

Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

Modélisation cinétique des traceurs

Applications en Médecine Nucléaire (HMPAO, DaTScan, MDP, FDG, DMSA & MAG3) et en IRM (Diffusion, Gd et pondérations T1 et T2)

UE optionnelle DFGSM : Imagerie métabolique et fonctionnelle

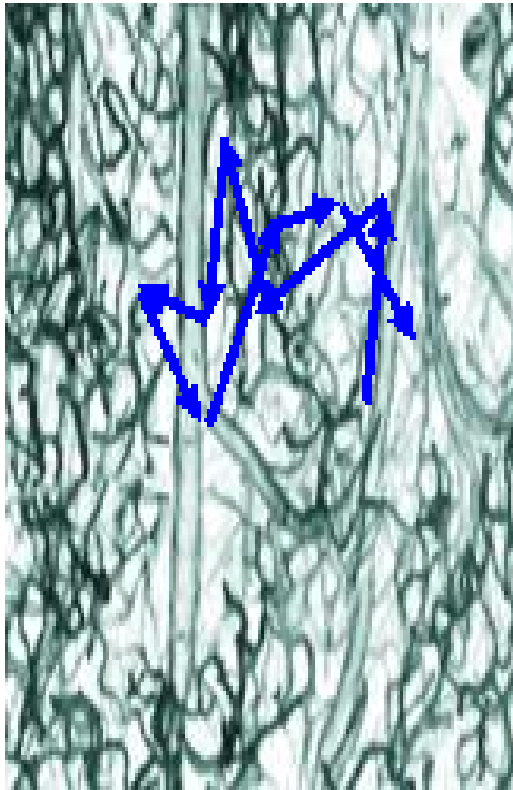
7 Mars 2013. 14h-15h. M. ZANCA

Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

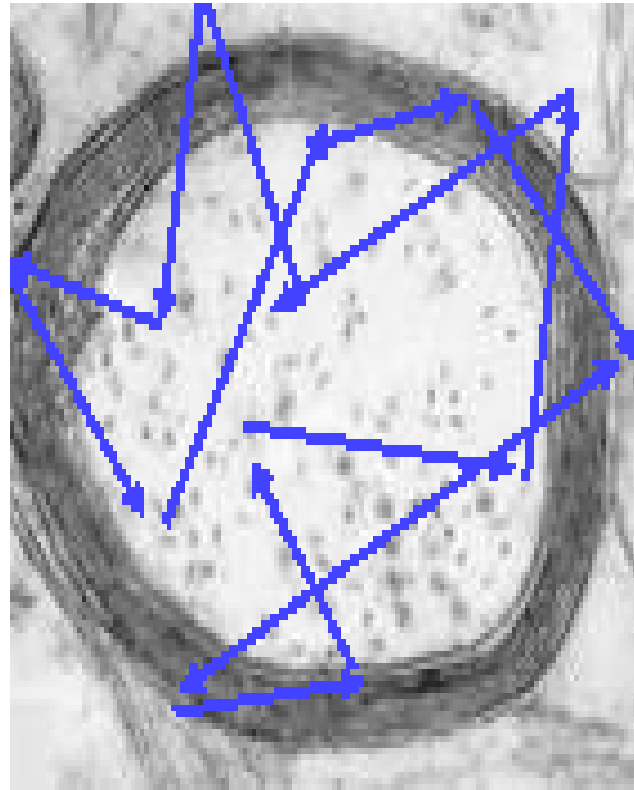
Cinétique des traceurs

Exemple en IRM pour évaluer le Coefficient de Diffusion Apparent (ADC) et générer les images paramétriques correspondantes

Self diffusion des molécules d'eau

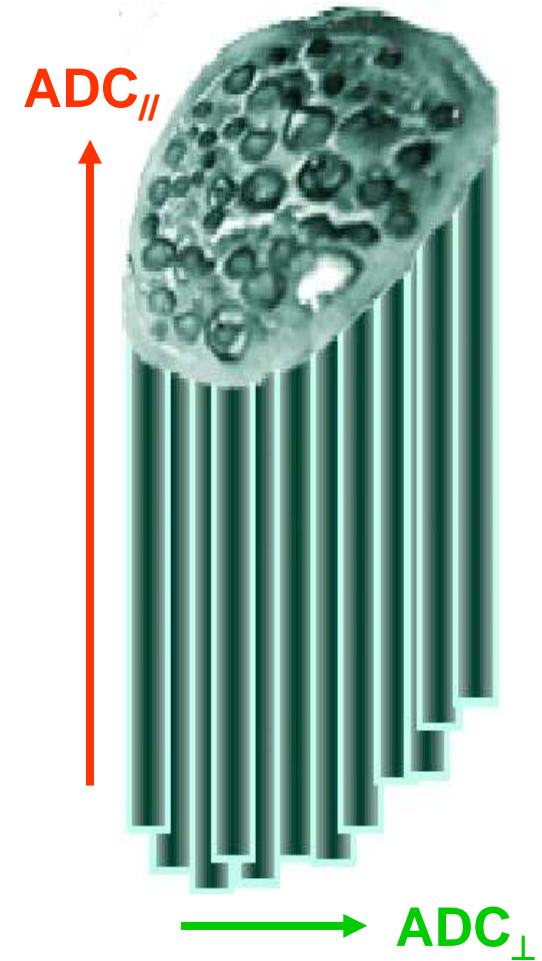


10 mm en 100 ms



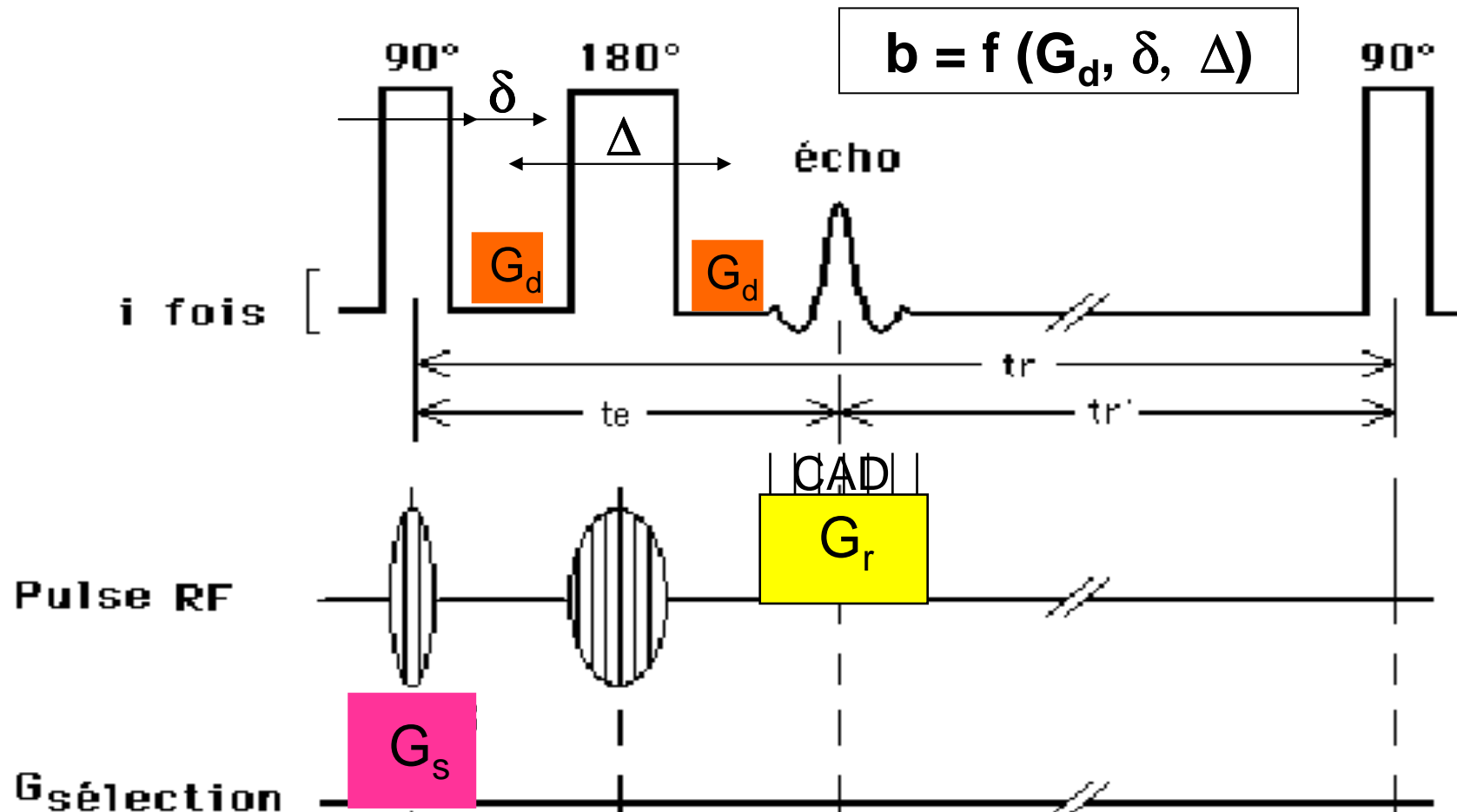
$$ADC_{//} = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$$

$$ADC_{\perp} = 0.4 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$$



Séquence de spin diffusion en RMN

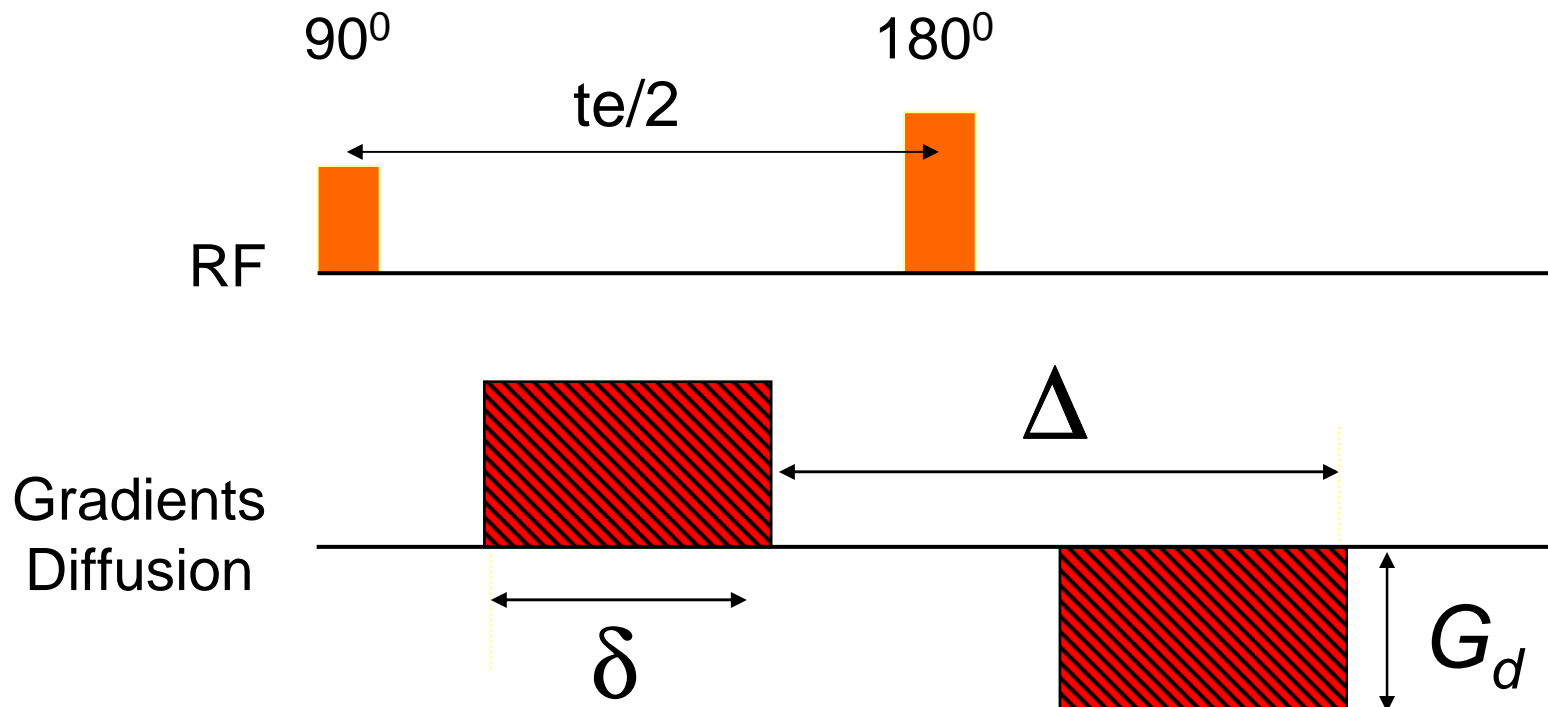
Un gradient diffusion G_d est inséré entre G_s et G_r



Module du gradient de diffusion

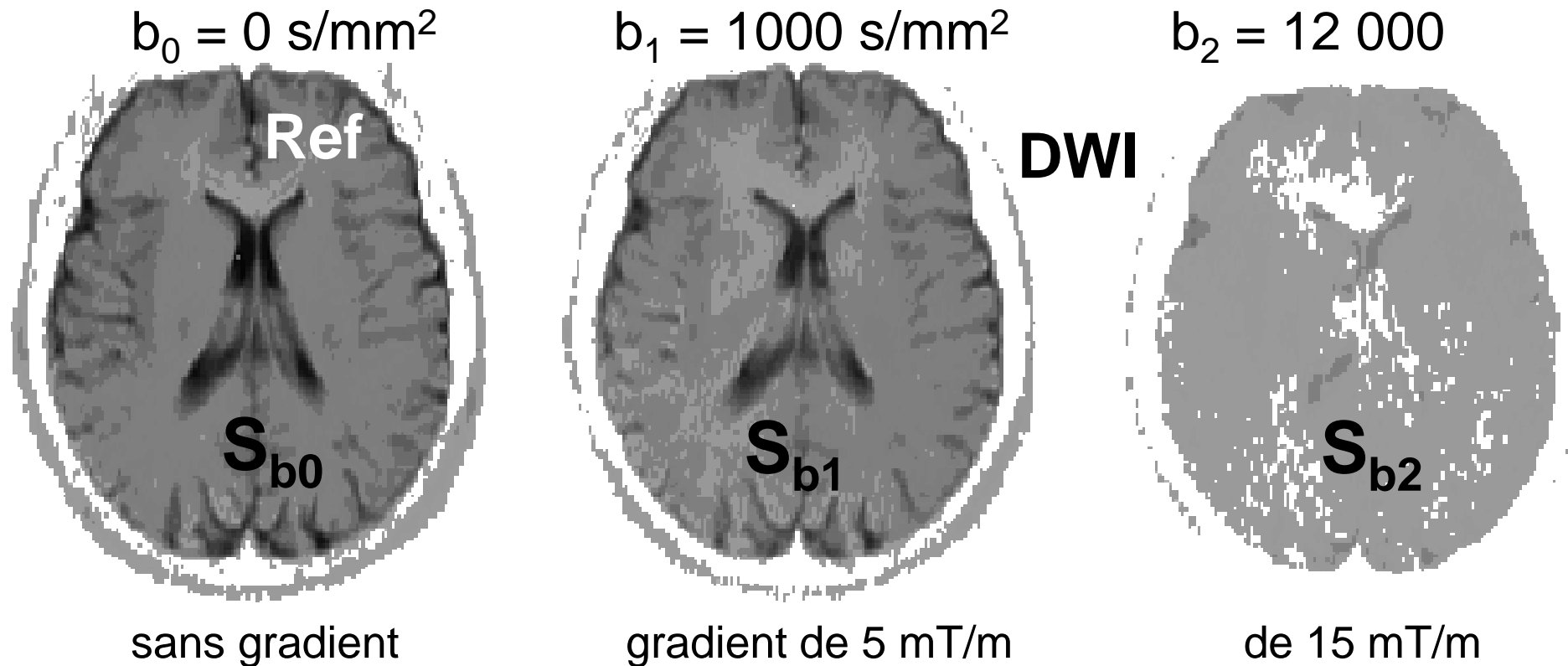
Le module global de b dépend de l'intensité (G_d) des gradients et des délais (δ et Δ)

Par exemple, $b = (\gamma \cdot G_d \cdot \delta)^2 \cdot (\Delta - \delta/3)$ en s/mm^2



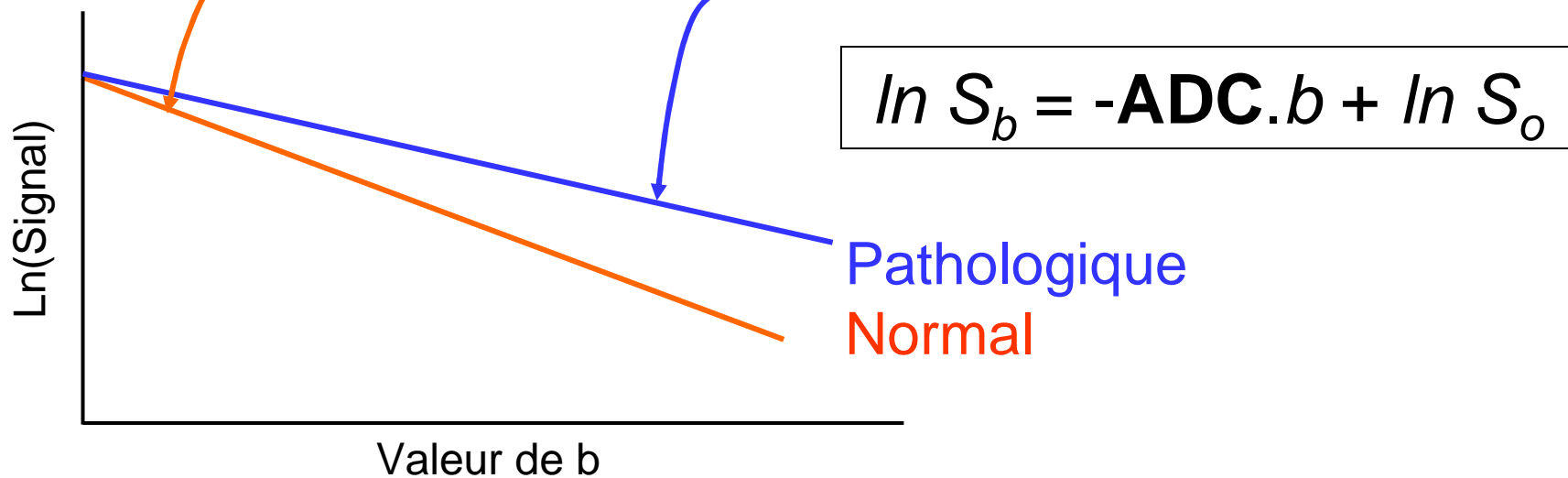
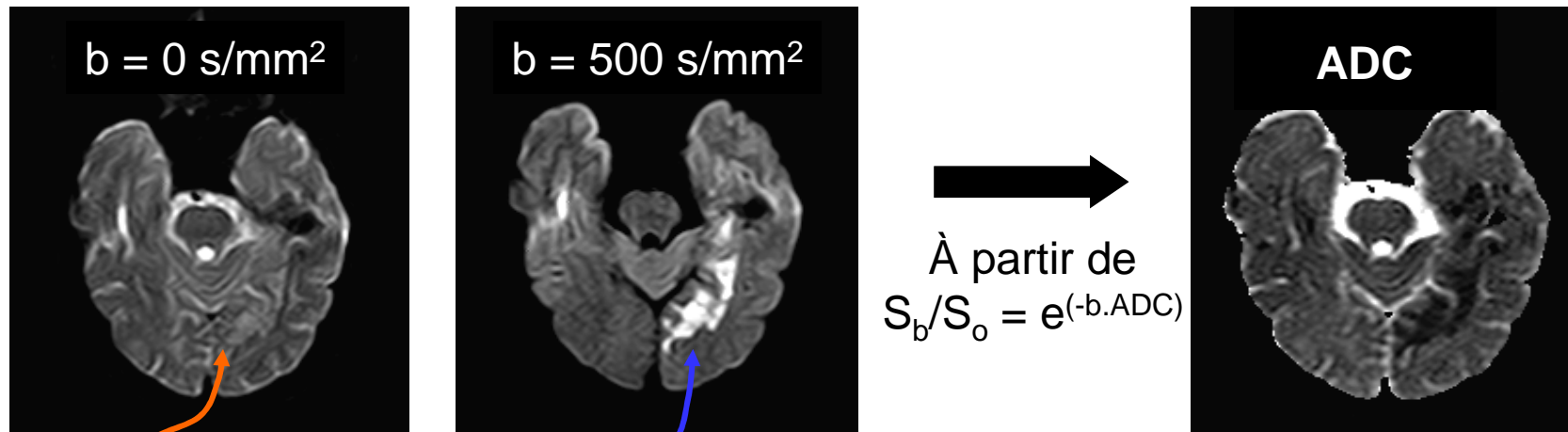
Effet du gradient G_d sur le signal

Quand G_d croît, le signal des spins diffusant diminue
(pertes de signal en $T2^*$, images Dw)



Calcul de l'ADC à partir des DWIs

Un hypersignal DWI signe la diminution (pathologique) de la diffusion de l'eau, // à une diminution de l'ADC



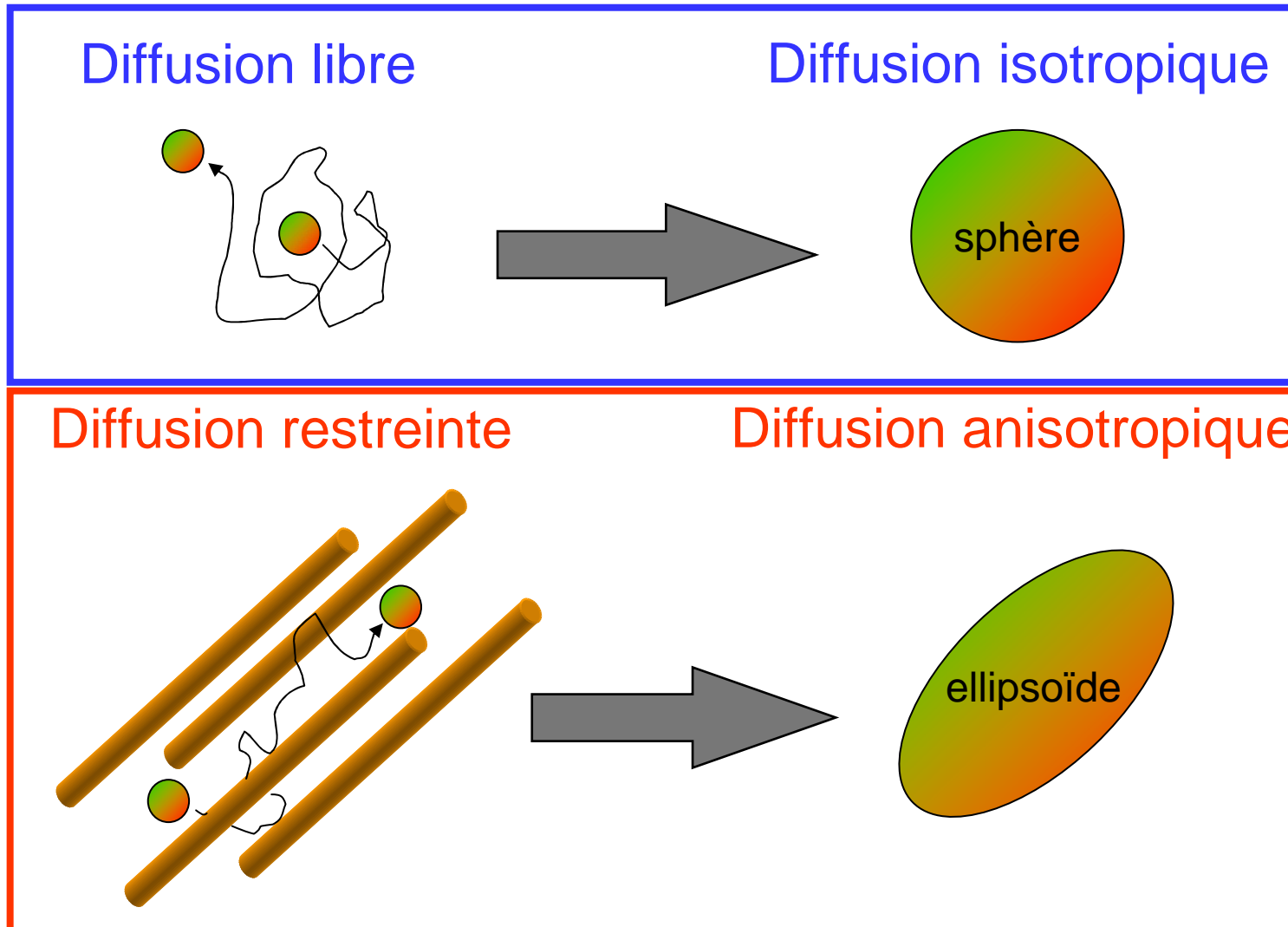
Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

Cinétique des traceurs

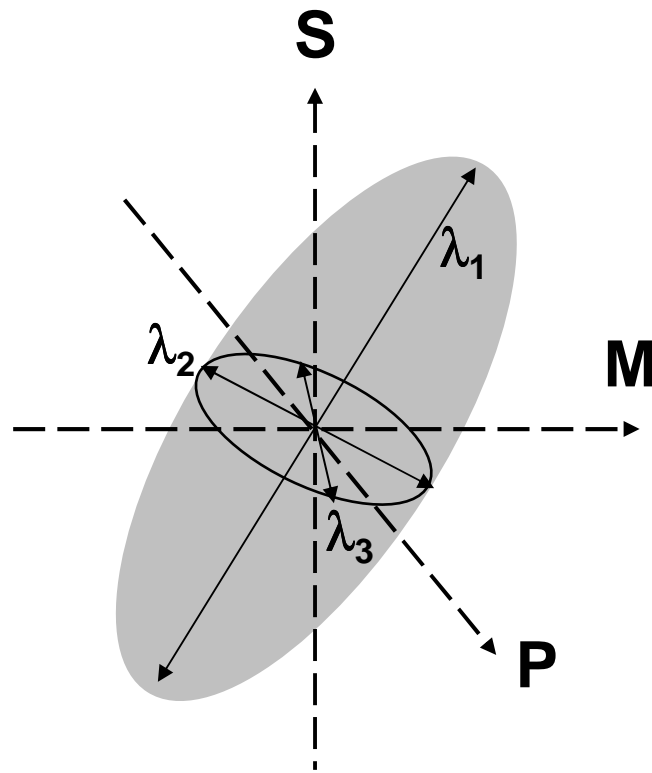
Exemple en IRM pour coder l'anisotropie de diffusion et générer les images paramétriques correspondantes

Visualiser l'anisotropie de diffusion

La Diffusion est \neq dans des directions \neq

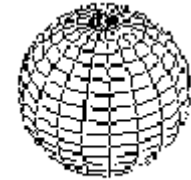


Un ellipsoïde traduit le degré d'anisotropie de la diffusion



$$\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$$

Isotropic



$$\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$$

Anisotropic

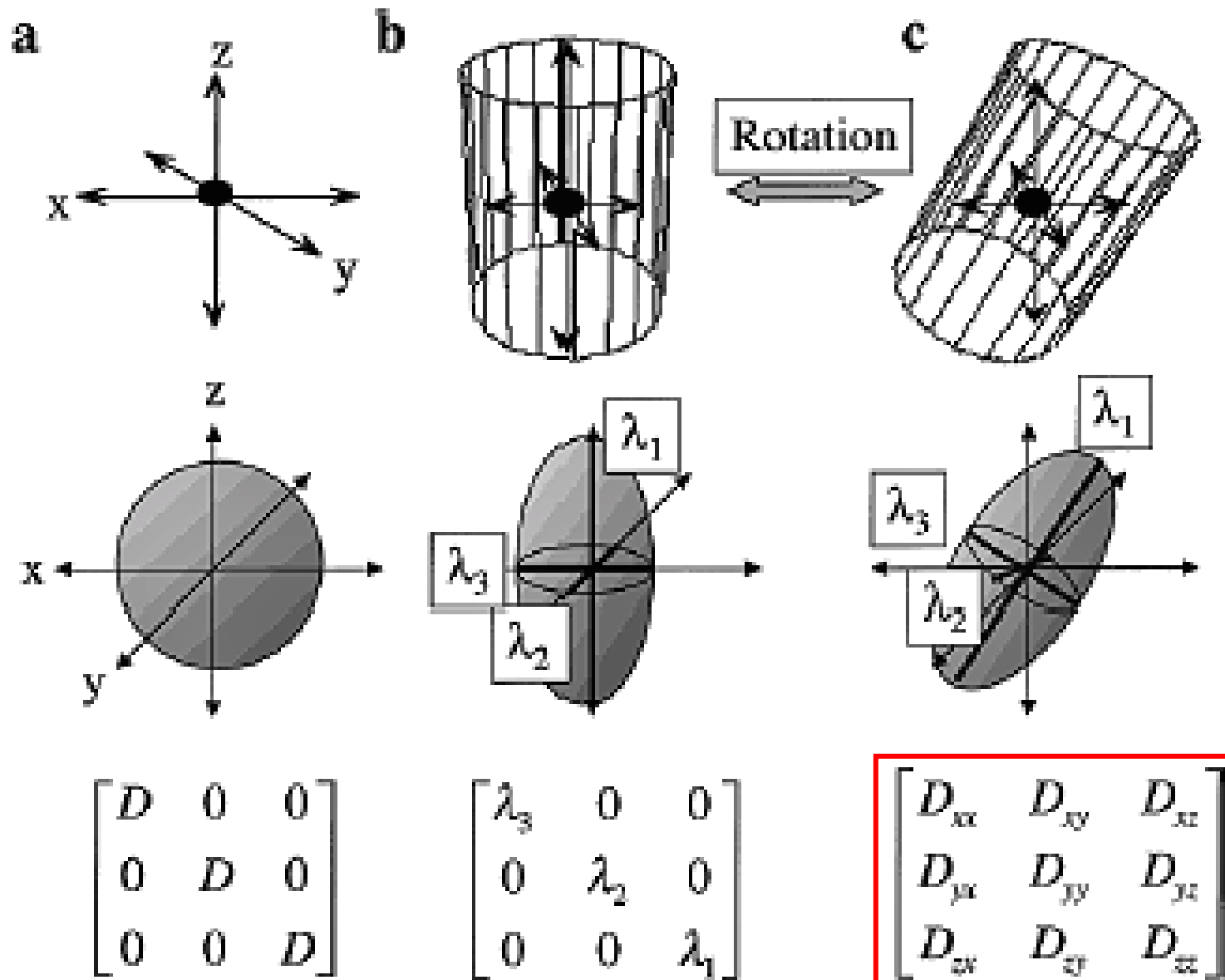


$$\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$$



λ_1 , λ_2 et λ_3 , les 3 valeurs propres du tenseur, caractérisent la forme et l'orientation de **l'ellipsoïde de diffusion**

Tenseur (d'anisotropie) de diffusion



Paramètres les plus couramment extraits

- Diffusivité moyenne :

$$\lambda_m = \frac{1}{3}(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)$$

- Anisotropie fractionnelle (FA) :

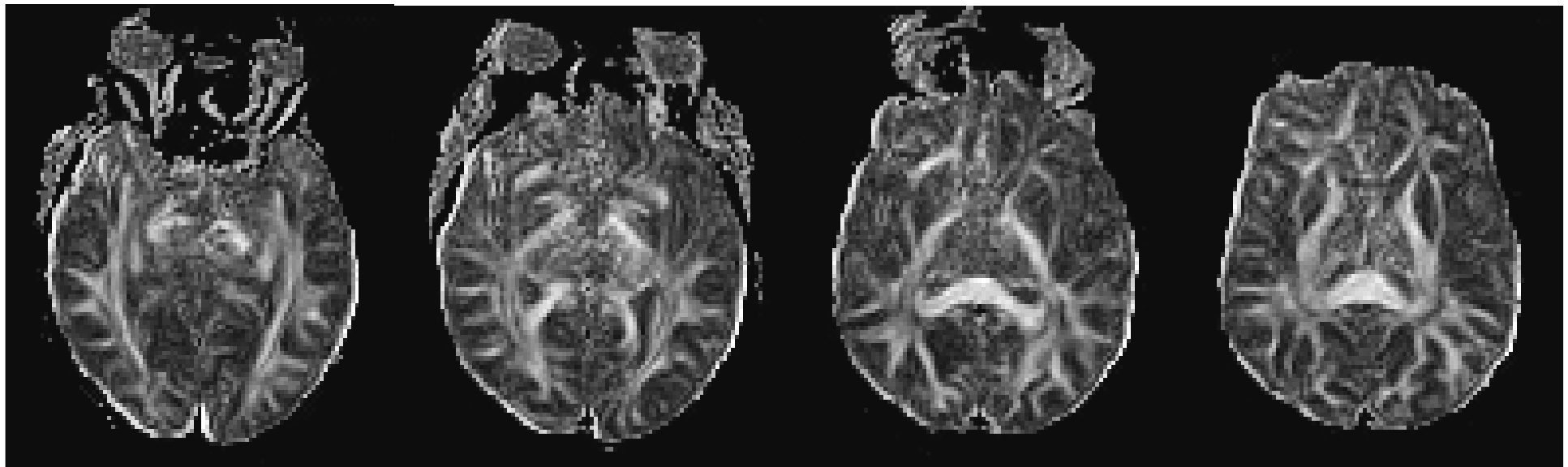
$$FA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_m)^2 + (\lambda_2 - \lambda_m)^2 + (\lambda_3 - \lambda_m)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Images paramétriques de FA

L'anisotropie fractionnelle résume le $b = 0$ et les 6 mesures de diffusion en 1 seul paramètre :

FA = 0 (noir); totalement isotrope

FA > 0 (blanc); anisotrope, d'autant + que + blanc



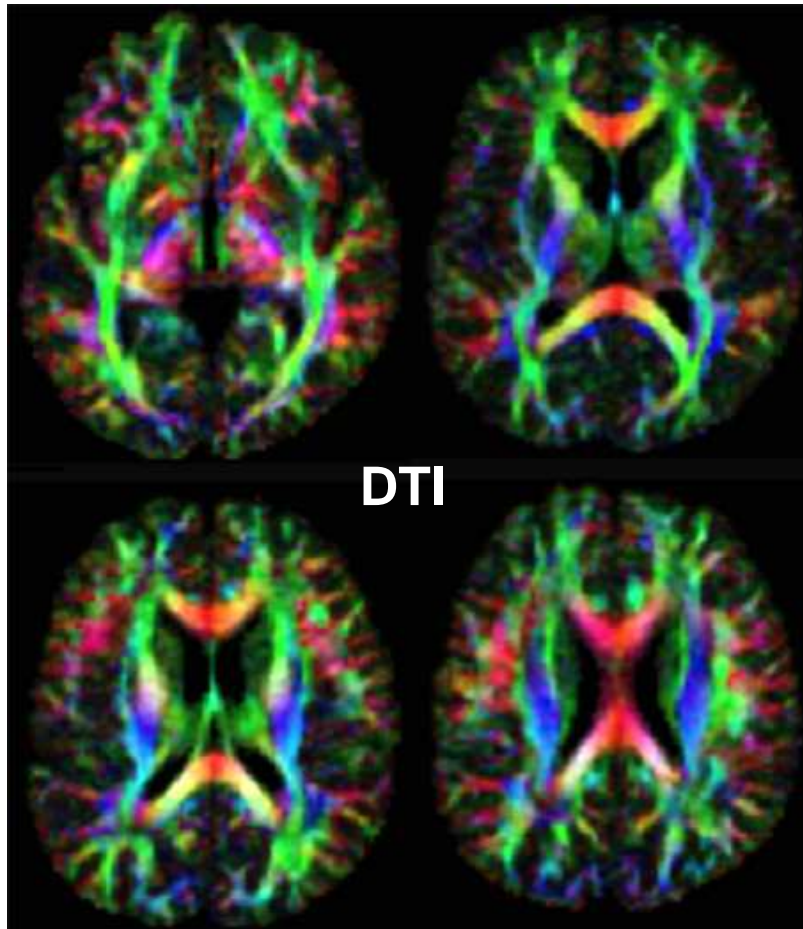
Ressemblance frappante avec les fibres blanches

Codage directionnel du tenseur d'anisotropie de diffusion (DTI)

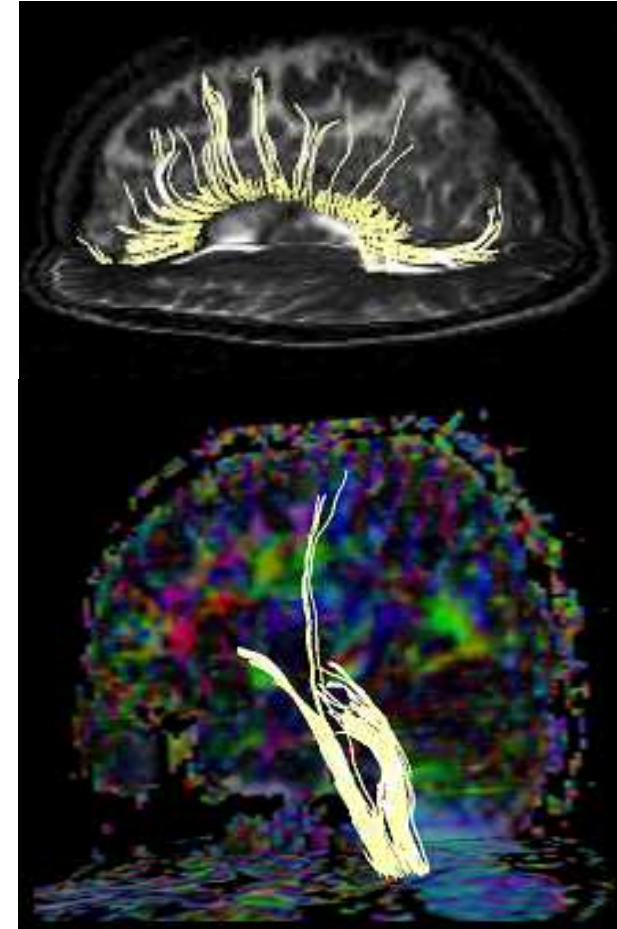
Gauche-Droite

Antéro-Postérieur

Haut-Bas

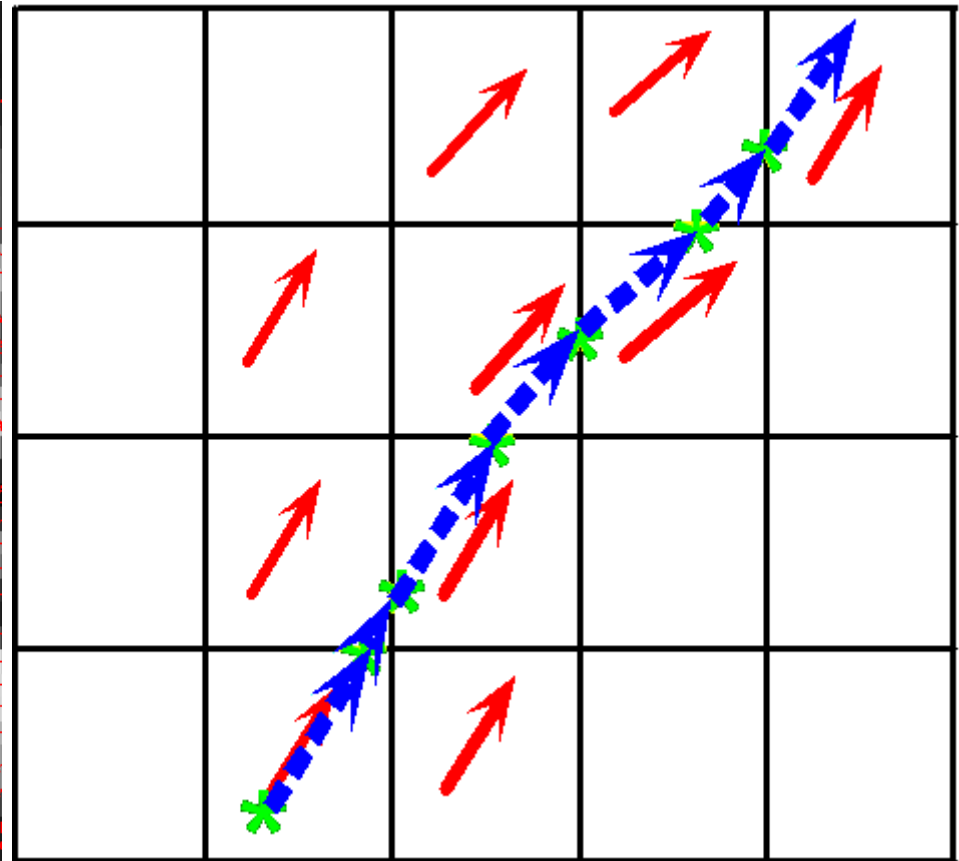
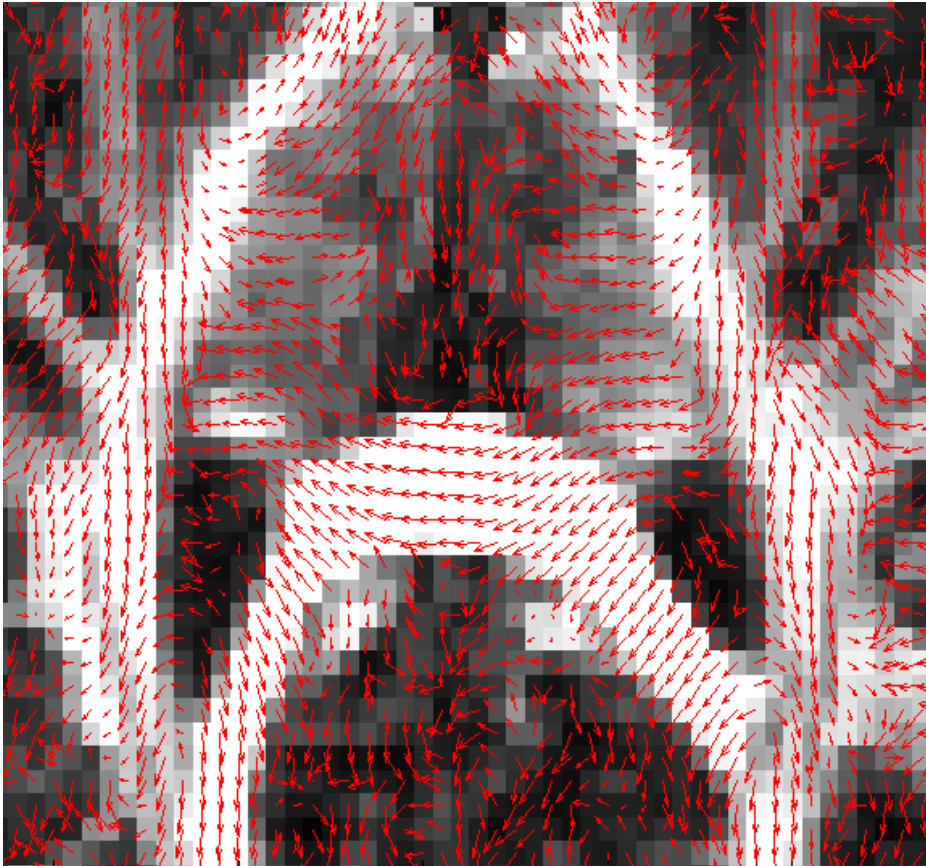


Color coding reveals fibers
main direction

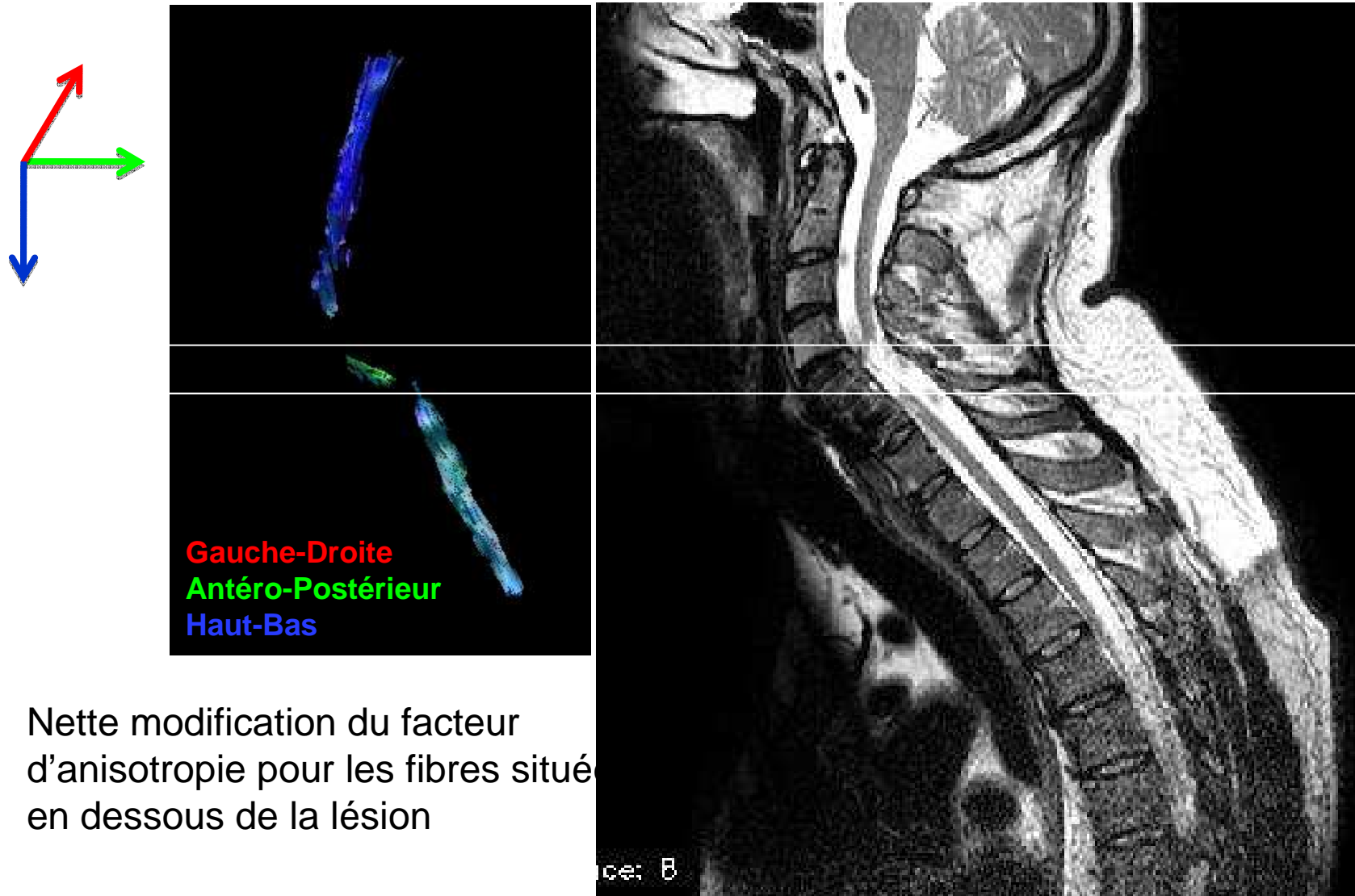


Tractographie des faisceaux
arqué et pyramidal

Le « fiber tracking (FT) » ou tractographie probabiliste



Application : suivi évolutif d'un traumatisme rachidien



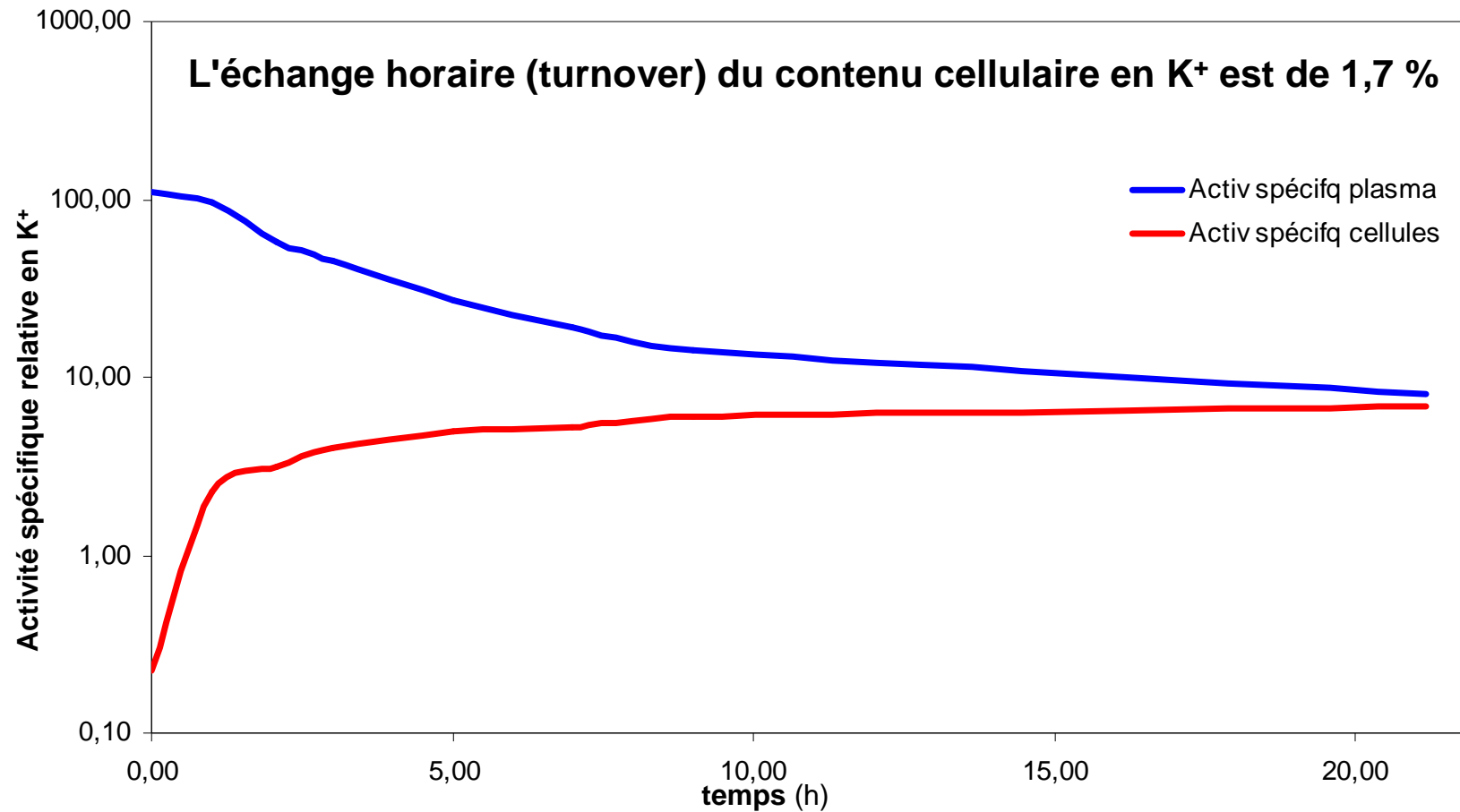
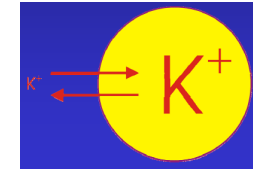
Nette modification du facteur d'anisotropie pour les fibres situées en dessous de la lésion

Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

Modélisation cinétique pour des traceurs diffusibles et retenus

Exemple en Physiologie pour l'étude de la
dynamique de charge potassique des hématies

Exploration de l'échange de K^+ dans les érythrocytes par le ^{42}K



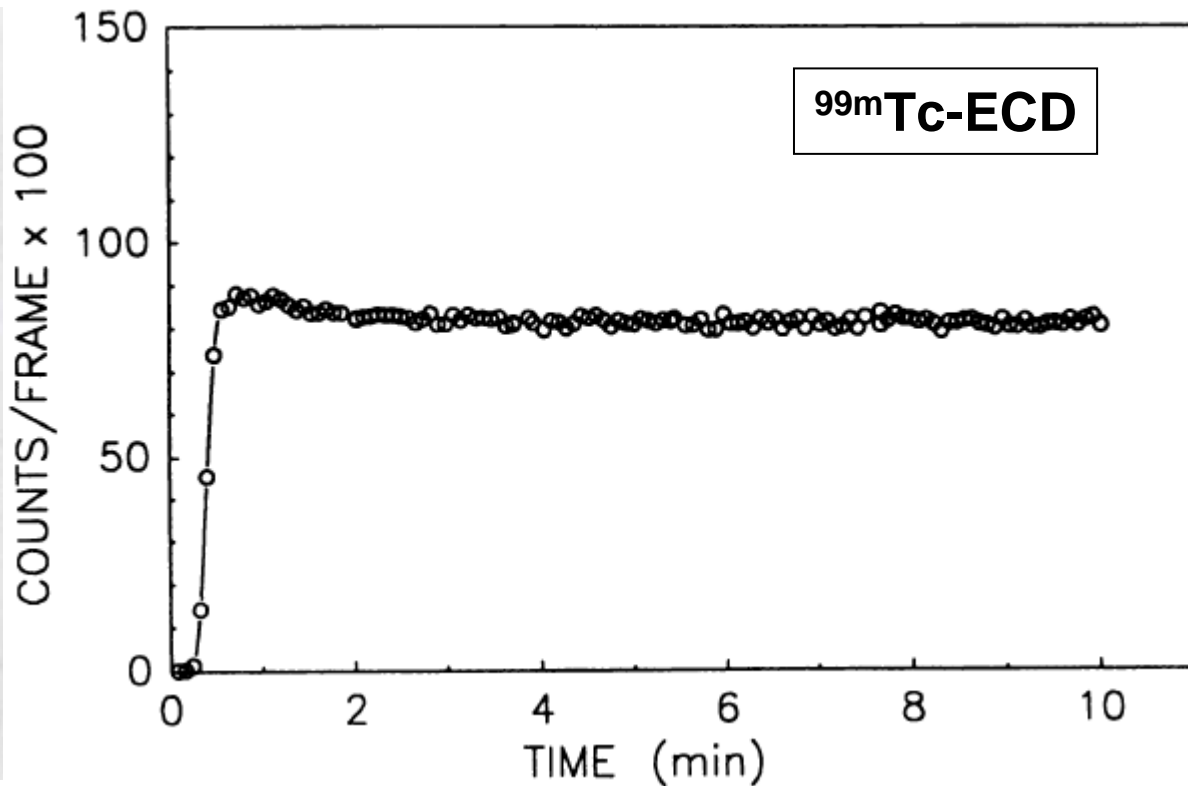
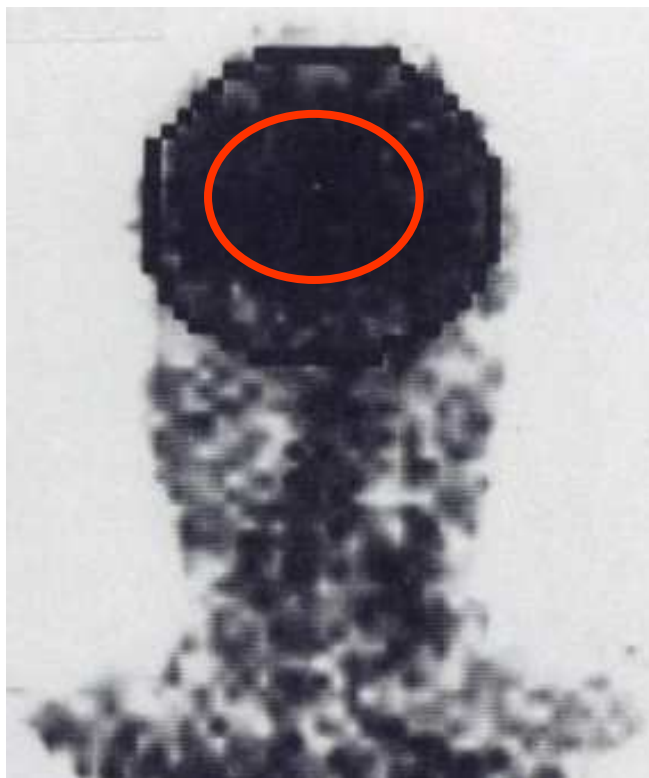
Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

Modélisation cinétique pour des traceurs diffusibles et retenus

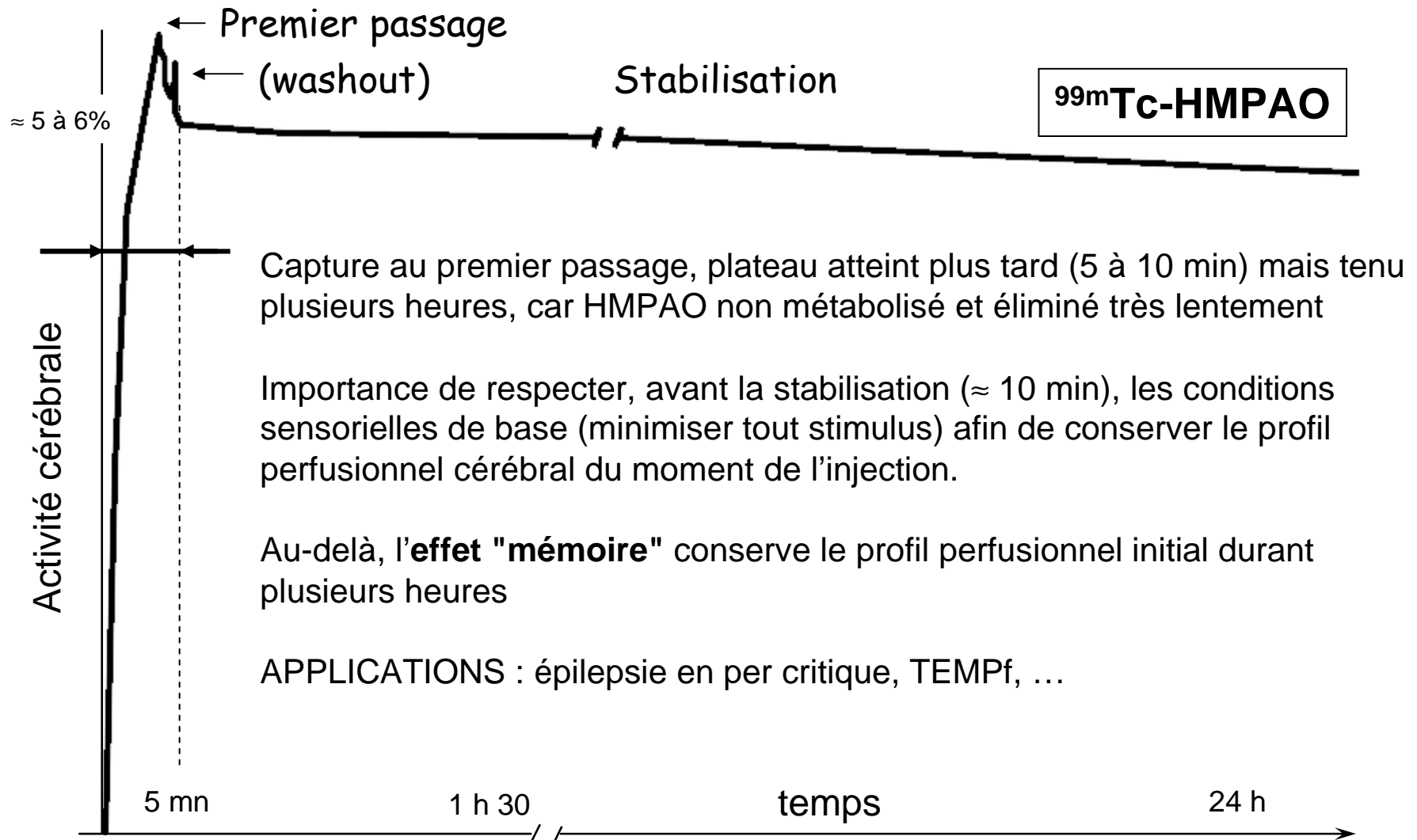
Exemple en Médecine Nucléaire pour la
recherche de foyers épileptiques en pré-
chirurgical (HMPAO versus FDG)

Capture et rétention cérébrale du ^{99m}Tc -ECD : Observation en TEMP

Capture rapide, au premier passage et plateau atteint en 2 min, pendant quelques min, puis chute lente (ECD métabolisé)

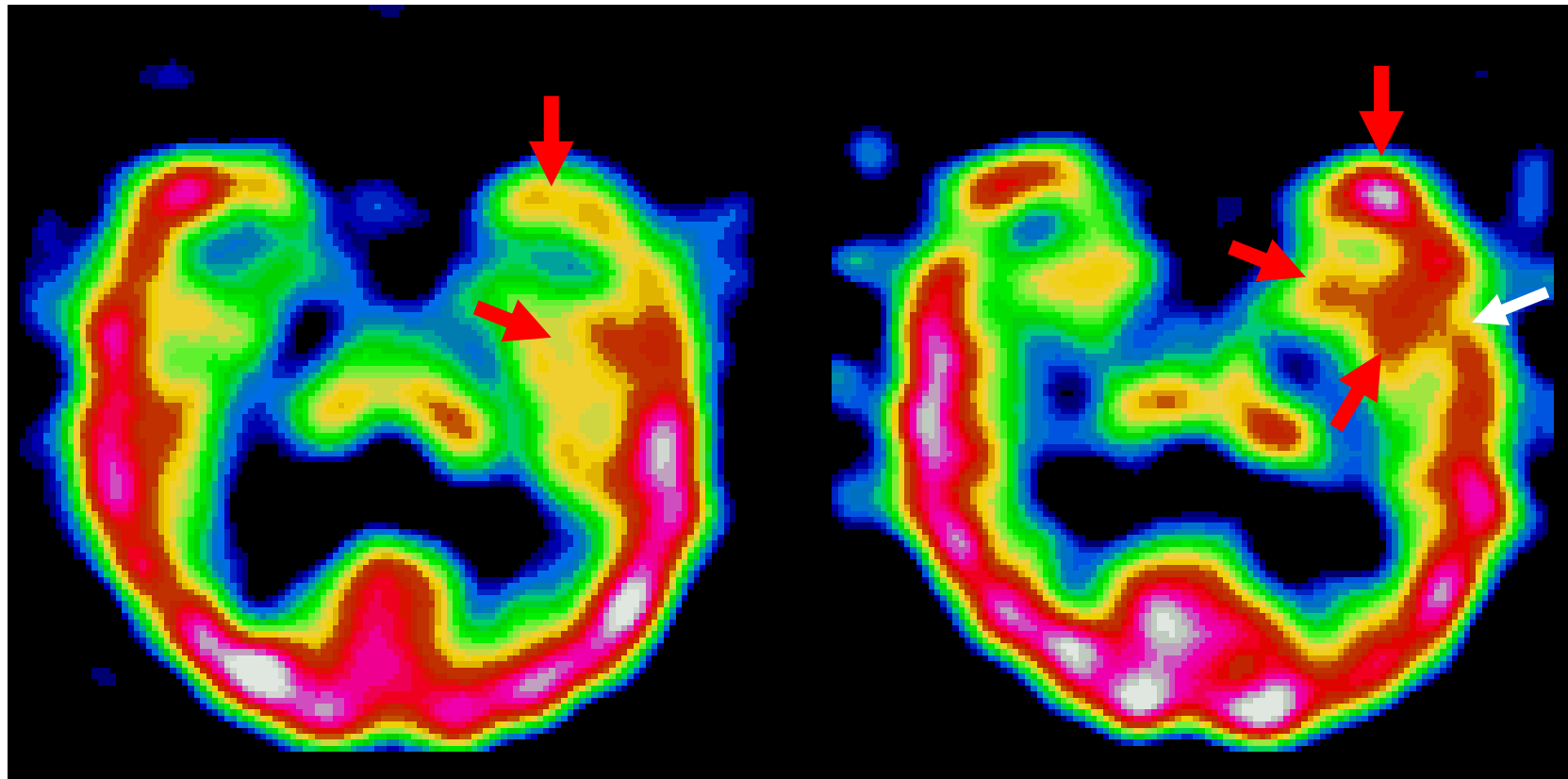


Capture et rétention cérébrale du ^{99m}Tc -HMPAO en TEMP : intérêt



Application : épilepsie temporo-mésiale gauche saisie en percritique (PC)

Isolement

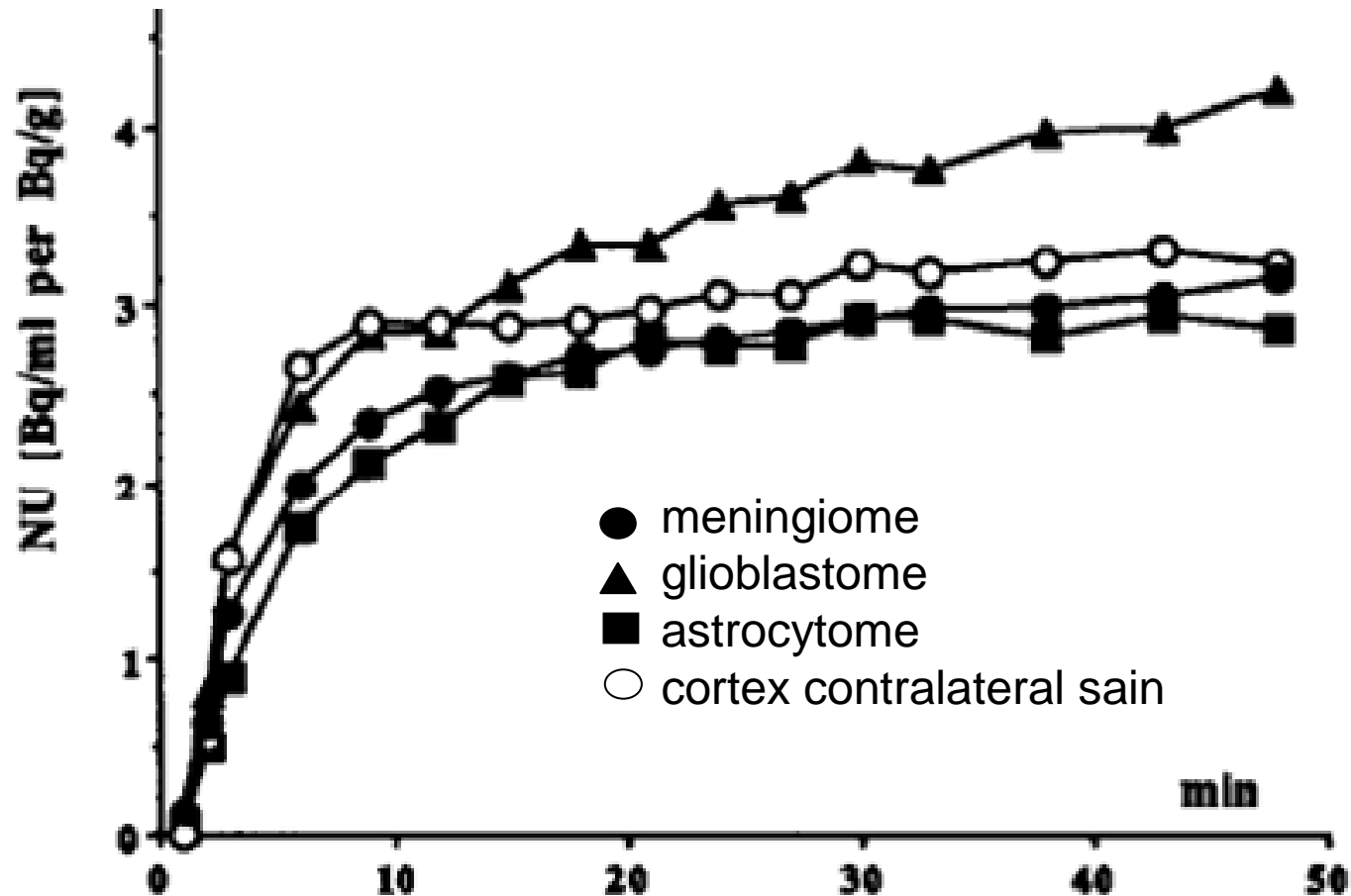


ECD interictal

ECD ictal 14/35/30 sec, st 2

Capture et rétention cérébrale du ^{18}F -FDG en TEP : utilisation en PC ?

NU = normalized uptake values, [Bq/ml per Bq/g]

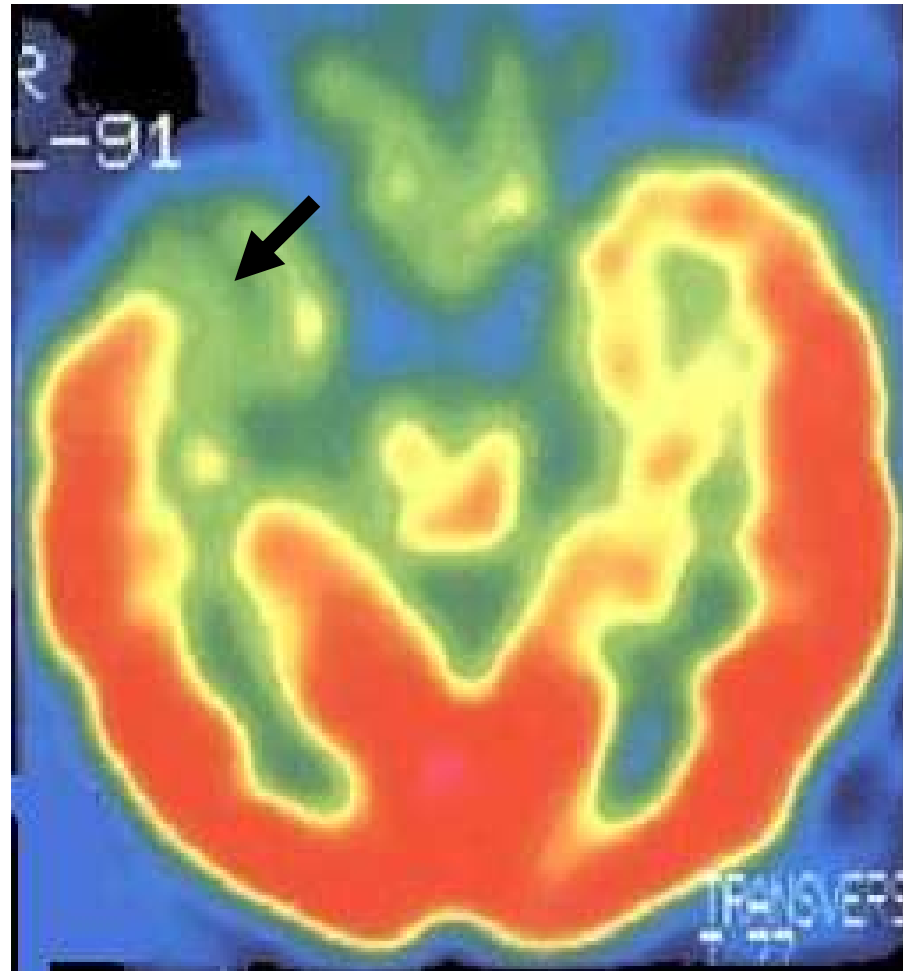
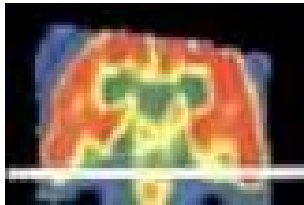


En comparaison des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -traceurs en TEMP, la capture est trop lente et empêche l'étude métabolique des foyers épileptiques en PC... mais visible en IC (hypométabolisme)

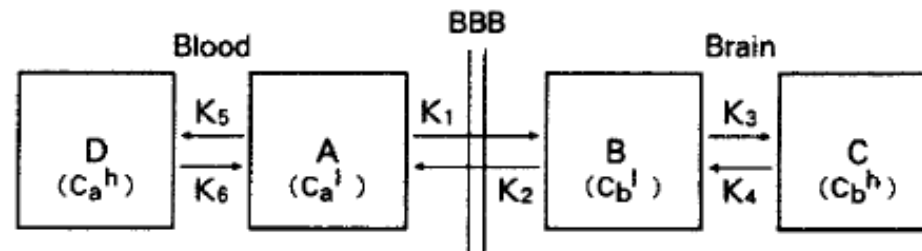
Application : foyer épileptique en IC

Le foyer épileptique, ici temporal interne droit, est localisé par son hypo-métabolisme inter-critique

TEP
au
FDG

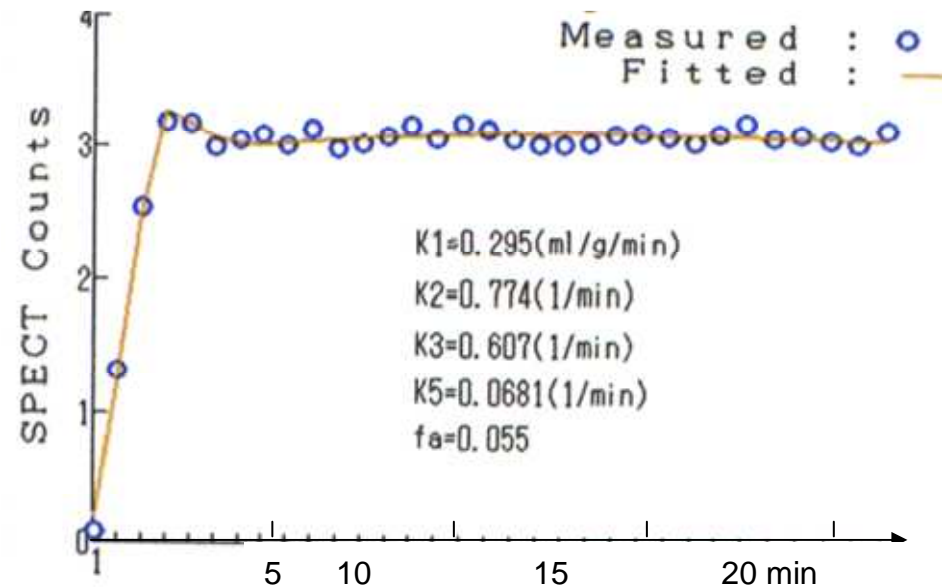
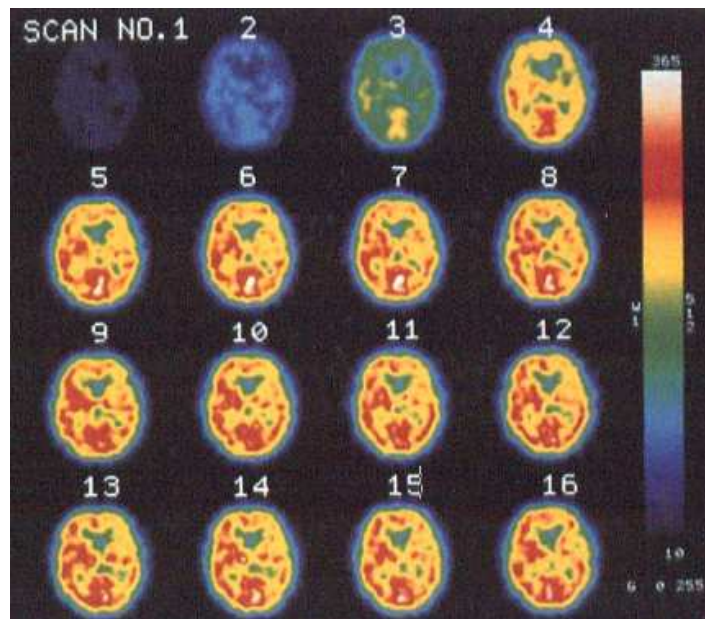


Modélisation explicative pour le ^{99m}Tc -HMPAO en TEMP



- A : lipophilic, diffusible tracer in the blood
- B : lipophilic, diffusible tracer in the brain
- C : hydrophilic, nondiffusible tracer in the brain
- D : hydrophilic, nondiffusible tracer in the blood

^{99m}Tc -ECD

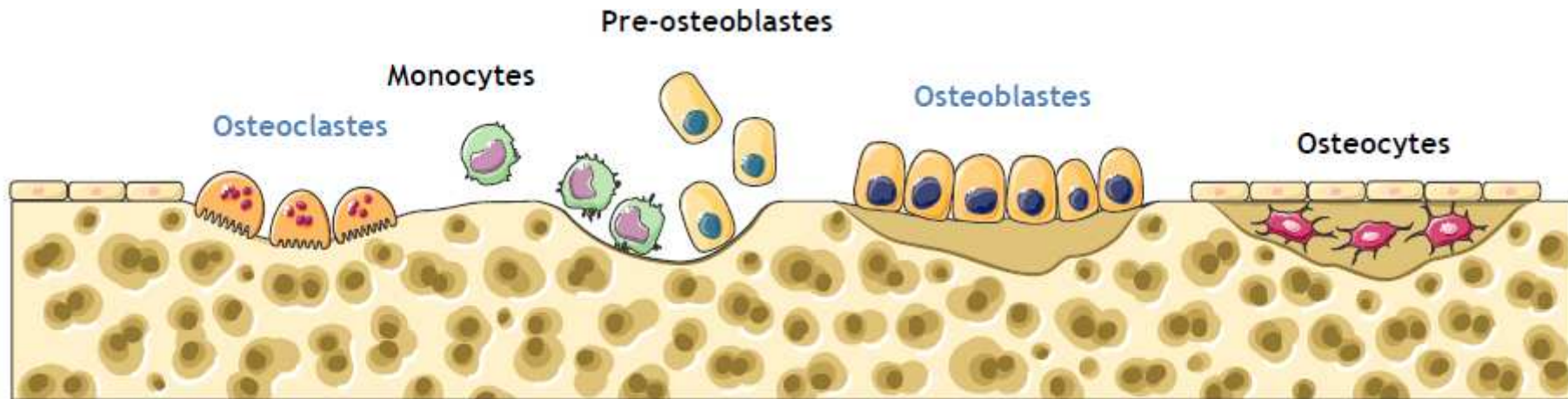


Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

Modélisation cinétique pour des traceurs diffusibles et métabolisés

Exemple en Médecine Nucléaire pour
caractériser le remodelage osseux (MDP, FNa)

Visualiser le remodelage osseux ?

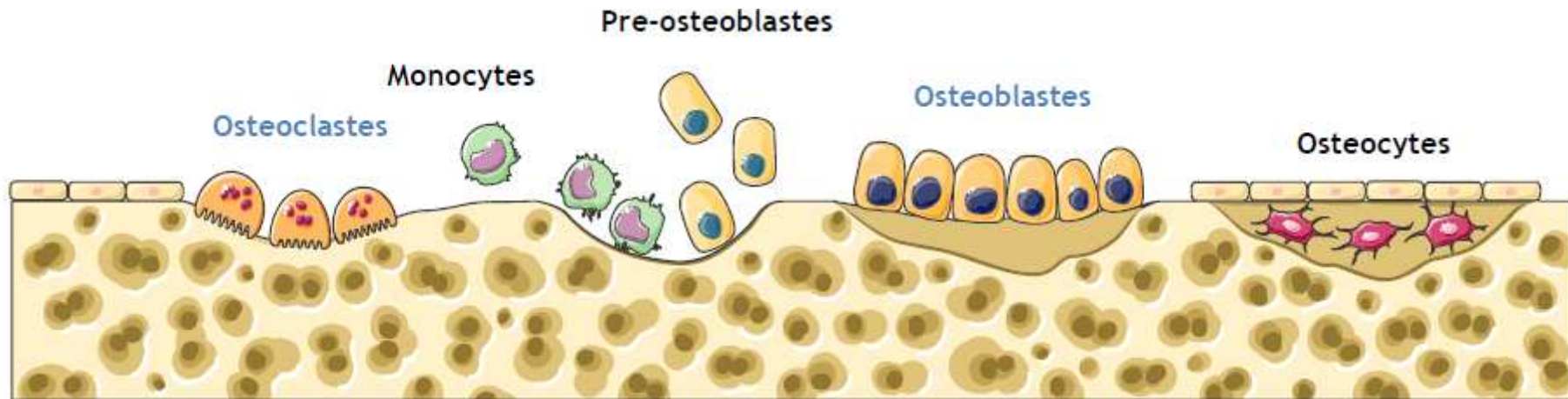


Il s'agit d'un phénomène de surface

Il est possible de le mettre en évidence *in vivo* grâce à deux types de traceurs :

- les ^{99m}Tc -diphosphonates en TEMP
- le ^{18}F -FNa en TEP (*Blau, JNM 1962*)

Visualiser le remodelage osseux ?



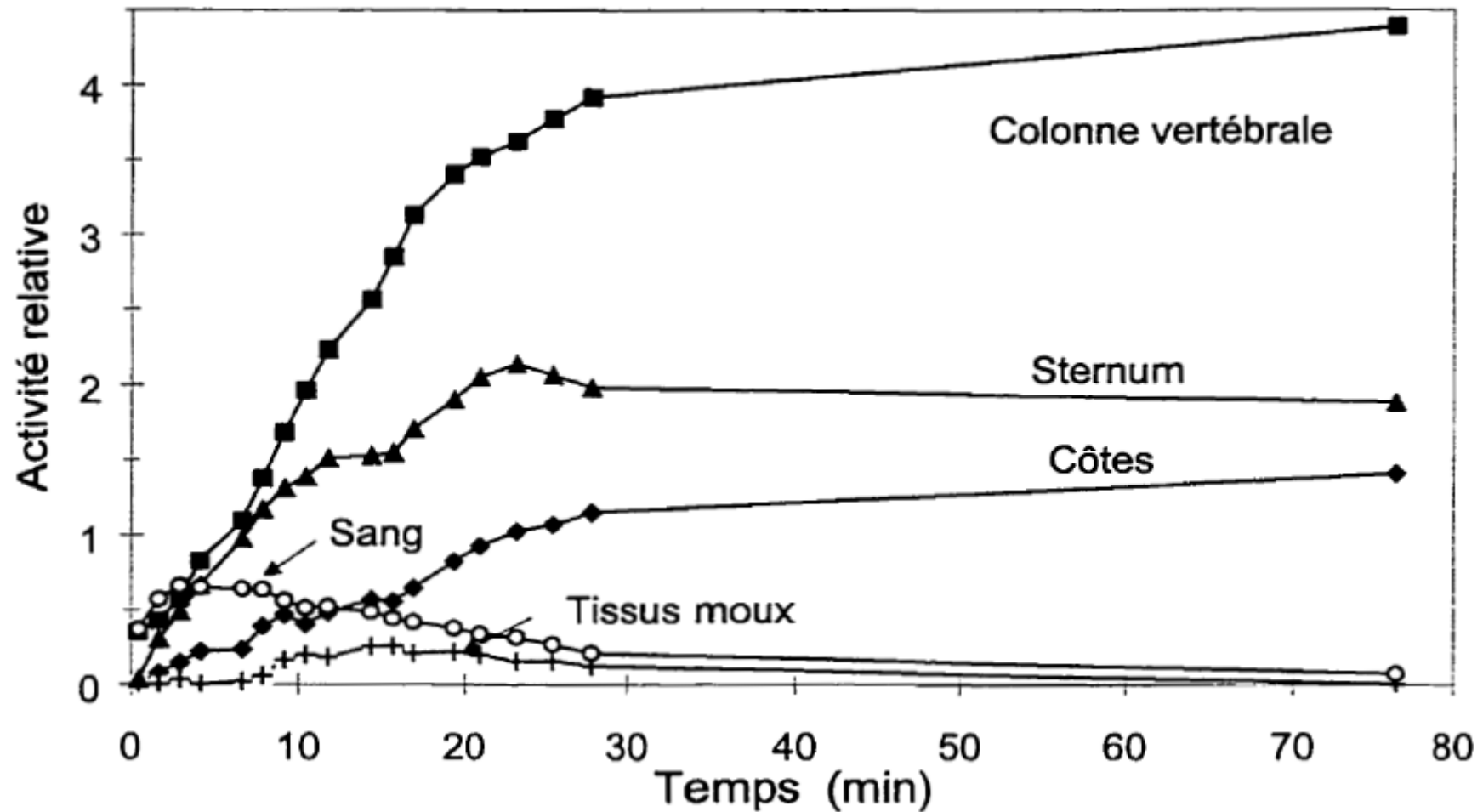
Si l'os est composé naturellement d'Hydroxyapatite



99% du fluor de l'organisme existe dans le squelette sous forme de Fluoroapatite, justifiant l'utilisation du ^{18}F -FNa en TEP

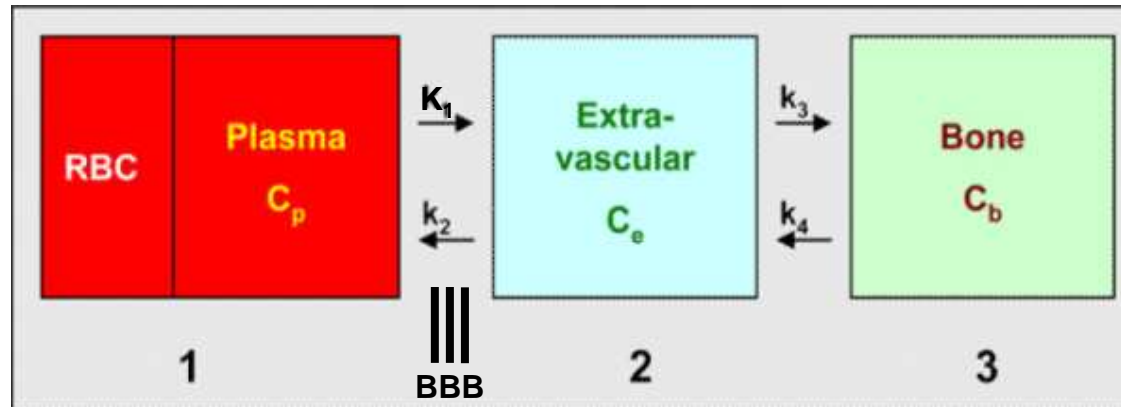


Courbe activité-temps de l'accumulation de l'ion fluoreux (F^-) chez un rat



Modélisation explicative pour le ^{18}F -FNa

Captation/fixation du FNa : cinétique à 3 compartiments



^{18}F -NaF kinetic model with 3 compartments:

fluoride influx rate

$$K_i = K_1 \cdot k_3 / (k_2 + k_3)$$

fluoride volume flux

$$K_{\text{flux}} = K_i \cdot [^{19}\text{F}^-]$$

the Renkin-Crone model gives

$K_1 = F \cdot E = F \cdot (1 - e^{-PS/F})$ where E is the so-called unidirectional extraction fraction of the tracer, PS is the permeability–surface area product of the capillary surface ($0,25 \pm 0,007 \text{ min}^{-1}$), and F is the arterial flow to the tissue.

The dynamic index of bone formation (ie the mineral apposition rate, MAR, in $\mu\text{m}/\text{d}$), is calculated using double tetracycline labeling.

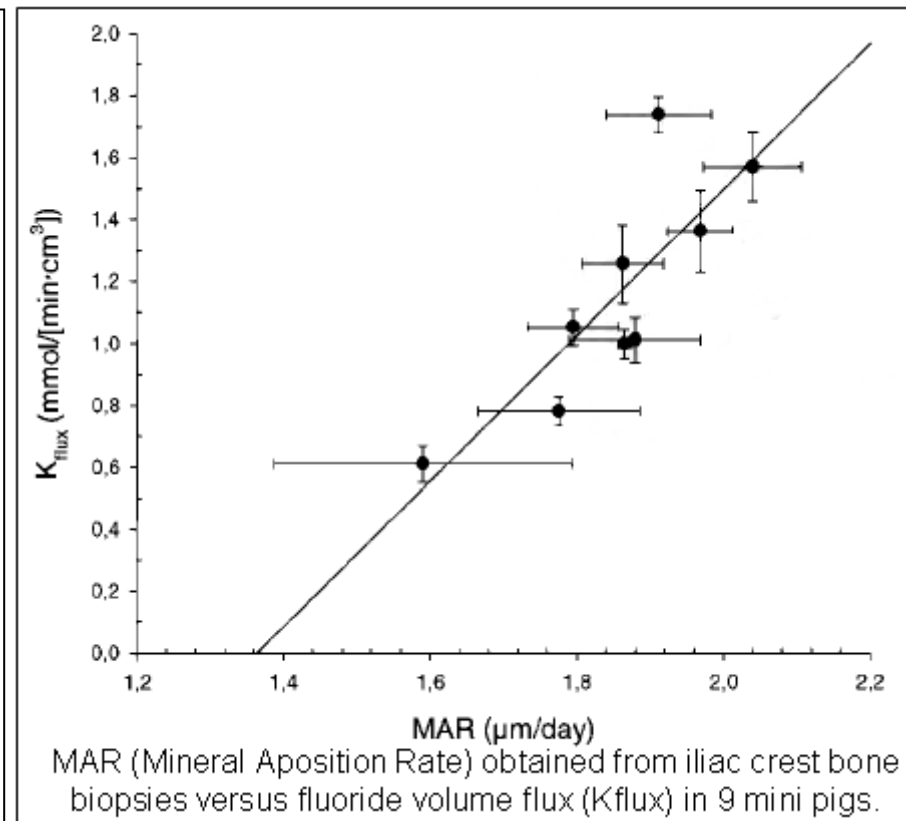
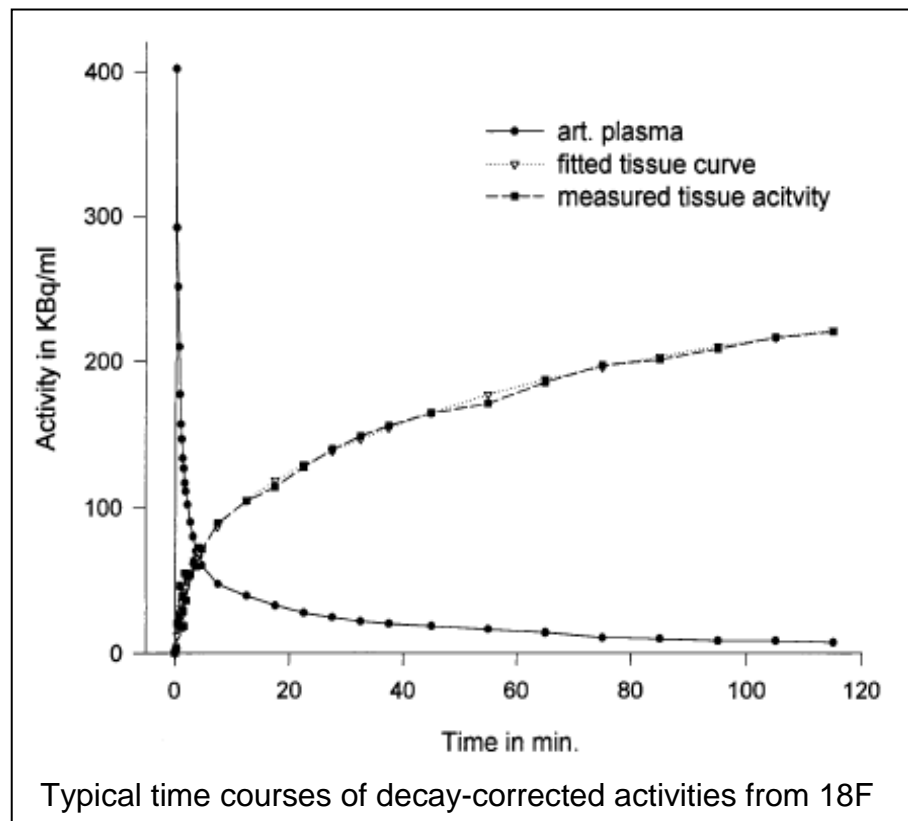
J. Czernin et al., Molecular Mechanisms of Bone ^{18}F -NaF Deposition, J Nucl Med 2010; 51: 1826-182.

Pr D. Guilloteau, CHRU Bretonneau Tours, INSERM U 930, 23^{ème} Séminaire d'Hiver, Nouveaux Traceurs TEP, 23-29 Janvier 2001

Application : quantification du remodelage osseux

Le K_{flux} mesuré est corrélé au MAR (Mineral Absorption Rate)

$$\text{Rappel : } K_{flux} = [K1.k3/(k2+k3)].[^{19}\text{F}^-]$$



Bone metabolism and [18f]Fluoride ion PET • M. Piert et al., J Nucl Med 2001; 42: 1091-1100

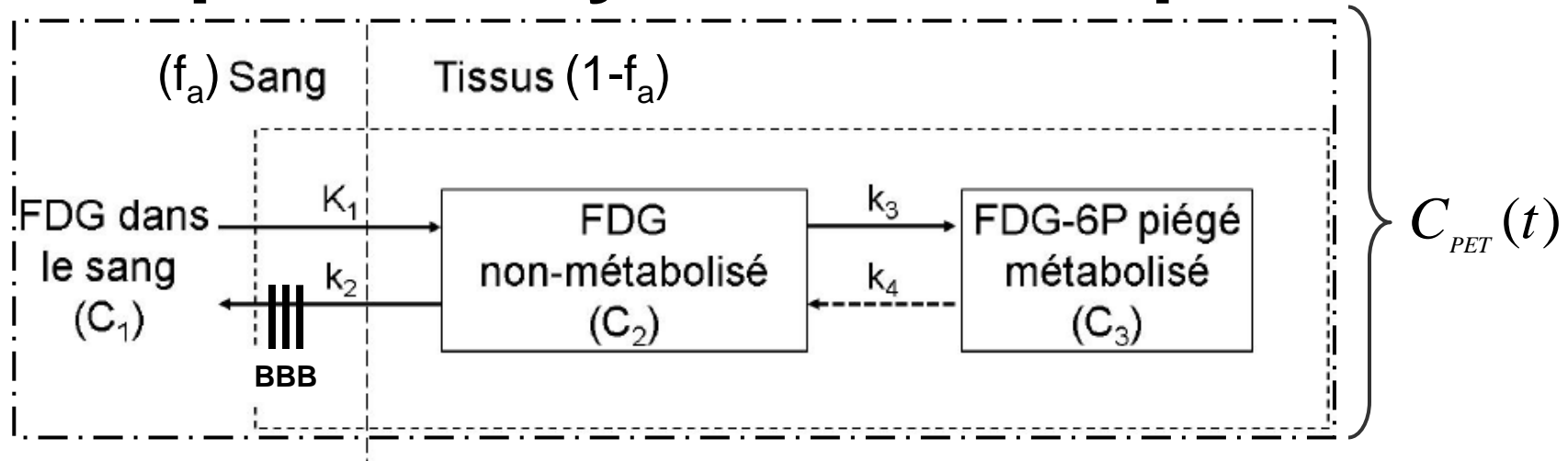
Pr D. Guilloteau, CHRU Bretonneau Tours, INSERM U 930, 23^{ème} Séminaire d'Hiver, Nouveaux Traceurs TEP, 23-29 Janvier 2001

Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

Modélisation cinétique pour des traceurs transportés et métabolisés

Exemple en Médecine Nucléaire dans le cas
particulier des tumeurs cérébrales avec les
traceurs TEP fluorés

Un modèle compartimental identique est utilisé pour analyser la cinétique du FDG



$$\frac{dC_2}{dt} = K_1 C_1(t) - k_2 C_2(t) - k_3 C_2(t) + k_4 C_3(t)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_3 C_2(t) - k_4 C_3(t)$$

On en extrait le taux de métabolisme de glucose (Mr_{glu}) qui mesure le flux de FDG phosphorylé piégé dans la tumeur

$$Mr_{glu} = \frac{K_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} \cdot \frac{C_{glu}}{LC} = K_i \cdot \frac{C_{glu}}{LC}$$

Conduisant aux solutions suivantes :

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = K_1 C_1(t) - (k_2 + k_3)C_2(t) + k_4 C_3(t)$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_3 C_2(t) - k_4 C_3(t)$$

$$\alpha_{1,2} = \frac{k_2 + k_3 + k_4 \pm \sqrt{\Delta}}{2}$$

$$\Delta = (k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4$$

$$C_2(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \int_0^t \left[(k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 u} + (\alpha_2 - k_4) e^{-\alpha_2 u} \right] C_1(t-u) \cdot du$$

$$C_3(t) = \frac{K_1 k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} \int_0^t \left[e^{-\alpha_1 u} - e^{-\alpha_2 u} \right] C_1(t-u) \cdot du$$

$$C_{PET}(t) = (1 - f_a) \cdot [C_2(t) + C_3(t)] + f_a \cdot C_1(t)$$

$$C_{PET}(t) = f_a \cdot C_1(t) +$$

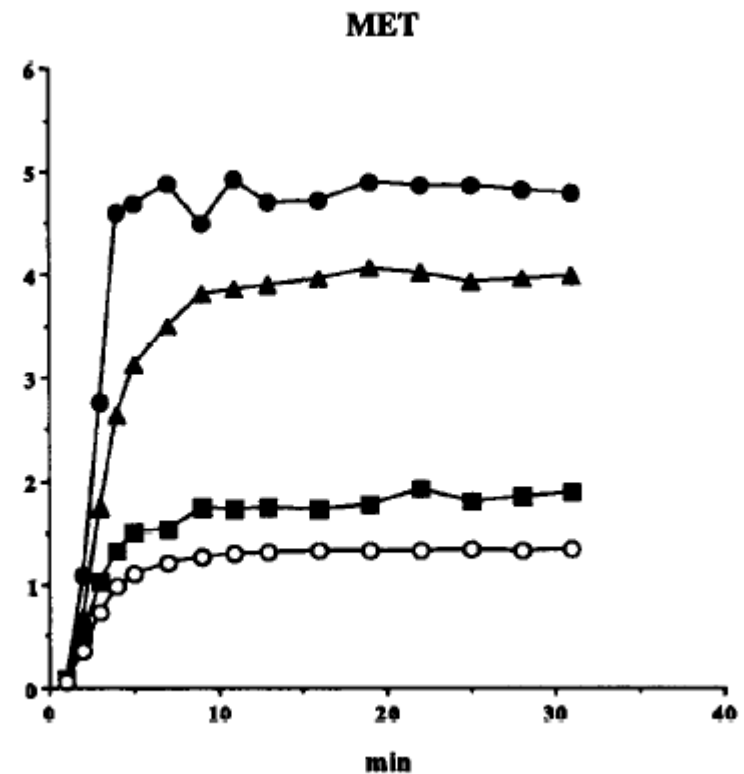
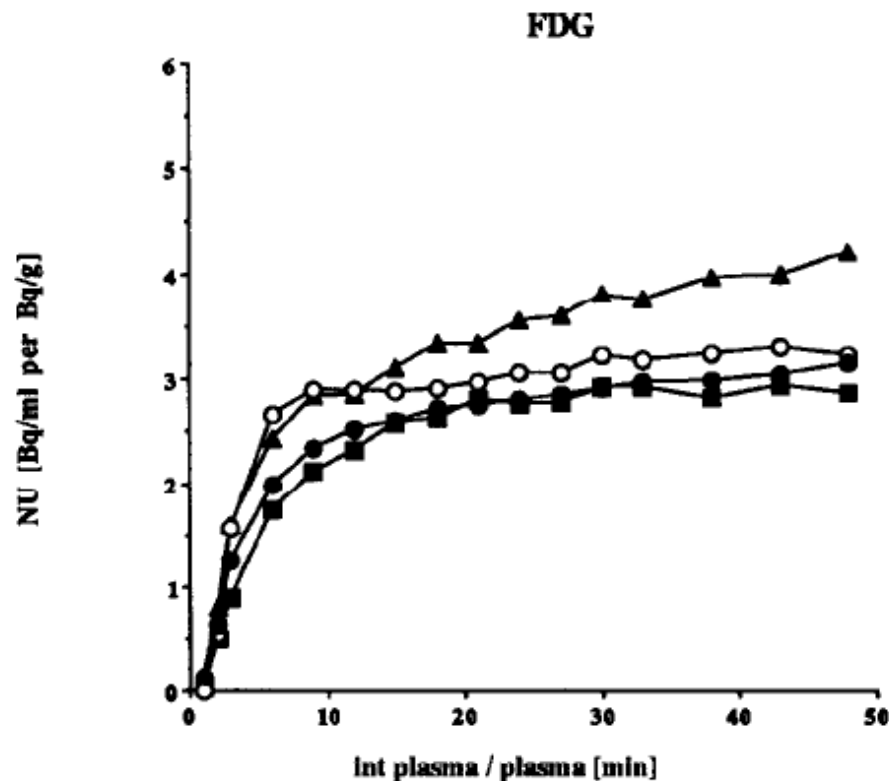
$$(1 - f_a) \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \int_0^t \left[(k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 u} + (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 u} \right] C_1(t-u) \cdot du$$

Tumeurs cérébrales

Comparison of ^{18}F FDG and ^{11}C -methionine using PET

NU = normalized uptake values
[Bq/ml per Bq/g]

- meningiome
- ▲ glioblastome
- astrocytome
- cortex contralateral sain

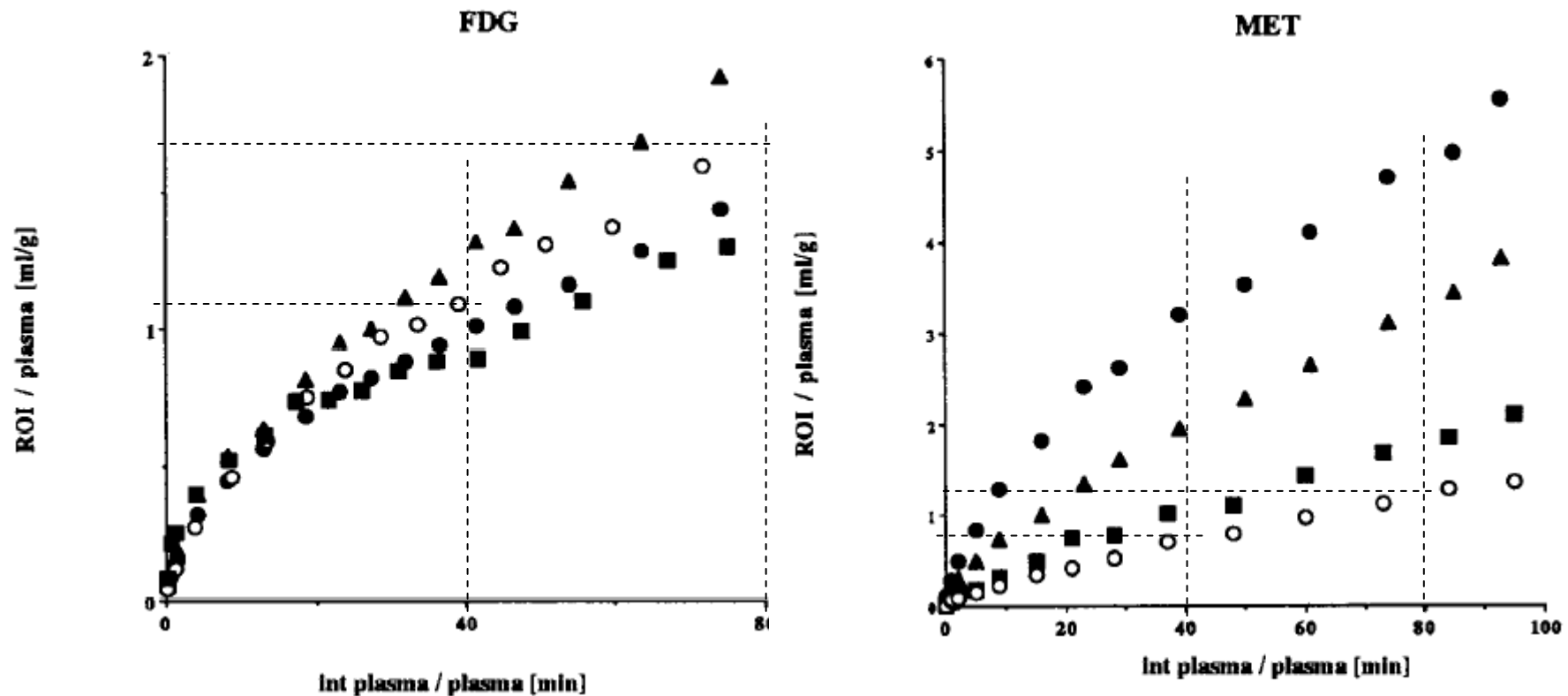


Tumeurs cérébrales

Corresponding multiple time graphical plotting (Patlak)

NU = normalized uptake values
[Bq/ml per Bq/g]

- meningiome
- ▲ glioblastome
- astrocytome
- cortex contralateral sain

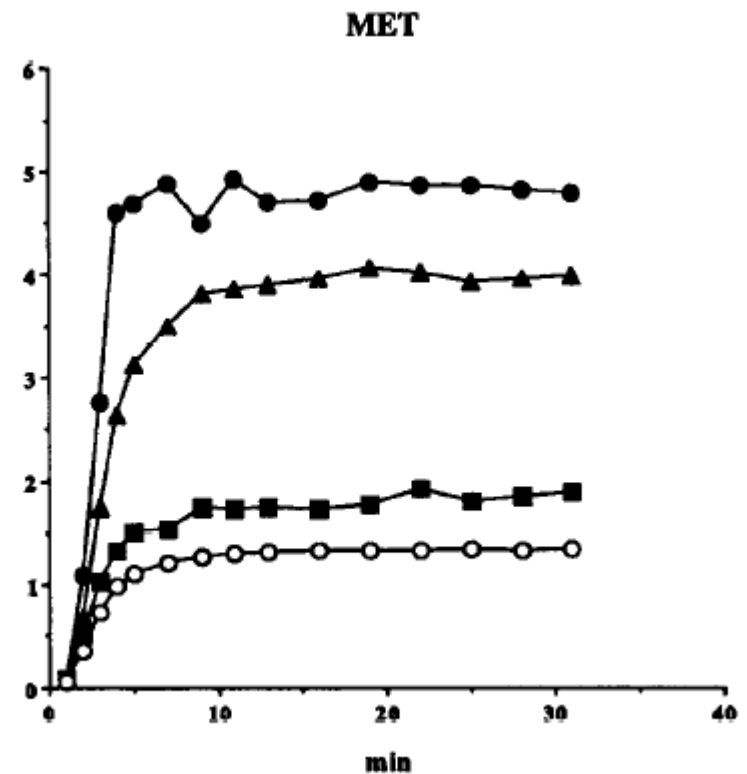
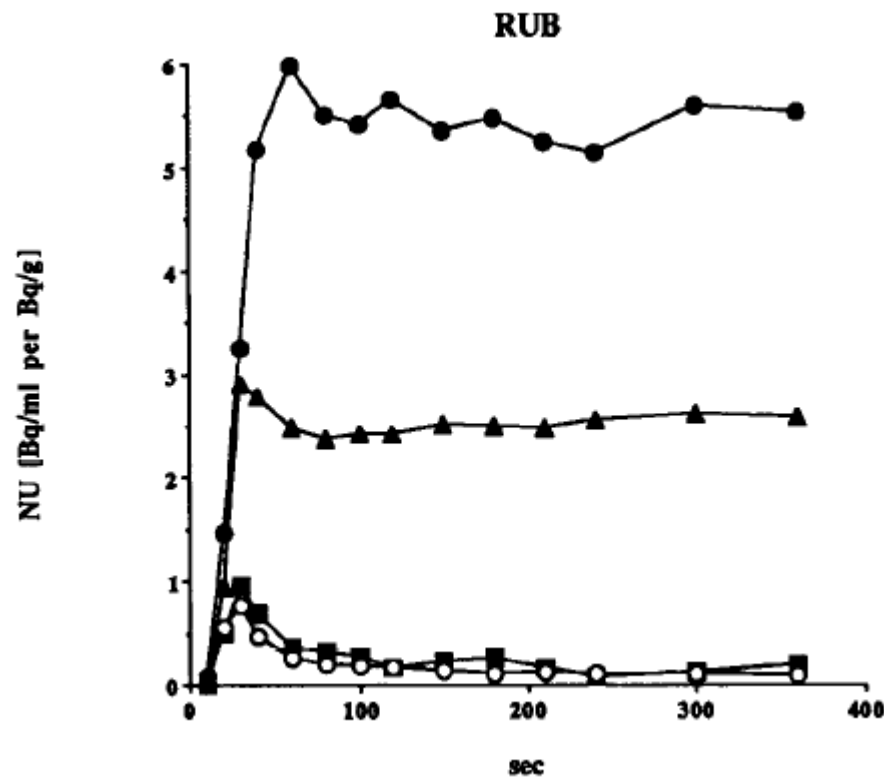


Tumeurs cérébrales

Comparison of ^{82}Rb and $[^{11}\text{C}]$ -methionine using PET

NU = normalized uptake values
[Bq/ml per Bq/g]

- meningiome
- ▲ glioblastome
- astrocytome
- cortex contralateral sain

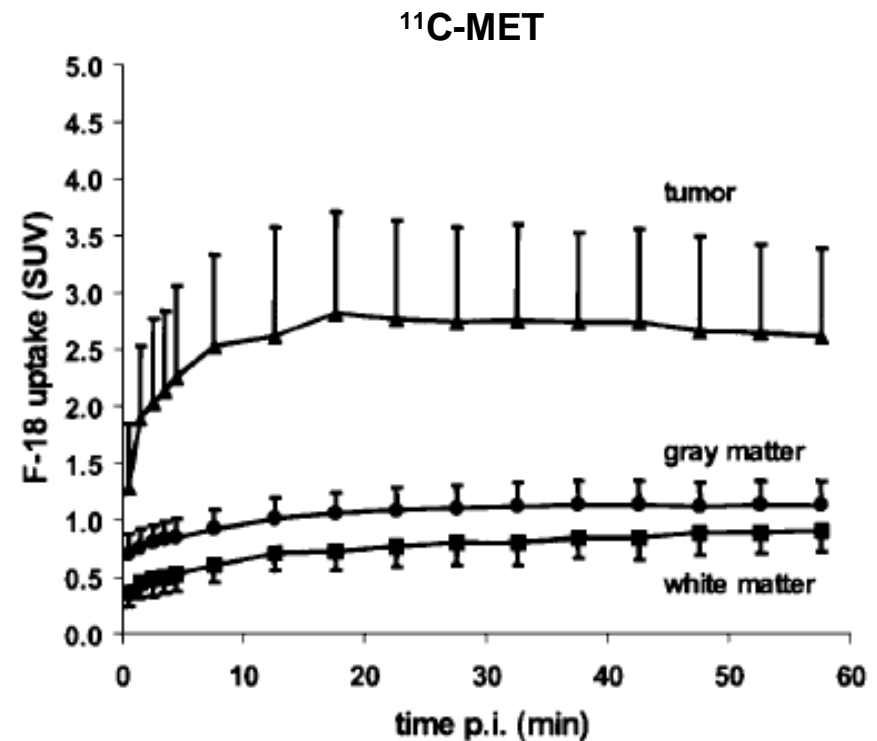
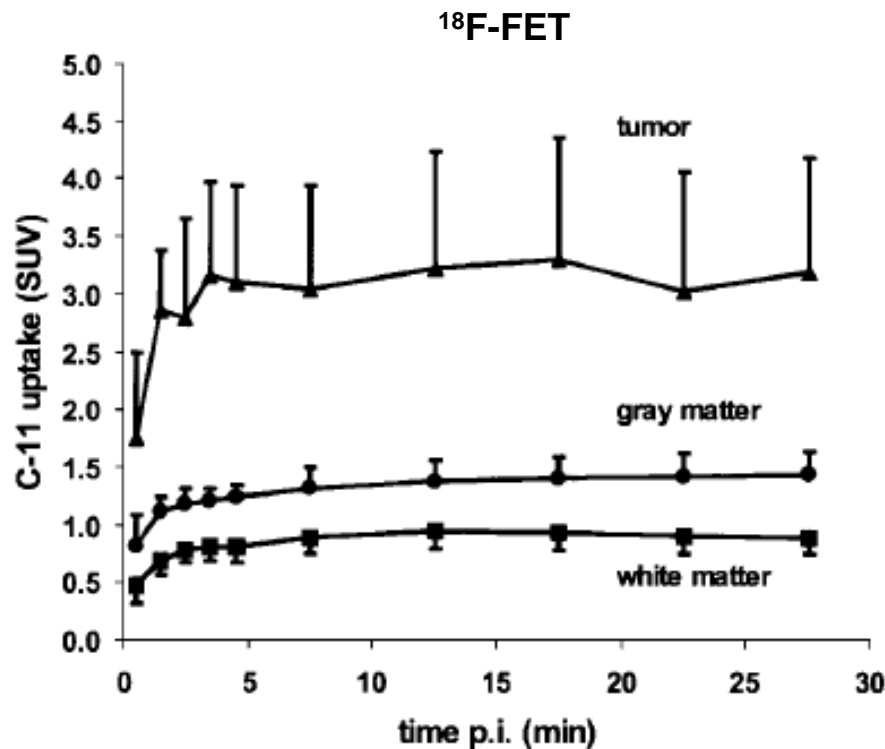


Tumeurs cérébrales

Comparison of ^{18}F FET and ^{11}C -methionine using PET

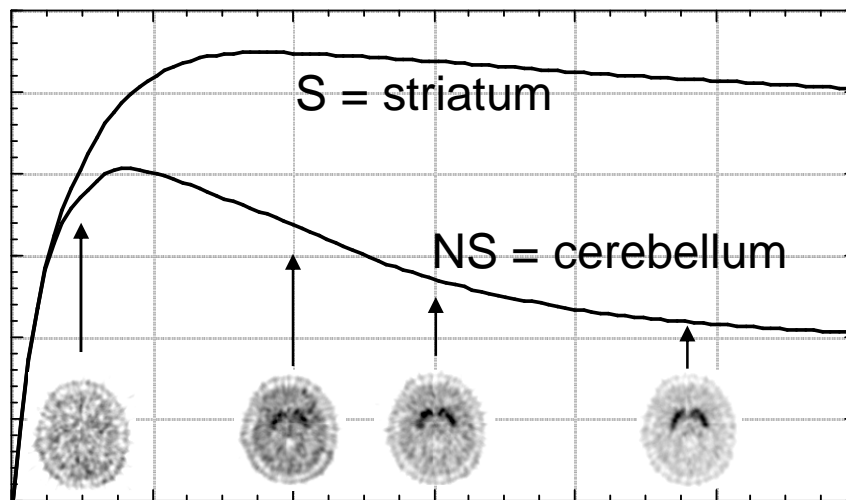
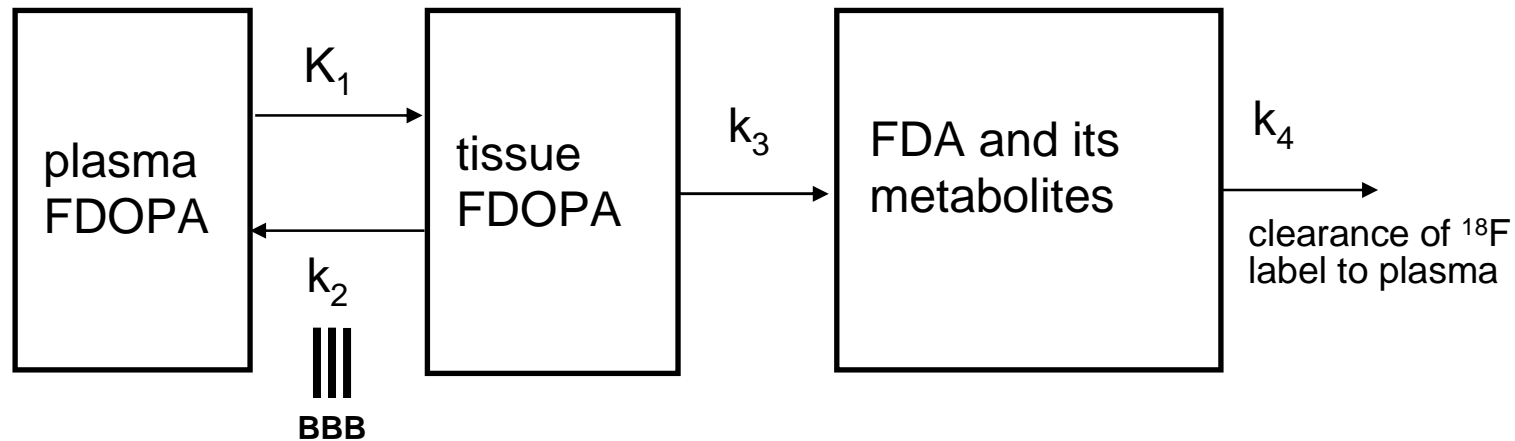
SUV = standardized uptake values

- grey matter
- ▲ tumor
- white matter



Tracer Kinetic Modeling for ^{18}F -FDopa

FDopa = [^{18}F]fluoro-DOPA, modèle cinétique très proche

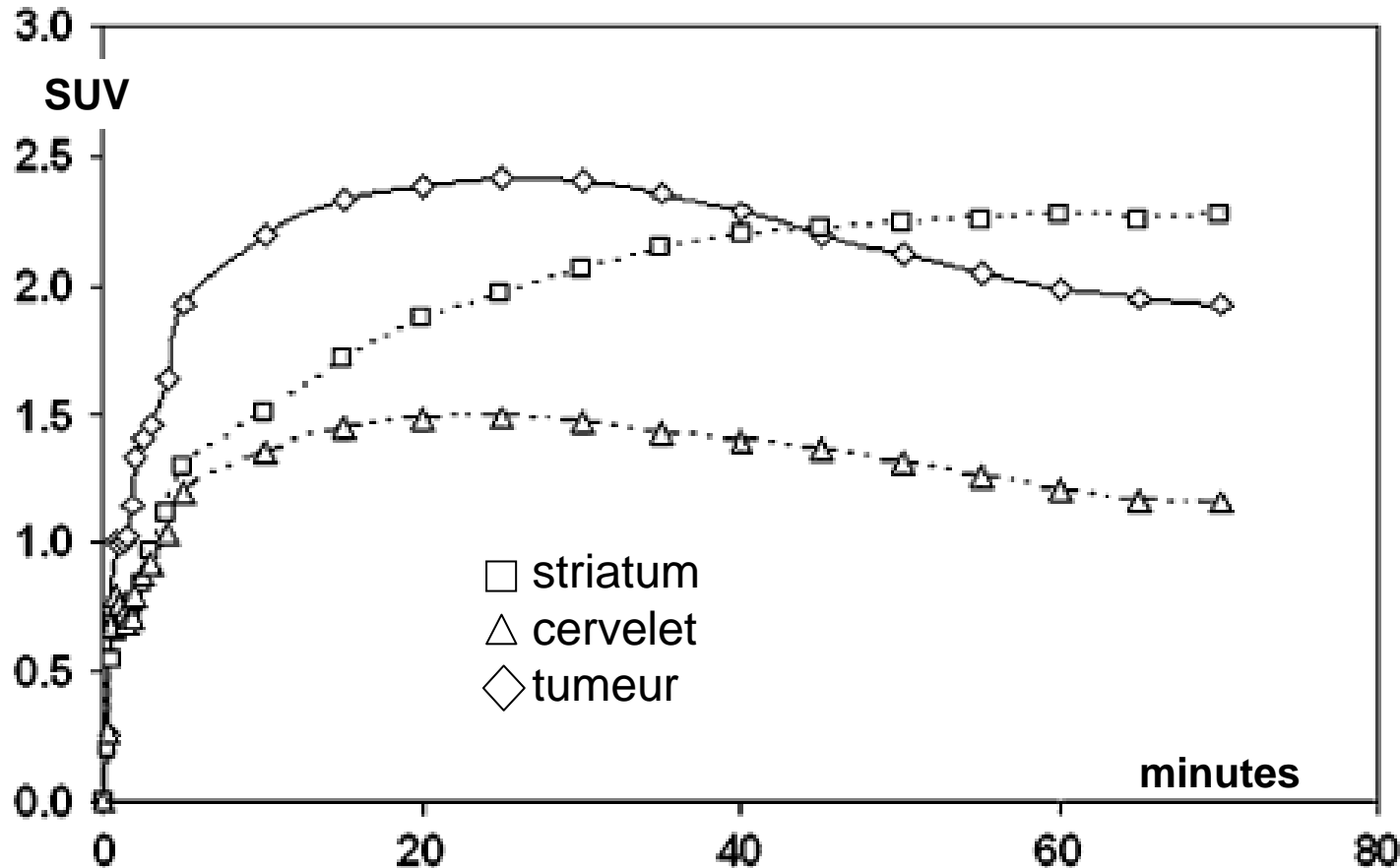


Application aux syndromes Parkinsonniens

- Simplified model for FDOPA kinetics in striatum
- Rate constants K_1 , k_2 , k_3 & k_4 can be estimated using measured PET time activity curves (TAC) and blood input function (AIF).

^{18}F -FDOPA Kinetics in Brain Tumors

Typical time–activity curves (différence tumeur - striatum)



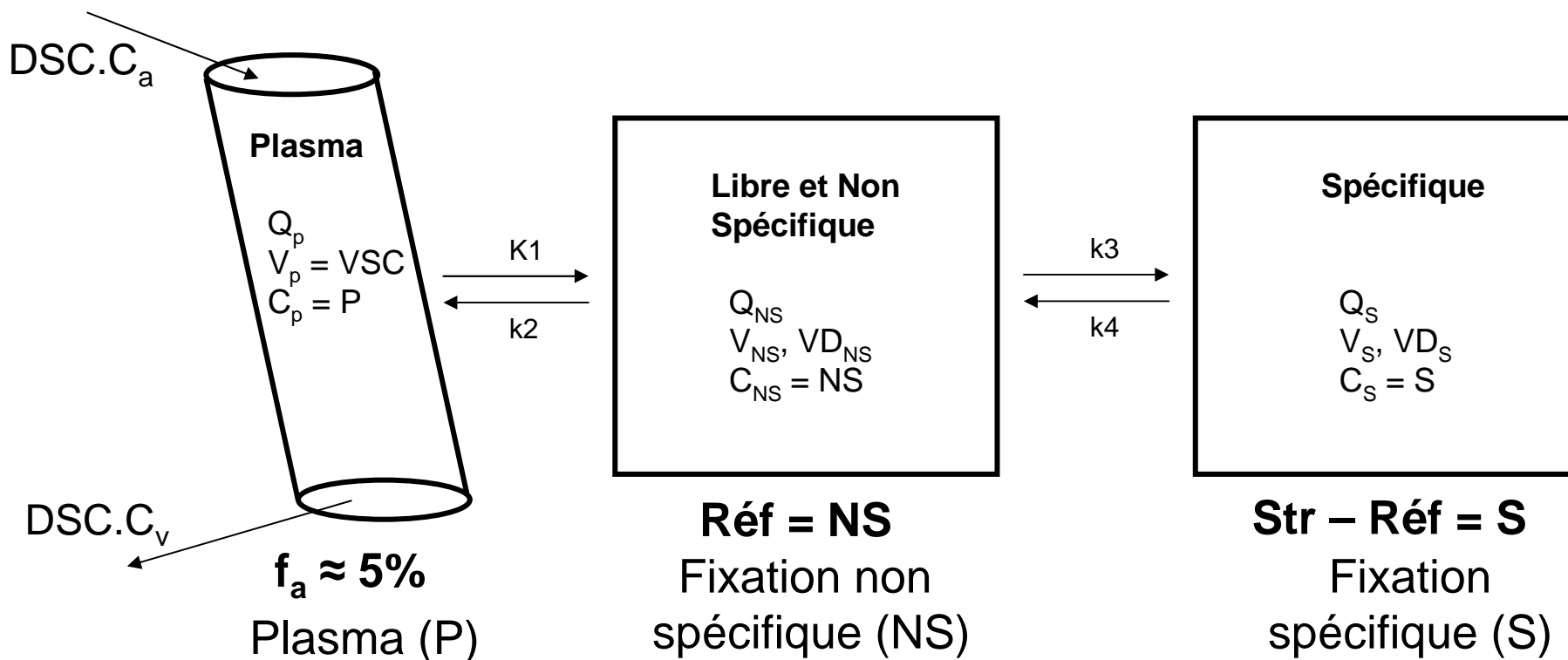
Typical time–activity curves for striatum, cerebellum, and tumor. Maximum uptake in tumor is higher than that in striatum. In contrast, striatum has active metabolism, leading to plateau-shaped curve.

Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

Modélisation cinétique pour des traceurs diffusibles liés à des récepteurs

Exemple en Médecine Nucléaire pour l'analyse
(semi-)quantitative de la neurotransmission
dopaminergique (DaTScan) ou de la teneur en
plaques $A\beta$ -Amyloïdes (PIB, AV45)

Modélisation de la liaison DaTScan-DaT (ligand récepteur) dans le cerveau



Modèle utilisé pour définir l'index S/NS ou "Binding potential" (BP)

$$DVR = BP = S/NS = k_3 / k_4 = B_{max} / K_d$$

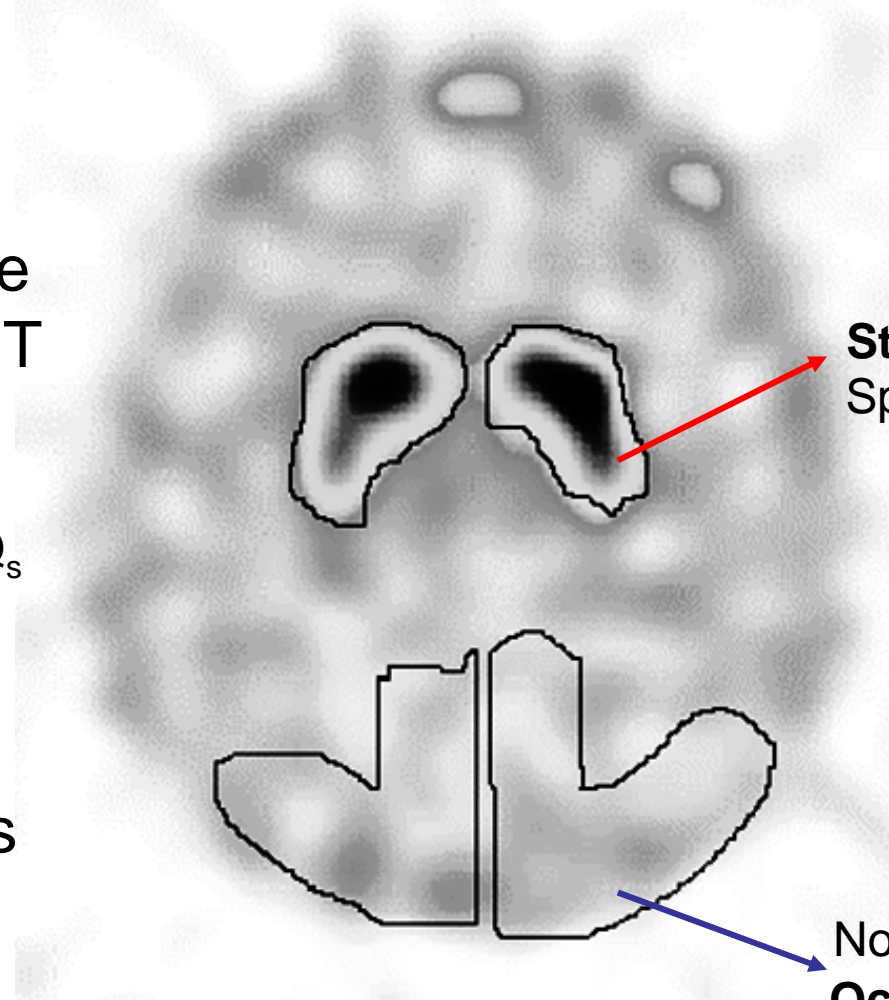
1/2 quantification du BP en ^{123}I -DaTScan

Mesure des activités dans des ROIs à L'ÉQUILIBRE

Exploration
présynaptique
par ^{123}I -FP-CIT

Striata D & G
 $\text{Str} = Q_p + Q_{ns} + Q_s$

Réf occipitales
 $\text{Occ} = Q_p + Q_{ns}$



Str(t)
Spécifq + non spécifq

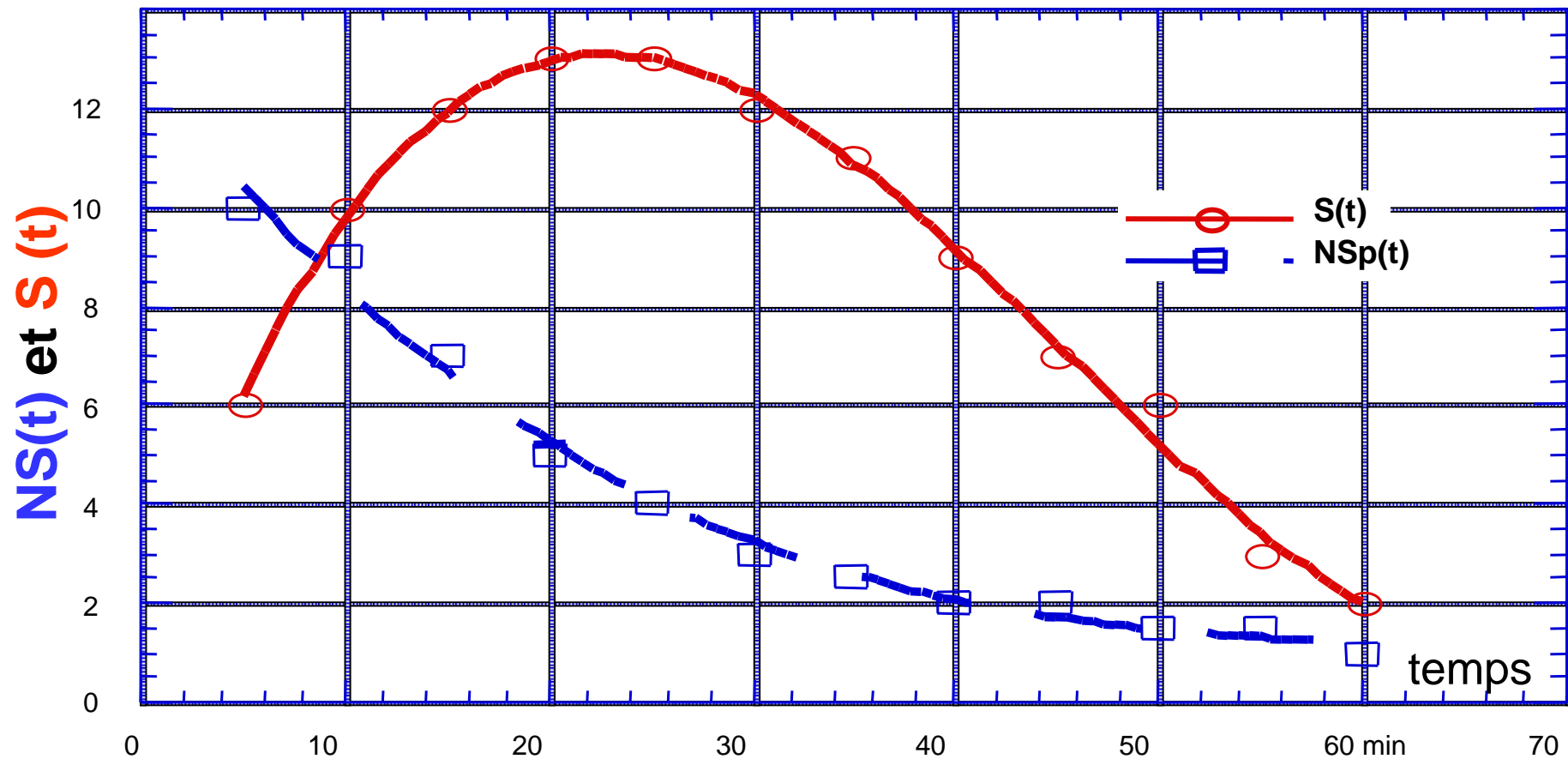
Non spécifique
Occ(t)

Choix des ROIs

Modélisation cinétique du ^{123}I -DaTScan

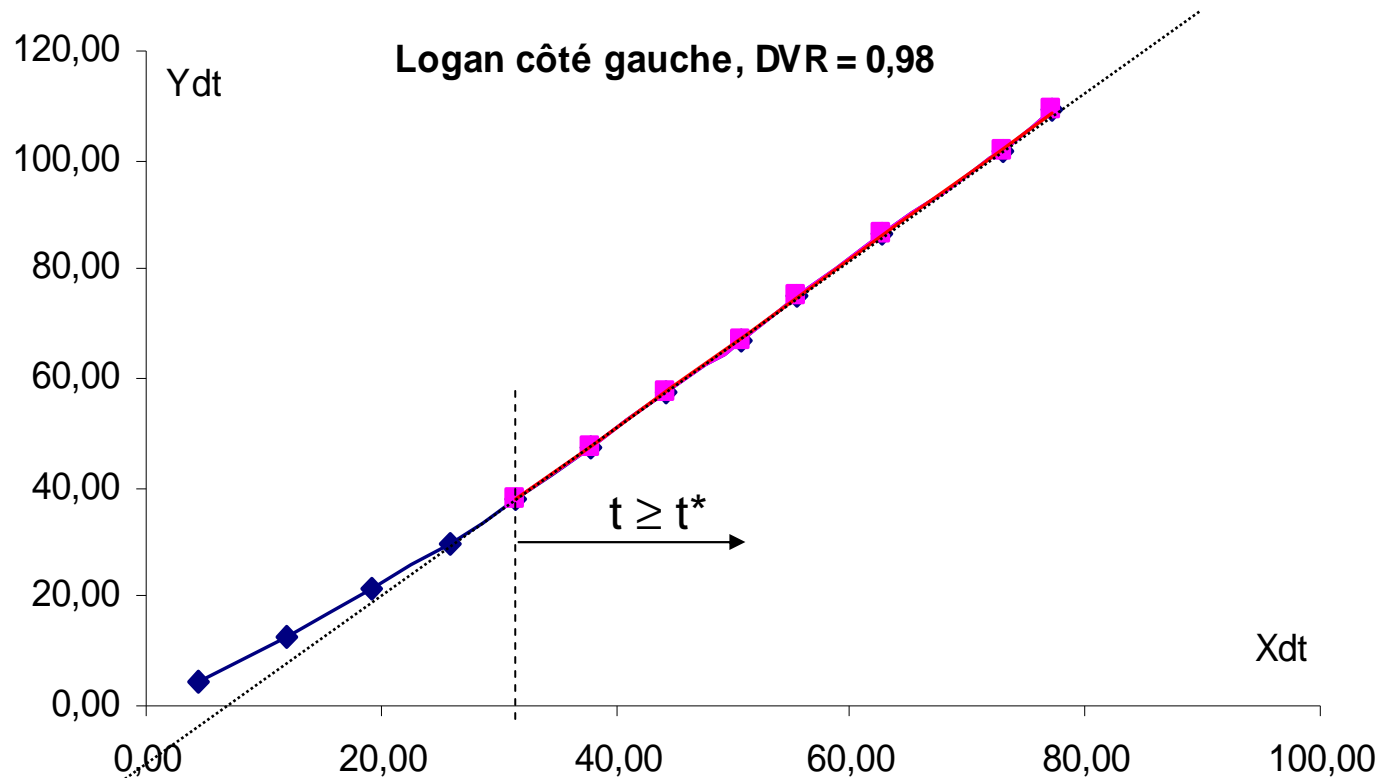
Acquisition des images en mode tomocinétique

Exemple acquis en fait avec du ^{123}I -PE2I



Détermination graphique du potentiel de liaison (BP) par linéarisation

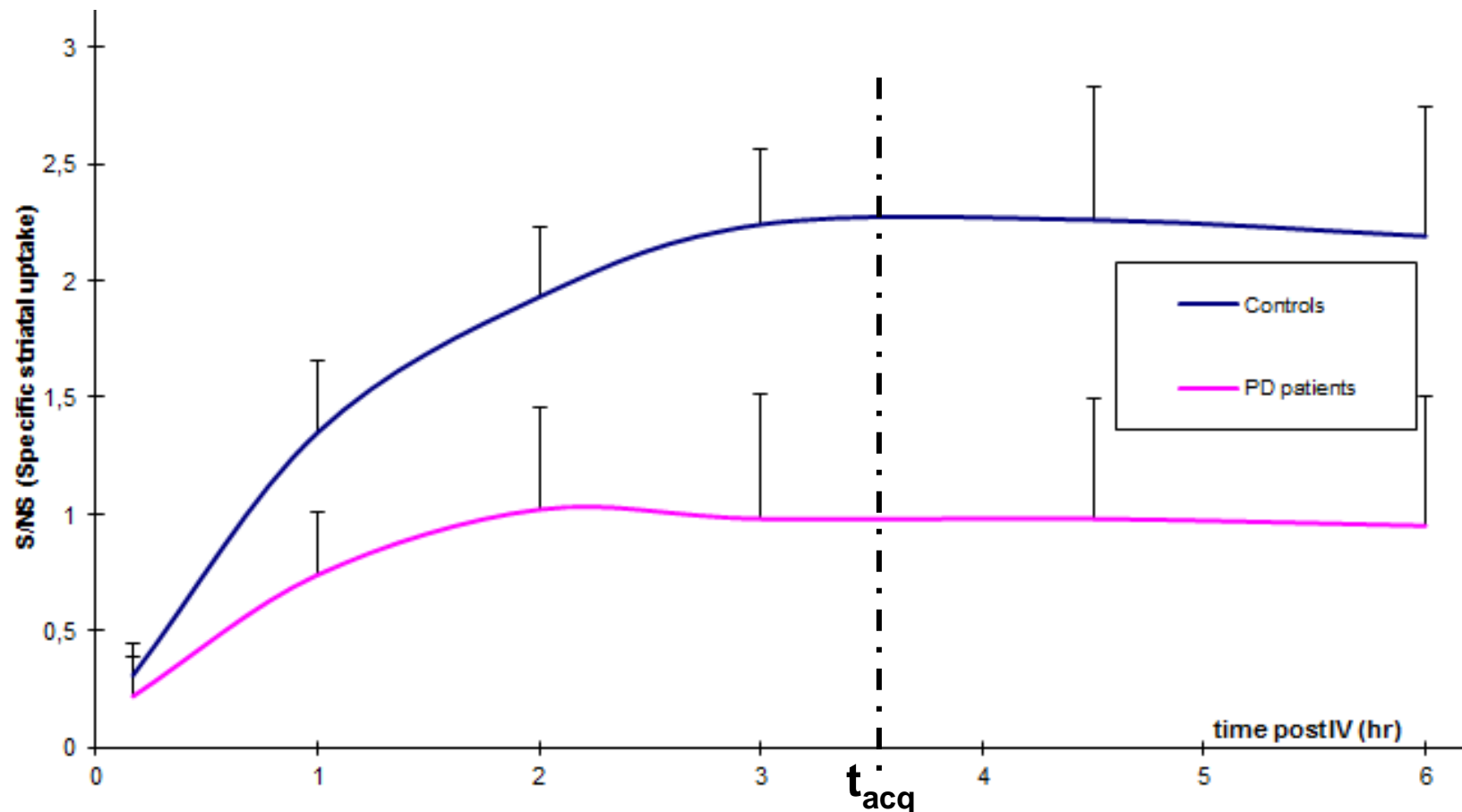
Méthode de Logan (1990), équivalent à Lineweaver et Burk en enzymologie



$$\frac{\int_0^t Str(t)dt}{Str(t)} = (1 + BP) \frac{\int_0^t Réf(t)dt}{Str(t)} - \frac{1}{k_4}, \forall t \geq t^*$$

Application : $\Delta^{ic} \Sigma d$ Park. en ^{123}I -DaTScan

Plateau de S/NS et discrimination PD % sain si $t_{acq} > 3$ heures



T_{acq} utilisé en routine au CHU de Montpellier (gui de Chauliac : 3h30 post IV)

Amyloid Ligand Modeling

Kinetic Evaluation

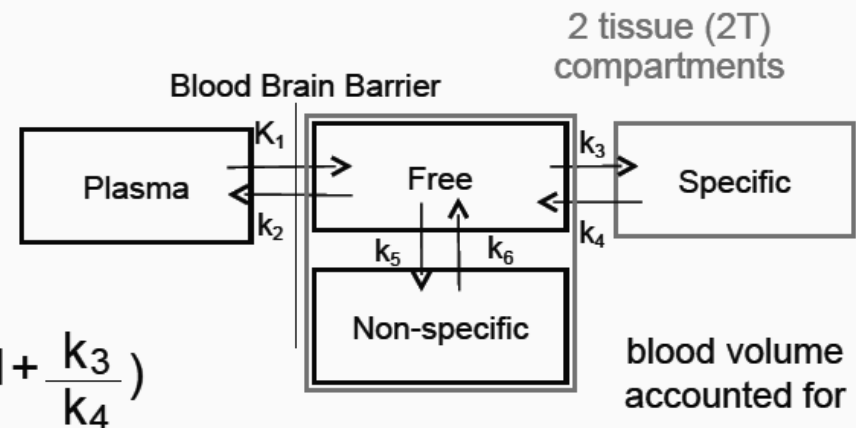
Spectral Analysis: Non-linear

$$IRF(t) = \sum_{i=1}^n A_i e^{-\beta_i t} \quad C_{Tissue}(t) = IRF(t) \otimes C_p(t)$$

Compartmental Model: Non-linear

$$IRF(t) = A_1 e^{-\beta_1 t} + A_2 e^{-\beta_2 t}$$

$$= \frac{K_1}{(\beta_2 - \beta_1)} \left[(k_3 + k_4 - \beta_1) e^{-\beta_1 t} + (\beta_2 - k_3 - k_4) e^{-\beta_2 t} \right]$$



$$2T V_T = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right)$$

Logan Graphical Method: Linear

$$\frac{\int_0^T C_{ROI}(t) dt}{C_{ROI}(T)} = \text{Slope} \frac{\int_0^T C_p(t) dt}{C_{ROI}(T)} + \text{y-intercept}$$

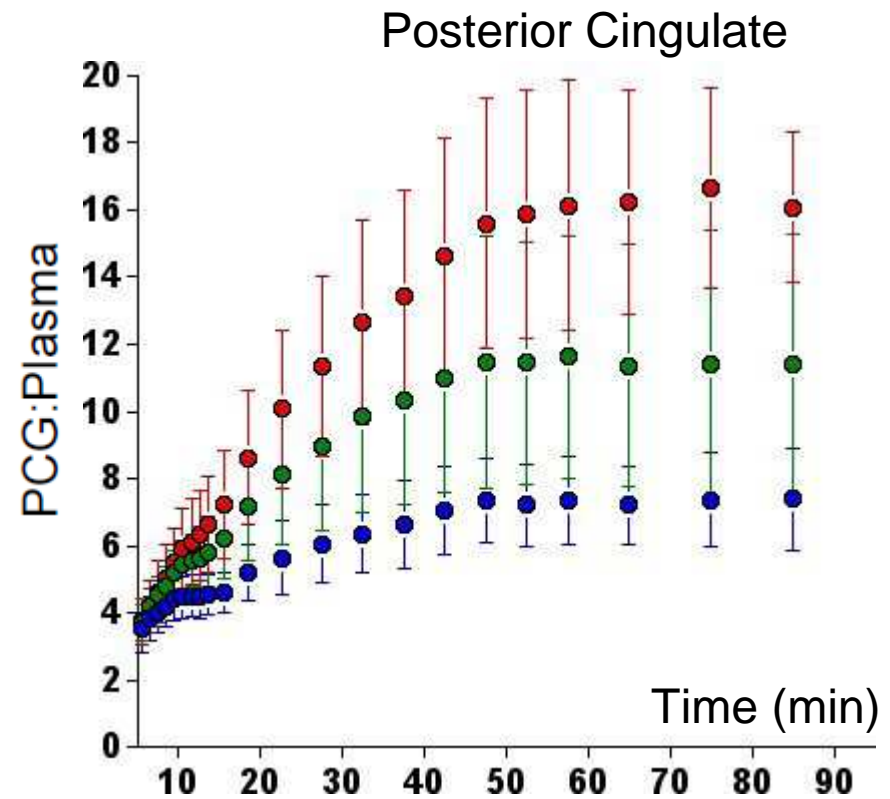
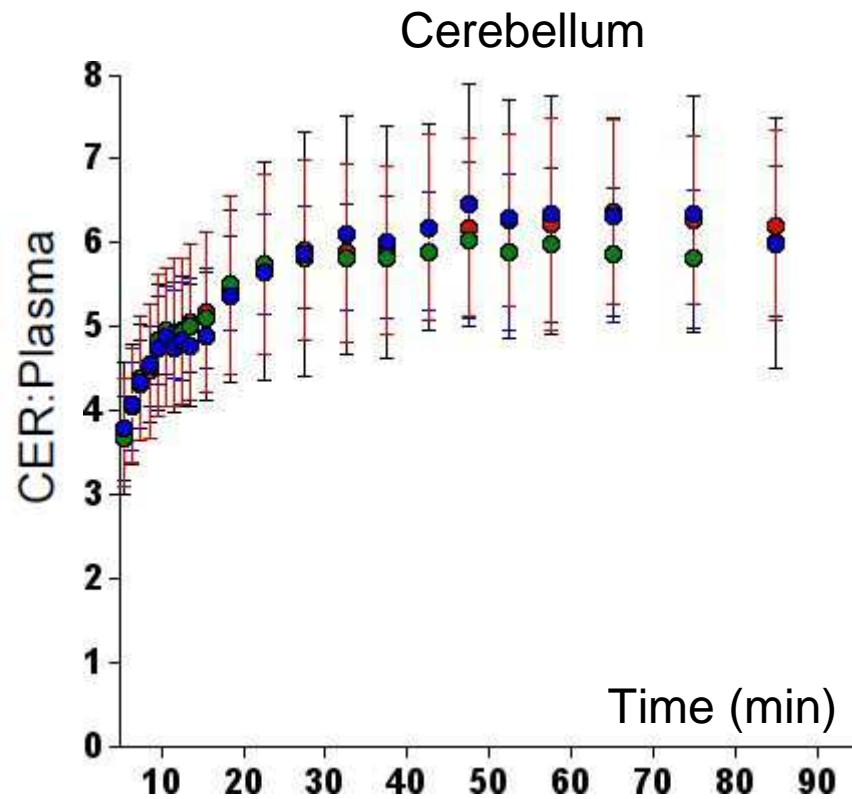
Slope = V_T (includes blood volume)



Amyloid Ligand Modeling

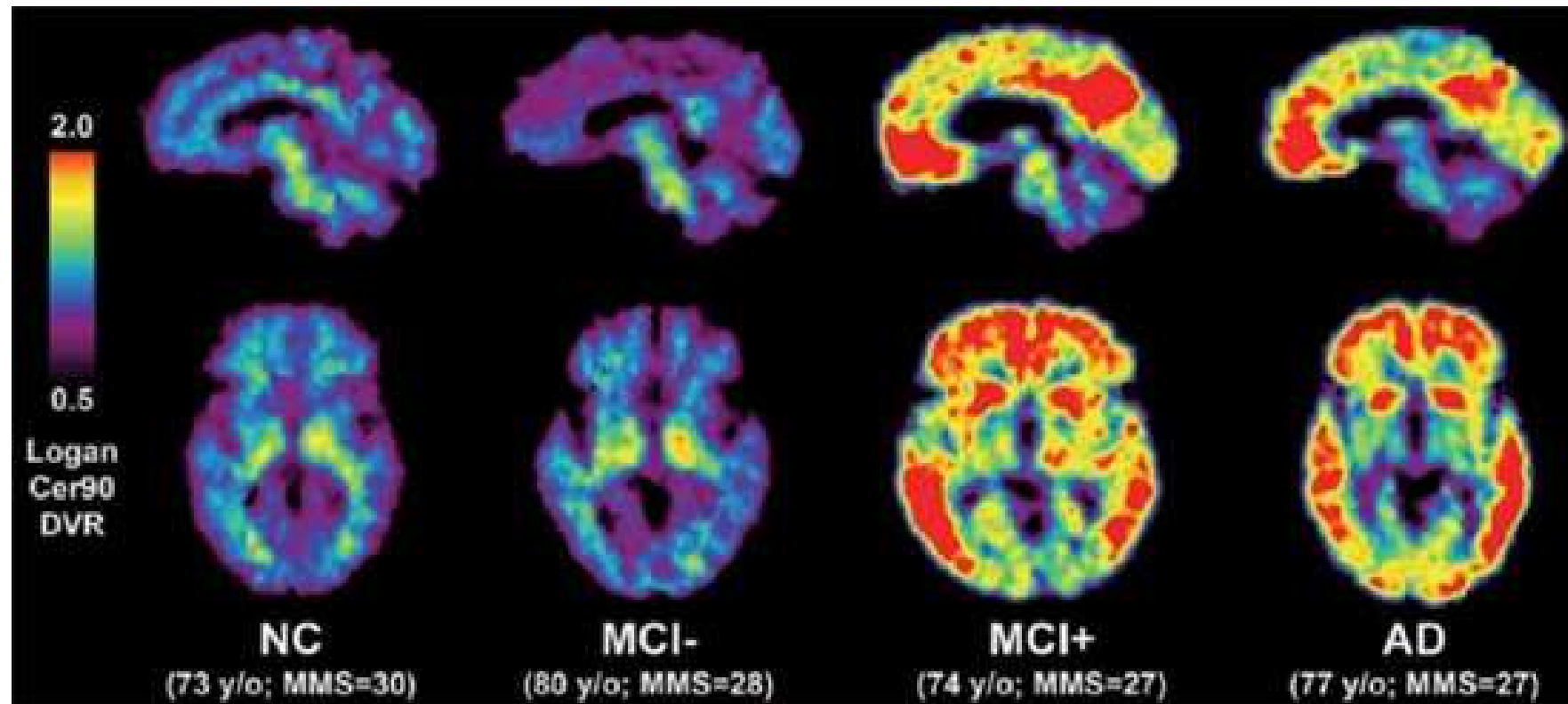
Tissue:Plasma Ratios

● Control ● MCI ● AD



Application : marquage de la DTA

Complexe Pittsburg, marque dépôts A β -amyloïde



PET images produced using Pittsburgh Compound-B (PIB)
Shown from left to right are a cognitively normal control (NC), an MCI subject with no evidence of amyloid deposition (MCI-), an MCI subject with heavy amyloid deposition (MCI+), and a case with mild Alzheimer disease (AD).

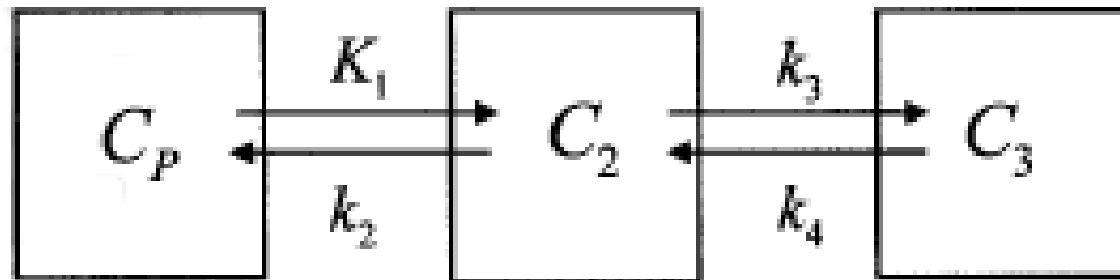
Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques

Modélisation cinétique pour des traceurs diffusibles

Bilan des modèles compartimentaux utilisables

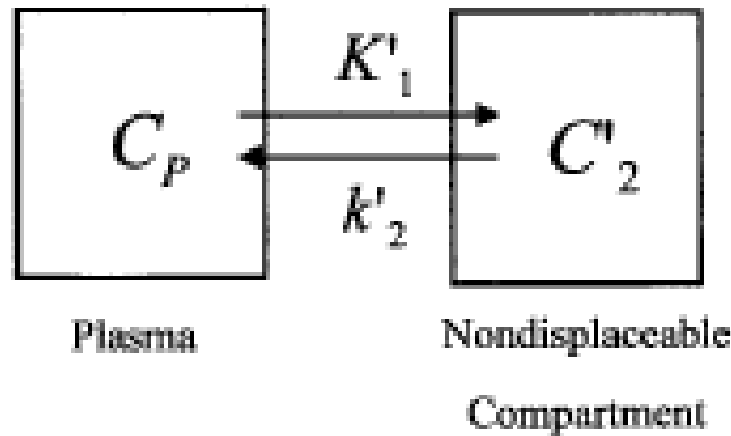
Modelling in vivo radioligand kinetics with 2 & 3 compartment configurations

THREE-COMPARTMENT CONFIGURATION



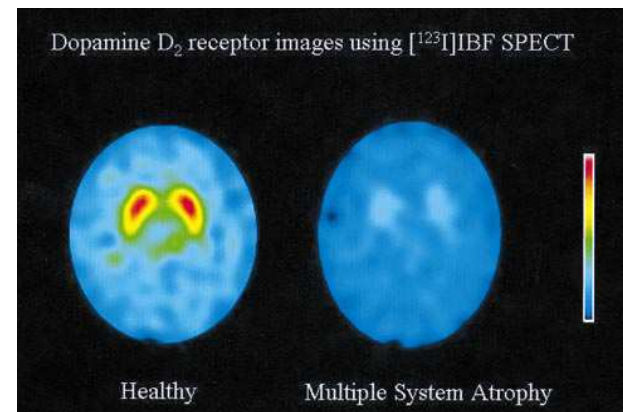
Receptor
Compartment

TWO-COMPARTMENT CONFIGURATION

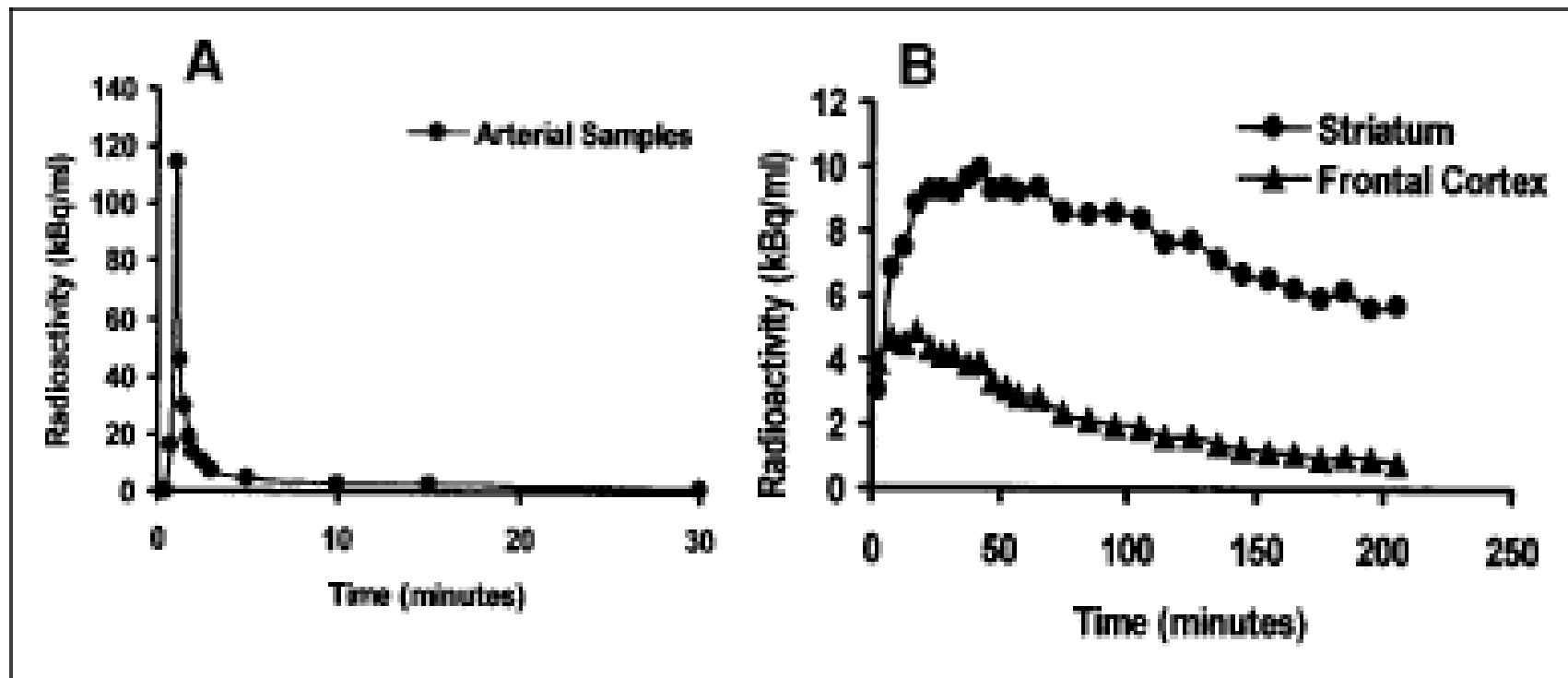


Plasma

Nondisplaceable
Compartment



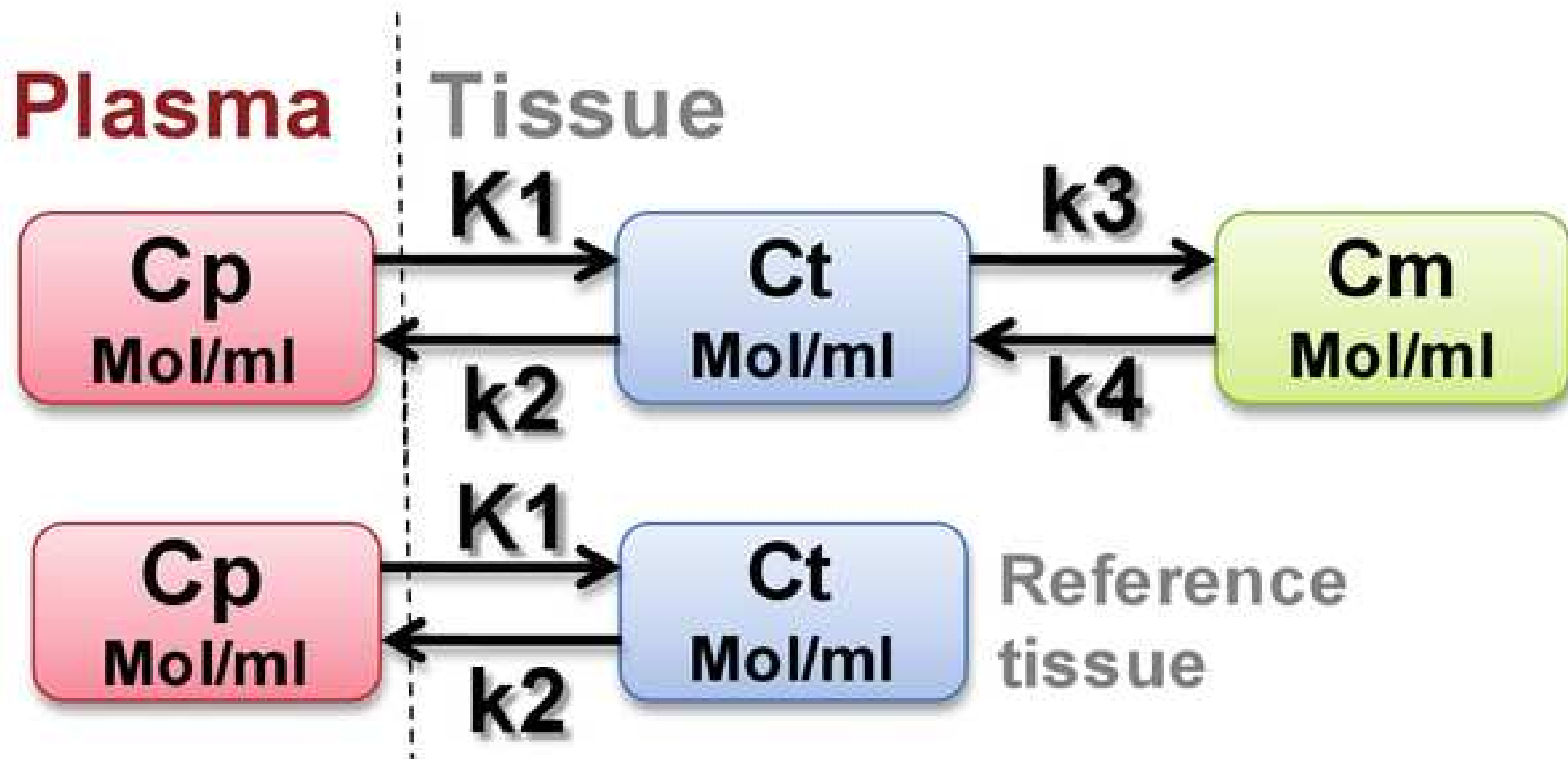
Modelling in vivo radioligand kinetics with 2 & 3 compartment configurations



Plasma (A) and brain ROI (B) time-activity curves from [^{123}I]IBF SPECT study of healthy individual. (Reprinted with permission of (30).)

(30) Meyer JH, Ichise M. Modeling of receptor ligand data in PET and SPECT imaging: a review of major approaches. *J Neuroimaging*. 2001;11:30–39.

A 3-compartment model for tissue kinetics & a 2-compartment model for reference kinetics



Guo N, Lang L, Li W, Kiesewetter DO, et al. (2012) Quantitative Analysis and Comparison Study of [18F]AIF-NOTA-PRGD2, [18F]FPPRGD2 and [68Ga]Ga-NOTA-PRGD2 Using a Reference Tissue Model. PLoS ONE 7(5): e37506.

doi:10.1371/journal.pone.0037506

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0037506>



To be continued...

IC 434 (B33) in Orionis

Thanks for listening...