, some strategies are presented in order to optimize the overall procedure efficiency. These results fall within the context of targeted therapies where untethered endovascular devices embedding chemotherapeutic drugs are navigated toward a tumor site.

3.3 Material and methods

The test bench is composed by a multiple bifurcation phantom, an MR-compatible camera and a 1-mm bead carefully placed at the center of a shielded BFG-240/150-S-7 micro-imaging gradient coil (Resonance Research, Inc, USA). The coil is connected to a Neslab Heat Exchanger II which provides 4.8 liters per minute of constant 15°C cooling water. Photograph of the MRN setup is shown in the Fig. 2a.

The whole setup is inserted inside the bore of a clinical MRI scanner (Siemens Sonata 1.5 T, Germany). Its high permanent magnetic field ensures high level of magnetization and thus maximum steering force [19]. The phantom is made of two poly(methylmethacrylate) (PMMA) plates thermally bonded together. Additional details about the phantom are given in the next section. Videos were recorded using the 12M MRC MR-Compatible Camera (MRC Systems GmbH, Germany) at 28 frames per second. Camera was set above the setup, as close as possible to the IGC inner top surface to get maximum field of view.

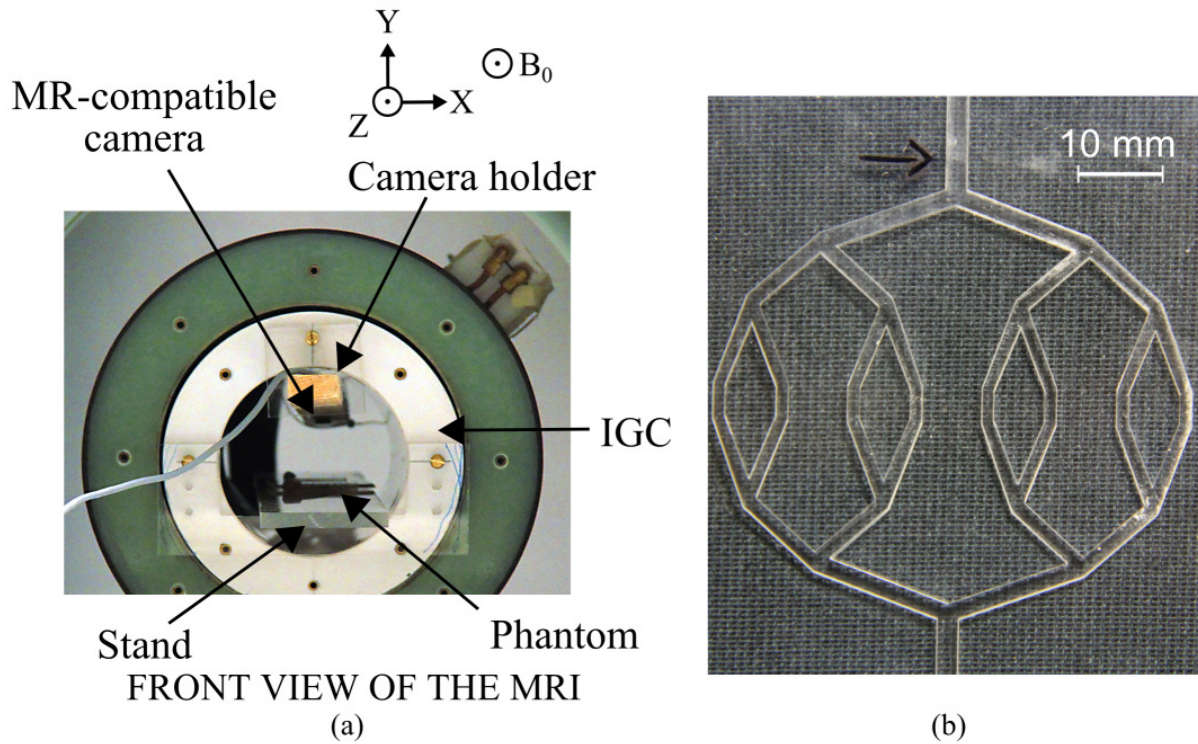


Figure 3-2 - (a) Front view of the propulsion setup located inside the bore of a 1.5T MRI. The phantom is located at the middle of the IGC, with the camera on top of it. The B_0 field of the MRI is along +Z. (b) Top view of the phantom used for the navigation experiments. The black arrow indicates the initial position of the bead.

The navigated bead is 1 mm in diameter and is made of Chrome-Steel (Salem Specialty Ball). Its magnetization at saturation is $M_{\text{sat}} = 1.44 \times 10^6 \text{ A}\cdot\text{m}^{-1}$. Custom propulsion and imaging sequences were designed using TNMR (TECMAG, USA) v. 2.11.2 software and triggered using a 5V TTL (transistor-transistor-logic) pulse generated by an Agilent 33220A signal generator.

3.3.1 Multiple bifurcation navigation

In vitro single bifurcation MR-steering has already been demonstrated by Mathieu et al. and Pouponneau et al. [8], [9], [19]. At that time, actuator characteristics — unidirectional $400 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$ coils — did not allow multiple bifurcation navigation. The state-of-the-art gradient coils now exhibit 3D dynamic and static performance that could potentially make multiple bifurcation navigation feasible.

To perform such test, we built a symmetric transparent PMMA phantom (length: 14.5 cm; width: 9 cm; depth: 0.3 cm) mimicking an arterial tree as shown in Fig. 2b. Channel widths and depths (Table 3.1) were chosen to allow bead navigation and proper visualisation with the reduced FOV of the MR-compatible camera.

Table 3.1 - Geometric characteristics of the phantom

Level	L [mm]	W [mm]	Depth [mm]	$\theta_{i,i+1}$ [°]	θ_i [°]
Root	3.2	2.6		110	140
1	16.64	2.16	1.5	62	97
2	11.15	1.8		109	44
3	10.05	1.68		-	160

The phantom was filled with deionized water and bubbles were evacuated using high pressure pump. When all the bubbles were out of the circuit, the two ends of the phantom were connected together using a three-way valve. The phantom was then placed inside the linear gradient volume of the insert on the xz plane (coronal plane of the MRI) as depicted on the Figure 3-2a.

For a duty cycle of 1, considering a microparticle of volume V at constant volume magnetization M_{sat} in a MRI magnetic field $\mathbf{B} = B_0 \mathbf{z}$, the magnetic force is given by [21]:

$$\mathbf{F}_{mag} = VM_{sat} \mathbf{G} \quad (1)$$

where $\mathbf{G}$ the gradient vector defined as $\mathbf{G} = [\frac{\partial B_z}{\partial x}; \frac{\partial B_z}{\partial y}; \frac{\partial B_z}{\partial z}]$. Consequently, the x-gradient is responsible for the bead steering, the y-gradient is used to counteract the gravity, and as no flow is present, the z-gradient is responsible for the bead thrust.

Phantom channels have been divided into 4 levels: root level, level 1, level 2, and level 3 (Figure 3-3a). In each level, branches are lettered + and -, according to the gradient axis depicted on the top-left corner of Figure 3-3b. For instance, to reach the third channel from the left of level 3, the gradient sequence would be - + -. The objective is to navigate the bead from the root channel to all of the level 3 channels using the following 8 gradient sequences : - - - ; - - + ; - + - ; - + + ; + - - ; + - + ; + + - ; + + +.

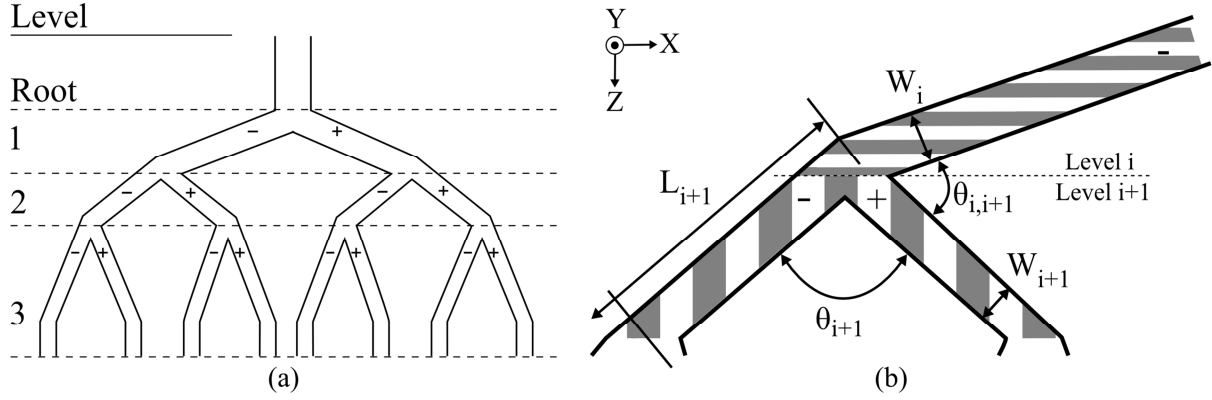


Figure 3-3 - (a) Schematic of the phantom with respective levels. Root channel is the starting branch. Then at each level, two paths can be chosen: either + or - according the gradient directions depicted at the top-right. Any navigation path from root level to level 3 thus exhibit three branch splits. (b) Geometric features of PMMA multiple-bifurcation phantom. The parent branch (level i, horizontal stripes) splits into two child branches (level i+1, vertical stripes). The two child branches are either referred as + or - according to the x-axis sign. L and W are respectively the length and the width of a channel. θ_i is the angle between + and - branches, and $\theta_{i,i+1}$ is the inner angle between the parent branch and the child branch.

A typical propulsion sequence is depicted in Fig. 4. It can be divided into 4 sections: trigger, 1st bifurcation, 2nd bifurcation, 3rd bifurcation. The trigger event is used to synchronize the sequence with the video recording. Afterwards, the x-gradient G_X is switched on and off three times of decreasing durations dt_1 , dt_2 and dt_3 and of amplitude G_{X1} , G_{X2} , and G_{X3} according to phantom characteristics.

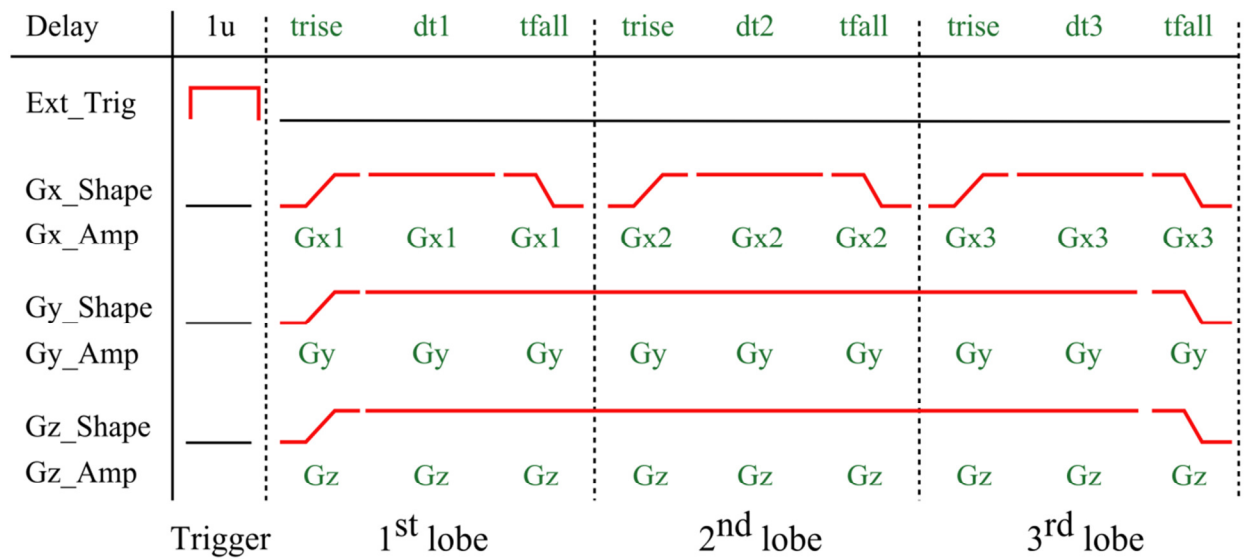


Figure 3-4 - The custom propulsion sequence is made of 4 events: trigger; 1st lobe; 2nd lobe; 3rd lobe. The triggering event is used to synchronize the gradient pulse application with the video recording. A gradient pulse is defined by its shape (Shape line) and its amplitude (Amp line). A pulse has three events: a rising edge (of duration trise), a plateau (of duration dti) and a falling edge (of duration tfall). The event amplitude can be either positive or negative. When no amplitude is defined, the gradient is zero. Rise time (trise) and fall time (tfall) are set to 5 ms. Each gradient lobe i has a plateau duration of dti. Symbols 'u' and 'm' stands for microseconds and milliseconds respectively.

3.3.2 Heating protocol

During a regular medical procedure, several milliliters of therapeutic particles need to be injected in order to reach the required therapeutic drug dose. Navigation of such agents requires the injection of consecutive boluses that will be serially steered from the injection site — the tip of the catheter — to the target location. Consequently, MRN-based procedure require as many propulsion sequences that the number of boluses that needs to be injected. Therefore, theoretically, the overall procedure time is equal to the time to inject plus the time to navigate the bolus times the number of boluses to be injected. However, recent experimental data showed that temperature is clearly an issue when IGC is used for propulsion and severely limits MRN performance. We therefore have designed and performed a stress test on the IGC which would reproduce a MRN-assisted procedure to evaluate the overall performance.

Table 3.2 - Heating sequence parameters. Values in parenthesis relate to the maximum gradient amplitude the IGC can produce.

Pulse number	Duration [ms]	G_x amplitude [T·m ⁻¹]	G_y amplitude [T·m ⁻¹]	G_z amplitude [T·m ⁻¹]
1	160	+0.324 (100%)		
2	85	−0.325 (100%)		
3	50	+0.324 (100%)	0	0
4	74	0		

We assumed a similar branching configuration that in the PMMA phantom experiment: all vessels lay in the xz plane (coronal plane) and vessel characteristics are the same as in the phantom. Additionally, injected particles will be carried by the blood and thus no y- and z-gradient are required to induce bead movement. Also, we assume the targeted area is located three bifurcations away from location of the injection and can be reached with the steering pattern + − + using maximum x-gradient amplitude. Finally, to take into account the dead time between injections of boluses, we added a resting time of 74 ms where no gradients are applied. Hence, the duty cycle of the gradient sequence, referred as $D_{sequence}$, is 80 %. Summary of the MRN sequence parameters is given in the Table 3.2.

The stress test protocol is the following: the procedure is initiated when the internal coil temperature is 30°C and keeps running until the temperature reaches 50°C. At 50°C, all the pulses are stopped and the coil is let to cool until its temperature returns to 45°C and then the sequence is started again. After 5 iterations, the stress-test is stopped and the coil is allowed to cool down to its idle temperature.

Using IGC characteristic temperature curves for a duty cycle of 80 %, this sequence should allow around 30 seconds of propulsion and will require around 293 seconds of cooling to go down to 45°C. The expected duty cycle of the procedure, referred as $D_{procedure}$, is therefore 8 %.

3.4 Results

3.4.1 Heating protocol

The 1-mm bead was successfully navigated in all the 8 branching patterns as shown in the supplementary video. The video footage was not accelerated and navigation is shown at real speed. While the navigation time is short, the overall experiment lasted around 1 hour due to the trial and error method. With sufficient expertise and training, the time needed to test the 8 navigation paths can be severely reduced to few minutes. The applied gradient parameters are given in the Table 3.3. Figure 3-5 gives an example of navigation footage and its associated gradient pulses.

To induce bead movement and make the bead visible on the footage, the G_z amplitude is set to $28.5 \text{ mT} \cdot \text{m}^{-1}$. G_y is set to $64 \text{ mT} \cdot \text{m}^{-1}$ to lift the bead. Finally, x-gradient parameters — amplitude and durations — are adjusted according to the phantom geometrical features and angles between channels (see Table 3.1). Selection of a navigation path is made by changing the sign of the x-gradient pulses.

Table 3.3 - Propulsion sequence parameters for branching pattern + – +. Values in parenthesis relate to the maximum gradient amplitude the IGC can generate.

Pulse number	Duration [ms]	G_x amplitude [$\text{T} \cdot \text{m}^{-1}$]	G_y amplitude [$\text{T} \cdot \text{m}^{-1}$]	G_z amplitude [$\text{T} \cdot \text{m}^{-1}$]
1	160	+0.026 (8%)		
2	85	−0.026 (8%)	+0.064 (20%)	+0.0285 (9%)
3	50	+0.026 (8%)		

The velocity can be estimated by three means: from magnetic equations (see appendix); from sequence parameters (Table 3.3) and phantom geometric characteristics (Table 3.1); from the video footage.

From the gradient total duration (295 ms) and the total travel length (41 mm), the mean velocity is found to be $0.14 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ which is in agreement with the theoretical mean velocity of the bead over 295 ms of navigation is found to be $v_{mean} = \sqrt{(v_{mean}^x)^2 + (v_{mean}^z)^2} = 0.143 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ (see appendix).

The bead velocity from the video footage — 41 mm in 12 navigation frames at 29 frames per second yields a mean velocity of $0.099 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ — is underestimated because the number of frames per second is not high enough to precisely extract the duration of the navigation.

3.4.2 Heating experiment

Results of the stress-test are depicted in the Figure 3-6 and reported in Table 3.4. The experiment lasted 46 minutes and exhibited 5 temperature oscillations. Interleaving propulsion periods and cooling periods make the coil inner temperature to oscillate. Both the lowest and the highest temperatures show a steady-state value of $T_{low} = 42^\circ\text{C}$ and $T_{high} = 55^\circ\text{C}$ respectively meaning that the experiment could have been carried on over a longer period of time, for instance to reach a higher number of injected particles. As reported in Table 3.4, the mean propulsion time t_{ON} is 83 seconds and the mean cooling time t_{OFF} is 301 seconds. Also, temperature curve shows both temperature overshoot and temperature lag due to the location of temperature sensors on the coil. The following linear model was used to model the temperature oscillations:

$$T(t) = \begin{cases} \alpha_{heat}t + T_{low}, & \text{heating period} \\ -\alpha_{cool}t + T_{high}, & \text{cooling period} \end{cases} \quad (1)$$

where α is a rate constant depending on the state of the coil — heating or cooling. Results of linear data fitting are reported in the Table 3.4 and superimposed on the temperature plot in the Figure 3-6.

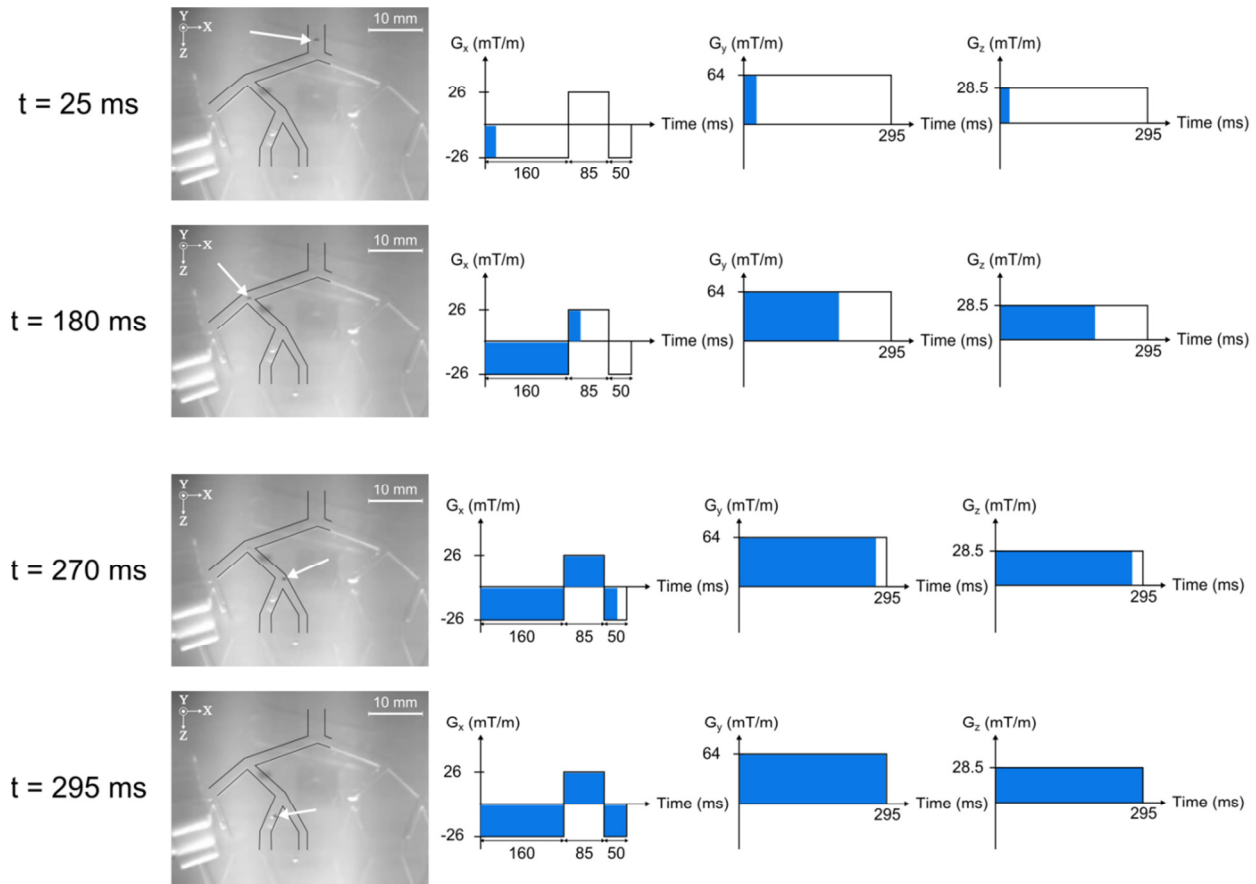


Figure 3-5 - Each row represents a different video time frame for the propulsion sequence $- + -$. The first column contains raw images of the footage. Arrows indicate the bead location and black lines indicates the edges of the channel. The second column schematically depicts the evolution and the current state (blue coloring) of x-, y-, and z-gradient at the corresponding video frame. The directions of the gradients are shown in the top-left corner of the video frames. Additional details on the timing and amplitude values of the gradients are given in the Results section.

Interestingly, one can observe that the first heating period has a heating rate constant $\alpha_{\text{heat}} = 10.8^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. However, subsequent pulses show a heating rate constant around $7.4^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, meaning that the coil temperature increase is slower at high temperature. This phenomenon can also explain the difference between the expected procedure duty cycle (8 %) and the experimental procedure duty cycle (24 %): characteristics curves, which depict only the first heating phase, underestimate the available propulsion time and thus the duty cycle. Such considerations are discussed in further details in the next section.

Table 3.4 - Results of the stress test. Values in parenthesis are values used for the temperature model.

Pulse number	t_{ON} [s]	t_{OFF} [s]	T_{low} [°C]	T_{high} [°C]	α_{heat} [°C·min ⁻¹]	α_{cool} [°C·min ⁻¹]
1	148 (155)	303 (263)	30 (30.0)	55 (57.1)	10.8 (10.5)	3.17 (3.24)
2	82 (124)	279 (263)	42 (42.9)	54 (57.2)	7.2 (6.9)	3.16 (3.24)
3	85 (124)	315 (263)	42 (43.0)	55 (57.0)	7.3 (6.9)	2.84 (3.24)
4	83 (124)	300 (263)	42 (42.8)	55 (57.0)	7.7 (6.9)	2.77 (3.24)
5 ²	82 (124)	306 (263)	43 (42.8)	54 (56.9)	7.4 (6.9)	2.95 (3.24)
Mean ¹	83 (124)	301 (263)	42.3 (42.6)	54.6 (57.0)	7.4 (6.9)	2.98 (3.24)
Sum	480 (651)	1503 (1315)	-	-	-	-

¹excluding 1st heating pulse

²excluding data from T_{low} to the coil idle temperature

For this specific experiment, the total available time for propulsion is 480 seconds (around 8 minutes) divided up into 5 burst-mode pulses. The number of injections per second is 2.7 meaning that near 225 injections are performed during each propulsion pulse. Consequently, 1530 boluses can be injected and navigated along 3 consecutive channels within 33 minutes of procedure. Table 3.5 gives the overall performance of our setup and our propulsion pattern — 3 bifurcations, 80% duty cycle.

Table 3.5 - The overall performance of our propulsion setup. Values in parenthesis are computed from the temperature model.

Sequence duration [s]	$D_{sequence}$ [%]	$D_{procedure}$ [%]	Number of injections	Procedure duration [min]
0.369	80	24 (33)	1526 (1764)	33

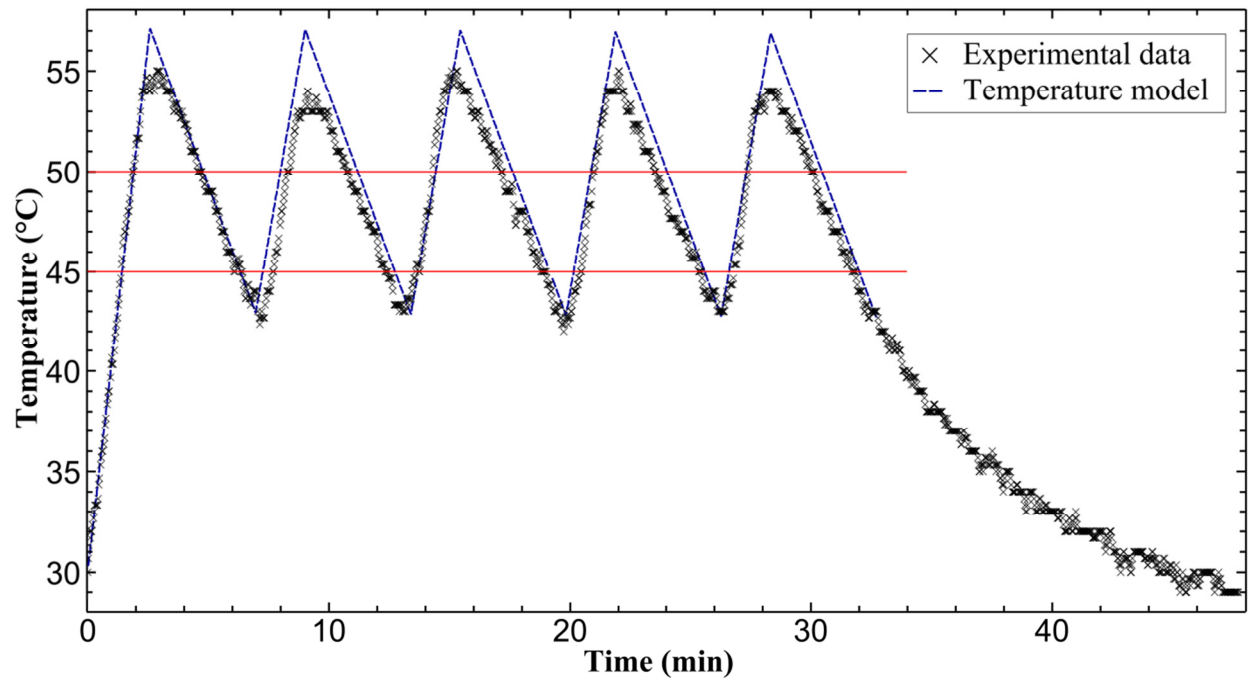


Figure 3-6 - Evolution of the IGC temperature over time. Data are plotted every 5 seconds and have been smoothed using a moving average filter. Linear model is plotted in dashed line. Experiment lasted 46 minutes in total. Oscillating pattern shows around 83 seconds of navigation and 301 seconds of cooling time. The two horizontal plain lines represent the 50°C-temperature threshold when the pulses were stopped and the 45°C-temperature threshold when the pulses were started.

In the end, careful management of the coil temperature can enable the injection of several consecutive boluses during a potential infinite amount of time. If a higher number of boluses is needed — higher therapeutic dose —, the operator can easily use an oscillating temperature approach in order to extend the intervention time and increase the number of delivered microparticles.

3.5 Discussion

3.5.1 Dynamic navigation

To our knowledge, this is the first time that MRN along a path which includes three bifurcations is reported. Results indicate that the maximum number of bifurcations can be increased. Two factors currently limit the maximum number of bifurcations: coil temperature rise whose

influence is discussed in the next part, and the limited Diameter of Spherical Volume (DSV). For the BFG-240/150-S-7 imaging coil, the DSV is 8 cm. In comparison, the 1.5 T Siemens Sonata MRI has a DSV of 50 cm. Navigation outside this volume is not desirable as gradients amplitude and direction is not properly defined.

While experiment using a flow mimicking physiologic conditions is obviously more realistic, it adds several challenges and constraints for dynamic MRN in several consecutive channels.

Indeed, since several consecutive gradient pulses are required, a branch can be easily missed if the gradient pulses are turned on too early or too late, therefore reducing the efficiency. Precise synchronization between bolus position and gradient triggering is mandatory for MRN.

Using a video camera for visual tracking is suitable for trial and error in vitro experiments but it is not suitable for in vivo experiments. Advanced control methods which rely on MRI-based tracking algorithm exist and they have proven to be adequate to track 1.5 mm bead at a rate of 20 to 30 times per second [7], [11]. While locating particles as small as 15 μm with MRI is feasible [24], the tracking rate is drastically reduced for sub-millimeter particles and does not allow fast accurate positioning. Therefore, finding an optimal feedback approach is a major challenge in MRN and alternative imaging and control methods must be considered [14], [25], [26].

Extensive work remains to be done to build a 3D in vitro experimental test bench that would reproduce the conditions of endovascular targeting procedure.

3.5.2 Oscillation protocol

Assuming linear temperature behavior, one can derive an expression for the duty cycle depending only on rate coefficients α_{heat} and α_{cool} . Using (1), it yields:

$$D_{procedure} = \frac{1}{1 + \frac{\alpha_{heat}}{\alpha_{cool}}} \quad (2)$$

The best MRN performance would be obtained when $D_{procedure}$ is equal to 100%, i.e. the coil can operate in DC-mode. While IGC can work in DC-mode with low duty cycle gradient pulses [21], it should be kept in mind that decreasing $D_{sequence}$ decreases also the number of injections per second and thus extend the procedure duration.

Better performance can be reached when working at the highest admissible temperature range. Indeed, the Newton's law of temperature states that the cooling rate is directly proportional to the difference between the coil temperature and the cooling fluid temperature. Such behavior can be seen on the exponential decay of the temperature at the end of the stress-test. Consequently, better cooling results are obtained when the difference between T_{coil} and T_{water} is the highest, i.e. at maximum admissible temperature. Furthermore, as the cooling efficiency is increased at high temperature, the heating rate constant is also smaller thus further increasing the available propulsion time. This effect can be clearly seen in the Table 3.4: the heating rate of the first heating pulse is higher than subsequent heating periods. In the end, working at higher coil temperature is highly desirable as the cooling is more efficient and thus more propulsion time is available.

Also, other factors may negatively affect the temperature response of the coil. More complex vessel architecture, for instance with 3D orientation, will significantly change the temperature response of the coil and decrease the available propulsion time. As such, developing a theoretical framework is necessary so as to model temperature behavior of the IGC for any vascular network and any gradient sequence.

Finally, to further improve MRN efficiency, we can take advantage of cooling time to run imaging sequences. While interleaving gradient pulses with a tracking sequence is highly desirable [7], [27], [28], in practice, this cannot be achieved when performing MRN in tiny vessels as the blood flow velocity can reach several centimeters per second [29], [30] and tracking sequences can last as long as 3 seconds [15]. The proposed approach is different as we interleave burst-mode propulsion phases with imaging routines (see Figure 3-7) to gather information during the procedure about particle distribution and potentially readjust propulsion parameters — since the blood flow may change during the procedure [31]. Moreover, imaging sequences are low duty cycle routines: for instance, using our IGC, the MS-SET (Magnetic Signature Selective Excitation Tracking) sequence [11] has a duty cycle of 20% and a maximum gradient amplitude of 20%. More complex sequence such as 3D Gradient Echo can be performed with our IGC using a duty cycle of 18% and mean gradient amplitude of 25%. Running such sequences on the IGC did not increase the coil inner temperature and can thus be performed during cooling phases without any performance loss.

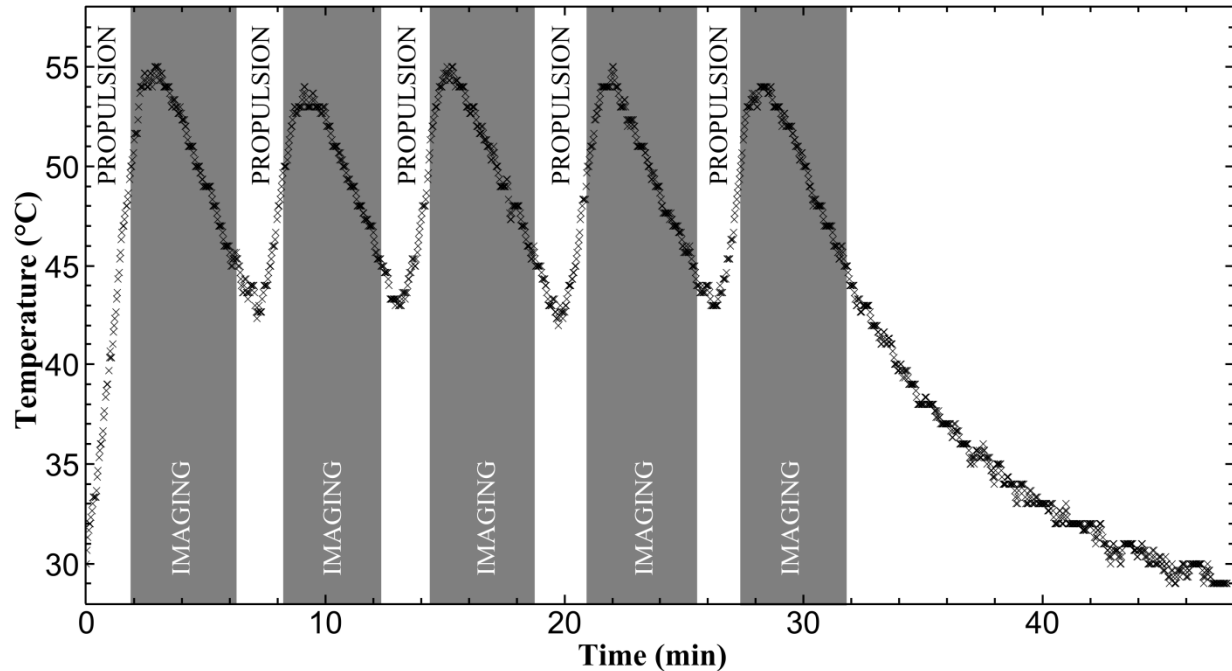


Figure 3-7 - Interleaving propulsion sequences with imaging sequences takes advantage of the cooling dead time to evaluate particle distribution during the procedure without increasing the coil temperature. When a steady-state temperature is reached, the intervention time can be extended at any time during the procedure so to deliver a higher drug dose.

3.6 Conclusion

While MRN was previously constrained to single bifurcation steering due to limited hardware performance, we successfully demonstrated that IGC can be used for multiple bifurcation navigation as it provides both high gradient amplitude and high slew rate. Navigation of a bead through three consecutive channels has been demonstrated in vitro and results indicate that MRN along a higher number of consecutive branches is possible. IGC temperature test showed that the system can sustain a long propulsion procedure where navigation periods are interleaved with cooling periods. Particle distribution assessment can be performed without observable coil temperature rise during the cooling period. Future work will focus on the possibility of navigating beads in 3D phantoms with more bifurcations. Theoretical framework for predicting MRN-assisted interventions performance is also under development.

3.7 Appendix

The magnetophoretic velocity U_{mag} of a particle of radius R can be derived using mechanics and magnetostatics [32]. While one can safely assume that velocity is constant for micrometer-sized particles — acceleration cancels after few microseconds —, it is not the case for millimeter-sized beads. As such, the bead acceleration cannot be neglected. Assuming no net flow and no friction forces between the bead and the phantom, the acceleration $\mathbf{a}$ of a bead of mass m_{part} is:

$$m_{part}\mathbf{a}=\mathbf{F}_{mag}+\mathbf{F}_{drag}+\mathbf{F}_{gravity}+\mathbf{F}_{buoyancy} \quad (3)$$

where $\mathbf{F}_{mag}$, $\mathbf{F}_{drag}$, $\mathbf{F}_{gravity}$ and $\mathbf{F}_{buoyancy}$ are respectively the magnetic force, the Stokes drag force, the gravity and the buoyancy force. Projecting (3) on the x- and z-axis — as the net velocity along y is zero —, it yields to the following set of differential equations:

$$\begin{aligned} m_{part}a_x &= F_{mag}^x - F_{drag}^x \\ m_{part}a_z &= F_{mag}^z - F_{drag}^z \end{aligned} \quad (4)$$

Due to the strong magnetic field inside the MRI, one can assume that the magnetization of the bead is constant, equal to M_{sat} and oriented along z [32]. The Stokes' drag force for a spherical particle of radius R_{part} immersed in a fluid of viscosity η and is given by $6\pi\eta v$, v being the velocity of the particle. Finally, the equations of motion are:

$$\begin{aligned} m \frac{dv_x}{dt} &= M_{sat} V_{part} G_x - 6\pi\eta R_{part} v_x(t) \\ m \frac{dv_z}{dt} &= M_{sat} V_{part} G_z - 6\pi\eta R_{part} v_z(t) \end{aligned} \quad (5)$$

where V_{part} is the volume of the particle. Solving (5) with the initial conditions $v_x = v_z = 0$, it yields:

$$\begin{aligned} v_x &= v_{terminal}^x \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \right] \\ v_z &= v_{terminal}^z \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \right] \end{aligned} \quad (6)$$

where the time constant τ [s] is defined as $(6\pi\eta R_{part})/m$ and the terminal velocity $v_{terminal}^{x,z}$ [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$] as $(M_{sat}V_{part}G_{x,z})/(6\pi\eta R_{part})$. Taking $m_{part} = 4.10 \times 10^{-6}$ kg, it gives: $\tau = 2.3\text{s}$, $v_{terminal}^x = 2.08 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ and $v_{terminal}^z = 2.27 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. We can see here that the value of the time constant is of the order of the second and confirms our hypothesis that acceleration cannot be neglected for millimeter-sized beads.

3.8 References

- [1] C. T. Harris, W. B. Handler, and B. A. Chronik, "Design study to investigate the effect of curvature on gradient coil performance for localized regions of interest," *Concepts Magn. Reson.*, vol. 41B, no. 2, pp. 62–71, Apr. 2012.
- [2] D. Mayer, N. M. Zaher, E. Adalsteinsson, B. Rutt, E. V. Sullivan, and A. Pfefferbaum, "In vivo fiber tracking in the rat brain on a clinical 3T MRI system using a high strength insert gradient coil," *Neuroimage*, vol. 35, no. 3, pp. 1077–85, Apr. 2007.
- [3] B. A. Chronik, A. Alejski, and B. K. Rutt, "Design and fabrication of a three-axis edge ROU head and neck gradient coil," *Magn. Reson. Med.*, vol. 44, no. 6, pp. 955–63, Dec. 2000.
- [4] K. C. Goodrich, J. R. Hadley, S. M. Moon, B. A. Chronik, T. J. Scholl, J. T. Debever, and D. L. Parker, "Design, fabrication, and testing of an insertable double-imaging-region gradient coil," *Concepts Magn. Reson.*, vol. 35B, no. 2, pp. 98–105, Apr. 2009.
- [5] J.-B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, "Method of propulsion of a ferromagnetic core in the cardiovascular system through magnetic gradients generated by an MRI system," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 53, no. 2, pp. 292–299, Feb. 2006.
- [6] J.-B. Mathieu, S.-K. Lee, E. G. Budesheim, Y. Hua, J. Lin, C. Immer, S. M. Lechner-Greite, J. Piel, J. F. Schenck, M. A. Bernstein, J. Huston, and T. K. Foo, "Preliminary evaluation of a high performance gradient coil for 3T head specialty scanner," in *Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, Salt Lake City, Utah, 2013.
- [7] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Poupponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "A computer-assisted protocol for endovascular target interventions using a clinical MRI system for controlling untethered microdevices and future nanorobots," *Comput. Aided Surg.*, vol. 13, no. 6, pp. 340–352, Nov. 2008.

- [8] J.-B. Mathieu and S. Martel, "Magnetic microparticle steering within the constraints of an MRI system: proof of concept of a novel targeting approach," *Biomed. Microdevices*, vol. 9, no. 6, pp. 801–8, Dec. 2007.
- [9] P. Pouponneau, J.-C. Leroux, and S. Martel, "Magnetic nanoparticles encapsulated into biodegradable microparticles steered with an upgraded magnetic resonance imaging system for tumor chemoembolization," *Biomaterials*, vol. 30, no. 31, pp. 6327–32, Oct. 2009.
- [10] S. N. Tabatabaei, S. Duchemin, H. Girouard, and S. Martel, "Towards MR-navigable Nanorobotic Carriers for Drug Delivery into the Brain," *IEEE Int. Conf. Robot. Autom.*, pp. 727–732, May 2012.
- [11] O. Felfoul, J. B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, "In vivo MR-tracking based on magnetic signature selective excitation," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 27, no. 1, pp. 28–35, Jan. 2008.
- [12] P. Pouponneau, J. C. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel, "Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation," *Biomaterials*, vol. 32, no. 13, pp. 3481–3486, May 2011.
- [13] E. Diller and M. Sitti, "Micro-Scale mobile robotics," *Found. Trends Robot.*, vol. 2, no. 3, pp. 117–259, 2011.
- [14] S. Martel, "Magnetic navigation control of microagents in the vascular network: challenges and strategies for endovascular magnetic navigation control of microscale drug delivery carriers," *IEEE Control Syst.*, vol. 33, no. 6, pp. 119–134, Dec. 2013.
- [15] S. Martel, "Microrobotics in the vascular network: present status and next challenges," *J. Micro-Bio Robot.*, vol. 8, no. 1, pp. 41–52, Feb. 2013.
- [16] M. P. Kummer, J. J. Abbott, B. E. Kratochvil, R. Borer, A. Sengul, and B. J. Nelson, "OctoMag: An electromagnetic system for 5-DOF wireless micromanipulation," *2010 IEEE Int. Conf. Robot. Autom.*, pp. 1610–1616, May 2010.
- [17] S. Schuerle, S. Erni, M. Flink, B. E. Kratochvil, and B. J. Nelson, "Three-dimensional magnetic manipulation of micro- and nanostructures for applications in life sciences," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 49, no. 1, pp. 321–330, Jan. 2013.
- [18] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "Automatic navigation of an untethered

device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 10, no. 1, pp. 144–152, 2007.

[19] J.-B. Mathieu and S. Martel, “Steering of aggregating magnetic microparticles using propulsion gradients coils in an MRI Scanner,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 63, no. 5, pp. 1336–45, May 2010.

[20] V. Lalande, F. P. Gosselin, and S. Martel, “Catheter steering using a Magnetic Resonance Imaging system,” in *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, Buenos Aires, 2010, vol. 2010, pp. 1874–1877.

[21] S. Martel, “Combining Pulsed and DC Gradients in a Clinical MRI-Based Microrobotic Platform to Guide Therapeutic Magnetic Agents in the Vascular Network,” *Int. J. Adv. Robot. Syst.*, vol. 10, 2013.

[22] R. Kimmlingen, E. Eberlein, P. Dietz, S. Kreher, J. Schuster, J. Riegler, V. Matschl, V. Schnetter, A. Schmidt, E. Mustafa, D. Fischer, A. Potthast, L. Kreischer, M. Eberler, F. Hebrank, H. Thein, K. Heberlein, P. Hoecht, T. Witzel, D. Tisdall, J. Xu, E. Yacoub, G. Adrian, E. Auerbach, S. Moeller, D. Feinberg, D. Lehne, L. Lawrence, B. Rosen, K. Ugurbil, D. Van Essen, V. Wedeen, and F. Schmitt, “Concept and realization of high strength gradients for the Human Connectome Project,” in *Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, Melbourne, 2012.

[23] M. Vonthron, V. Lalande, and S. Martel, “A MRI-based platform for catheter navigation,” in *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, Boston, Massachusetts, 2011, vol. 2011, pp. 5392–5.

[24] N. Olamaei, F. Cheriet, and S. Martel, “Accurate positioning of magnetic microparticles beyond the spatial resolution of clinical MRI scanners using susceptibility artifacts,” *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 2011, pp. 2800–3, Jan. 2011.

[25] S. Martel, “Signal and image processing in medical nanorobotics: The art of tracking and imaging therapeutics navigated in the vascular network towards the region to be treated,” in *11th Int. Conf. Inf. science, Signal Process. their Appl.*, 2012, pp. 611–617.

[26] D. Folio, C. Dahmen, T. Wortmann, M. A. Zeeshan, K. Shou, S. Pané, B. J. Nelson, A. Ferreira, and S. Fatikow, “MRI magnetic signature imaging, tracking and navigation for targeted micro/nano-capsule therapeutics,” in *Intell. Robot. Syst. (IROS), 2011 IEEE/RSJ Int. Conf.*, 2011, pp. 1297–1303.

- [27] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 90, no. 11, pp. 114103–114105, Mar. 2007.
- [28] S. Tamaz, R. Gourdeau, A. Chanu, J.-B. Mathieu, and S. Martel, "Real-time MRI-based control of a ferromagnetic core for endovascular navigation," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 55, no. 7, pp. 1854–1863, Jul. 2008.
- [29] T. Yzet, R. Bouzerar, J.-D. Allart, F. Demuynck, C. Legallais, B. Robert, H. Deramond, M.-E. Meyer, and O. Balédent, "Hepatic vascular flow measurements by phase contrast MRI and doppler echography: a comparative and reproducibility study," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 31, no. 3, pp. 579–88, Mar. 2010.
- [30] G. G. H. Hübner, N. Steudel, G. Kleber, C. Behrmann, E. Lotterer, and W. E. Fleig, "Hepatic arterial blood flow velocities: assessment by transcutaneous and intravascular Doppler sonography," *J. Hepatol.*, vol. 32, no. 6, pp. 893–899, Jun. 2000.
- [31] R. López-Benítez, G. M. Richter, H.-U. Kauczor, S. Stampfl, J. Kladeck, B. a Radeleff, M. Neukamm, and P. J. Hallscheidt, "Analysis of nontarget embolization mechanisms during embolization and chemoembolization procedures," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 32, no. 4, pp. 615–22, Jul. 2009.
- [32] G. Vidal and S. Martel, "Measuring the magnetophoretic characteristics of magnetic agents for targeted diagnostic or therapeutic interventions in the vascular network," *J. Micro-Bio Robot.*, vol. 8, no. 2, pp. 65–71, Apr. 2013.

CHAPITRE 4 ARTICLE 2 : TEMPERATURE RESPONSE OF A MAGNETIC RESONANCE IMAGING COIL INSERT FOR THE NAVIGATION OF THERANOSTIC AGENTS IN COMPLEX VASCULAR NETWORKS

Alexandre Bigot^{1,2}, Charles Tremblay¹, Gilles Soulez², and Sylvain Martel¹, *Senior Member, IEEE*

¹NanoRobotics Laboratory, Department of Computer and Software Engineering and Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montréal, Montréal, Canada

²Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Department of Radiology, Montréal, Canada

4.1 Abstract

The purpose of this paper is to provide some practical insights regarding the use of a commercially available imaging coil as a Magnetic Resonance Navigation (MRN) propulsion actuator. MRN relies on Magnetic Resonance Imaging (MRI) technology to navigate magnetic therapeutic or imaging agents to a target location. When such a target is accessible only through complex vessel pathways, an Imaging Gradient Coil (IGC) insert can be used to generate high slew rate gradient pulses. Although temperature rise might not be an issue for imaging routines, knowing precisely the temperature coil response is of primary importance for MRN-assisted interventions as it may limit propulsion performance and ultimately lead to system breakdown. This paper reports the impact of four parameters, namely, duty cycle, frequency, amplitude and gradient direction on the temperature behavior of an IGC with external diameter suitable to fit inside the bore of a clinical MRI scanner and internal diameter appropriate for small animals. A minimum rise time of 300 μs was measured and magnetic gradients up to 325 $\text{mT}\cdot\text{m}^{-1}$ were generated. The insert can sustain burst-mode propulsion at maximum power for slightly less than 2 minutes before reaching its maximum admissible temperature. Temperature management is one of the future challenges in MRN research.

Index Terms—Imaging Gradient Coil (IGC), Magnetic Resonance Navigation (MRN), Magnetic targeting, Temperature response

4.2 Introduction

Magnetic drug targeting is a new promising technique to safely deliver drugs to a specific site or organ inside the human body. This technique relies on the ability of magnetic gradients to induce force on magnetized bodies and to freely penetrate the human body without damage. High efficacy procedures would result in a smaller injected drug dose, a higher drug concentration in the disease site and a reduction of side effects. As such, in cancer therapy alone, magnetic drug targeting has a great potential to improve chemotherapy and chemoembolization procedures for interventions where there is a specific targeted site to be treated that could not be otherwise reached.

High magnetic gradients setups have been developed but they suffer from a quick fall of the magnetic gradient away from the magnet [1]. Such performance loss therefore makes deep organ targeting extremely challenging [2]. To correct for such deficiencies, a new method dubbed Magnetic Resonance Navigation (MRN) has been proposed [3], [4]. The general approach of MRN relies on the ability of magnetic gradients (such as the ones generated by MR-imaging coils) to induce a steering force on bodies magnetized when immersed in a high homogeneous field (such as the B_0 field inside the tunnel of a clinical MRI scanner) allowing them to be navigated at any depth within the human body. MRN was already performed in the artery of a living swine [5] and MRN-compatible Therapeutic Magnetic Micro-Carriers (TMMCs) have been synthesized and navigated in the hepatic artery of rabbits [6]. Although a dedicated platform could be developed, adapting a clinical MRI scanner to dynamically navigate or steer TMMC in any direction without any performance loss over distance has many advantages including the availability of MRI and its imaging capabilities. MRI can indeed be used during the procedure for imaging purposes such as particle tracking [7] or therapeutics distribution evaluation [6].

Conventional MRI coils are able to switch from 0 to a typical maximum amplitude of $40 \text{ mT} \cdot \text{m}^{-1}$ in $200 \mu\text{s}$ [8]. But it has been proven that gradient strength must be increased tenfold to allow efficient MRN interventions to be conducted in human vascular networks [9], [10]. High magnitude gradients can be provided by a dedicated Steering Gradient Coil (SGC), an Imaging Gradient Coil (IGC), or a combination of both. As depicted in Figure 4.1, our current magnetic navigation setup exhibits an IGC within a SGC forming what is referred to as a double insert that can be placed into or removed from the tunnel of a clinical MRI scanner.

SGC and IGC inserts are capable of generating DC-type or pulsed-type high magnitude gradients respectively [11]. DC-type gradients are generated by DC power supplies and while the gradient amplitude can be maintained at maximum value for a very long period of time, the slew rate of the corresponding SGC is much lower than what can be achieved with the IGC. The SGC exhibits gradient amplitudes of $450 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$ in all three directions of space and can switch magnetic gradients from zero to maximum amplitude in 350 ms [11]. Using the SGC at maximum amplitude in DC mode has proven to be adequate for single bifurcation MRN-based drug delivery [4], [6], [10] and preclinical testing of magnetic catheterization [12]. However SGC cannot be used for dynamic MRN interventions in complex vessel geometry where fast directional changes are required due to the long rise time and fall time of the coil [11], [13].

Using an IGC instead of a SGC for MRN is interesting as it exhibits both sub-millisecond switching time and gradient strengths of hundreds of millitesla per meter. Fast high magnetic performance systems are in development and currently used in clinical research for imaging routines such as Diffusion Tensor Imaging (DTI) which requires fast gradient switches and gradient amplitudes of 300 mT/m [14]-[17]. Such imaging sequences usually use low duty cycle gradient pulses thereby allowing a long experiment time without any temperature increase. As such, precise temperature response is seldom evaluated for imaging coils [18], [19].

In contrast, MRN requires fast gradient switches at maximum amplitude for a prolonged duration and consequently the temperature of the coil may increase to potentially reach a critical threshold. High gradient strengths indeed require huge coil currents that inevitably generate Joule heating that could lead to irreversible damage to the system when not properly used. Using such a system for a prolonged period of time at maximum power requires careful temperature monitoring and management [20]. Characterization of the temperature response is therefore necessary to evaluate if an imaging coil can sustain MRN-assisted procedures.

Thus, the performance of a commercially available imaging coil was tested under various loads to evaluate how an IGC reacts to the heavy electric pulses required for MRN. Influence of duty cycle, gradient strength, frequency and gradient direction on our system was tested. This work aims to give some practical figures and observations about dynamic MRN using an imaging coil insert.

4.3 Theory

MRN performances are mostly dependant on two parameters: actuator performance (coils for inducing forces on MRN-compatible agents) and the magnetic characteristics of the microparticles or navigable agents. Indeed, considering a particle of volume V at constant magnetization M , the effective magnetic force available during a propulsion sequence is [5]:

$$[F_{mag,x}^{eff}, F_{mag,y}^{eff}, F_{mag,z}^{eff}]^T = MV [D_x G_x, D_y G_y, D_z G_z]^T \quad (1)$$

where G_x , G_y , and G_z are the components of the magnetic gradient along the x-, y-, and z-axis respectively and D_x , D_y , and D_z are the duty cycles of each gradient channel.

The duty cycle D , which corresponds to the percentage of time the system is turned on over the total period of the signal, is a critical performance parameter for MRN. It is defined as:

$$D = \frac{t_{ON}}{t_{ON} + t_{OFF}} \times 100 \quad (2)$$

where t_{ON} and t_{OFF} are the time when the coil is turned on and off respectively.

In general, using an appropriate cooling system as well as an optimized coil design, 100% duty cycle mode at maximum power is practically achievable [21].

However, a small imaging coil which provides high magnetic gradients must sustain important current flow and is not designed for long heavy pulses. When demanding maximum magnetic gradient, electric power inside the coil can easily reach several kilo-watts leading to quick rise of tube temperature which could induce system breakdowns. Thermal heating of the coil forces the operator to stop the system to allow proper cooling before starting a new sequence thus limiting the overall performance [18].

Therefore knowing how the IGC responds to various heavy pulses is mandatory so to design the adequate sequence which will ensure maximum propulsion time —slower temperature rise —, maximum magnetic force — maximal duty cycle — and thus maximum MRN performance for drug delivery. Precise evaluation of the parameters that affect the temperature of the system is of prime importance for MRN research.

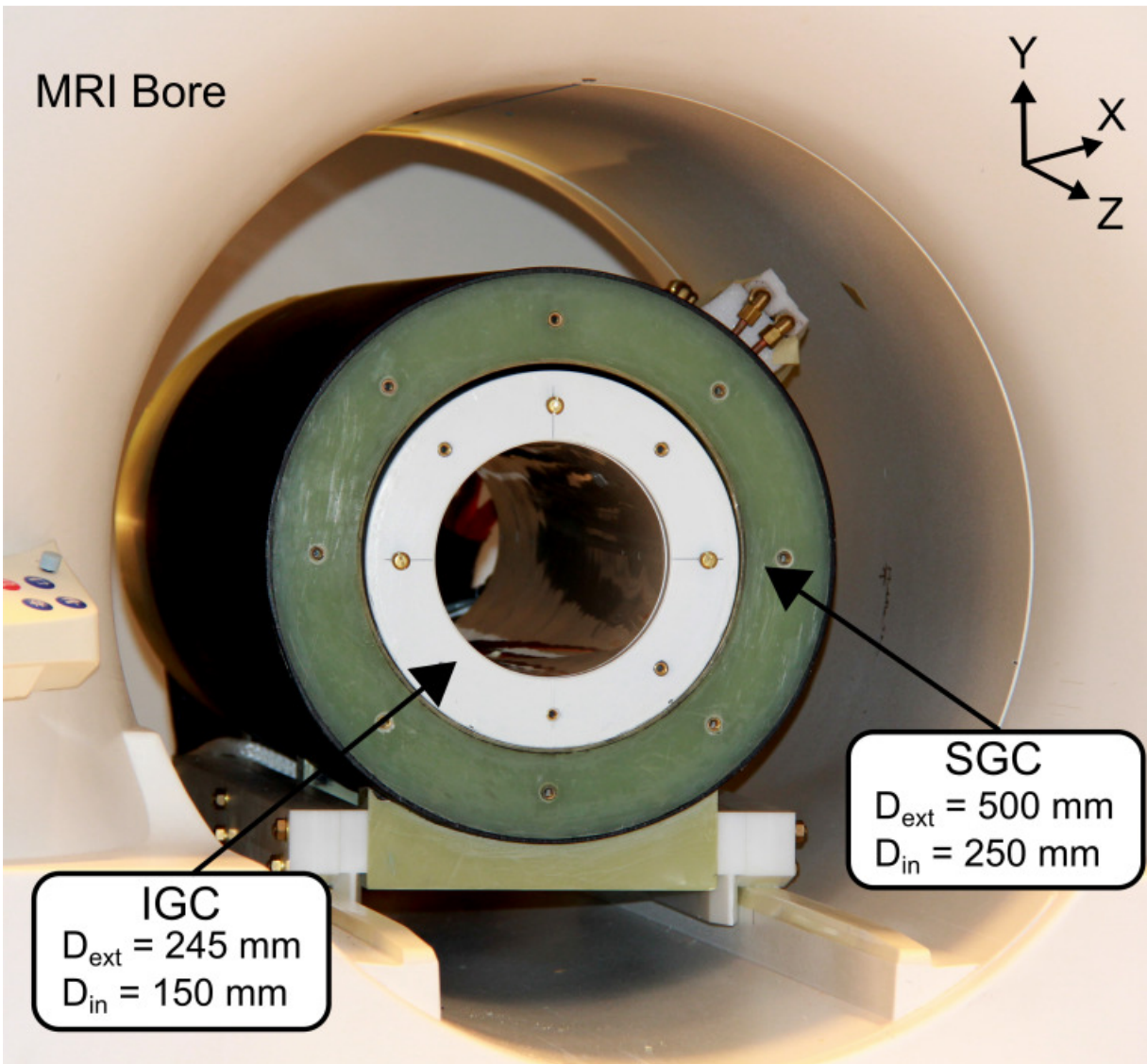


Figure 4.1 - Our MRN platform has three main components. The MRI (largest cylinder) ensures high particle magnetization M thus high magnetic force on the actuated device. The SGC (outer coil of the insert) can be operated at 100% duty cycle at maximum power and has the greatest gradient amplitude but exhibits poor dynamic performances, and therefore it is only suitable for slow procedures such as magnetic catheter steering [12]. Finally, the IGC (smallest cylinder in the insert) can be operated at very high frequencies with high gradients. But its performances are limited by the temperature rise of the tube. The three directions of space for the IGC are schematically depicted on the top-right corner (the B_0 field is along z). D_{ext} and D_{in} are respectively the external diameter and the internal diameter of the coil.

4.4 Methods

Experiments are conducted on a shielded micro-Imaging Gradient Coil BFG-240/150-S-7 (Resonance Research, Inc, USA). The IGC is 740 mm in length. Its internal diameter is appropriate for small animals. The IGC is inserted inside the tunnel of a 1.5 T clinical MRI scanner (Siemens Sonata 1.5 T, Germany). The complete setup and gradient directions are depicted in Figure 4.1. The manufacturer's guidelines for this IGC are the following: critical temperature is 65 °C; duty cycle must be limited to 14.5% (respectively 9.5% and 18%) when using x-gradient (respectively y-gradient and z-gradient) at maximum amplitude.

The coil is driven by a Power Ten 6400S power supply and three 266 Gradient amplifiers (both from Copley Controls Corp., USA). The sequences were designed and triggered using the TNMR software, ver. 2.11.2 provided by Tecmag. The temperatures for the coil are monitored with a CN606 six series temperature sensor (Omega Engineering, Inc, USA). Two channels are dedicated to coil temperature, two channels for the shield temperature and two channels for the shim temperature. Only the two coil temperatures are monitored. Measurements were done using the Omega RS-232 software. The cooling system consists of a Neslab System II heat exchanger (Thermo Scientific, USA) which provides water at a rate of 4.5 liters·min⁻¹ and ensures 500 W of heat dissipation. Water temperature is monitored during all the experiments with an OMEGA HH506R Digital Thermometer with a type K thermocouple probe.

4.4.1 Electric Measurements

Electric measurements were performed on the Copley amplifiers to measure intensity, voltage, rise time, and fall time for the three directions of space. Data were measured directly from the amplifiers current and voltage output monitors using an Agilent 54641A oscilloscope. Six series of pulses with maximum amplitude were applied (three directions and two polarities). From these data, maximum gradient amplitude, electric power, rise time, and fall time were derived.

4.4.2 Heating Protocol

Before starting any experiments, the power supply and the three amplifiers are warmed up during twenty minutes to ensure a steady state. The cooling system is also activated and the experiments

are not started until the water reaches an idle temperature of 15 °C and the temperature coil channels are at 30 °C. Once these conditions are fulfilled, heating tests are initiated.

To ensure coil integrity, the temperature of the tube is limited to 65 °C. As such, during all the experiments, the generation of gradient pulses is stopped as soon as the temperature reaches 50 °C to ensure proper cooling with a safety margin. Once all temperatures get back to 30 °C, a new sequence is initiated.

The impact of the duty cycle, frequency, gradient strengths and direction of the gradients on the thermal response of the imaging coils are evaluated. By properly tuning t_{ON}^+ , t_{ON}^- —durations of the positive and negative lobe respectively — and t_{OFF} , several different electric pulses are generated which provides a large number of heating tests, as reported in the Table 4.2. For all experiments, if not otherwise stated, duty cycle and amplitude are equal to 100%, and the gradient is along x . We set both the rise time and the fall time as their minimum value (as reported in Table 4.1). We consider here perfect rectangular signals. This assumption is valid due to the very small rise and fall times with respect to the on and off times. For smaller electric pulses, this assumption is no more valid as signals tend to appear triangular and as such, the duty cycle would need to be redefined.

For the first set of experiments, the influence of the duty cycle on the temperature is investigated. The parameter t_{ON} is set to 1 second while t_{OFF} is computed using (2). Six values of duty cycle were tested: 50%, 60%, 70%, 80%, 90% and 100%.

For the second set of experiments, the influence of the amplitude of a single step signal is examined. Again, six experiments were conducted: 50%, 60%, 70%, 80%, 90% and 100% amplitude.

The effects of the frequency are evaluated in the third set of experiments. During a MRN procedure, several bifurcations will be crossed successively. During this navigation period, the coil must be turned on all the time ($D = 100\%$) and in a worst case scenario, the gradient must be reversed at each vessel bifurcation. To evaluate how a 100% duty cycle symmetric biphasic signal (i.e., a signal whose amplitude oscillates between positive and negative values) would affect the coil, we introduce the signal frequency $f = \frac{1}{t_{ON}^+ + t_{ON}^-}$, for $D=100\%$. It is important to understand that duty cycle and frequency are independent parameters which could affect

temperature response and must both be tested separately. Therefore, a 100% duty cycle signal which alternates between positive and negative pulses with the highest gradient that can be generated has been designed. The frequency of the signal is adjusted by simultaneously changing t_{ON}^+ and t_{ON}^- while keeping t_{OFF} to zero. The tested frequencies are 1 Hz, 10 Hz and 100 Hz.

Finally, the effects of the direction of the gradients are tested in the fourth set of experiments. The sequence is a 100% amplitude single step signal applied successively along the x direction, y direction, z direction, and $x+y$ direction. Characteristics of the conducted experiments are listed in Table 4.2.

4.4.3 Data Analysis

To describe the temperature (T) response of the coil over time (t), the following exponential model was used [19]:

$$T(t) = T_{ss} + (T_0 - T_{ss})e^{-t/\tau} \quad (3)$$

where T_{ss} is the steady-state temperature of the coil ($^{\circ}\text{C}$), T_0 is the temperature at the beginning of the experiment ($^{\circ}\text{C}$), and τ a time constant in min which depends on the cooling or heating state of the coil.

This model is valid for both heating and cooling of the coil. However, it can be simplified for quickly changing temperature period such as when the coil is driven by a huge electric load and thus heats up very quickly. This assumption is valid when the time to reach the maximum temperature is negligible with respect to the time constant τ . It yields this simplified equation:

$$T(t) = T_{ss} + \alpha_{heat}t \quad (4)$$

where α_{heat} is the heating rate constant ($^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$). Therefore, during the heating period, the linear model is used for data fitting whereas for the cooling period, as the temperature change is much slower, the previous assumption does not hold and the exponential model better reflects the temperature behavior of the coil.

The main experiment parameters and data fittings are schematically described in Figure 4.2.

4.5 Results

4.5.1 Electric Performances

The results of the electric performance and timing measurements are summarized in Table 4.1.

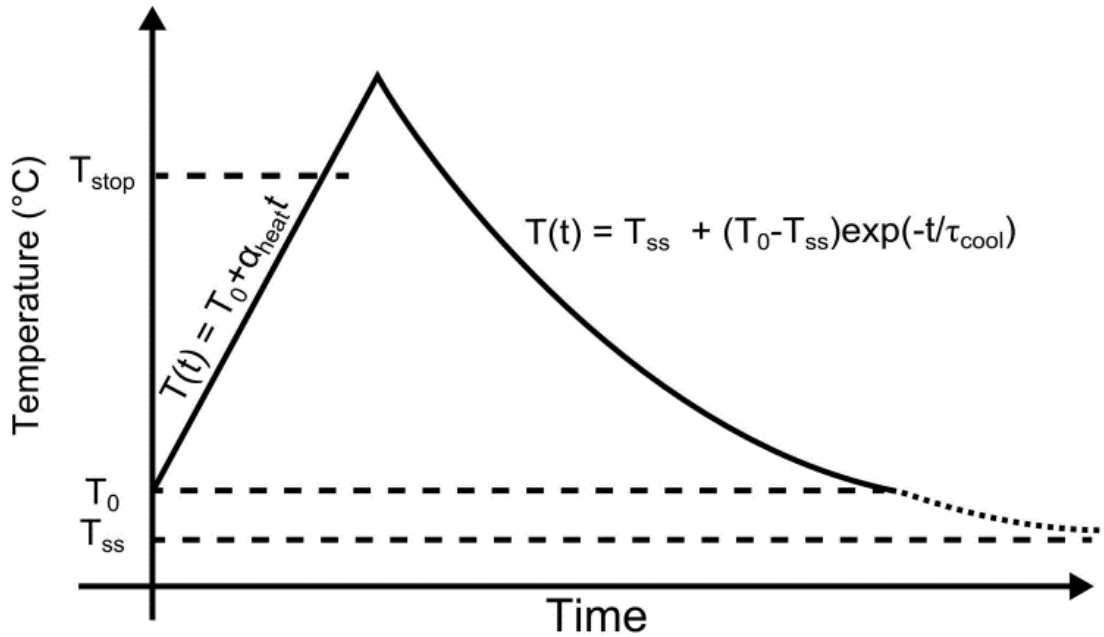


Figure 4.2 - Representative plot of the temperature of the coil as a function of time. Pulses are started when the coil temperature is $T_0 = 30^\circ\text{C}$ (heating period). The sequence is stopped when the IGC temperature reaches $T_{\text{stop}} = 50^\circ\text{C}$. The coil is then cooled down to T_0 before starting a new experiment (cooling period). If the coil is further cooled down, it reaches the steady-state temperature ($T_{ss} = 28^\circ\text{C}$). Linear model for the temperature is used for the heating period whereas the exponential model better fits the cooling behavior.

The available power for the y channel is around 5300 W, whereas x and z channel reach respectively almost 3700 W and 2800 W at maximum amplitude. The discrepancy between the values of electric power in each channel can be explained by noticing that the resistance for the y gradient is much higher than for the two others gradients. It is therefore necessary to supply more power to drive the y axis. The available magnetic gradient is not constant in all the directions. At maximum power, single-channel operation, the maximum of magnetic gradient is $325 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$ along the x axis and $315 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$ at minimum along the z axis. Higher gradient amplitudes can be

reached using multiple-channel operation where two or more gradient vectors are applied at the same time.

The power supply and the amplifiers are able to drive the coil from 0% to 100% (in absolute values) in less than 825 μs for all the gradients and as little as 300 μs for the $-z$ gradient. In terms of slew rate, the coil can be driven at almost $440 \text{ T}\cdot(\text{m}\cdot\text{s})^{-1}$ for the $-x$ gradient and at a maximum of $1050 \text{ T}\cdot(\text{m}\cdot\text{s})^{-1}$ for the $-z$ gradient.

Table 4.1 - Measured characteristics of the IGC. Measurements were repeated three times. Values of precision include accuracy and reading errors from the oscilloscope and the amplifiers.

Gradient direction	Gradient polarity	Maximum power ^{a,c} (W)	Maximum gradient ^{b,c} ($\text{T}\cdot\text{m}^{-1}$)	Rise time / Fall time ^d (μs)
x	+	3660	0.324	720 / 602
	-	3685	0.325	740 / 824
y	+	5309	0.319	340 / 540
	-	5304	0.319	404 / 400
z	+	2739	0.315	400 / 344
	-	2741	0.315	300 / 580

^aPower calculated excluding cables and filters.

^bData reported here are given as absolute values.

^cMean values $\pm 4.2\%$

^dSmallest values $\pm 7\%$

The measured signal shows slight amplitude overshoots that increase the minimal rise time and fall time and can explain the differences between experimental data and the coil specifications. These overshoots can be reduced by adjusting the PID (proportional-integral-derivative) controller parameters of the amplifiers. We however decide to keep this behavior as we prefer maximal amplitude over minimal rise time.

4.5.2 Heating response

Figure 4.3 shows the evolution of the coil temperature during the four sets of experiments as a function of time. Data values are plotted every five seconds as symbols. Fitted values of T_{ss} , τ_{cool} , and α_{heat} are listed in Table 4.3. All curves show the behavior depicted in the Figure 4.2. Three

phases can be observed: a first phase of a few minutes where gradient pulses are applied and temperature rises linearly in the tube until the temperature of 50 °C is reached; a second phase where the coil keeps on heating up without any applied gradients and where the temperature reaches a maximum value; a third phase where the coil is cooled down and the temperature decreases following the exponential law defined in (4). As one might expect, the cooling phase is identical for all experiments: the cooling time constant τ_{cool} is almost constant throughout all experiments and the curves tend towards the asymptotic value of 28 °C, corresponding to the coil idle state temperature.

Table 4.2 - The four sets of experiments conducted with the IGC

Experiment number	t_{ON}^+ [s]	t_{ON}^- [s]	t_{OFF} [s]	Duty Cycle [%]	Amplitude [%]	Frequency [Hz]	Gradient direction
1A	1		1	50			
1B	1		0.67	60			
1C	1	0	0.43	70	100	N.A	x
1D	1		0.25	80			
1E	1		0.11	90			
1F	∞^a		0	100		0	
2A					50		
2B					60		
2C	∞^a	0	0	100	70	N.A	x
2D					80		
2E					90		
2F					100		
3A	0.5	0.5				1	
3B	0.05	0.05	0	100	100	10	x
3C	0.005	0.005				100	
4A							x
4B	∞^a	0	0	100	100	N.A	y
4C							$x+y$
4D							z

^aAlthough the symbol ∞ is used, it should be understood as “extremely long ton pulses” with toff equal to zero and hence, 100% duty cycle signals. As it will be observed in the results, the sequences were never applied indefinitely due to thermal heating.

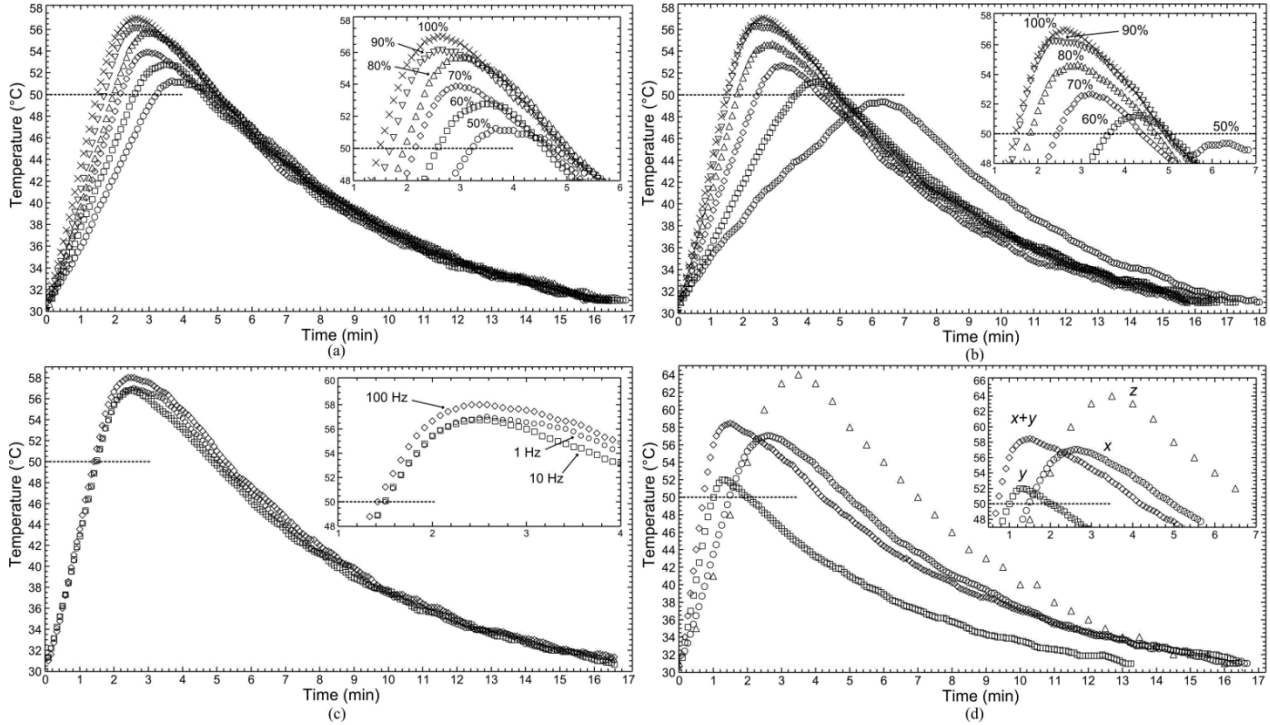


Figure 4.3 - Evolution of the temperature of the coil over time for different duty cycle (a), amplitude (b), frequency (c) and gradient direction (d). For visualization purposes, the data have been smoothed using a moving average filter. The straight dotted line represents the 50 °C-temperature threshold when the generation of pulses was stopped. The graph insets show the temperature peaks with a magnified scale.

The influence of the duty cycle on the temperature is depicted in Figure 4.3a. As expected, the quickest temperature rise is obtained with 100% duty cycle: the 50 °C critical temperature is reached in little less than 2 minutes. α_{heat} ranges from $6.30 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ for $D = 50\%$ to $13.4 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ for $D = 100\%$: there is a linear correlation between the duty cycle and the heating rate. Once the gradients are stopped, the temperature goes down to the steady-state temperature of 28 °C in approximately 18 minutes.

The same observations can be made for experiment #2. All the data points in Figure 4.3b follow a linear behavior during the heating sequence and an exponential decrease during the subsequent cooling period. At 50% amplitude, the coil heats up at a rate of $3.1 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ which ensures an

operating time of 6 minutes. As for the first experiment, the maximum heating rate is $13.4\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ at maximum power.

Figure 4.3c shows the results of gradient frequency on the temperature of the coil. Frequencies below 100 Hz have a very limited effect on the heating as all curves show similar trends. 1 Hz and 10 Hz have the same heating rate of $13.3\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. At 100 Hz, the value of α_{heat} slightly increases to $14.5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Finally, the data points from experiment #4 are plotted in Figure 4.3d. As expected, the combination of two gradients increases the slope of the curve during the heating period. When using a combination of x and y gradients, the coil heats up at a rate of $28.6\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ which is more than twice the rate of gradient x alone. The gradient along z has the lowest heating rate of $11.8\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ but shows a much high thermal overshoot and therefore represents a higher risk of system failure.

4.6 Discussion

Requirements for imaging coils strongly differ from what is needed in MRN research. Classic imaging routines exhibit low duty cycles that do not significantly affect the coil temperature whereas magnetic propulsion requires high duty cycle, high amplitude, and relatively fast switching magnetic gradients that may cause severe temperature increase. The first years of MRN were gradient strength limited due to the limited availability and the cost of coils, power supplies and high power amplifiers [22], [23]. With the development and availability of high performance systems, MRN research faces new challenges and temperature management is one of them. Deep testing of commercially available systems is required to figure out whether it is suitable for MRN procedures.

IGC characteristics show that it is possible to design pulses sequences in order to use the coil in DC-mode. This however is not desirable for MRN-assisted procedures where high gradient amplitudes for a maximum amount of time are required for maximum performance. In this case, the IGC is operated in a so-called burst mode: high power pulses are supplied to the coil leading to a severe increase of temperature which could ultimately lead to system failure. In this mode, the imaging coil can be operated for a period of time T_{burst} followed by a subsequent cooling

period T_{cool} . This mode is suitable for dynamic propulsion where particles could be navigated through multiple small vessel bifurcations.

Table 4.3 - Data fitting coefficients of the temperature curves

Experiment number	$\alpha_{heat} [^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}]$	$T_{ss} [^{\circ}\text{C}]$	$T_0 [^{\circ}\text{C}]$	$\tau_{cool} [\text{min}]$
1A	6.3	27.5	78.1	6.1
1B	7.8	27.6	75.9	6.2
1C	9.2	27.8	75.5	6.1
1D	10.5	27.1	77.3	6.5
1E	11.8	27.1	76.7	6.4
1F	13.4	27.3	76.9	6.3
2A	3.1	26.9	93.8	6.4
2B	5.1	27.1	77.8	6.5
2C	8.1	27.7	74.4	6.1
2D	10.9	27.1	73.5	6.6
2E	12.8	27.8	77.8	6.1
2F	13.4	27.3	76.9	6.3
3A	13.3	27.8	79.9	6.0
3B	13.3	27.4	76.3	6.3
3C	14.5	27.8	81.3	6.0
4A	13.4	26.8	75.3	6.6
4B	21.0	28.6	59.7	5.4
4C	28.6	28.7	71.6	6.1
4D	11.8	23.4	94.4	7.0

During burst mode propulsion, electric power in the coil can reach few kilowatts whereas the cooling system can only dissipate around 500 watts meaning that the coil will ultimately reach its critical temperature. The quick increase of the temperature may lead to temperature artifacts such as temperature overshoot — temperature keeps on increasing when pulses have been stopped — and temperature lag — delay to reach maximal temperature due to thermal overshoot. Such artifacts are seen on the curves in Figure 4.3. We found out that the best explanation for these two temperature artifacts is the placement of the sensors related to the wires inside the coil. Indeed,

on this IGC, temperature sensors are located at the middle of the tube. However, results tend to indicate that temperature hot spot are located away from the middle of the tube meaning that the temperature readings are not the actual maximum temperature.

When the time to reach critical temperature is smaller than the time for the heat to diffuse from the hot spot to the temperature sensors, i.e. when heavy currents are applied, then thermal overshoot and thermal lag happen. Without careful temperature monitoring and temperature safety margin, this can eventually lead to system overheating. Our temperature model does not take into account this overshoot. Analysis of this effect will be done in a future paper dedicated to the theoretical framework of MRN.

The heating rate constant is the parameter that characterizes the time to reach this critical temperature and may prevent from coil failure. Figure 4.4 summarizes the effects of duty cycle, amplitude, frequency and gradient direction on the heating rate.

First, one can observe the linear relationship between α_{heat} and the duty cycle as well as the quadratic relationship of α_{heat} with the amplitude. The crossing point is 90%, meaning that below this value it is best to decrease the amplitude rather than D if the operator wants to use the coil for a prolonged period of time.

Second, the heating rate constants for 1, 10, and 100 Hz are very close. Only the 100 Hz point is slightly higher than the two others ($13.3\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ for 1 and 10 Hz versus $14.5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ for 100 Hz). Therefore, frequency has a very limited influence on the temperature rise.

Last, gradient direction has a strong effect on the heating rate and care should be taken when choosing the gradient direction. While x and z show a relatively small heating rate (around $12\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$), the y gradient heats the coil at a rate of $21\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ thus reaching the critical temperature of 50°C in only one minute. Without additional information about the coil wire paths and structure, we can only assume that discrepancies between the axes are due to the difference of coil design (Maxwell configuration for the z gradient coil compared to the Golay configuration for the x and y gradient coils [8]) and the difference of electric characteristics regarding resistance and inductance.

Regarding cooling performances, the IGC cools down to $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in approximately 18 minutes and can cool down to its idle temperature of $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ after 30 minutes. For a given coil, τ_{cool} depends only on the heat exchanger characteristics, on the cooling fluid characteristics, on the coil

surroundings and environment, and on how the cooling fluid flows inside the coil. In our case, since all these parameters are kept identical during all the experiments, τ_{cool} is found to be constant, as reported in Table 4.3.

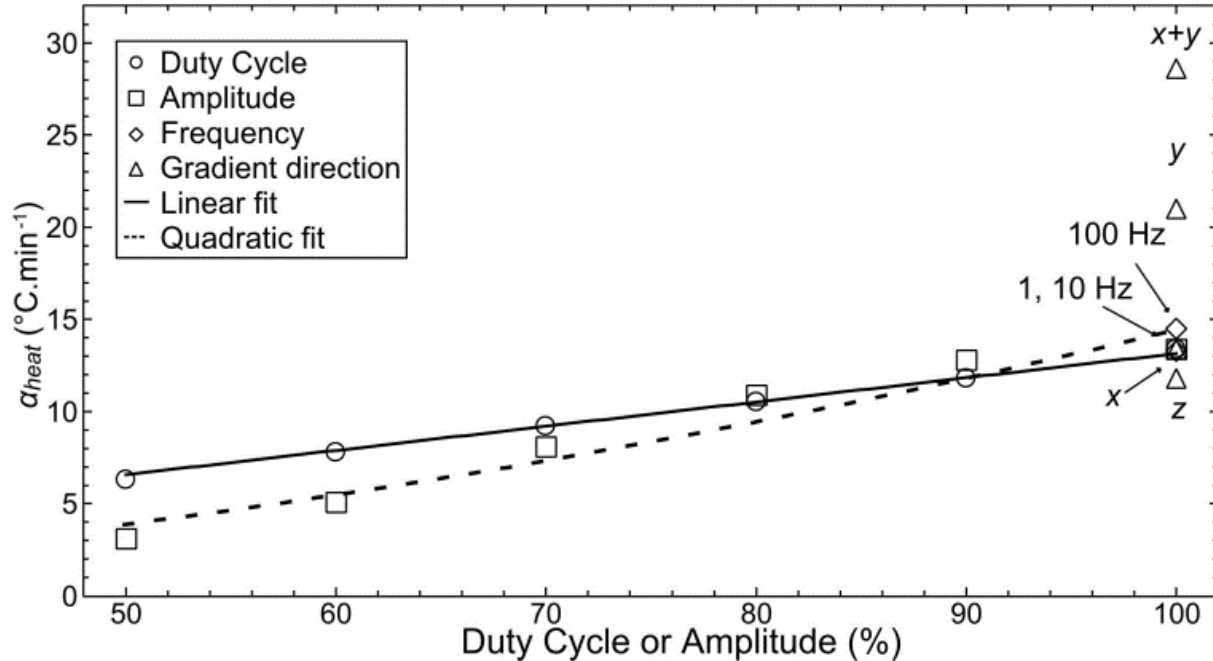


Figure 4.4 - Heating rate as a function of duty cycle (circles), amplitude (squares), frequency (diamonds), and gradient direction (triangles). The solid line is the linear best-fit curve for the duty cycle data and the dashed line is the quadratic fit for the amplitude data.

Finally, two choices are available to the operator to increase the propulsion time: either modify the propulsion sequence (decrease the duty cycle and/or the amplitude and/or change the gradient direction of the sequence) and thus decrease the heating rate or use a better cooling system that could ensure higher power dissipation (lower the water temperature and/or increase the water flow) and thus decrease the cooling rate.

4.7 Conclusion

While high performance magnetic coils are primarily developed for imaging purposes, such systems exhibit magnetic and electric performances suitable for MRN-based interventions. Imaging inserts have high slew rate and can reach gradient strengths of several hundreds of millitesla per meter. However, contrary to imaging sequences which require short gradient pulses, MRN sequences need long high strength pulses that in turn may cause the coil to significantly

heat up. Coil manufacturers may give an admissible temperature range but precise temperature response curves may not be directly available. These are however mandatory to allow precise temperature management of MRN-based procedures. This paper aims to give a global idea of the time available for burst-mode MRN using an imaging coil. As such, extreme tests were done to push the system beyond its normal conditions of use.

One IGC is tested in this paper due to the high cost and limited availability of such system and thus the reported results are hardware specific. The authors' primary objective is to characterize the temperature response of an imaging coil, to evaluate the available operating time before reaching critical temperature, and to give an overview of the performances current coils can offer.

We observed that the system temperature is strongly dependent on the duty cycle, the gradient strength, and the directions of the gradient whereas the signal frequency has no significant effect for pulses with frequencies below 100 Hz. Collected data show that around two minutes of burst-mode propulsion at maximum power are available for MRN. Although this might seem short, one must keep in mind that the sequence duration is on the order of one millisecond and therefore several thousands of injections can be done. For instance, for the experiment 3C, the pulse duration is 5 ms, meaning that 24000 gradient pulses are generated within the two minutes thus potentially allowing the injection of 24000 boluses of particles.

The two simple models for the temperature evolution of the coil showed excellent agreement (coefficients of determination $R^2 = 0.98$ or higher) with the experimental data and will provide useful information about the system behavior under more complex electric loads. Such models combined with estimated coil parameters will allow the operator to predict temperature response for any magnetic sequences in order to ensure both system integrity and maximum throughput and would be the primary blocks for the development of software to assist the medical team in managing future MRN procedures.

Future work will focus on the feasibility of navigating magnetic beads in more complex vascular networks using this system and to investigate further the implications of the thermal constraints on potential MRN-based clinical interventions.

4.8 Acknowledgment

This project is supported by the Research Chair of Polytechnique Montreal in Nanorobotics and grant from the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The equipment used in this study was acquired with a grant from the Canada Foundation for Innovation (CFI).

4.9 References

- [1] C. Alexiou, D. Diehl, P. Henninger, H. Iro, R. Rockelein, W. Schmidt, and H. Weber, "A high field gradient magnet for magnetic drug targeting," *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, vol. 16, no. 2, pp. 1527–1530, 2006.
- [2] A. D. Grief and G. Richardson, "Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 293, no. 1, pp. 455–463, 2005.
- [3] J.-B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, "Method of propulsion of a ferromagnetic core in the cardiovascular system through magnetic gradients generated by an MRI system," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 53, no. 2, pp. 292–299, Feb. 2006.
- [4] J.-B. Mathieu and S. Martel, "Magnetic microparticle steering within the constraints of an MRI system: proof of concept of a novel targeting approach," *Biomed. Microdevices*, vol. 9, no. 6, pp. 801–8, Dec. 2007.
- [5] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 90, no. 11, pp. 114103–114105, Mar. 2007.
- [6] P. Pouponneau, J. C. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel, "Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation," *Biomaterials*, vol. 32, no. 13, pp. 3481–3486, May 2011.
- [7] O. Felfoul, J. B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, "In vivo MR-tracking based on magnetic signature selective excitation," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 27, no. 1, pp. 28–35, Jan. 2008.
- [8] S. S. Hidalgo-Tobon, "Theory of gradient coil design methods for magnetic resonance imaging," *Concepts Magn. Reson. Part A*, vol. 36A, no. 4, pp. 223–242, 2010.

- [9] P. Pouponneau, J.-C. Leroux, and S. Martel, "Magnetic nanoparticles encapsulated into biodegradable microparticles steered with an upgraded magnetic resonance imaging system for tumor chemoembolization," *Biomaterials*, vol. 30, no. 31, pp. 6327–32, Oct. 2009.
- [10] J.-B. Mathieu and S. Martel, "Steering of aggregating magnetic microparticles using propulsion gradients coils in an MRI Scanner," *Magn. Reson. Med.*, vol. 63, no. 5, pp. 1336–45, May 2010.
- [11] S. Martel, "Combining Pulsed and DC Gradients in a Clinical MRI-Based Microrobotic Platform to Guide Therapeutic Magnetic Agents in the Vascular Network," *Int. J. Adv. Robot. Syst.*, vol. 10, 2013.
- [12] V. Lalande, F. P. Gosselin, and S. Martel, "Catheter steering using a Magnetic Resonance Imaging system," in *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, Buenos Aires, 2010, vol. 2010, pp. 1874–1877.
- [13] S. Martel, "Microrobotics in the vascular network: present status and next challenges," *J. Micro-Bio Robot.*, vol. 8, no. 1, pp. 41–52, Feb. 2013.
- [14] D. Mayer, N. M. Zahr, E. Adalsteinsson, B. Rutt, E. V Sullivan, and A. Pfefferbaum, "In vivo fiber tracking in the rat brain on a clinical 3T MRI system using a high strength insert gradient coil," *Neuroimage*, vol. 35, no. 3, pp. 1077–85, Apr. 2007.
- [15] B. Aksel, L. Marinelli, B. D. Collick, C. Von Morze, P. a Bottomley, and C. J. Hardy, "Local planar gradients with order-of-magnitude strength and speed advantage.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 58, no. 1, pp. 134–43, Jul. 2007.
- [16] J. Cohen-Adad, M. D. Tisdall, R. Kimmlingen, E. Eberlein, T. Witzel, P. Hoecht, B. Keil, J. Nistler, D. Lehne, J. A. McNab, H. Thein, F. Schmitt, B. R. Rosen, V. J. Wedeen, and L. L. Wald, "Improved Q-Ball imaging using a 300 mT/m human gradient," in *Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, Melbourne, 2012.
- [17] V. J. Wedeen, L. L. Wald, J. Cohen-Adad, M. D. Tisdall, J. A. McNab, R. Wang, T. Witzel, R. Kimmlingen, and E. Eberlein, "In vivo imaging of fiber pathways of the human brain with ultra-high gradients," in *Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, Melbourne, 2012.
- [18] B. A. Chronik, A. Alejski, and B. K. Rutt, "Design and fabrication of a three-axis edge ROU head and neck gradient coil," *Magn. Reson. Med.*, vol. 44, no. 6, pp. 955–63, Dec. 2000.

- [19] B. Chronik, A. Alejski, and B. Rutt, "Design and fabrication of a three-axis multilayer gradient coil for magnetic resonance microscopy of mice," *Magn. Reson. Mater. Physics, Biol. Med.*, vol. 10, no. 2, pp. 131–146, Jun. 2000.
- [20] A. Bigot, C. Tremblay, G. Soulez, and S. Martel, "Magnetic Resonance Navigation of a Bead Inside a Three-Bifurcation PMMA Phantom Using an Imaging Gradient Coil Insert," *Robotics, IEEE Transactions on*, vol. PP, no. 99, pp. 1–9, 2014.
- [21] K. C. Chu and B. K. Rutt, "MR gradient coil heat dissipation," *Magn. Reson. Med.*, vol. 34, no. 1, pp. 125–132, Jul. 1995.
- [22] S. Martel, O. Felfoul, J.-B. Mathieu, A. Chanu, S. Tamaz, M. Mohammadi, M. Mankiewicz, and N. Tabatabaei, "MRI-based Medical Nanorobotic Platform for the Control of Magnetic Nanoparticles and Flagellated Bacteria for Target Interventions in Human Capillaries," *Int. J. Rob. Res.*, vol. 28, no. 9, pp. 1169–1182, Sep. 2009.
- [23] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "A computer-assisted protocol for endovascular target interventions using a clinical MRI system for controlling untethered microdevices and future nanorobots," *Comput. Aided Surg.*, vol. 13, no. 6, pp. 340–352, Nov. 2008.

CHAPITRE 5 ARTICLE 3 : AN INJECTION SYSTEM TO CONTROL AND TO DETECT THE RELEASE OF MAGNETIC ENTITIES DURING MAGNETIC RESONANCE NAVIGATION

Alexandre Bigot^{1,2}, Gilles Soulez², and Sylvain Martel¹

¹NanoRobotics Laboratory, Department of Computer and Software Engineering and Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montréal, Montréal, Canada

²Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Department of Radiology, Montréal, Canada

5.1 Abstract

In the context of targeted intravascular therapies using an MRI scanner, a precise and repeatable injection system is a necessity. In this paper, an injector able to create a periodic and controllable stream of magnetic entities is described.

The injector is comprised of a bead capture and a bead detection system. The capture system is built using small coils wound at regular intervals along a tubing. These coils can capture and release beads flowing nearby. Installed at the distal end, a detection system, based on inductive coupling, can detect beads exiting the tubing and send a signal to trigger a magnetic navigation sequence.

A 2.6-mm long coil with 5 turns can generate magnetic gradient over 100 mT m^{-1} with a current flow of 0.4 A. Less than 160 mW of power are required to trap a 1-mm bead moving in a flow of 10 mL min^{-1} (velocity of 13 cm s^{-1}). The detection system is able to detect beads moving as fast as 18 cm s^{-1} .

Timing is highly critical when navigating consecutive boluses of magnetic therapeutic entities selectively into a target vessel. The system presented here aims to make magnetic resonance navigation procedures more reliable.

Key words: Magnetic Resonance Navigation (MRN), microcoils, magnetic targeting, multiple bifurcation navigation, magnetic capture, particle detection

5.2 Introduction

Manipulation of magnetic particles through the use of the magnetic gradients has gained tremendous interest in the last decade. This technology relies on how certain materials react to changes of the local magnetic environment. By tuning the local magnetic field properties — amplitude and/or orientation —, magnetic entities can be precisely manipulated and steered at distance, for instance to perform precise microsurgeries inside an organ [1] or to locally deliver therapeutic drugs through the bloodstream [2]. Such technology may drastically change the way certain medical procedures are done including, but not limited to, chemoembolization or eye surgery, to name but only two examples.

Two approaches are currently being explored: high magnetic field environment and low magnetic field environment [3]. The latter has the advantage of 5 or 6 degrees of freedom (DOF). It allows precise manipulation of magnetic devices and therefore is intended for interventions that require high precision. This is the approach that has been privileged by several research groups such as Nelson et al. for their Octomag system [1]. However, a low magnetic field environment means a smaller force due to a low magnetization of the controlled body. Consequently their system can only operate with large magnetic entities. Furthermore, the choice of using external electromagnets limits the depth at which the procedures can be performed when the magnetic body becomes smaller.

The former approach, based on a high magnetic field environment, does not suffer from these two main limitations. The medical procedures are performed inside a magnetic resonance imaging (MRI) scanner which provides a high magnetic strength environment — the so-called B_0 field. Such high field ensures a large saturation magnetization of the manipulated bodies inside an entire spherical volume and is consequently independent of depth. Although limited to only 3 DOF — translations only —, the MRI scanner provides fast 3D magnetic gradients and imaging capabilities which makes it appealing for deep magnetic targeting with real-time tracking feedback and procedure monitoring. This technique, known as magnetic resonance navigation (MRN), was successfully used for the navigation of a ferromagnetic bead in a living swine [4] and for in vivo therapeutic microparticles steering towards target lobes of a liver in a rabbit model [5]. Recently, a single 1-mm bead was navigated in vitro in three consecutive channels using an imaging gradient insert with gradient strengths that could be generated by the imaging

coils of a standard clinical MRI scanner [6]. The next challenge is now to steer consecutive boluses of magnetic bodies selectively into a target vessel across several vascular bifurcations. Developing a robust protocol to inject and to navigate consecutive magnetic entities is mandatory before testing in a living animal with boluses of therapeutic particles.

An interesting challenge arises from the dynamic aspect of the navigation. MRN relies on the application of global magnetic forces and therefore does not allow the independent control of multiple bodies. Therapeutic boluses of particles must be injected and navigated one after the other until a given concentration of particles in the targeted organ is reached. Navigating multiple beads across multiple bifurcations requires precise timing and synchronization between the current location of the bead and the gradient pulse. Considering that blood velocity can reach 0.3 m s^{-1} in the hepatic arteries [7], [8], with vessel dimensions of a few millimeters, only a small time window of hundredth of millisecond is available.

Two approaches have been suggested to maximize the number of properly steered magnetized beads in the context of MRI navigation. First, one can rely on the position of the bead in the blood flow using adequate imaging sequences. A tracking sequence is interleaved with the propulsion sequence and propulsion parameters are computed and adjusted in real-time [9]. Localisation of the bead can be done through the use of special tracking sequences, such as the Magnetic Signature Selective Excitation (MS-SET) [10]. This sequence relies on the local Larmor frequency shift induced by the magnetized body to precisely track the bead. However, the duration of this sequence is around 1 second and increases as the diameter of the tracked sphere decreases [3]. The speed of this sequence can be improved using a framework based on template stack matching [11] but the robustness of the method has not been proven for fast moving magnetic spheres.

The second approach, suggested by Martel, is the so-called scout method [3]. A couple of agents, acting as scouts, are sent with a given propulsion scheme and their final position is assessed. The correct propulsion sequence is then chosen accordingly and applied to all the subsequent therapeutic agents until new scout particles are sent and the navigation sequence is updated. This method allows using the maximum gradient force — since there is no tracking dead time — but requires a robust and repeatable injection system to ensure maximum efficiency. Indeed, since the propulsion sequence is exactly the same for consecutive injected spheres, even a slight change in

the separating distance between beads may change the trajectory inside the organ (see Figure 5-1).

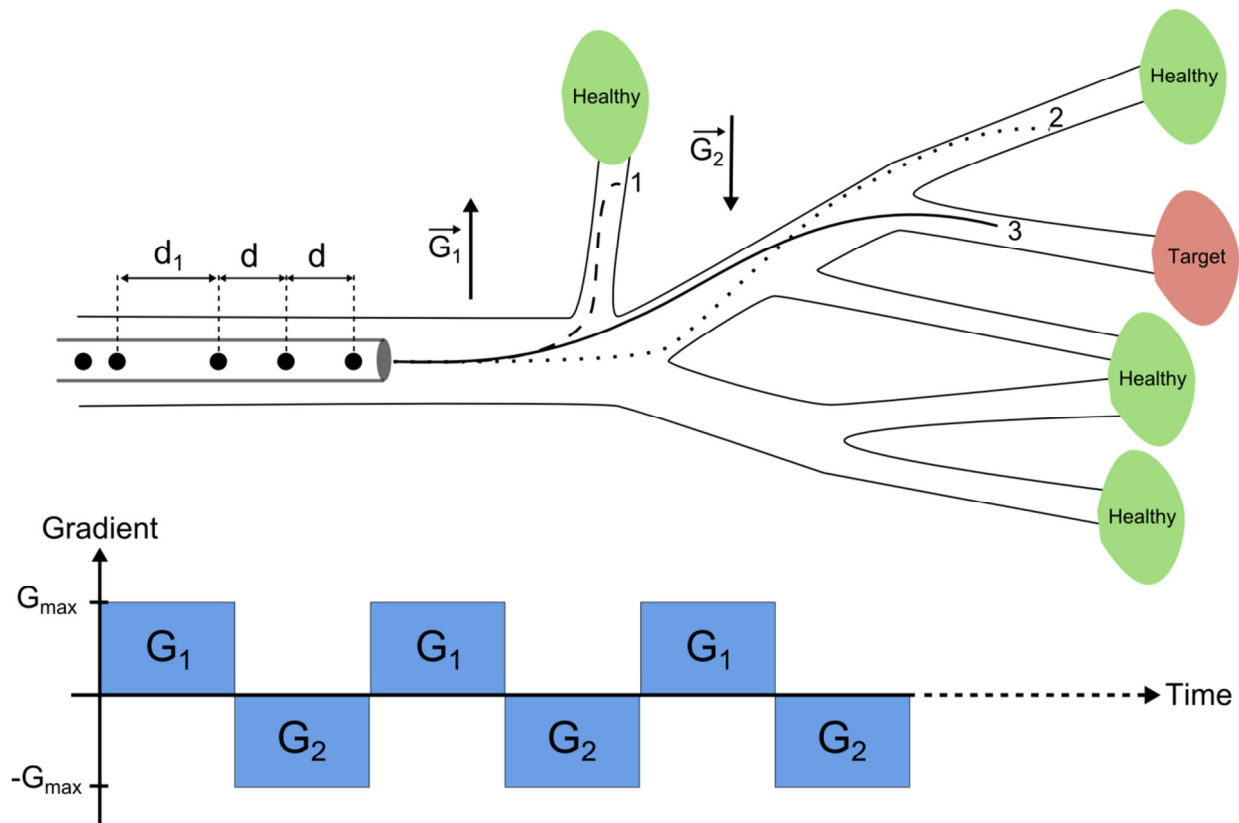


Figure 5-1 - A simplified scenario of MRN in a vascular network. In an open-loop approach, the same sequence of magnetic gradient (G_1 and G_2) is applied for all injected beads (black dots). Ideally the chosen propulsion sequence will send beads along the path 3 (plain line) toward the unhealthy tissue. However, small disturbances in the injection stream could severely affect the bead trajectory (path 1 and 2, respectively dashed line and dotted line).

If the pulse is applied too early or too late, the bead can be misguided into the wrong vessel. Potentially, this could drastically decrease the targeting efficiency, increase the duration of the procedure and increase side effects on surrounding healthy tissue.

The design of an injection system which can ensure equal spacing between beads and/or detect early or late injections is critical. Timing between injections and propulsion sequences is hence of a prime importance in the context of MRN along multiple vessel branches.

This paper aims to demonstrate a system to serially inject magnetic beads in a timed fashion for an MRN-assisted procedure. The system and the equations are presented in the first section of this paper. Experimental protocols are then described in the subsequent section. Then, results of computer simulation and experimental data are given. We finally discuss the limitations of this implementation as well as its implications for the future of MRN research. This research falls within the topic of the endovascular navigation of therapeutic entities through the use of an MRI scanner.

5.3 Theory

5.3.1 Description of the system

The injection device we propose is made of two distinct subsystems: a capture system whose components are spread along the length of the tubing and a detection system installed at the distal tip of the tubing. The system is depicted in Figure 5-2.

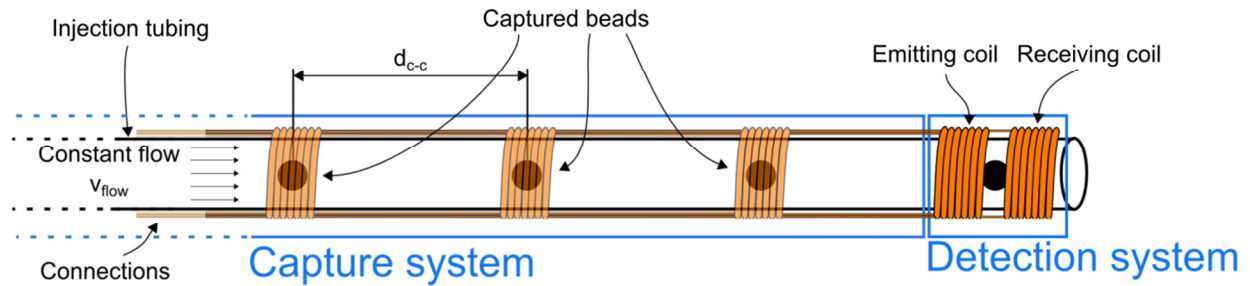


Figure 5-2 - Concept of the MRN injection system. A constant flow is applied to the tube. Several capture coils are regularly wound around the injection tubing. At the end of the tubing, a pair of resonant coils detects the presence of a bead exiting the tubing and triggers the propulsion sequence. By alternatively releasing and capturing beads, this system is able to create a periodic stream of beads.

The capture system is made with multiple evenly spaced wound coils. Each coil has the ability to create a local non-uniform magnetic field that can interact with the stream of magnetic spheres flowing nearby. Depending on the direction of current flow, the small generated magnetic field can capture or repel magnetic bodies. If a constant continuous flow is applied to the injection tubing, it is possible to create a controllable injection of beads by properly turning on and turning off the current flowing in the microcoils.

The second part of the system is the detection head, placed at the far end of the tube. It exploits the variation of inductance of coupled resonating coils when a bead flows in their vicinity. The system is comprised of one emitting coil, driven by a sinusoidal wave at a frequency f_{LC} , and one receiving coil, tuned to resonate at the same frequency. When a bead crosses the second coil, a change of impedance occurs which can be detected with proper electronics [12], [13]. The circuit can then send a transistor-transistor logic (TTL) signal to the computer which controls the magnetic gradients. Details of the architecture are given in the Figure 5-3.

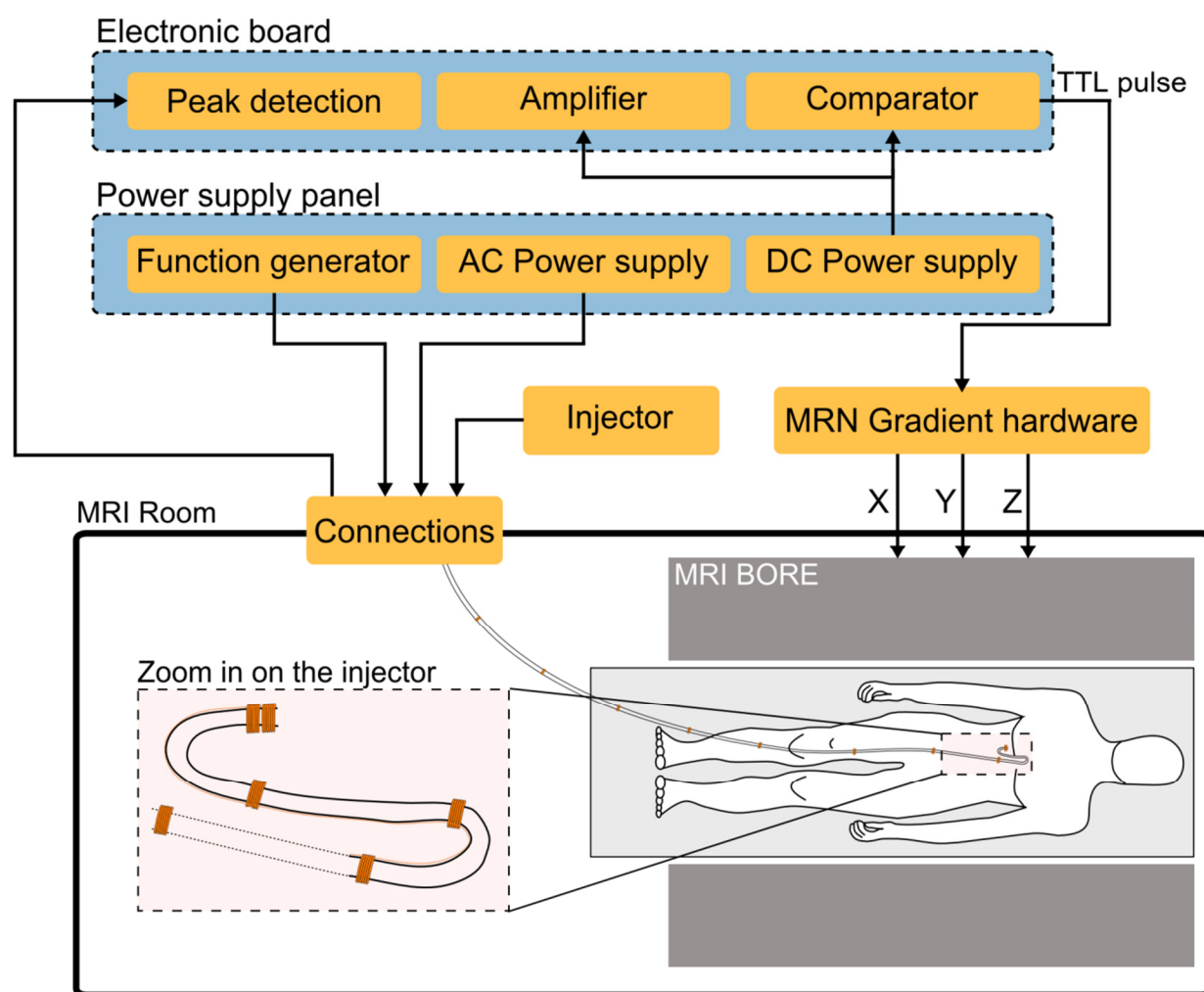


Figure 5-3 - A possible implementation of the injector during an MRN procedure (not to scale). Once the catheter has been placed at the desired injection site, it can be connected to the power supply panel — which controls the capture coils and the emitting coil — and to the electronic board — which sense beads escaping the catheter and generate a TTL signal. The TTL pulse is then directly sent to the MRN gradient hardware to trigger the programmed sequence.

The overview of the injection workflow is represented in Figure 5-4. A constant flow is applied to the injector and all the capture coils are connected to a power supply. The frequency of the current is tuned such that a bead has the time to travel to the next coil before being captured again: $f_{\text{current}} = 1/(v_{\text{flow}} d_{\text{c-c}})$. This is the moving phase. During this phase, a bead is detected at the output of the injector. This event triggers the propulsion phase and the current flow in the capture coils is turned back on. This prevents the spheres from moving due to the applied gradients: this is referred to as the capture phase. As soon as the propulsion sequence is complete, the current is turned off, beads are moved to the next capture coils and a single bead is detected and expelled to the bloodstream. This scheme is then repeated until all the beads have been injected.

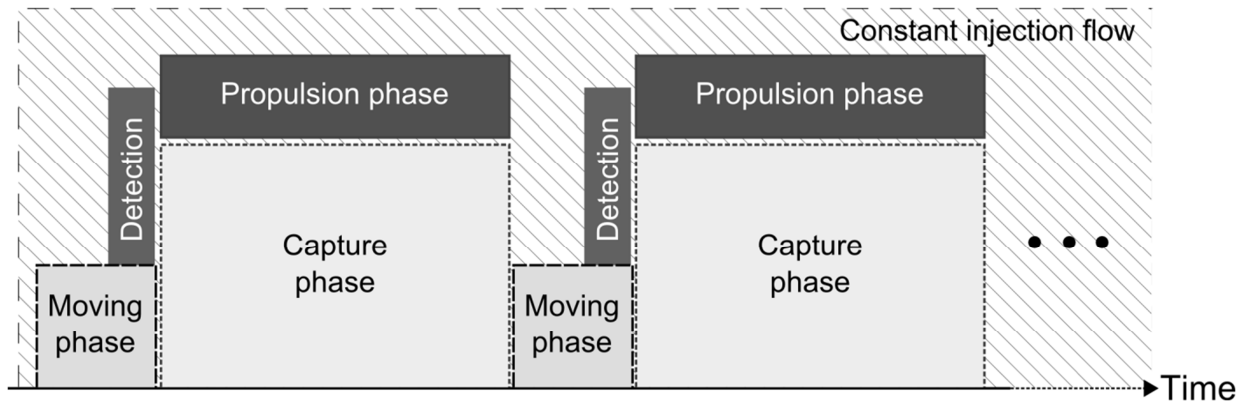


Figure 5-4 - Overview of the capture-detection-propulsion workflow. With a constant injection flow, a bead is repeatedly captured and moved along the tubing. Once it reaches the end of the tubing, it is detected and the propulsion sequence is started. This scheme is then repeated until all the magnetic carriers have been injected.

5.3.2 Capture coils

When a current flows in a coil, a magnetic field is established. Additionally, a magnetic gradient is created on both ends of the coil as the magnetic field of the coil $\mathbf{B}_{\text{coil}}$ vanishes as we move away from the coil. The direction of the magnetic gradient depends on the relative amplitude of $\mathbf{B}_{\text{coil}}$ compared to the local external magnetic field $\mathbf{B}_{\text{ext}}$. Inside an MRI scanner, the external magnetic field is the large B_0 field oriented along z . B_0 is in general equal to 1.5 T or 3 T. For simplification, we consider that the coil is oriented parallel to the external field and we neglect the x and y component of the field. The total magnetic field is therefore

$$\mathbf{B}_{tot} = \mathbf{B}_{ext} + \mathbf{B}_{coil} = B_0 \mathbf{z} + B_{coil}^z \mathbf{z}. \quad (11)$$

The expression of the force acting on a bead, of magnetization $\mathbf{m}$ in a magnetic field $\mathbf{B}_{tot}$ is

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_{mag} &= \nabla(\mathbf{m}_{bead} \cdot \mathbf{B}_{tot}) = \nabla[m_{bead}^z (B_0 + B_{coil}^z)] \\ &= \nabla(m_{bead}^z B_{coil}^z). \end{aligned} \quad (12)$$

Inside a 1.5T scanner, such a bead is fully saturated and its magnetic moment is constant and equal to

$$\mathbf{m}_{bead} = V_{bead} M_{sat} \mathbf{z}. \quad (13)$$

Since we are only interested in a force along the longitudinal axis of the coil, we finally have

$$F_{mag}^z = V_{bead} M_{sat} \frac{dB_{coil}^z}{dz} \propto I_{coil}. \quad (14)$$

From the expression of the magnetic field of a solenoid along its main axis [14], the sign of the magnetic field is only dependent on the current flowing in the coil I_{coil} . In the end, for a given bead, a coil inside an MRI scanner can generate a force which is solely dependent on the current flowing in it.

Therefore, in the presence of a high magnetic field, two fundamental basic coil configurations can be built (see Figure 5-5):

1. Capture mode: the magnetic field inside the coil is higher than the MRI field; the gradient is positive: bead is attracted.
2. Repulsion mode: the magnetic field inside the coil is lower than the MRI field; the gradient is negative: bead is repelled.

Finally, under the assumption that sufficient gradients can be generated by the microcoils, one can design a capture system based on small coils installed on a tubing at regular intervals.

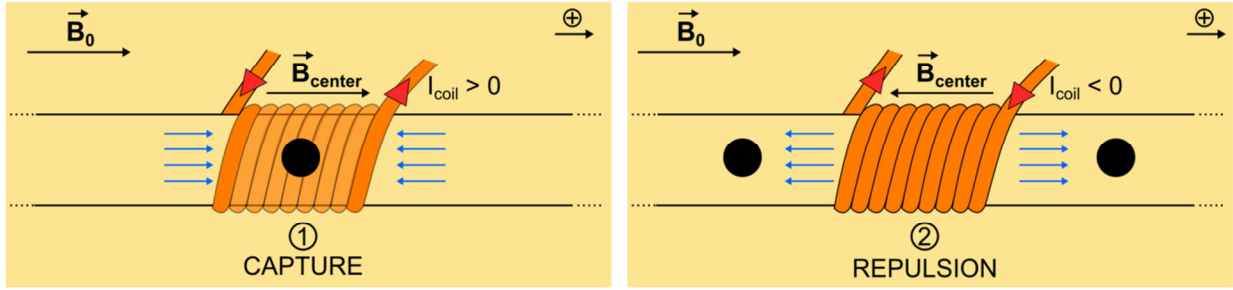


Figure 5-5 - Injection microcoils can be used in two fundamental modes: (1) capture mode; (2) repulsion mode. Blue arrows are the gradient vectors and blue square zones illustrate the approximate location of the bead(s), schematically represented as large black dot(s). Red arrowheads indicate the direction of current flow.

5.3.3 Detection system

Figure 5-6 illustrates the principle of our detection head. Our system is based on four distinct blocks: coupled resonant inductance-capacitance (LC) circuit, peak detection, amplification, and comparison.

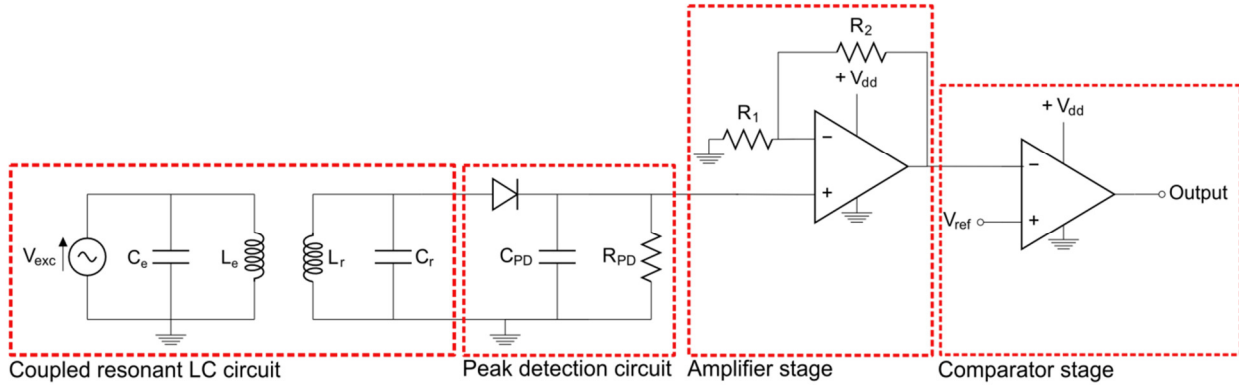


Figure 5-6 - The detection circuit has four cascaded stages: (1) coupled resonant circuit; (2) Peak detection circuit (3); Amplifier stage (4); Comparator stage.

The detection of beads is based on the principle of resonant inductive coupling. A coil, called the excitation coil, is connected to a power supply and is driven by a sinusoidal signal at a frequency f . A second microcoil, known as the receiving coil, can pick up the magnetic field generated by the emitting coil and a voltage is generated. If the frequency of the emitting coil is equal to the resonant frequency of the receiving coil, which is

$$f_{LC} = \frac{1}{2\pi\sqrt{L_r C_r}} \quad (15)$$

then the energy transfer is maximal and the two coils are coupled.

If a ferromagnetic body is brought near the receiving coil, the inductance of the system will change and induce a shift of the resonant frequency. Since the excitation frequency is kept constant, the voltage at the output of the receiving coil is hence expected to drop [12].

To detect this voltage drop, we use a peak detection (PD) circuit to remove the sinusoidal component of the signal. This circuit is built using a high frequency diode connected to a parallel resistor-capacitor (RC) circuit. To be able to detect short voltage drops, the time constant of the PD circuit, equal to $\tau = R_{PD} C_{PD}$, needs to be small.

The signal is then amplified using a non-inverting amplifier circuit with an operational amplifier (OPAMP). Finally, to output a transistor-transistor logic signal (TTL), a simple comparator is built by connecting the output of the amplifier stage to the inverting input of the OPAMP and connecting a reference voltage V_{ref} to the non-inverting input. The output of the comparator stage is then

$$V_{out} = \begin{cases} 0V & \text{if } V_{peak} > V_{ref} & \text{(no bead is detected)} \\ +5V & \text{if } V_{peak} < V_{ref} & \text{(a bead is detected).} \end{cases} \quad (16)$$

This signal can then be connected to a host computer to trigger a propulsion sequence.

5.4 Methods

Experiments take place inside the bore of a 1.5T Sonata MRI scanner (Siemens, Germany). A 12M MRC MR-Compatible Camera (MRC Systems GmbH, Germany) placed above the setup is used for visual feedback. A New Era Pump Systems Inc. NE-1000 Syringe Pump combined with a 20 mL syringe was used for water flow.

The injection system is tested using a 1-mm diameter bead made of Chrome Steel (Salem Specialty Ball, USA) with a volume magnetization at 1.5 T of $1.44 \times 10^6 \text{ A m}^{-1}$. The capture microcoils (Copper wire, AWG 24, diameter of 0.51mm) are tightly wound around silicone tubing (internal diameter of 1.3 mm and external diameter of 2.3 mm). The microcoils have 5

turns and an internal diameter of 2.35 mm. The current flow is controlled manually through the use of an Agilent E3632A current controlled power supply.

The detection coils are made with an identical wire. Excitation and sensing coil are identical coils of 5 turns each and of internal diameter of 2.35 mm. An Agilent 33220A waveform generator is used to generate a sine wave to feed the excitation coil. One Agilent E3632A current source is used to power the OPAMP and another one is used as a reference voltage of the comparator. Finally, an Agilent 54641A oscilloscope is connected to the output of the comparator stage. Coil inductances are measured using an Agilent E5061b network analyzer.

5.5 Results

5.5.1 Magnetic gradient generated by a microcoil

A model was created on Matlab 2013a (Mathworks, USA) to evaluate the magnetic gradient that a microcoil can generate. The parameters used for the simulation are reported in the Table 5-1. Details of the magnetic equations can be found in [15]. The results of the simulations are given in the Figure 5-7.

Table 5-1 – Model parameters used for the simulation

Parameter	Description	Value
μ_0	Vacuum permeability	$4\pi \times 10^{-7} \text{ V s (A m)}^{-1}$
B_0	MRI magnetic field strength	1.5 T
ID_{coil}	Internal coil diameter	2.35 mm
R_{wire}	Radius of the wire	0.27 mm (AWG 24)
N_{layers}	Number of layers	1
N_{turns}	Number of turns	5
I	Current flow	0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 A

A 2.6-mm long coil with 5 turns can generate a maximum magnetic gradient of 150 mT m^{-1} with a current of 0.5 A. This is 3-fold greater than a typical gradient strength generated by the MRI imaging coils. The sign of the gradient indicates that the bead is attracted toward the center of the coil. If the current is reversed, the gradient sign will be opposite and the bead will be repelled.

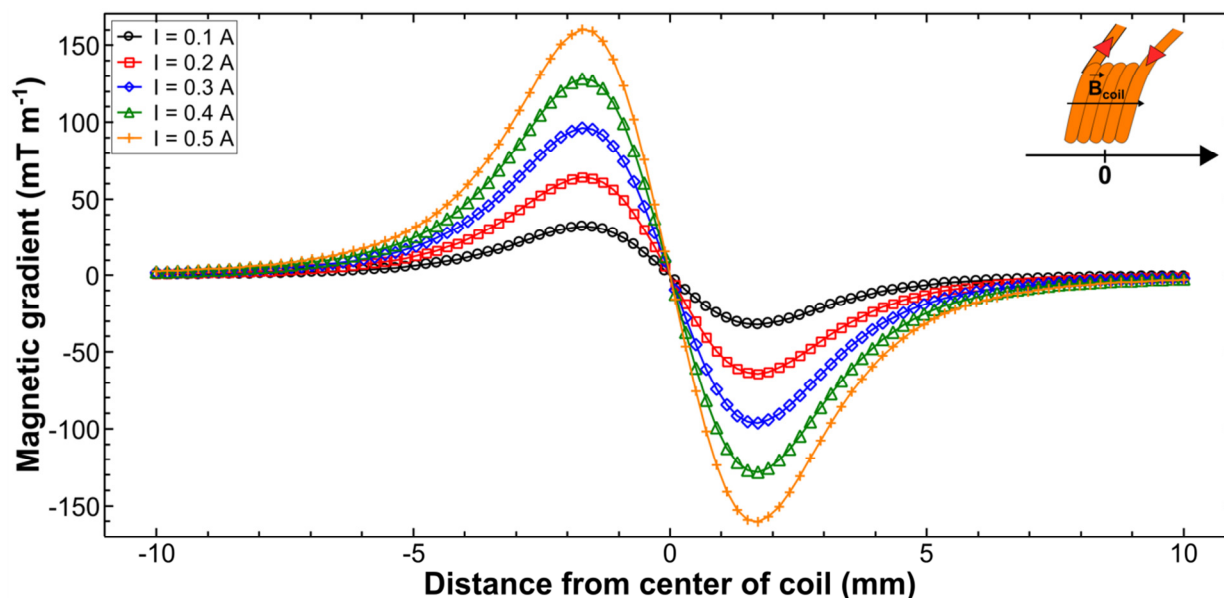


Figure 5-7 - Plots of the magnetic gradient amplitude as a function of the distance from the center of a 5-turn single layer coil for different current values. In this configuration, the current is considered positive and the magnetic field generated in the coil is positive.

5.5.2 Experimental capture/repulsion data

A 5-turn coil is tested inside the MRI bore. The coil lies parallel to the external B_0 field. For each value of current, water flow is increased — up to the pump maximum flow rate of 15 mL min^{-1} — until the captured bead escapes from the coil. Current is increased by 0.1 A from 0 A to 0.5 A. Each measurement is done five times. The objective here is to find the boundary between the escape regime and the capture regime. Results are given in the Figure 5-8.

Results indicate that the threshold between the escape flow rate and the capture flow rate is linearly dependant on the current applied to the coil. Data points show that only very little current is necessary to reach high flow rate. 0.4 A are sufficient to capture a bead up to 10 mL min^{-1} . This is equivalent to a velocity of 13 cm s^{-1} . Due to the very small resistance of the coils ($R = 0.95 \Omega$), the power required to generate 0.4 A of current flow is only 158 mW. At 0 A, a minimum flow of 2.8 mL min^{-1} is required for the bead to move due to the friction of the tube.

Tests have also been conducted in repulsion mode by inverting the current. Instead of being trapped inside the coil volume, bead is being pushed away from it. Thus bead are trapped between the microcoils. This configuration can be useful to create a barrier in the bead stream to

ensure no bead is past beyond a given coil in repulsion mode. This mode gives exactly the same experimental values and therefore these two modes are interchangeable.

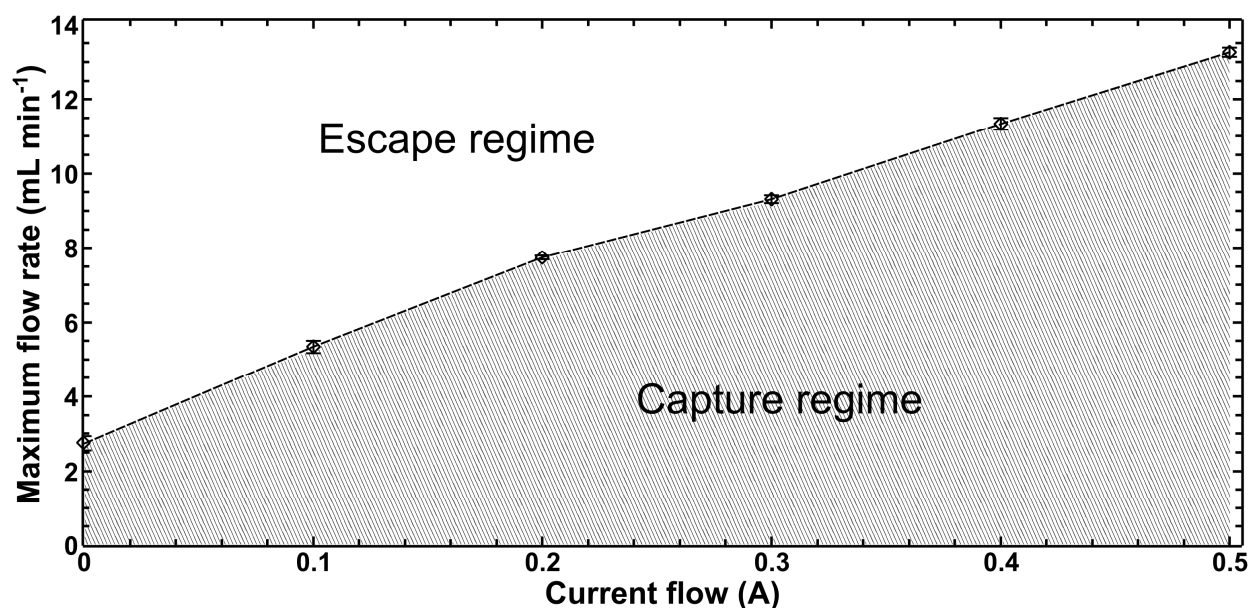


Figure 5-8 - Values of the escape flow rate as a function of the microcoil current flow for a 5-turn coil. In the area below the curve, the bead stays trapped whereas it escapes above the threshold flow rate. Values are given as mean $\pm$ standard deviation.

Finally, a current as low as 0.1 A is sufficient to keep the bead captured during gradient pulses of amplitude of 50 mT m⁻¹. It means that the captured beads will not move during MRN sequences or imaging sequences if the current flow is maintained in the capture coils.

5.5.3 Detection of a moving bead

A picture of the detection circuit is given in the Figure 5-9. Inductances of the emitting coil and the receiving coil are respectively $L_e = 77.1$ nH et $L_r = 84.2$ nH. There are connected in parallel with a capacitor $C = 4.7$ nF. The theoretical resonant frequency of the receiver is therefore 8.01 MHz. Experimentally, the waveform generator was set up to generate a sine wave of amplitude of 2V and of frequency 8.13 MHz — this frequency gives the maximum voltage swing. All the following measurements take place at the centre of the MRI bore.

With a spacing of 1 mm between the sensing coil and the emitting coil, a sinusoidal voltage of 1.20 V at the same frequency is measured at the output of the LC resonator when no bead is

present. As expected, when a bead flows in the receiving coil, the voltage drops to 1.13 V. The voltage difference is then

$$\Delta V_{LC} = V_{\text{no bead}} - V_{\text{bead}} = 1.20 - 1.13 = 0.07 \text{ V.}$$

With $R_{PD} = 100 \text{ k}\Omega$ and $C_{PD} = 470 \text{ pF}$, we have a time constant of $\tau = R_{PD}C_{PD} = 47 \text{ }\mu\text{s}$. Experimentally, this time constant allows us to detect events as small as 11.2 ms, which was obtained with a flow rate of 14 mL min^{-1} or a bead velocity of 18.4 cm s^{-1} . The output of the peak detector gives $\Delta V_{PD} = 0.316 - 0.274 = 0.042 \text{ V}$.

To increase the voltage difference, an amplifier stage, with $R_1 = 1.8 \text{ k}\Omega$ and $R_2 = 10.8 \text{ k}\Omega$, is added. The gain of the amplifier stage is $G = 1 + R_2/R_1 = 7$, giving a voltage swing $\Delta V_{\text{amplifier}} = 2.23 - 1.90 = 0.33 \text{ V}$.

In the end, using a reference voltage $V_{\text{ref}} = 2\text{V}$ connected to the non-inverting input of the last operational amplifier, we are able to generate a 5V TTL signal at the output of the circuit every time a bead is detected.

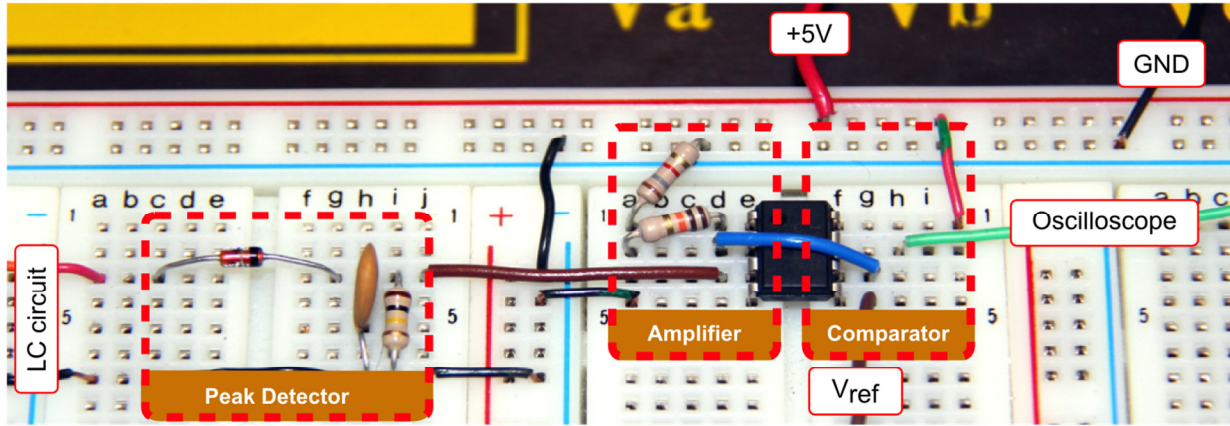


Figure 5-9 - Practical implementation of the detection circuit. A single dual-amplifier chip is used for both amplifier stage and comparator stage.

5.6 Discussion

Microcoils are of great interest in the context of interventional MRI [16]. Several prototypes of microcoils wound on the catheters have been used for catheter tracking [17] or tip deflection [18]–[20]. All these applications use the ability of coils to generate a magnetic moment which changes the local magnetic properties.

In our case, we use the generated magnetic field to create a small local force. The system which is presented here is a simple and elegant solution to achieve periodic injection for open-loop MRN when no real-time tracking is available. This approach has multiple advantages: limited cost, simplicity of implementation and low power requirements. Results show that this is a practical way to efficiently capture a bead, even in high flows.

The detection circuit that is presented here makes the system more reliable. If, during the capture-release process, some beads are not equally spaced anymore, the detection system will be able to trigger the propulsion sequence earlier or later to prevent situations like the ones shown in the Figure 5-1. Furthermore, the detection system can be used as a bead counter. Using adequate electronics and filtering, it could be further improved to detect and to estimate the concentration of agents injected [13], [21]. This would allow the physician to monitor particle injection and to stop the procedure when the desired dose of particles is reached.

To miniaturize this system, a special manufacturing process called laser lathe lithography can be used [22]. Copper coil windings as small as 10 μm in width can be manufactured. This process has already being exploited to design solenoidal-shaped and saddle-shaped microcoils for catheter tip steering [18], [23]. This fabrication method could greatly help in making a miniaturized version of the injector. Future experiments will be conducted on microparticles to evaluate how scaling affects our system performance.

Some concerns must be raised and discussed about its implementation in medical interventions such as MRN-assisted chemoembolization procedures. One of the concerns when using microcoils inside the human body is the induced temperature rise [20], [24]. Indeed, if heat is not properly evacuated, this can cause a serious threat to the patient as local heating may damage vascular walls and induce adverse effects such as blood coagulation [25]. There are two sources of heating: resistive heating [25] and radiofrequency heating [26], [27]. Resistive heating is caused by Joule heating when a current flows through a wire. Radiofrequency heating is caused by RF pulses when imaging sequences are performed and is mostly due to the wire running along the tubing rather than the coil itself [27].

Resistive heat flow can be evacuated using a thermal insulation layer added on top of the coil wire [20], [23], [24]. Bernhardt et al. reported a temperature rise of $2.3\text{ }^{\circ}\text{C W}^{-1}$ using an alumina-tip catheter. A 0.1 A current in our capture system generates only 92 mW of power potentially

inducing less than 0.2 °C rise. Furthermore, one must keep in mind that the capture-release system is intended to be operated in a pulsatile fashion as represented in the Figure 5-4. During the moving phase, current is turned off in all the coils and no gradient is applied. Hence, this phase will limit both Joule heating of the microcoil and also reduces the load on the gradient coil system [28]. The detection system is however more critical and prone to Joule heating due to the high voltage supplied to the exciting coil. By making the detection system more sensitive and more efficient, we expect to significantly reduce the exciting voltage.

RF heating comes from field coupling between the MRI RF field and a long wire. This is known as the "antenna effect" [26]. The temperature rise is directly related to the power of the pulse sequence as well as the proximity of the wire to the inner wall. One solution to reduce this source of heat is to use coaxial chokes to eliminate unwanted currents [29]. Besides, two studies suggested that saline flow might be sufficient to reduce both RF and resistive heating to safe levels [23], [26], [30]. Heating tests must be conducted on our system to measure the resistive and the radiofrequency temperature rise and verify whether heating is a concern or not.

5.7 Conclusion

The device proposed in this paper may further extend the number of applications of microcoils used for interventional MRI. All these techniques which exploit the magnetic properties of coils may be coupled to build a super catheter for MRN. Such catheter could be magnetically steered and visualized using microcoil placed at its distal end until it reaches its destination. Then, it can be operated as an intelligent injector which would synchronize a propulsion sequence with the injection of a controllable and repeatable stream of magnetic therapeutic agents. The device proposed in this paper is a step forward in making MRN more reliable and efficient. A miniaturized integrated version is currently under development for controlled injection of magnetic microparticles.

5.8 Acknowledgements

The authors would like to thank Dominic de Lanauze for his help with the coil magnetic equations and Nibardo Lopez Rios for his assistance with the network analyzer.

5.9 References

- [1] M. P. Kummer, J. J. Abbott, B. E. Kratochvil, R. Borer, A. Sengul, and B. J. Nelson, "OctoMag: An electromagnetic system for 5-DOF wireless micromanipulation," *2010 IEEE Int. Conf. Robot. Autom.*, pp. 1610–1616, May 2010.
- [2] S. Martel, "Combining Pulsed and DC Gradients in a Clinical MRI-Based Microrobotic Platform to Guide Therapeutic Magnetic Agents in the Vascular Network," *Int. J. Adv. Robot. Syst.*, vol. 10, 2013.
- [3] S. Martel, "Microrobotics in the vascular network: present status and next challenges," *J. Micro-Bio Robot.*, vol. 8, no. 1, pp. 41–52, Feb. 2013.
- [4] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 90, no. 11, pp. 114103–114105, Mar. 2007.
- [5] P. Pouponneau, J. C. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel, "Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation," *Biomaterials*, vol. 32, no. 13, pp. 3481–3486, May 2011.
- [6] A. Bigot, C. Tremblay, G. Soulez, and S. Martel, "Magnetic Resonance Navigation of a Bead Inside a Three-Bifurcation PMMA Phantom Using an Imaging Gradient Coil Insert," *IEEE Trans. Robot.*, vol. 30, no. 3, pp. 719–727, 2014.
- [7] T. Yzet, R. Bouzerar, J.-D. Allart, F. Demuynck, C. Legallais, B. Robert, H. Deramond, M.-E. Meyer, and O. Balédent, "Hepatic vascular flow measurements by phase contrast MRI and doppler echography: a comparative and reproducibility study," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 31, no. 3, pp. 579–88, Mar. 2010.
- [8] G. Hübner, N. Steudel, and G. Kleber, "Hepatic arterial blood flow velocities: assessment by transcutaneous and intravascular Doppler sonography," *J. Hepatol.*, pp. 893–899, 2000.
- [9] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "A computer-assisted protocol for endovascular target interventions using a clinical MRI system for controlling untethered

- microdevices and future nanorobots,” *Comput. Aided Surg.*, vol. 13, no. 6, pp. 340–352, Nov. 2008.
- [10] O. Felfoul, J. B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, “In vivo MR-tracking based on magnetic signature selective excitation,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 27, no. 1, pp. 28–35, Jan. 2008.
- [11] D. Folio, C. Dahmen, T. Wortmann, M. A. Zeeshan, K. Shou, S. Pané, B. J. Nelson, A. Ferreira, and S. Fatikow, “MRI magnetic signature imaging, tracking and navigation for targeted micro/nano-capsule therapeutics,” in *Intelligent Robots and Systems (IROS), 2011 IEEE/RSJ International Conference on*, 2011, pp. 1297–1303.
- [12] L. Du, X. Zhu, Y. Han, L. Zhao, and J. Zhe, “Improving sensitivity of an inductive pulse sensor for detection of metallic wear debris in lubricants using parallel LC resonance method,” *Meas. Sci. Technol.*, vol. 24, no. 7, p. 075106, Jul. 2013.
- [13] J. Makiranta and J. Lekkala, “Modeling and simulation of magnetic nanoparticle sensor,” *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 2, pp. 1256–9, Jan. 2005.
- [14] N. Derby and S. Olbert, “Cylindrical magnets and ideal solenoids,” *Am. J. Phys.*, vol. 78, no. 3, pp. 229–235, 2010.
- [15] D. de Lanauze, O. Felfoul, J.-P. Turcot, M. Mohammadi, and S. Martel, “Three-dimensional remote aggregation and steering of magnetotactic bacteria microrobots for drug delivery applications,” *Int. J. Rob. Res.*, vol. 33, no. 3, pp. 359–374, Mar. 2014.
- [16] M. Bock and F. K. Wacker, “MR-guided intravascular interventions: techniques and applications,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 27, no. 2, pp. 326–38, Feb. 2008.
- [17] L. W. Bartels and C. J. G. Bakker, “Endovascular interventional magnetic resonance imaging,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, no. 14, p. R37, 2003.
- [18] T. P. L. Roberts, W. V Hassenzuhl, S. W. Hetts, and R. L. Arenson, “Remote control of catheter tip deflection: an opportunity for interventional MRI,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 48, no. 6, pp. 1091–5, Dec. 2002.
- [19] F. Settecase, M. S. Sussman, M. W. Wilson, S. Hetts, R. L. Arenson, V. Malba, A. F. Bernhardt, W. Kucharczyk, and T. P. L. Roberts, “Magnetically-assisted remote control (MARC) steering of endovascular catheters for interventional MRI: A model for deflection and design implications,” *Med. Phys.*, vol. 34, no. 8, p. 3135, 2007.

- [20] S. W. Hetts, M. Saeed, a J. Martin, L. Evans, a F. Bernhardt, V. Malba, F. Settecasse, L. Do, E. J. Yee, A. Losey, R. Sincic, P. Lillaney, S. Roy, R. L. Arenson, and M. W. Wilson, "Endovascular catheter for magnetic navigation under MR imaging guidance: evaluation of safety in vivo at 1.5T.," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 11, pp. 2083–91, 2013.
- [21] J. Kiely, P. Hawkins, P. Wraith, and R. Luxton, "Paramagnetic particle detection for use with an immunoassay based biosensor," no. 5, pp. 270–275, 2007.
- [22] V. Malba, R. Maxwell, L. L. Evans, A. Bernhardt, M. Cosman, and K. Yan, "Laser-Lathe Lithography—a Novel Method for Manufacturing Nuclear Magnetic Resonance Microcoils," *Biomed. Microdevices*, vol. 5, no. 1, pp. 21–27, 2003.
- [23] A. Bernhardt, M. W. Wilson, F. Settecasse, L. Evans, V. Malba, A. J. Martin, M. Saeed, T. P. L. Roberts, R. L. Arenson, and S. W. Hetts, "Steerable catheter microcoils for interventional MRI: reducing resistive heating," *Acad. Radiol.*, vol. 18, no. 3, pp. 270–6, Mar. 2011.
- [24] L. Muller, M. Saeed, M. W. Wilson, and S. W. Hetts, "Remote control catheter navigation: options for guidance under MRI.," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 14, p. 33, Jan. 2012.
- [25] A. Bernhardt, M. Wilson, and F. Settecasse, "Steerable catheter microcoils for interventional MRI: reducing resistive heating," *Acad. Radiol.*, vol. 18, no. 3, pp. 270–276, 2011.
- [26] F. Settecasse, S. W. Hetts, A. J. Martin, T. P. L. Roberts, A. F. Bernhardt, L. Evans, V. Malba, M. Saeed, R. L. Arenson, W. Kucharzyk, and M. W. Wilson, "RF Heating of MRI-Assisted Catheter Steering Coils for Interventional MRI.," *Acad. Radiol.*, vol. 18, no. 3, pp. 277–85, Mar. 2011.
- [27] M. Ladd and H. Quick, "RF heating of actively visualized catheters and guidewires," in *Proceedings of the ISMRM, 6th Scientific Meeting and Exhibition*, 1998, p. 473.
- [28] A. Bigot, C. Tremblay, G. Soulez, and S. Martel, "Temperature Response of a Magnetic Resonance Imaging Coil Insert for the Navigation of Theranostic Agents in Complex Vascular Networks," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 50, no. 8, pp. 1–7, 2014.
- [29] M. Ladd and H. Quick, "Reduction of resonant RF heating in intravascular catheters using coaxial chokes," *Magn. Reson. Med.*, vol. 43, no. 4, pp. 615–619, Apr. 2000.
- [30] F. Settecasse, A. F. Bernhardt, L. Evans, V. Malba, A. J. Martin, M. Wilson, and S. Hetts, "Use of saline coolant and alumina to facilitate heat transfer from conductive wires in

interventional MRI,” in *Proceedings of the Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, 2010, p. 1855.

CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE

La possibilité de réaliser de la NRM multi-bifurcation in vitro ouvre de nouvelles perspectives. Dans l'optique de concevoir une plateforme de NRM, qui pourra être transférée à des équipes médicales, nous proposons quelques pistes de travaux futurs, en lien avec les résultats que nous venons de montrer.

6.1 Développement d'un modèle de navigation

La difficulté d'un projet comme la navigation par résonance magnétique est le grand nombre de composantes qu'il englobe. Ce projet a une forte composante ingénierie mais doit aussi répondre à des besoins médicaux. Chaque aspect de la NRM peut avoir une influence très importante sur la performance globale de la procédure et il est important de se pencher sur un modèle général de NRM, qui prend en compte les paramètres critiques. Nous donnons ici quelques pistes de discussion à explorer.

6.1.1 Paramètres physiques

6.1.1.1 De l'actuateur

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 4, la température est un facteur qu'il ne faut pas négliger. Dans l'objectif de réaliser des procédures de NRM avec des IRM cliniques, il est très important de correctement caractériser l'augmentation de la température pour différents types de séquences de propulsion. Les bobines actuelles d'imagerie ne sont pas conçues pour être utilisées à puissance maximale durant plusieurs minutes. Il serait intéressant de réaliser des mesures sur des bobines de gradient d'un IRM clinique pour savoir quel est leur comportement en température. Une excellente connaissance de l'évolution de la température et un modèle de chauffage est indispensable pour s'assurer de ne pas détruire les bobines d'imagerie du scanner et trouver les paramètres qui vont maximiser le rapport cyclique de la procédure, défini par

$$\alpha_{procedure} = \frac{T_{guidage}}{T_{guidage} + T_{refroidissement}}. \quad (17)$$

6.1.1.2 De la navigation

Une fois que le bolus de particules est dans la circulation sanguine, il faut tenir compte des très nombreux paramètres afin d'optimiser la séquence de gradient. Des paramètres tels que les forces de contact entre les particules et les parois vasculaires, l'aspect pulsatile du flot sanguin ou encore les forces d'agrégation doivent être pris en compte [149], [150]. L'importance d'avoir des injections de bolus de caractéristiques contrôlées est ici primordiale afin de s'assurer du même comportement physique entre chaque injection. Ces modèles devront être testés avec des fantômes microfluidiques réalistes.

Ce dernier point est critique puisque les expériences présentées dans le cadre de cette thèse n'ont été réalisées que sur des modèles en deux dimensions. Bien que les performances des gradients disponibles soient suffisantes, sur le papier, pour réaliser du guidage en trois dimensions, il sera indispensable de travailler sur des fantômes plus complexes et plus réalistes afin de démontrer la faisabilité d'un guidage multi-bifurcations en trois dimensions. Idéalement, il faudra travailler sur des fantômes hyperréalistes, tels que ceux proposés par la société Shelley Imaging Technologies [151]. Les paramètres tels que les matériaux utilisés pour la fabrication ou le fluide de navigation auront aussi leur importance dans l'objectif d'effectuer des expériences de NRM in vitro réalistes.

La direction critique est la verticale puisque il faut soulever la bille contre son poids. Néanmoins, le flot sanguin pourra potentiellement faciliter le guidage contre la gravité car les vecteurs sont transportés par le sang (voir section suivante).

De plus, si les caractéristiques vasculaires nécessitent d'utiliser les trois gradients à la fois (car le vaisseau sanguin cible est orienté de façon quelconque dans l'espace), alors l'impact de la température sera encore plus important. Ce sera un cas non idéal, qui risque de possiblement augmenter la durée de la procédure de NRM.

6.1.2 Paramètres physiologiques et rhéologiques

Le Tableau 6-1 donne des valeurs moyennes pour les diamètres et les longueurs des artères hépatiques (commune, propre, gauche et droite) à partir des travaux de Sebben, Rose et Basciano [152]–[154].

Tableau 6-1 – Diamètre moyen et longueur moyenne d’une artère hépatique commune (AHC), propre (AHP), droite (AHD) et gauche (AHG). Les valeurs entre crochets sont la valeurs minimale et la valeur maximale qui ont été mesurées [152], [154], [155].

ARTÈRE	D_{moyen} [mm]	L_{moyen} [cm]
AHC	6,35 [5;12]	2,8 [0,6; 4,7]
AHP	6,2 [4;13]	2,43 [0,5; 4,5]
AHD	5,0 [2;8]	3,29 [0,5; 5,5]
AHG	4,15 [3;7]	1,57 [0,6; 6,7]

Très récemment, Debbaut et al. ont publié deux articles donnant quelques mesures géométriques réalisées à partir de résines injectées dans des foies humains [114], [156]. Plus spécifiquement, ce groupe de recherche s'intéresse à la modélisation géométrique et rhéologique de l'architecture vasculaire hépatique. Ces données pourraient servir de base pour construire des fantômes vasculaires réalistes (voir Figure 6-1).

Un second aspect de la procédure concerne les caractéristiques du flot sanguin dans les embranchements ciblés. Le principe de l'embolisation est justement de réduire le flot sanguin afin de maximiser la rétention du médicament à proximité de la tumeur [157]. La vitesse du sang va donc diminuer au cours de la procédure d'embolisation [158] et les caractéristiques des gradients magnétiques devront être ajustées en conséquence. Les mesures seront réalisées idéalement avec le scanner d'IRM [159].

En conclusion, le modèle de guidage devra intégrer l'ensemble des informations géométriques et hémodynamiques du patient [15], [154] : les mesures préopératoires permettront de calculer la séquence initiale de guidage puis de nouvelles mesures durant l’opération devront être réalisées afin de mettre à jour les paramètres de guidage et de prendre en compte les variations hémodynamiques provoquées par l'embolisation.

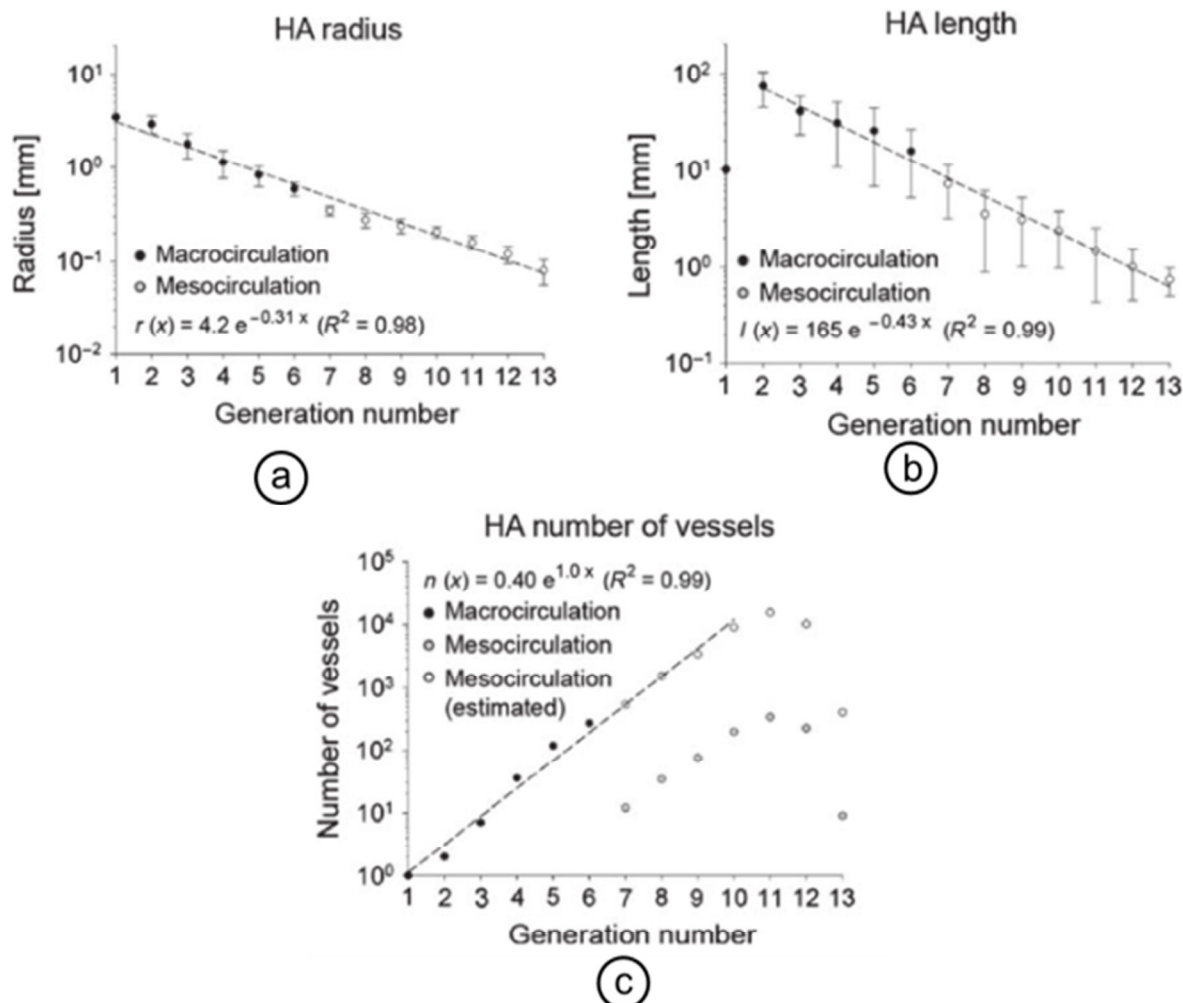


Figure 6-1 – Évolution (a) du rayon moyen, (b) de la longueur moyenne et (c) du nombre de vaisseaux selon le nombre de bifurcations depuis l'artère hépatique (génération 1). Ces trois paramètres suivent une tendance exponentielle. Extrait de [156].

6.1.3 Paramètres pharmacologiques

6.1.3.1 Propriétés des particules

Idéalement, il faudrait avoir des particules avec des magnétisations très grandes et un chargement élevé en molécules thérapeutiques. Malheureusement, ces deux conditions sont incompatibles.

La solution réside peut-être dans la réalisation d'un catalogue de plusieurs particules, qui auraient des propriétés physico-chimiques (diamètre, porosité), magnétiques (vitesse magnétophorétique, agrégation), et thérapeutiques (type de molécule, concentration) différentes. Selon les

caractéristiques du patient, l'équipe médicale serait à même de choisir le meilleur vecteur. Puis, le modèle NRM permettrait de calculer les paramètres de la séquence de propulsion et estimer la durée de la procédure.

6.1.3.2 Biocompatibilité

Une des questions qui est actuellement non étudiée est le devenir des particules une fois arrivées à destination. Les TMMC ont l'avantage d'être hautement magnétiques mais, à cause de la présence de cobalt, sont aussi très toxiques [160].

L'ajout d'une couche de surface peut rendre les particules biocompatibles, mais s'accompagne souvent d'une perte de magnétisation [161]. La présence d'une couche de graphite autour des TMMC a permis de conserver ses propriétés magnétiques mais des études de biocompatibilités plus poussées sont nécessaires. Actuellement, les vecteurs magnétiques les plus utilisés sont à base de Fe_2O_3 ou Fe_3O_4 , qui sont biocompatibles [162]. Mais, leur magnétisation est plus faible que les particules TMMC. La perte en magnétisation devra donc être compensée par d'autres stratégies de guidage (voir les deux prochaines parties).

La conception de particules magnétiques biocompatibles est un domaine à part entière. Les propriétés magnétiques des particules dépendent de très nombreux facteurs tels que la taille, la forme, la composition et le coating [161]. Avec l'avancement des performances de la NRM, il sera prochainement nécessaire de se pencher sur ces questions de performances magnétiques et thérapeutiques ainsi que sur les problématiques de biocompatibilité pour que des tests *in vivo* réalistes voire, dans le futur, des essais cliniques puissent être réalisés.

6.2 Stratégies possibles pour augmenter l'efficacité de ciblage

Dans l'optique de maintenir des efficacités de ciblage les plus élevées possibles, il faut s'intéresser à de nouvelles approches. Nous présentons ici deux stratégies qui pourraient améliorer les performances de la procédure de NRM.

6.2.1 Augmentation du gradient magnétique

Une première approche pour améliorer l'efficacité de ciblage serait d'augmenter sensiblement l'amplitude des gradients magnétiques que l'IRM peut générer. Cela permettrait d'augmenter la

force magnétique appliquée aux microrobots et donc au final leur vitesse magnétophorétique. Une valeur de gradient de 400 mT/m avait été définie comme la cible à atteindre [16].

Les performances actuelles des bobines de gradient dans les IRM cliniques sont de 80 mT/m d'amplitude maximale avec des taux de montée de 200 T/(m.s). Le temps de montée et l'amplitude des gradients magnétiques ne sont à l'heure actuelle, plus limités par les performances des amplificateurs et des sources de courant mais bien par la réponse physiologique du corps humain [163], [164]. À titre d'exemple, les gradients du scanner d'IRM du projet *Human Connectome* peuvent passer de zéro à 300 mT/m en 150 ms : ces performances sont largement supérieures aux seuils de stimulation nerveuse et cardiaque (voir Figure 6-2).

Des variations rapides de champs magnétiques $\frac{dB}{dt}$ peuvent stimuler certaines cellules nerveuses ou musculaires (voir Figure 6-3) [165]. Les seuils moyens chez l'Homme sont : 60T/s pour la stimulation nerveuse périphérique (SNP), 90T/s pour la stimulation de douleur, 900T/s pour la stimulation du système pulmonaire et 3600T/s pour la stimulation cardiaque [166]. Par mesure de sécurité, la FDA recommande de ne pas dépasser 20 T/s [166]. Ces recommandations ont été établies il y a plus de 15 ans et sont remises en cause car estimées trop conservatrices [167].

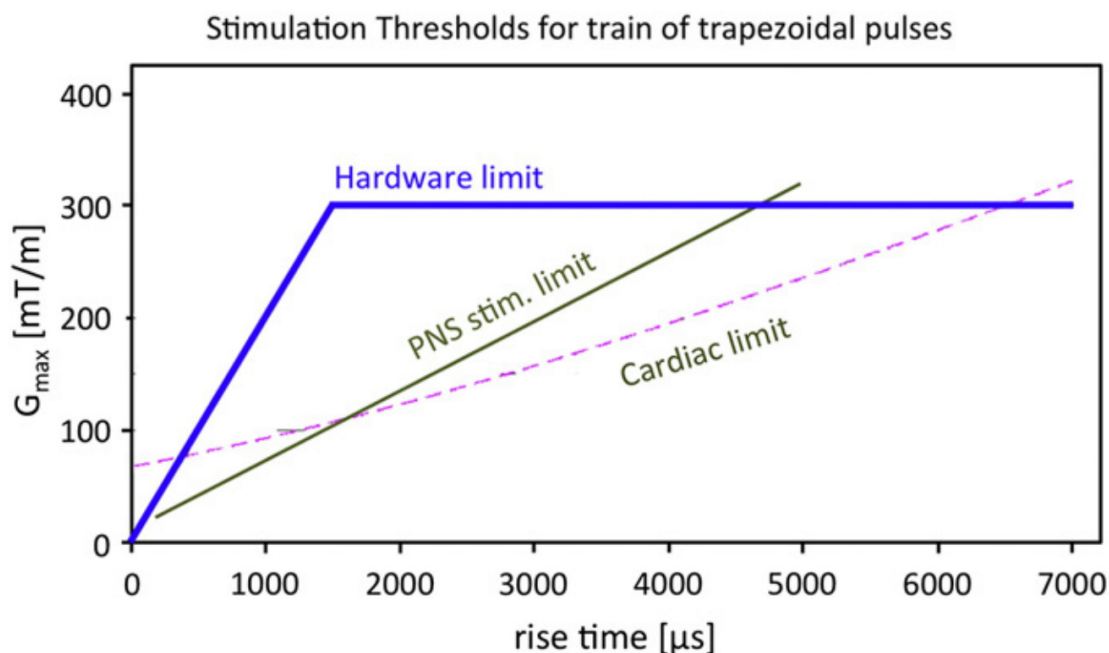


Figure 6-2 – Les performances du scanner utilisé pour le projet *Connectome* dépassent les limites de stimulation nerveuse et cardiaque. Extrait de [109].

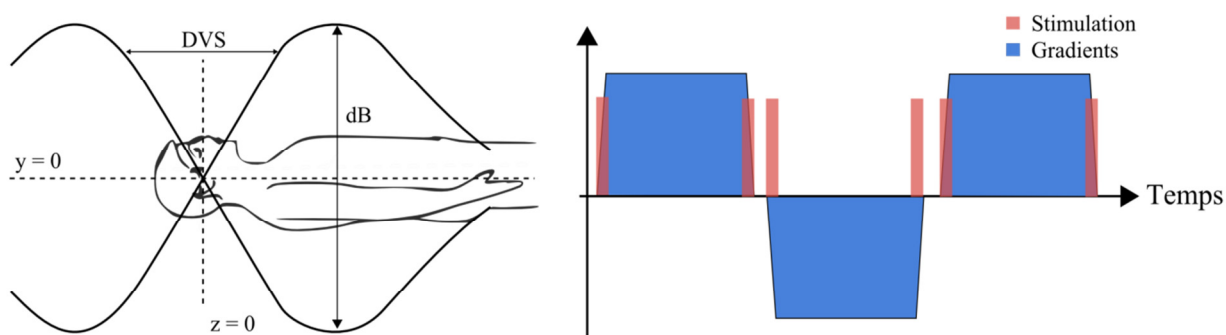


Figure 6-3 – (Gauche) L'application d'un gradient lors d'une séquence d'imagerie induit des variations de champ magnétique dB dans le corps du patient. Adapté de [168]. (Droite) Les stimulations se produisent uniquement lors des montées et des descentes des gradients magnétiques.

La difficulté de définir des limites exactes provient de la complexité d'avoir un modèle précis de la stimulation électrique. En effet, les limites de stimulation dépendent de nombreux paramètres tels que la réponse cellulaire, les caractéristiques des bobines mais aussi les variations interindividuelles [169]–[171]. Actuellement, l'unique façon de savoir si une nouvelle bobine ou une nouvelle séquence va induire des effets de stimulation est de conduire des tests sur des sujets humains et d'évaluer leur perception de la douleur.

Il est donc difficile de prévoir si la stimulation sera un problème pour le futur de la NRM. Néanmoins, les stimulations ne se produisent que durant les phases de montée et de descente (voir Figure 6-3) : dans le cas de la NRM, on peut donc envisager de sacrifier quelques microsecondes sur les temps de montée et de descente afin d'atteindre des amplitudes plus élevées. Par exemple, avec des gradients du scanner d'IRM à 300 mT/m, des temps de montées de 6 ms sont suffisants pour ne pas induire de stimulation. Il est donc possible que l'augmentation de l'amplitude du gradient magnétique — 300 mT/m au lieu de 80 mT/m — compense l'augmentation du temps de montée minimal — 6 ms au lieu de 2 ms — sur des durées de gradient de l'ordre de la centaine de millisecondes [35].

En conclusion, augmenter l'amplitude des gradients disponibles est bien sûr souhaitable. Il faudra néanmoins mener des tests pour évaluer les temps de montée et de descente minimaux afin de ne pas induire de stimulation chez le patient. Pourtant, bien qu'il soit possible de construire des

scanners d'IRM à très haut gradients, les coûts associés et les bénéfices pour l'imagerie ne justifient pas encore l'installation de telles bobines. Il est donc peu probable que des IRM à très hauts gradients apparaissent dans un futur proche. Il faut donc envisager d'autres approches de navigation.

6.2.2 Blocage contrôlé du flot sanguin

Si on considère que l'amplitude des gradients est limitée à 80 mT/m, il devient indispensable de trouver des solutions alternatives pour guider correctement les particules. Si la vitesse ne peut être augmentée, on peut essayer de ralentir le flot sanguin afin de se laisser plus de temps pour amener les particules dans le bon côté de la bifurcation : c'est l'approche de contrôle par flot modulé (méthode MFC ou *Modulated Flow Control Method* [20])

Avec des flots sanguins dans l'artère hépatique propre qui peuvent atteindre des vitesses de 57 cm/s [172], il est nécessaire de diminuer le flot sanguin. Déjà, dans les expériences sur le lapin, un cathéter ballon avait été installé afin de ralentir significativement le flot dans l'artère hépatique commune [17]. Mais, il n'y avait pas besoin de contrôler précisément le débit sanguin dans l'artère.

Dans l'objectif de réaliser la NRM multi-bifurcations toujours plus profondément, avec un scanner d'IRM clinique, il devient indispensable de s'intéresser à la possibilité de contrôler précisément le flot sanguin dans l'organe au complet. La piste envisagée est de stopper de façon intermittente le flot sanguin par l'artère hépatique, afin d'avoir le temps de guider les microrobots dans les bons embranchements [144].

Cette procédure, schématiquement représentée sur la Figure 6-4 nécessite d'utiliser un cathéter ballon, qui pourra être contrôlé à l'aide d'une pompe, qui sera placé au niveau de l'artère hépatique propre. Le gonflement du ballon permettra de stopper momentanément le flot sanguin dans l'organe. Le flot dans l'AHP et dans ses embranchements pourra ainsi être imposé par une pompe d'injection, responsable de l'infusion des particules magnétiques. C'est la phase de propulsion. Puis, lorsque la température de l'actuateur atteint sa valeur critique, les séquences de NRM sont stoppées, et le cathéter ballon dégonflé. Pendant le refroidissement de la bobine, des séquences d'imagerie sont exécutées pour récolter de nouvelles données physiologiques. C'est la

phase d'imagerie. Ces deux évènements sont ainsi répétés jusqu'à la fin de la procédure (stasie ou dose atteinte).

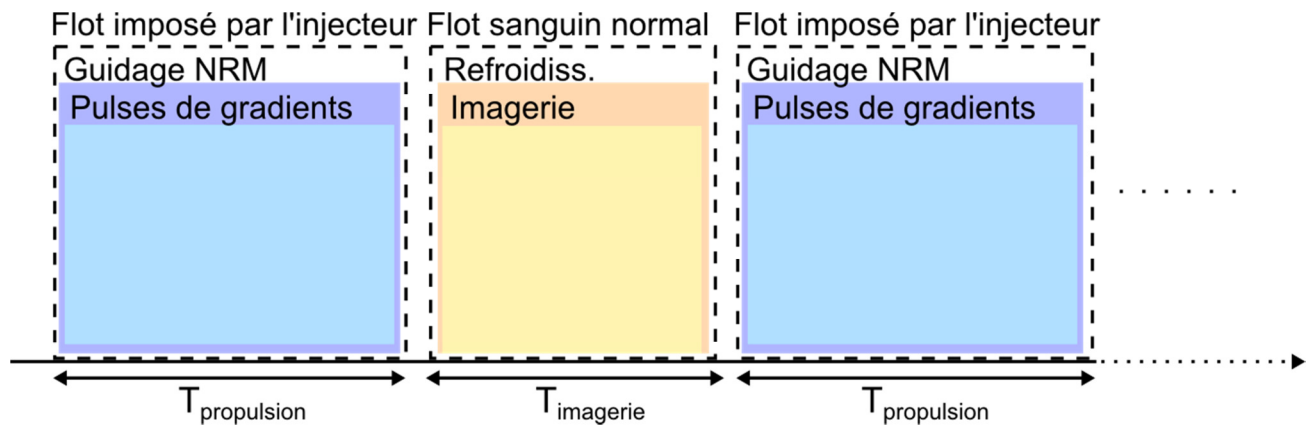


Figure 6-4 - La séquence d'évènements lors d'un guidage NRM par flot bloqué consiste en une alternance entre des périodes de propulsion, où le débit est imposé uniquement par l'injecteur, et des périodes d'imagerie, où la circulation sanguine est normale. L'objectif est de maximiser le ratio $T_{\text{propulsion}}/(T_{\text{propulsion}}+T_{\text{imagerie}})$, afin de s'assurer une durée de procédure minimale.

Cette approche présente plusieurs avantages. Tout d'abord, le flot sanguin devient entièrement contrôlé par l'injecteur. Cela permet d'obtenir un flot non-pulsatile et beaucoup plus lent. Il est ainsi plus facile d'appliquer des modèles de guidage, et de correctement prédire les trajectoires des particules. Il serait même possible d'introduire des séquences de suivi de bolus, puisque le temps de parcours entre chaque bifurcation serait grandement augmenté. C'est donc un moyen d'obtenir des efficacités de ciblage plus élevées. De plus, un tel système d'occlusion pourrait être facilement incorporé dans un dispositif à chambre implantable par l'ajout d'une deuxième chambre connectée au ballon par une deuxième lumière dans le cathéter.

Néanmoins, cette technique présente bien évidemment des contraintes physiologiques. Il sera nécessaire d'évaluer l'impact de bloquer temporairement le flot sanguin dans l'artère hépatique. Le fait que le foie soit majoritairement alimenté par la veine porte laisse supposer qu'une telle procédure aura un impact limité sur l'organe. Il faut cependant connaître exactement la durée durant laquelle on peut emboliser l'artère sans causer de traumatisme majeur.

De plus, la durée de la procédure risque d'être augmentée si les particules ne sont pas poussées par le flot sanguin. Deux solutions sont envisageables pour pallier à ce problème : soit augmenter le flot d'injection, soit utiliser des gradients de propulsion, afin d'augmenter la vitesse des bolus.

Reprenant le principe utilisé dans le premier article [35], où aucun flot n'était appliqué, chaque bolus serait envoyé dans le vaisseau sanguin ciblé à l'aide d'une combinaison de deux gradients : un gradient de propulsion, parallèle à la trajectoire et un gradient de direction, orthogonal à la trajectoire. Encore là, les bénéfices de bloquer le flot sanguin pour améliorer l'efficacité de guidage devront être confrontés à l'augmentation très probable de la durée totale de la procédure.

En conclusion, en l'absence totale de flot sanguin, il serait possible d'avoir une bonne modélisation des trajectoires selon la séquence de navigation. Le gradient de propulsion pourrait ainsi être maximisé afin d'avoir à la fois une efficacité de ciblage maximale sur plusieurs bifurcations et une durée de procédure NRM minimale. Il y aura cependant un compromis à faire : bien qu'il soit très intéressant de ralentir au maximum la vitesse du sang, il faut garder en tête que la durée de la procédure doit rester minimale. Il faudra donc développer des modèles de guidage pour évaluer la meilleure stratégie pour obtenir un ratio (efficacité de guidage/durée de la procédure) maximal.

Une seconde approche, suggérée par Martel, est la méthode d'embolisation successive ciblée (STE ou *Successive Targeted Embolization*) [20]. Elle consiste là aussi à modifier le flot sanguin dans l'organe cible pour s'assurer de correctement guider le maximum de particules dans le bon embranchement. Le principe est d'emboliser temporairement les vaisseaux sanguins à éviter afin que les particules n'aient finalement plus qu'un seul parcours possible. Le poloxamère est un gel qui a déjà été utilisé pour réaliser des occlusions temporaires (durée entre 5 et 90 minutes) [173]. Des agents magnétiques embolisants biodégradables devront alors être développés. Cependant, une telle approche doit aussi être évaluée en termes de conséquences physiologiques sur l'organe

Ainsi, le principal argument en faveur de l'augmentation du gradient est que le débit sanguin trop rapide nécessite des forces magnétiques élevées afin de s'assurer de guider correctement les particules magnétiques. La probabilité de voir des scanners d'IRM clinique à haut gradient dans un futur proche est faible. D'autres stratégies doivent donc être proposées enfin de s'affranchir des performances limitées des bobines d'imagerie de taille humaine. Ralentir le flot sanguin de façon contrôlée est actuellement une des approches les plus prometteuses. Si le flot sanguin est réduit, non-pulsatile, et complètement caractérisé le long du trajet à parcourir, alors des modèles de ciblage pourront être simplifiés et seront capables de très précisément prévoir les trajectoires des bolus. La méthode d'embolisation successive ciblée est aussi une approche possible pour

pallier au flot sanguin rapide et pulsatile dans les artères hépatiques. Néanmoins, l'évaluation précise des impacts physiologiques d'un blocage temporaire du flot sanguin dans le foie est nécessaire pour avoir une idée plus précise des bénéfices de telles approches.

6.3 Vers d'autres applications de la NRM

La portée d'un tel projet ne se limite pas uniquement à la problématique de la chimioembolisation du foie. La radiothérapie pourrait elle-aussi profiter d'une telle technologie. C'est une procédure très similaire à la CETA mais qui consiste à injecter des particules radioactives plutôt que des particules thérapeutiques [174].

D'autres organes pourraient aussi grandement profiter de cette capacité de contrôler des corps magnétiques à distance dans le corps humain. Par exemple, les tumeurs au cerveau sont malheureusement difficiles à traiter entre autres car l'architecture vasculaire y est extrêmement tortueuse et par conséquent, la navigation d'un cathéter vers une zone profonde du cerveau est difficile [175]. La NRM serait capable de pallier à ce problème en assurant le contrôle et la navigation des vecteurs thérapeutiques depuis le site d'injection vers la ou les lésions [176]. [177]. La principale difficulté avec le cerveau est de traverser la barrière hématoencéphalique. C'est un filtre très sélectif qui empêche les toxines, agents pathogènes et autres molécules d'entrer dans le système nerveux central. Malheureusement cette barrière empêche aussi certains médicaments de passer. Un des défis majeurs du ciblage thérapeutique en neuro-oncologie est donc de rendre cette barrière perméable aux particules magnétiques [178]–[180].

Il y a aussi un intérêt grandissant pour le ciblage de tumeurs dans le poumon [181]. Dans ce cas, les particules sont injectées sous forme d'aérosol, directement dans les voies respiratoires [182]. Signes de l'intérêt grandissant pour cette technique dite de magnétosol [183], de nombreux résultats ont été obtenus *in vitro* [184], [185] et *in vivo* [186]–[188]. Cependant la physiologie du système respiratoire étant différente de celle du système vasculaire (mécanismes d'élimination et de rétention ; milieu gazeux), il est nécessaire d'identifier les mécanismes de ciblage magnétique dans les poumons et de développer de nouveaux modèles de capture magnétique [189], [190].

Le ciblage magnétique a aussi été appliqué à d'autres organes tels que les yeux [191], les reins [192], le pancréas [193] ou la vessie [194]. Cependant, ces études restent secondaires.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le guidage de corps magnétiques par NRM le long de plusieurs bifurcations a été démontré dans le cadre de ce doctorat. Nous avons prouvé qu'il est maintenant possible de diriger des agents magnétiques jusqu'à 3 niveaux de canaux supplémentaires. Être capable d'injecter des particules sous forme de bolus réguliers était une étape indispensable, et jusqu'à présent non résolue, pour la NRM multiples bifurcations. Avec les futurs développements sur cathéter d'injection, nous espérons démontrer la possibilité du guidage multi-bifurcations de microparticules magnétiques in vitro puis prochainement in vivo. La tête de détection permet de synchroniser l'application des gradients magnétiques avec la sortie du bolus du cathéter. L'ajout de bobines de capture le long du tube d'injection permet de plus, de s'assurer un volume de bolus quasi-uniforme ce qui permet d'obtenir des vitesses magnétophorétiques (et donc des trajectoires) identiques pour toutes les injections. Cela devrait permettre, en bout de ligne, d'obtenir de meilleures performances de guidage en nombre de bolus correctement guidés.

Pour s'assurer des performances de la NRM comparativement à une procédure classique de chimioembolisation, il faudra considérer les très nombreux paramètres qui entrent en jeu. L'augmentation de la température de la bobine est un critère, nous l'avons vu, qui est très limitant et qu'il est important de correctement caractériser avant la procédure, sous peine de causer des dommages irréversibles à l'actuateur. D'autres facteurs seront aussi à considérer, tels que les paramètres physiologiques et rhéologiques (dont le débit sanguin, l'architecture vasculaire de l'organe ciblé, pour n'en citer que deux) et les paramètres pharmacologiques (chargement en molécule médicamenteuse, vitesse magnétophorétique). Si on s'oriente vers une approche de ralentissement du flot sanguin, telle que présentée dans le Chapitre 6, il faudra alors là-aussi se poser la question de la performance de la procédure, pas seulement performance de ciblage mais aussi performance temporelle. Dans cette approche, l'utilisation combinée de gradient de propulsion avec des gradients de direction pourrait accélérer la procédure en flot bloqué. Pour que la NRM soit une approche envisageable dans le futur, nous devons démontrer son efficacité thérapeutique ainsi qu'une durée de procédure plus petite ou similaire à une procédure CETA.

La prochaine étape est donc maintenant de prouver que nous sommes capables de réaliser la NRM sur plusieurs bifurcations chez l'animal. Une demande de subvention ainsi qu'un protocole d'expérimentation ont été déposés dans cet objectif. La première étape consiste à réaliser des

mesures physiologiques et rhéologiques sur 20 cochons afin d'avoir une idée plus précise de la géométrie vasculaire et des flots sanguins dans les embranchements de l'artère hépatique. Puis, une caractérisation de l'évolution du flot sanguin au cours d'une procédure de chimioembolisation sera menée, à la fois en IRM mais aussi par échographie Doppler et débitmètre sanguin. Cette étape de récolte de données permettra de construire une base solide de données physiologiques et rhéologiques afin par la suite de raffiner les modèles et les simulations de guidage et ainsi définir les meilleures stratégies de NRM.

En parallèle, il sera important de se pencher sur les aspects pharmacologiques et sur les questions de biocompatibilité des vecteurs thérapeutiques magnétiques utilisés. Les TMMC, développées et synthétisées dans notre laboratoire, ont des performances magnétiques pour réaliser de la NRM chez le lapin. Cependant, leur efficacité thérapeutique ainsi que leur biocompatibilité restent à démontrer. Il est primordial de développer plusieurs agents thérapeutiques, dont la taille, le chargement magnétique et les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques peuvent être ajustés selon le patient. À l'ère de la médecine personnalisée, et considérant les nombreuses variantes vasculaires et les réponses tumorales, il devient indispensable de proposer un catalogue de plusieurs vecteurs à l'équipe médicale. Avec une excellente connaissance de leurs propriétés magnétiques, un modèle intégrant l'ensemble des paramètres de NRM pourrait ainsi optimiser la séquence de navigation selon le vecteur choisi.

L'injecteur magnétique est un réel atout pour la navigation multi-bifurcations. Un excellent contrôle de l'injection, et de l'agrégation magnétique, est nécessaire pour maximiser et uniformiser la force magnétique appliquée sur chaque bolus et éviter les embolisations distales non-désirées. Ce dernier aspect est primordial si l'on souhaite réaliser la NRM dans des organes critiques, tel que le cerveau, où une simple embolisation peut compromettre la santé du patient de façon irréversible. Idéalement, ce cathéter d'injection devra assurer des injections de bolus, et donc de doses, uniformes en taille. Plusieurs contraintes devront être respectées dont la miniaturisation des bobines installées sur l'injecteur afin d'assurer une bonne flexibilité de l'outil et le contrôle de l'élévation des températures afin de ne pas induire des effets vasculaires indésirables (formation de caillots).

Les limitations actuelles sur l'amplitude des gradients magnétiques nous poussent à explorer de nouvelles solutions pour augmenter l'efficacité de ciblage. L'intégration d'un cathéter ballon

durant l'injection est une stratégie intéressante qui permettrait d'obtenir un flot non-pulsatile et contrôlé. Cependant, les conséquences physiologiques d'une telle procédure doivent être étudiées pour confirmer la faisabilité d'une telle approche.

En conclusion, la possibilité de guider des corps magnétiques sur plusieurs vaisseaux sanguins consécutifs ouvre la voie à des thérapies plus ciblées et moins invasives. La combinaison de la technologie de NRM multi-bifurcations avec un dispositif de type chambre implantable pourrait bien transformer certaines pratiques médicales et grandement améliorer les soins et la prise en charge des patients atteints par le cancer.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. C. Lauterbur, "Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance," *Nature*, vol. 242, no. 5394, pp. 190–191, 1973.
- [2] P. Mansfield and P. Grannell, "NMR' diffraction' in solids?," *J. Phys. C solid state ...*, 1973.
- [3] M. Lakrimi, A. M. Thomas, G. Hutton, M. Kruip, R. Slade, P. Davis, A. J. Johnstone, M. J. Longfield, H. Blakes, and S. Calvert, "The principles and evolution of magnetic resonance imaging," in *Journal of Physics: Conference Series*, 2011, vol. 286, no. 1, p. 12016.
- [4] K. Smith, "Brain imaging: fMRI 2.0," *Nature*, 2012.
- [5] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 90, no. 11, pp. 114103–114105, Mar. 2007.
- [6] S. Mittal and H. B. El-Serag, "Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population.," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 47, pp. S2–6, 2013.
- [7] H. B. El-Serag, J. a Marrero, L. Rudolph, and K. R. Reddy, "Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.," *Gastroenterology*, vol. 134, no. 6, pp. 1752–63, May 2008.
- [8] G. Cabibbo, F. Latteri, M. Antonucci, and A. Craxì, "Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma.," *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 6, no. 3, pp. 159–69, Mar. 2009.
- [9] E. Liapi and J.-F. H. Geschwind, "Chemoembolization for primary and metastatic liver cancer.," *Cancer J.*, vol. 16, no. 2, pp. 156–62, 2010.
- [10] W. M. Hetta and N. Shebria, "Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres," *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.*, vol. 45, no. 3, pp. 761–769, Sep. 2014.
- [11] J. M. Llovet and J. Bruix, "Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival," *Hepatology*, vol. 37, no. 2, pp. 429–442, Feb. 2003.
- [12] J. M. Llovet, M. I. Real, X. Montaña, R. Planas, S. Coll, J. Aponte, C. Ayuso, M. Sala, J. Muchart, R. Solà, J. Rodés, and J. Bruix, "Arterial embolisation or chemoembolisation

- versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 359, no. 9319, pp. 1734–1739, May 2002.
- [13] C.-M. Lo, H. Ngan, W.-K. Tso, C.-L. Liu, C.-M. Lam, R. T.-P. Poon, S.-T. Fan, and J. Wong, “Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma,” *Hepatology*, vol. 35, no. 5, pp. 1164–71, May 2002.
 - [14] P. Wiggermann, D. Sieron, C. Brosche, T. Brauer, F. Scheer, I. Platzek, W. Wawrzyniek, and C. Stroszczyński, “Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs. TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE),” *Am. J. Case Rep.*, vol. 17, no. 4, pp. CR189–CR195, 2011.
 - [15] A. S. Kennedy, C. Kleinstreuer, C. A. Basciano, and W. A. Dezarn, “Computer Modeling of Yttrium-90–Microsphere Transport in the Hepatic Arterial Tree to Improve Clinical Outcomes,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 76, no. 2, pp. 631–637, Feb. 2010.
 - [16] J.-B. Mathieu and S. Martel, “Steering of aggregating magnetic microparticles using propulsion gradients coils in an MRI Scanner,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 63, no. 5, pp. 1336–45, May 2010.
 - [17] P. Pouponneau, J.-C. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel, “Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation,” *Biomaterials*, vol. 32, no. 13, pp. 3481–6, May 2011.
 - [18] P. Pouponneau, J.-C. Leroux, and S. Martel, “Magnetic nanoparticles encapsulated into biodegradable microparticles steered with an upgraded magnetic resonance imaging system for tumor chemoembolization,” *Biomaterials*, vol. 30, no. 31, pp. 6327–32, Oct. 2009.
 - [19] P. Pouponneau, G. Soulez, G. Beaudoin, J.-C. Leroux, and S. Martel, “MR Imaging of Therapeutic Magnetic Microcarriers Guided by Magnetic Resonance Navigation for Targeted Liver Chemoembolization,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 37, no. 3, pp. 784–790, 2014.
 - [20] S. Martel, “Magnetic navigation control of microagents in the vascular network: challenges and strategies for endovascular magnetic navigation control of microscale drug delivery carriers,” *IEEE Control Syst.*, vol. 33, no. 6, pp. 119–134, Dec. 2013.
 - [21] OECD, “Medical technologies.” OECD Publishing.
 - [22] J. Namur, S. J. Citron, M. T. Sellers, M. H. Dupuis, M. Wassef, M. Manfait, and A. Laurent, “Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants,” *J. Hepatol.*, vol. 55, no. 6, pp. 1332–8, Dec. 2011.

- [23] R. Lencioni, T. de Baere, M. Burrel, J. G. Caridi, J. Lammer, K. Malagari, R. C. G. Martin, E. O'Grady, M. I. Real, T. J. Vogl, A. Watkinson, and J.-F. H. Geschwind, "Transcatheter Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): Technical Recommendations,," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, Oct. 2011.
- [24] A. L. Lewis, M. Gonzalez, A. W. Lloyd, B. Hall, Y. Tang, S. L. Willis, S. W. Leppard, L. C. Wolfenden, R. R. Palmer, and P. W. Stratford, "DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 17, no. 2, pp. 335–342, 2006.
- [25] A. Bigot, C. Tremblay, G. Soulez, and S. Martel, "Temperature Response of a Magnetic Resonance Imaging Coil Insert for the Navigation of Theranostic Agents in Complex Vascular Networks," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 50, no. 8, pp. 1–7, 2014.
- [26] D. Folio, C. Dahmen, T. Wortmann, M. A. Zeeshan, K. Shou, S. Pané, B. J. Nelson, A. Ferreira, and S. Fatikow, "MRI magnetic signature imaging, tracking and navigation for targeted micro/nano-capsule therapeutics," in *Intelligent Robots and Systems (IROS), 2011 IEEE/RSJ International Conference on*, 2011, pp. 1297–1303.
- [27] J.-B. Mathieu and S. Martel, "Magnetic microparticle steering within the constraints of an MRI system: proof of concept of a novel targeting approach," *Biomed. Microdevices*, vol. 9, no. 6, pp. 801–8, Dec. 2007.
- [28] P. Pouponneau, J. C. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel, "Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation," *Biomaterials*, vol. 32, no. 13, pp. 3481–3486, May 2011.
- [29] G. Vidal and S. Martel, "Measuring the magnetophoretic characteristics of magnetic agents for targeted diagnostic or therapeutic interventions in the vascular network," *J. Micro-Bio Robot.*, vol. 8, no. 2, pp. 65–71, Apr. 2013.
- [30] J.-B. Mathieu and S. Martel, "Aggregation of magnetic microparticles in the context of targeted therapies actuated by a magnetic resonance imaging system," *J. Appl. Phys.*, vol. 106, no. 4, p. 044904, 2009.
- [31] P. Vartholomeos, C. Mavroidis, and N. Hata, "Magnetic Targeting of Aggregated Nanoparticles for Advanced Lung Therapies : A Robotics Approach," in *International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics*, 2010, pp. 861–868.
- [32] M. Aoshima and A. Satoh, "Two-dimensional Monte Carlo simulations of a colloidal dispersion composed of polydisperse ferromagnetic particles in an applied magnetic field,," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 288, no. 2, pp. 475–88, Aug. 2005.

- [33] P. Vartholomeos and C. Mavroidis, "In silico studies of magnetic microparticle aggregations in fluid environments for MRI-guided drug delivery.," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, no. 11, pp. 3028–38, Nov. 2012.
- [34] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz, "A computer-assisted protocol for endovascular target interventions using a clinical MRI system for controlling untethered microdevices and future nanorobots," *Comput. Aided Surg.*, vol. 13, no. 6, pp. 340–352, 2008.
- [35] A. Bigot, C. Tremblay, G. Soulez, and S. Martel, "Magnetic Resonance Navigation of a Bead Inside a Three-Bifurcation PMMA Phantom Using an Imaging Gradient Coil Insert," *IEEE Trans. Robot.*, vol. 30, no. 3, pp. 719–727, 2014.
- [36] B. I. Carr, *Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis and Treatment, Second Edition*. Humana Press, 2007.
- [37] American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2014*. 2014.
- [38] A. J. Sanyal, S. K. Yoon, and R. Lencioni, "The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment.," *Oncologist*, vol. 15 Suppl 4, pp. 14–22, Jan. 2010.
- [39] F. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, "GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11," *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*, 2013. [Online]. Available: <http://globocan.iarc.fr>.
- [40] A. P. Venook, C. Papandreou, J. Furuse, and L. L. de Guevara, "The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective.," *Oncologist*, vol. 15 Suppl 4, pp. 5–13, Jan. 2010.
- [41] S. F. Altekruse, K. A. McGlynn, and M. E. Reichman, "Hepatocellular Carcinoma Incidence, Mortality, and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 9, pp. 1485–1491, Mar. 2009.
- [42] E. B. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. 2011.
- [43] Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2013*. 2013.
- [44] T. J. Vogl, N. N. N. Naguib, N.-E. A. Nour-Eldin, P. Rao, A. H. Emami, S. Zangos, M. Nabil, and A. Abdelkader, "Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications," *Eur. J. Radiol.*, vol. 72, no. 3, pp. 505–516, Dec. 2009.

- [45] Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2014*, . Toronto. 2014.
- [46] K. M. McMasters, *Hepatocellular Carcinoma:: Targeted Therapy and Multidisciplinary Care*. Humana, 2010.
- [47] S. Subramaniam, R. K. Kelley, and A. P. Venook, “A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems,” *Chinese Clin. Oncol. Vol 2, No 4 (December 2013) Chinese Clin. Oncol. (Hepatocellular carcinoma - Guest Ed. Ghassan K. Abou-Alfa)*, 2013.
- [48] J. Bruix and M. Sherman, “Management of hepatocellular carcinoma: an update,” *Hepatology*, vol. 53, no. 3, pp. 1020–1022, 2011.
- [49] A. Raza and G. K. Sood, “Hepatocellular carcinoma review: Current treatment, and evidence-based medicine,” *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 20, no. 15, p. 4115, 2014.
- [50] L. Rossi, F. Zoratto, A. Papa, F. Iodice, M. Minozzi, L. Frati, and S. Tomao, “Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma,” *World J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 2, no. 9, p. 348, 2010.
- [51] S. Lin, K. Hoffmann, and P. Schemmer, “Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review,” *Liver Cancer*, vol. 1, no. 3–4, pp. 144–158, 2012.
- [52] H. C. Kim, T. K. Kim, K.-B. Sung, H.-K. Yoon, P. N. Kim, H. K. Ha, A. Y. Kim, H. J. Kim, and M.-G. Lee, “CT during Hepatic Arteriography and Portography: An Illustrative Review,” *RadioGraphics*, vol. 22, no. 5, pp. 1041–1051, Sep. 2002.
- [53] K. Takayasu, Y. Muramatsu, H. Furukawa, F. Wakao, N. Moriyama, T. Takayama, S. Yamasaki, M. Sakamoto, and S. Hirohashi, “Early hepatocellular carcinoma: appearance at CT during arterial portography and CT arteriography with pathologic correlation,” *Radiology*, vol. 194, no. 1, pp. 101–105, Jan. 1995.
- [54] O. Matsui, M. Kadoya, T. Kameyama, J. Yoshikawa, T. Takashima, Y. Nakanuma, M. Unoura, K. Kobayashi, R. Izumi, and M. Ida, “Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply,” *Radiology*, vol. 178, no. 2, pp. 493–497, Feb. 1991.
- [55] S. Miyayama, M. Yamashiro, Y. Shibata, M. Hashimoto, M. Yoshida, K. Tsuji, F. Toshima, and O. Matsui, “Origins of Feeding Arteries of Hepatocellular Carcinoma Located Near the Umbilical Fissure of the Left Hepatic Lobe: Angiographic Evaluation,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 35, no. 6, pp. 1380–1387, 2012.
- [56] G. Fiorentini and C. Aliberti, “Chemoembolization in Colorectal Liver Metastases: The Rebirth,” *Anticancer ...*, vol. 584, pp. 575–584, 2014.

- [57] K. Malagari, M. Pomoni, H. Moschouris, A. Kelekis, A. Charokopakis, E. Bouma, T. Spyridopoulos, A. Chatziioannou, V. Sotirchos, T. Karampelas, C. Tamvakopoulos, D. Filippiadis, E. Karagiannis, A. Marinis, J. Koskinas, and D. a Kelekis, "Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60 μm . Safety and efficacy study.," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 37, no. 1, pp. 165–75, Feb. 2014.
- [58] K. Malagari, M. Pomoni, A. Kelekis, A. Pomoni, S. Dourakis, T. Spyridopoulos, H. Moschouris, E. Emmanouil, S. Rizos, and D. Kelekis, "Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma.," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 33, no. 3, pp. 541–51, Jun. 2010.
- [59] K. Malagari, K. Chatzimichael, E. Alexopoulou, A. Kelekis, B. Hall, S. Dourakis, S. Delis, A. Gouliamos, and D. Kelekis, "Transarterial Chemoembolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Results of an Open-Label Study of 62 Patients," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 31, no. 2, pp. 269–280, 2008.
- [60] M. Varela, M. I. Real, M. Burrel, A. Forner, M. Sala, M. Brunet, C. Ayuso, L. Castells, X. Montaña, J. M. Llovet, and J. Bruix, "Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics.," *J. Hepatol.*, vol. 46, no. 3, pp. 474–81, Mar. 2007.
- [61] R. T. P. Poon, W. K. Tso, R. W. C. Pang, K. K. C. Ng, R. Woo, K. S. Tai, and S. T. Fan, "A Phase I/II Trial of Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Using a Novel Intra-Arterial Drug-Eluting Bead," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, no. 9, pp. 1100–1108, Sep. 2007.
- [62] R. Golfieri, E. Giampalma, M. Renzulli, R. Cioni, I. Bargellini, C. Bartolozzi, A. D. Breatta, G. Gandini, R. Nani, D. Gasparini, A. Cucchetti, L. Bolondi, and F. Trevisani, "Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma," *Br. J. Cancer*, vol. 111, no. 2, pp. 255–264, Jul. 2014.
- [63] K.-H. Lee, E. Liapi, J. A. Vossen, M. Buijs, V. P. Ventura, C. Georgiades, K. Hong, I. Kamel, M. S. Torbenson, and J.-F. H. Geschwind, "Distribution of Iron Oxide-containing Embosphere Particles after Transcatheter Arterial Embolization in an Animal Model of Liver Cancer: Evaluation with MR Imaging and Implication for Therapy," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 19, no. 10, pp. 1490–1496, Oct. 2008.
- [64] T. J. Vogl, N. N. N. Naguib, S. Zangos, K. Eichler, A. Hedayati, and N.-E. A. Nour-Eldin, "Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: Interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation," *Eur. J. Radiol.*, vol. 72, no. 3, pp. 517–528, Dec. 2009.
- [65] L. Marelli, R. Stigliano, C. Triantos, M. Senzolo, E. Cholongitas, N. Davies, D. Yu, T. Meyer, D. W. Patch, and a K. Burroughs, "Treatment outcomes for hepatocellular

- carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies.,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 32, no. 8, pp. 594–606, Dec. 2006.
- [66] J. Gates, G. G. Hartnell, K. E. Stuart, and M. E. Clouse, “Chemoembolization of Hepatic Neoplasms: Safety, Complications, and When to Worry,” *RadioGraphics*, vol. 19, no. 2, pp. 399–414, Mar. 1999.
 - [67] R. López-Benítez, G. M. Richter, H.-U. Kauczor, S. Stampfl, J. Kladeck, B. a Radeleff, M. Neukamm, and P. J. Hallscheidt, “Analysis of nontarget embolization mechanisms during embolization and chemoembolization procedures,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 32, no. 4, pp. 615–22, Jul. 2009.
 - [68] J. Ricke, B. Hildebrandt, A. Miersch, A. Nicolaou, G. Warschewske, U. Teichgräber, E. L. Hänninen, H. Riess, and R. Felix, “Hepatic Arterial Port Systems for Treatment of Liver Metastases: Factors Affecting Patency and Adverse Events,” *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 15, no. 8, pp. 825–833, Aug. 2004.
 - [69] Y. Van Nieuwenhove, M. Aerts, B. Neyns, and G. Delvaux, “Techniques for the placement of hepatic artery catheters for regional chemotherapy in unresectable liver metastases,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 33, no. 3, pp. 336–340, Apr. 2007.
 - [70] M. Sinn, A. Nicolaou, J. Ricke, P. Podrabsky, D. Seehofer, B. Gebauer, M. Pech, P. Neuhaus, B. Dörken, and H. Riess, “Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with primary liver cancer: A phase II-study (NCT00356161),” *BMC Gastroenterol.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–8, 2013.
 - [71] F. Deschamps, D. Elias, D. Goere, D. Malka, M. Ducreux, V. Boige, A. Auperin, and T. de Baere, “Intra-Arterial Hepatic Chemotherapy: A Comparison of Percutaneous Versus Surgical Implantation of Port-Catheters,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 34, no. 5, pp. 973–979, 2011.
 - [72] “Smiths Medical.” [Online]. Available: <http://www.smiths-medical.com>.
 - [73] “La chambre implantable.” [Online]. Available: http://www.soins-infirmiers.com/chambre_implantable.php. [Accessed: 28-Nov-2014].
 - [74] B. J. Nelson, I. K. Kaliakatsos, and J. J. Abbott, “Microrobots for minimally invasive medicine,” *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 12, pp. 55–85, 2010.
 - [75] C. Bergeles and G.-Z. Yang, “From Passive Tool Holders to Microsurgeons: Safer, Smaller, Smarter Surgical Robots,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 61, no. 5, pp. 1565–1576, 2014.
 - [76] J. F. Schenck, “Physical interactions of static magnetic fields with living tissues,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 87, no. 2–3, pp. 185–204, Feb. 2005.

- [77] D. W. Chakeres and F. de Vocht, "Static magnetic field effects on human subjects related to magnetic resonance imaging systems," *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 87, no. 2–3, pp. 255–265, Feb. 2005.
- [78] W. Ervens and W. Heinrich, "Magnetic Materials," in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.
- [79] T. Neuberger, B. Schöpf, H. Hofmann, M. Hofmann, and B. von Rechenberg, "Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 293, no. 1, pp. 483–496, May 2005.
- [80] J. F. Schenck, "The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds," *Med. Phys.*, vol. 23, no. 6, pp. 815–850, 1996.
- [81] M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M. R. Ibarra, and J. Santamaría, "Magnetic nanoparticles for drug delivery," *Nano Today*, vol. 2, no. 3, pp. 22–32, 2007.
- [82] K. Mosbach and U. Schroder, "Preparation and application of magnetic polymers for targeting of drugs," *FEBS Lett.*, vol. 102, no. 1, pp. 112–116, 1979.
- [83] A. Senyei, K. Widder, and G. Czerlinski, "Magnetic guidance of drug-carrying microspheres," *J. Appl. Phys.*, vol. 49, no. 6, p. 3578, 1978.
- [84] K. J. Widder, R. M. Morris, G. Poore, D. P. Howard, and A. E. Senyei, "Tumor remission in Yoshida sarcoma-bearing rats by selective targeting of magnetic albumin microspheres containing doxorubicin," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 78, no. 1, p. 579, 1981.
- [85] S. Tognarelli, V. Castelli, G. Ciuti, C. Di Natali, E. Sinibaldi, P. Dario, and A. Menciassi, "Magnetic propulsion and ultrasound tracking of endovascular devices," *J. Robot. Surg.*, vol. 6, no. 1, pp. 5–12, 2012.
- [86] G. Ciuti, P. Valdastrì, A. Menciassi, and P. Dario, "Robotic magnetic steering and locomotion of capsule endoscope for diagnostic and surgical endoluminal procedures," *Robotica*, vol. 28, no. Special Issue 02, pp. 199–207, 2010.
- [87] F. Carpi and C. Pappone, "Magnetic maneuvering of endoscopic capsules by means of a robotic navigation system," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 56, no. 5, pp. 1482–90, May 2009.
- [88] F. Carpi, N. Kastelein, M. Talcott, and C. Pappone, "Magnetically controllable gastrointestinal steering of video capsules," *Biomed. Eng. IEEE Trans.*, vol. 58, no. 2, pp. 231–234, 2011.

- [89] A. D. Grief and G. Richardson, "Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 293, no. 1, pp. 455–463, 2005.
- [90] M. P. Aarmcost, J. Adair, T. Munger, R. R. Viswanathan, F. M. Creighton, D. T. Curd, and R. Sehra, "Accurate and Reproducible Target Navigation with the Stereotaxis Niobe® Magnetic Navigation System," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 18, pp. S26–S31, Jan. 2007.
- [91] A. S. Lübke, C. Bergemann, H. Riess, F. Schriever, P. Reichardt, K. Possinger, M. Matthias, B. Dörken, F. Herrmann, R. Gürtler, P. Hohenberger, N. Haas, R. Sohr, B. Sander, A.-J. Lemke, D. Ohlendorf, W. Huhnt, and D. Huhn, "Clinical Experiences with Magnetic Drug Targeting: A Phase I Study with 4'-Epidoxorubicin in 14 Patients with Advanced Solid Tumors," *Cancer Res.*, vol. 56, no. 20, pp. 4686–4693, Oct. 1996.
- [92] M. P. Kummer, J. J. Abbott, B. E. Kratochvil, R. Borer, A. Sengul, and B. J. Nelson, "OctoMag: An electromagnetic system for 5-DOF wireless micromanipulation," *2010 IEEE Int. Conf. Robot. Autom.*, pp. 1610–1616, May 2010.
- [93] B. E. Kratochvil, M. P. Kummer, J. J. Abbott, R. Borer, O. Ergeneman, and B. J. Nelson, "OctoMag: An electromagnetic system for 5-DOF wireless micromanipulation," *Robotics and Automation (ICRA), 2010 IEEE International Conference on*, pp. 1080–1081, 2010.
- [94] C. Bergeles, M. Kummer, B. Kratochvil, C. Framme, and B. Nelson, "Steerable Intravitreal Inserts for Drug Delivery: In Vitro and Ex Vivo Mobility Experiments," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2011 SE - 5*, vol. 6891, G. Fichtinger, A. Martel, and T. Peters, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2011, pp. 33–40.
- [95] C. Bergeles, G. Fagogenis, J. J. Abbott, and B. J. Nelson, "Tracking intraocular microdevices based on colorspace evaluation and statistical color/shape information," *Robotics and Automation, 2009. ICRA '09. IEEE International Conference on*, pp. 3934–3939, 2009.
- [96] O. Ergeneman, C. Bergeles, M. Kummer, J. Abbott, and B. Nelson, "Wireless Intraocular Microrobots: Opportunities and Challenges," in *Surgical Robotics SE - 13*, J. Rosen, B. Hannaford, and R. M. Satava, Eds. Springer US, 2011, pp. 271–311.
- [97] Aeon Scientific, "Aeon Phocus," 2014. [Online]. Available: <http://www.aeon-scientific.com/index.php?id=15>. [Accessed: 20-Dec-2014].
- [98] H. Keller, A. Juloski, H. Kawano, M. Bechtold, A. Kimura, H. Takizawa, and R. Kuth, "Method for navigation and control of a magnetically guided capsule endoscope in the human stomach," *2012 4th IEEE RAS EMBS Int. Conf. Biomed. Robot. Biomechatronics*, pp. 859–865, Jun. 2012.

- [99] J. Reinschke, "Coil assembly for guiding a magnetic object in a workspace," US20110316656 A1, 2011.
- [100] E. S. Gang, B. L. Nguyen, Y. Shachar, L. Farkas, L. Farkas, B. Marx, D. Johnson, M. C. Fishbein, C. Gaudio, and S. J. Kim, "Dynamically Shaped Magnetic Fields: Initial Animal Validation of a New Remote Electrophysiology Catheter Guidance and Control System," *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 4, no. 5, pp. 770–777, Oct. 2011.
- [101] Yehoshua Shachar, "Apparatus for catheter guidance control and imaging," WO2004006795 A1, 2004.
- [102] B. L. Nguyen, J. L. Merino, and E. S. Gang, "Remote Navigation for Ablation Procedures - A New Step Forward in the Treatment of Cardiac Arrhythmias," 2010.
- [103] G. C. Kagadis, K. Katsanos, D. Karnabatidis, G. Loudos, G. C. Nikiforidis, and W. R. Hendee, "Emerging technologies for image guidance and device navigation in interventional radiology," *Med. Phys.*, vol. 39, no. 9, pp. 5768–5781, 2012.
- [104] "http://magnetecs.com." [Online]. Available: <http://magnetecs.com>. [Accessed: 25-Nov-2014].
- [105] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. Jones, and J. Dobson, "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine," *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 36, pp. 167–181, 2003.
- [106] Y. L. and E. W. S. and T. Zhang, "Novel technologies and configurations of superconducting magnets for MRI," *Supercond. Sci. Technol.*, vol. 26, no. 9, p. 93001, 2013.
- [107] Siemens, "MAGNETOM Skyra." [Online]. Available: <http://usa.healthcare.siemens.com/magnetic-resonance-imaging/3t-mri-scanner/magnetom-skyra>. [Accessed: 01-Dec-2014].
- [108] D. C. Van Essen, S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. J. Behrens, E. Yacoub, and K. Ugurbil, "The WU-Minn Human Connectome Project: An overview," *Neuroimage*, vol. 80, no. 0, pp. 62–79, Oct. 2013.
- [109] K. Setsompop, R. Kimmlingen, E. Eberlein, T. Witzel, J. Cohen-Adad, J. A. McNab, B. Keil, M. D. Tisdall, P. Hoecht, P. Dietz, S. F. Cauley, V. Tountcheva, V. Matschl, V. H. Lenz, K. Heberlein, A. Potthast, H. Thein, J. Van Horn, A. Toga, F. Schmitt, D. Lehne, B. R. Rosen, V. Wedeen, and L. L. Wald, "Pushing the limits of in vivo diffusion MRI for the Human Connectome Project," *Neuroimage*, vol. 80, no. 0, pp. 220–233, Oct. 2013.
- [110] J. A. McNab, B. L. Edlow, T. Witzel, S. Y. Huang, H. Bhat, K. Heberlein, T. Feiweier, K. Liu, B. Keil, J. Cohen-Adad, M. D. Tisdall, R. D. Folkerth, H. C. Kinney, and L. L. Wald, "The Human Connectome Project and beyond: Initial applications of 300mT/m gradients," *Neuroimage*, vol. 80, no. 0, pp. 234–245, Oct. 2013.

- [111] E. Haacke, R. Brown, M. Thompson, and R. Venkatesan, "Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design," vol. 82, John Wiley & Sons Incorporated, 1999.
- [112] V. Lalande, F. P. Gosselin, and S. Martel, "Catheter steering using a Magnetic Resonance Imaging system," in *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, 2010, vol. 2010, pp. 1874–1877.
- [113] G. Kósa, P. Jakab, G. Székely, and N. Hata, "MRI driven magnetic microswimmers.," *Biomed. Microdevices*, vol. 14, no. 1, pp. 165–78, Feb. 2012.
- [114] C. Debbaut, D. Monbaliu, C. Casteleyn, P. Cornillie, D. Van Loo, B. Masschaele, J. Pirenne, P. Simoens, L. Van Hoorebeke, and P. Segers, "From Vascular Corrosion Cast to Electrical Analog Model for the Study of Human Liver Hemodynamics and Perfusion," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 1, pp. 25–35, 2011.
- [115] B. Vollmar and M. D. Menger, "The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair.," *Physiol. Rev.*, vol. 89, no. 4, pp. 1269–339, Oct. 2009.
- [116] M. Oda, H. Yokomori, and J. Han, "Regulatory mechanisms of hepatic microcirculation," vol. 29, pp. 167–182, 2003.
- [117] F. Braet and E. Wisse, "Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae : a review," vol. 17, pp. 1–17, 2002.
- [118] F. H. Netter, *Netter Atlas of Human Anatomy*. Elsevier Science Health Science Division, 2007.
- [119] S. Rutkauskas, V. Gedrimas, J. Pundzius, G. Barauskas, and A. Basevicius, "Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver.," *Medicina (Kaunas)*, vol. 42, no. 2, pp. 98–106, Jan. 2006.
- [120] T. Furuta, E. Maeda, H. Akai, and S. Hanaoka, "Hepatic Segments and Vasculature : Projecting CT Anatomy onto angiograms," *RadioGraphics*, pp. 1–23, 2009.
- [121] C. Couinaud, *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson, 1957.
- [122] F.-H. Netter, "Atlas d'anatomie humaine, Abdomen," in *Atlas d'anatomie humaine*, Masson., 2007.
- [123] N. Terayama, S. Miyayama, H. Tatsu, T. Yamamoto, D. Toya, N. Tanaka, T. Mitsui, S. Miura, M. Fujisawa, K. Kifune, O. Matsui, and T. Takashima, "Subsegmental transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma in the caudate lobe.," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 9, no. 3, pp. 501–8, 1993.

- [124] N. A. Michels, "Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation," *Am. J. Surg.*, vol. 112, no. 3, pp. 337–347, 1966.
- [125] O. Catalano, A. Singh, and R. Uppot, "Vascular and Biliary Variants in the Liver: Implications for Liver Surgery," *RadioGraphics*, vol. 28, pp. 359–378, 2008.
- [126] R. López-Andújar, A. Moya, E. Montalvá, M. Berenguer, M. De Juan, F. San Juan, E. Pareja, J. J. Vila, F. Orbis, M. Prieto, and J. Mir, "Lessons Learned From Anatomic Variants of the Hepatic Artery in 1,081 Transplanted Livers," *Liver Transplant.*, vol. 13, no. 10, pp. 1401–1404, 2007.
- [127] M. Luo, H. Shan, Z. Jiang, L. Li, and H. Huang, "Study on hepatocellular carcinoma-associated hepatic arteriovenous shunt using multidetector CT," vol. 9, no. 11, pp. 2455–2459, 2003.
- [128] G. Y. Jin, H. C. Yu, H.-S. Lim, J. Il Moon, J. H. Lee, J. W. Chung, and B. H. Cho, "Anatomical variations of the origin of the segment 4 hepatic artery and their clinical implications," *Liver Transplant.*, vol. 14, no. 8, pp. 1180–1184, Aug. 2008.
- [129] J. E. Skandalakis, L. J. Skandalakis, P. N. Skandalakis, and P. Mirilas, "Hepatic surgical anatomy," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 84, no. 2, pp. 413–35, viii, Apr. 2004.
- [130] K. Nishimine, H. Uchida, and N. Matsuo, "Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 33, pp. 60–68, 1994.
- [131] M. Shimohira, H. Ogino, T. Kawai, A. Kushita, M. Watanabe, T. Kawaguchi, K. Kurono, and Y. Shibamoto, "Use of the triaxial microcatheter method in super-selective transcatheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma," *Br. J. Radiol.*, vol. 84, no. 998, pp. 184–187, Feb. 2011.
- [132] F. Deschamps, S. Solomon, R. Thornton, P. Rao, A. Hakime, V. Kuoch, and T. de Baere, "Computed Analysis of Three-Dimensional Cone-Beam Computed Tomography Angiography for Determination of Tumor-Feeding Vessels During Chemoembolization of Liver Tumor: A Pilot Study," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 33, no. 6, pp. 1235–1242, 2010.
- [133] S. Miyayama, M. Yamashiro, M. Hashimoto, N. Hashimoto, M. Ikuno, K. Okumura, M. Yoshida, and O. Matsui, "Identification of small hepatocellular carcinoma and tumor-feeding branches with cone-beam CT guidance technology during transcatheter arterial chemoembolization," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 24, no. 4, pp. 501–508, 2013.
- [134] M. Shimohira, H. Ogino, T. Kawai, A. Kushita, M. Watanabe, T. Kawaguchi, K. Kurono, and Y. Shibamoto, "Use of the triaxial microcatheter method in super-selective transcatheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma," *Br. J. Radiol.*, vol. 84, no. 998, pp. 184–187, Feb. 2011.

- [135] J. Riegler, B. Allain, R. J. Cook, M. F. Lythgoe, and Q. a Pankhurst, “Magnetically assisted delivery of cells using a magnetic resonance imaging system,” *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 44, no. 5, p. 055001, Feb. 2011.
- [136] P. Vartholomeos and C. Mavroidis, “Simulation platform for self-assembly structures in MRI-guided nanorobotic drug delivery systems,” *Robotics and Automation (ICRA), 2010 IEEE International Conference on*, pp. 5594–5600, 2010.
- [137] S. Tamaz, R. Gourdeau, A. Chanu, J.-B. Mathieu, and S. Martel, “Real-time MRI-based control of a ferromagnetic core for endovascular navigation,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 55, no. 7, pp. 1854–1863, Jul. 2008.
- [138] S. Martel, “Signal and image processing in medical nanorobotics: The art of tracking and imaging therapeutics navigated in the vascular network towards the region to be treated,” in *11th International Conference on Information Science, Signal Processing and their Applications (ISSPA)*, 2012, pp. 611–617.
- [139] N. Olamaei, F. Cheriet, and S. Martel, “Magnetic resonance imaging of microvessels using iron-oxide nanoparticles,” *Journal of Applied Physics*, vol. 113, no. 12, pp. 124701–124709, 2013.
- [140] T. Wortmann, C. Dahmen, and S. Fatikow, “Study of MRI Susceptibility Artifacts for Nanomedical Applications,” *J. Nanotechnol. Eng. Med.*, vol. 1, no. 4, p. 41002, Oct. 2010.
- [141] C. J. G. Bakker, R. Bhagwandien, M. A. Moerland, and L. M. P. Ramos, “Simulation of susceptibility artifacts in 2D and 3D fourier transform spin-echo and gradient-echo magnetic resonance imaging,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 12, no. 5, pp. 767–774, 1994.
- [142] N. Olamaei, F. Cheriet, G. Beaudoin, and S. Martel, “MRI visualization of a single 15 μm navigable imaging agent and future microrobot,” *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, pp. 4355–4358, 2010.
- [143] O. Felfoul, J. B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, “In vivo MR-tracking based on magnetic signature selective excitation,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 27, no. 1, pp. 28–35, Jan. 2008.
- [144] S. Martel, “Microrobotics in the vascular network: present status and next challenges,” *J. Micro-Bio Robot.*, vol. 8, no. 1, pp. 41–5212, Feb. 2013.
- [145] N. Olamaei, F. Cheriet, S. Deschênes, and S. Martel, “Dynamic tracking of magnetic nanoparticles for mapping microvascular networks using a clinical 1.5 T magnetic resonance scanner,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 104, no. 21, p. 213703, 2014.
- [146] C. Dahmen, T. Wortmann, and S. Fatikow, “Actuation and Tracking of Ferromagnetic Objects Using MRI,” *Int. J. Optomechatronics*, vol. 6, no. 4, pp. 321–335, Nov. 2012.

- [147] D. A. Torigian, H. Zaidi, T. C. Kwee, B. Saboury, J. K. Udupa, Z.-H. Cho, and A. Alavi, "PET/MR Imaging: Technical Aspects and Potential Clinical Applications," *Radiology*, vol. 267, no. 1, pp. 26–44, Apr. 2013.
- [148] S. Partovi, A. Kohan, C. Rubbert, J. L. Vercher-Conejero, C. Gaeta, R. Yuh, L. Zipp, K. A. Herrmann, M. R. Robbin, and Z. Lee, "Clinical oncologic applications of PET/MRI: a new horizon," *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 4, no. 2, p. 202, 2014.
- [149] L. Arcese, M. Fruchard, and A. Ferreira, "Endovascular Magnetically Guided Robots: Navigation Modeling and Optimization," ... , *IEEE Trans.*, vol. 59, no. 4, pp. 977–987, 2012.
- [150] L. Arcese, A. Cherry, M. Fruchard, and A. Ferreira, "Optimal trajectory for a microrobot navigating in blood vessels.," *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 2010, pp. 1950–3, Jan. 2010.
- [151] "Shelley Medical Imaging Technologies." [Online]. Available: <http://www.simutec.com/Products/vascularheartmodels.html>.
- [152] G. A. Sebben, S. L. Rocha, M. A. Sebben, P. R. Parussolo Filho, and B. H. H. Gonçalves, "Variations of hepatic artery: anatomical study on cadavers," *Rev. Col. Bras. Cir.*, vol. 40, no. 3, pp. 221–226, 2013.
- [153] S. Rose, S. Kikolski, and J. Chomas, "Downstream Hepatic Arterial Blood Pressure Changes Caused by Deployment of the Surefire AntiReflux Expandable Tip," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 36, no. 5, pp. 1262–1269, 2013.
- [154] C. a Basciano, C. Kleinstreuer, A. S. Kennedy, W. a Dezarn, and E. Childress, "Computer modeling of controlled microsphere release and targeting in a representative hepatic artery system.," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 38, no. 5, pp. 1862–79, May 2010.
- [155] S. Rose, S. Kikolski, and J. Chomas, "Downstream Hepatic Arterial Blood Pressure Changes Caused by Deployment of the Surefire AntiReflux Expandable Tip," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 36, no. 5, pp. 1262–1269, 2013.
- [156] C. Debbaut, P. Segers, P. Cornillie, C. Casteleyn, M. Dierick, W. Laleman, and D. Monbaliu, "Analyzing the human liver vascular architecture by combining vascular corrosion casting and micro-CT scanning: a feasibility study," *J. Anat.*, vol. 224, no. 4, pp. 509–517, Apr. 2014.
- [157] T. de Baère, a Denys, R. Briquet, P. Chevallier, J. Dufaux, and a Roche, "Modification of arterial and portal hemodynamics after injection of iodized oils and different emulsions of iodized oils in the hepatic artery: an experimental study.," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 9, no. 2, pp. 305–10.

- [158] R. López-Benítez, G. M. Richter, H.-U. Kauczor, S. Stampfl, J. Kladeck, B. a Radeleff, M. Neukamm, and P. J. Hallscheidt, "Analysis of nontarget embolization mechanisms during embolization and chemoembolization procedures," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 32, no. 4, pp. 615–22, Jul. 2009.
- [159] T. Yzet, R. Bouzerar, O. Baledent, C. Renard, D. M. Lumbala, E. Nguyen-Khac, J.-M. Regimbeau, H. Deramond, and M.-E. Meyer, "Dynamic measurements of total hepatic blood flow with Phase Contrast MRI," *Eur. J. Radiol.*, vol. 73, no. 1, pp. 119–124, Jan. 2010.
- [160] P. Pouponneau, L. Yahia, Y. Merhi, L. M. Epure, and S. Martel, "Biocompatibility of candidate materials for the realization of medical microdevices.," *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 1, pp. 2362–5, Jan. 2006.
- [161] A. G. Kolhatkar, A. C. Jamison, D. Litvinov, R. C. Willson, and T. R. Lee, "Tuning the magnetic properties of nanoparticles," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 14, no. 8, pp. 15977–16009, 2013.
- [162] S. Prijic and G. Sersa, "Magnetic nanoparticles as targeted delivery systems in oncology," *Radiol. Oncol.*, vol. 45, no. 1, pp. 1–16, Mar. 2011.
- [163] J. F. Schenck, "Health and physiological effects of human exposure to whole-body four-tesla magnetic fields during MRI," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 649, pp. 285–301, Mar. 1992.
- [164] J. P. Reilly, "Principles of nerve and heart excitation by time-varying magnetic fields.," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 649, pp. 96–117, Mar. 1992.
- [165] D. J. Schaefer, J. D. Bourland, and J. a Nyenhuis, "Review of patient safety in time-varying gradient fields.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 12, no. 1, pp. 20–9, Jul. 2000.
- [166] R. R. Price, "The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: MR Imaging Safety Considerations," *Radiographics*, vol. 19, no. 6, pp. 1641–1651, Nov. 1999.
- [167] F. M. Vogt, M. E. Ladd, P. Hunold, S. Mateiescu, F. X. Hebrank, A. Zhang, J. F. Debatin, and S. C. Göhde, "Increased time rate of change of gradient fields: effect on peripheral nerve stimulation at clinical MR imaging.," *Radiology*, vol. 233, no. 2, pp. 548–54, Nov. 2004.
- [168] P. M. Glover, "Interaction of MRI field gradients with the human body," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 21, p. R99, 2009.
- [169] P. M. Glover, "Interaction of MRI field gradients with the human body," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 21, p. R99, 2009.

- [170] B. Zhang, Y.-F. Yen, B. a Chronik, G. C. McKinnon, D. J. Schaefer, and B. K. Rutt, "Peripheral nerve stimulation properties of head and body gradient coils of various sizes.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 50, no. 1, pp. 50–8, Jul. 2003.
- [171] K. Goodrich, W. Handler, and S. Kim, "Increased PNS thresholds using a Novel Composite Gradient System," *submissions.miracd.com*, vol. 35, no. 2, p. 9082, 2011.
- [172] T. Yzet, R. Bouzerar, J.-D. Allart, F. Demuynck, C. Legallais, B. Robert, H. Deramond, M.-E. Meyer, and O. Balédent, "Hepatic vascular flow measurements by phase contrast MRI and doppler echography: a comparative and reproducibility study," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 31, no. 3, pp. 579–88, Mar. 2010.
- [173] J. Raymond, A. Metcalfe, I. Salazkin, and A. Schwarz, "Temporary vascular occlusion with poloxamer 407," *Biomaterials*, vol. 25, no. 18, pp. 3983–3989, 2004.
- [174] S.-M. Ibrahim, R.-J. Lewandowski, K.-T. Sato, V.-L. Gates, L. Kulik, M.-F. Mulcahy, R.-K. Ryu, R.-A. Omary, and R. Salem, "Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 11, pp. 1664–9, Mar. 2008.
- [175] K. K. Jain, "Editorial: targeted drug delivery for cancer.," *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 4, no. 4, pp. 311–313, 2005.
- [176] S. N. Tabatabaei, S. Duchemin, H. Girouard, and S. Martel, "Towards MR-navigable Nanorobotic Carriers for Drug Delivery into the Brain," *IEEE Int. Conf. Robot. Autom.*, pp. 727–732, May 2012.
- [177] V. C. Y. Beata Chertok, Bradford A. Moffat, Allan E. David, Faquan Yu, Christian Bergemann, Brian D. Ross, "Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors.," *Biomaterials*, vol. 29, no. 4, pp. 487–96, Feb. 2008.
- [178] A. E. David, A. J. Cole, and V. C. Yang, "Magnetically targeted nanoparticles for brain tumor therapy: what does the future hold?," *Nanomedicine*, vol. 6, no. 7, pp. 1133–5, Sep. 2011.
- [179] L. a Lampson, "Targeted therapy for neuro-oncology: reviewing the menu.," *Drug Discov. Today*, vol. 14, no. 3–4, pp. 185–91, Feb. 2009.
- [180] P.-Y. Chen, H.-L. Liu, M.-Y. Hua, H.-W. Yang, C.-Y. Huang, P.-C. Chu, L.-A. Lyu, I.-C. Tseng, L.-Y. Feng, H.-C. Tsai, S.-M. Chen, Y.-J. Lu, J.-J. Wang, T.-C. Yen, Y.-H. Ma, T. Wu, J.-P. Chen, J.-I. Chuang, J.-W. Shin, C. Hsueh, and K.-C. Wei, "Novel magnetic/ultrasound focusing system enhances nanoparticle drug delivery for glioma treatment.," *Neuro. Oncol.*, vol. 12, no. 10, pp. 1050–60, Oct. 2010.

- [181] J. Ally, A. Amirfazli, U. Häfeli, W. Schütt, and M. Zborowski, "Review: The Status of Magnetic Aerosol Drug Targeting in the Lung," in *AIP Conference Proceedings*, 2010, vol. 1311, no. 1, pp. 307–316.
- [182] R. D. Rao, S. N. Markovic, and P. M. Anderson, "Aerosol therapy for malignancy involving the lungs.," *Curr. Cancer Drug Targets*, vol. 3, no. 4, pp. 239–50, Aug. 2003.
- [183] C. Plank, "Nanomagnetosols: magnetism opens up new perspectives for targeted aerosol delivery to the lung," *Trends Biotechnol.*, vol. 26, no. 2, pp. 59–63, Feb. 2008.
- [184] J. Ally, A. Amirfazli, and W. Roa, "Model studies of magnetic particle retention in the conducting airways," in *MEMS, NANO and Smart Systems, 2005. Proceedings. 2005 International Conference on*, 2005, pp. 182–184.
- [185] J. Ally, B. Martin, M. Behradkhamesee, W. Roa, and A. Amirfazli, "Magnetic targeting of aerosol particles for cancer therapy," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 293, no. 1, pp. 442–449, May 2005.
- [186] F. Wiekhorst, U. Steinhoff, D. Eberbeck, K. Schwarz, Richter, R. Renner, M. Roessner, C. Rudolph, and L. Trahms, "Quantification of magnetic nanoparticle concentration in pig lung tissue after magnetic aerosol drug targeting by magnetorelaxometry," in *International Federation for Medical and Biological Engineering*, 2009, no. 8 ml, pp. 2326–2329.
- [187] G. E. S. Redman, A. R. Martin, P. Waszak, R. B. Thompson, P.-Y. Cheung, B. Thébaud, and W. H. Finlay, "Pilot Study of Inhaled Aerosols Targeted via Magnetic Alignment of High Aspect Ratio Particles in Rabbits," *J. Nanomater.*, vol. 2011, pp. 1–7, 2011.
- [188] P. Dames, B. Gleich, A. Flemmer, K. Hajek, N. Seidl, F. Wiekhorst, D. Eberbeck, I. Bittmann, C. Bergemann, T. Weyh, L. Trahms, J. Rosenecker, and C. Rudolph, "Targeted delivery of magnetic aerosol droplets to the lung.," *Nat. Nanotechnol.*, vol. 2, no. 8, pp. 495–9, Aug. 2007.
- [189] J. Ally, A. Amirfazli, and W. Roa, "Factors affecting magnetic retention of particles in the Upper Airways : An in Vitro and Ex Vivo Study," *J. Aerosol Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 491–509, 2006.
- [190] S. M. Goetz, C. Dahmani, C. Rudolph, and T. Weyh, "First theoretic analysis of magnetic drug targeting in the lung.," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 9, pp. 2115–21, Sep. 2010.
- [191] M. Denglera, K. Saatchia, J. P. Daileyb, J. Matsubarac, F. S. Mikelbergc, U. O. Häfelia, and S. N. Yeungc, "Targeted Delivery of Magnetic Cobalt Nanoparticles to the Eye Following Systemic Administration," in *American Institute of Physics Conference Series*, 2010, vol. 1311, pp. 329–336.

- [192] Y. Morimoto, M. Okumura, K. Sugibayashi, and Y. Kato, "Biomedical applications of magnetic fluids II. 1) preparation and magnetic guidance of magnetic albumin microsphere for site specific drug delivery in vivo.," *J. pharmacobiodynamics*, vol. 4, no. 8, pp. 624–631, 1981.
- [193] S. Zou, J. Zheng, J. Wang, T. Tang, B. Chen, B. Xiao, H. Li, W. Gao, Y. Xia, G. Li, S. Wu, H. Cheng, and S. Xu, "Study on magnetic nanoparticle targeting to treat hepatoma, cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma based on internal magnetic field," *nscis.net*, vol. 11, no. 2, pp. 81–88, 2006.
- [194] T. Leakakos, C. Ji, G. Lawson, C. Peterson, and S. Goodwin, "Intravesical administration of doxorubicin to swine bladder using magnetically targeted carriers.," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 51, no. 6, pp. 445–50, Jun. 2003.
- [195] A. W. Mahoney and J. J. Abbott, "5-DOF Manipulation of an Untethered Magnetic Device in Fluid using a Single Permanent Magnet," in *Robotics: Science and Systems*, 2014.
- [196] P. Berkelman and M. Dzadovsky, "Magnetic levitation over large translation and rotation ranges in all directions," *Mechatronics, IEEE/ASME Trans.*, vol. 18, no. 1, pp. 44–52, 2013.