

# 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

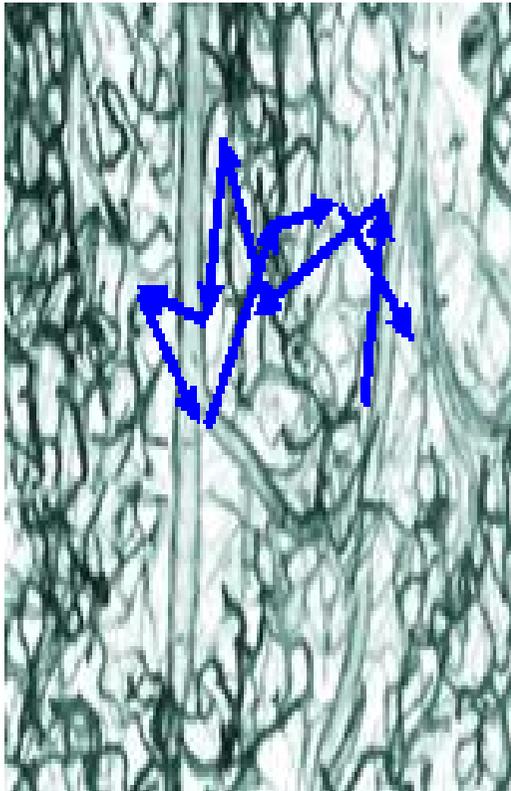
7 Mars 2013. 14h-15h. M. ZANCA

# **Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques**

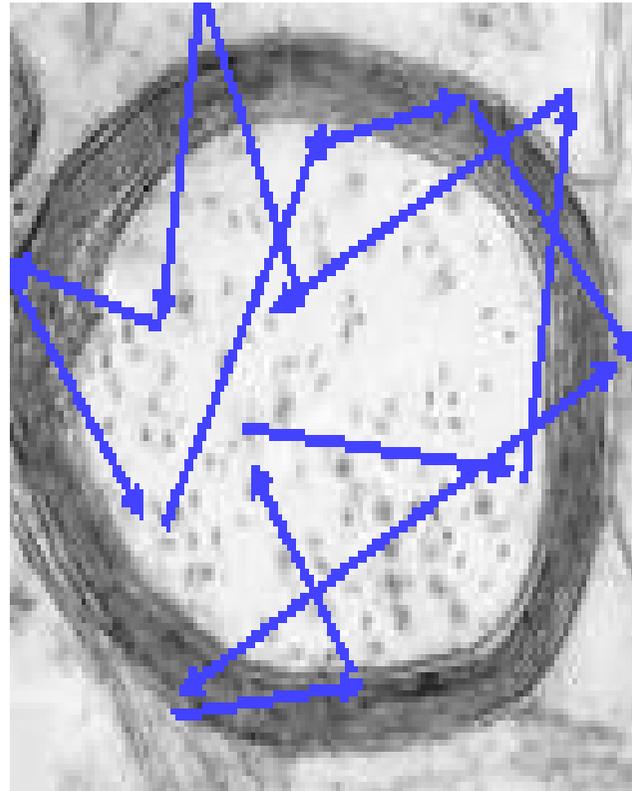
## **Cinétique des traceurs**

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

# Self diffusion des molécules d'eau

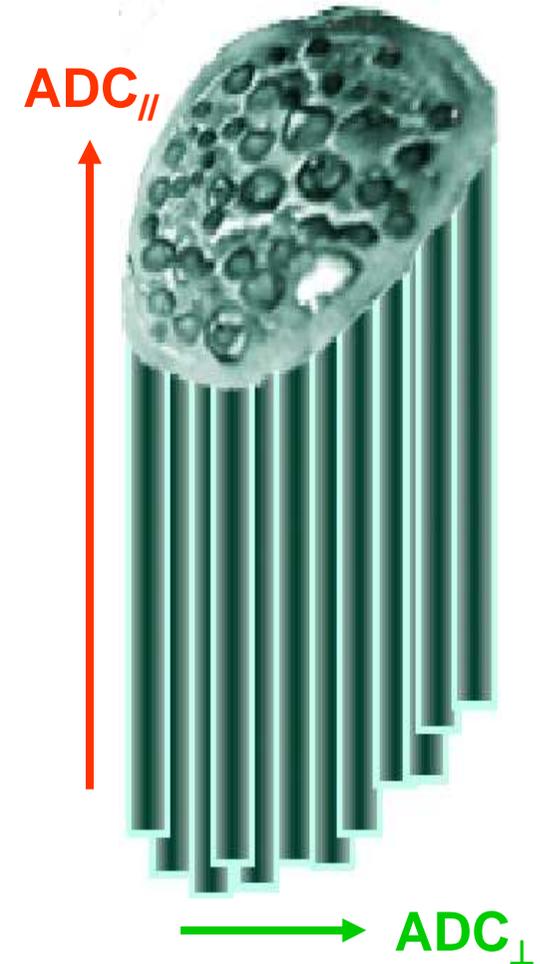


10 mm en 100 ms



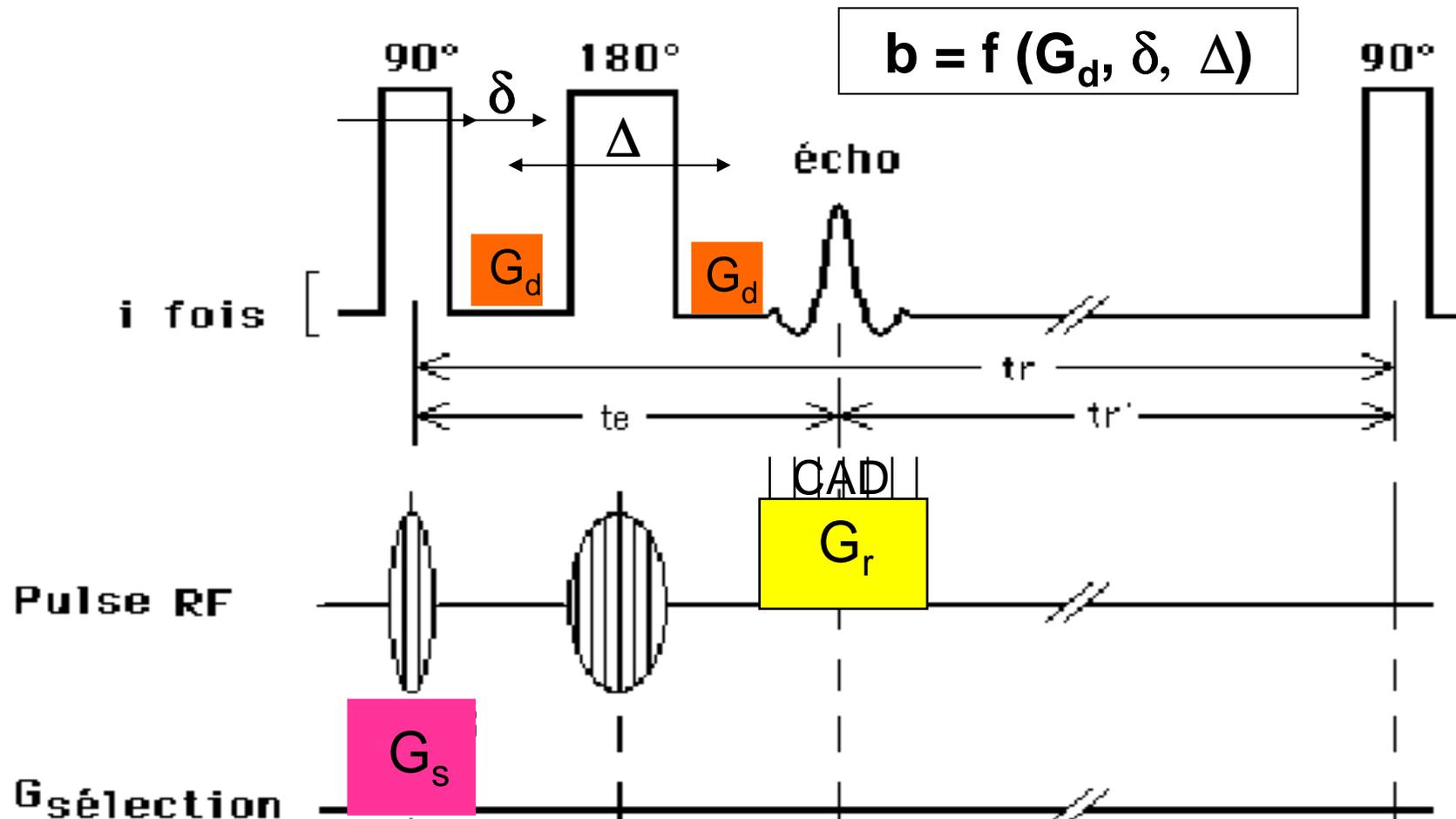
$$ADC_{//} = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$$

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



# Séquence de spin diffusion en RMN

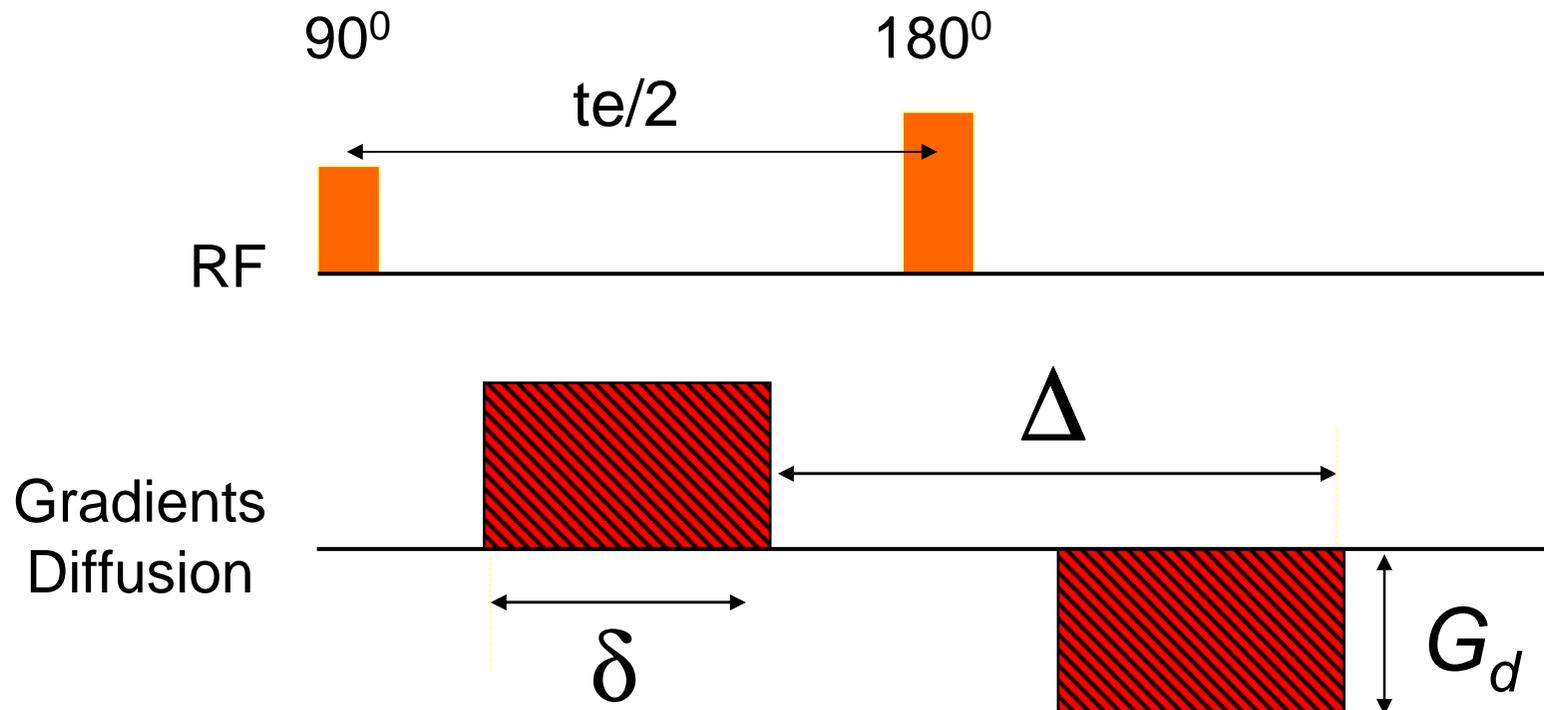
Un gradient diffusion  $G_d$  est inséré entre  $G_s$  et  $G_r$



# Module du gradient de diffusion

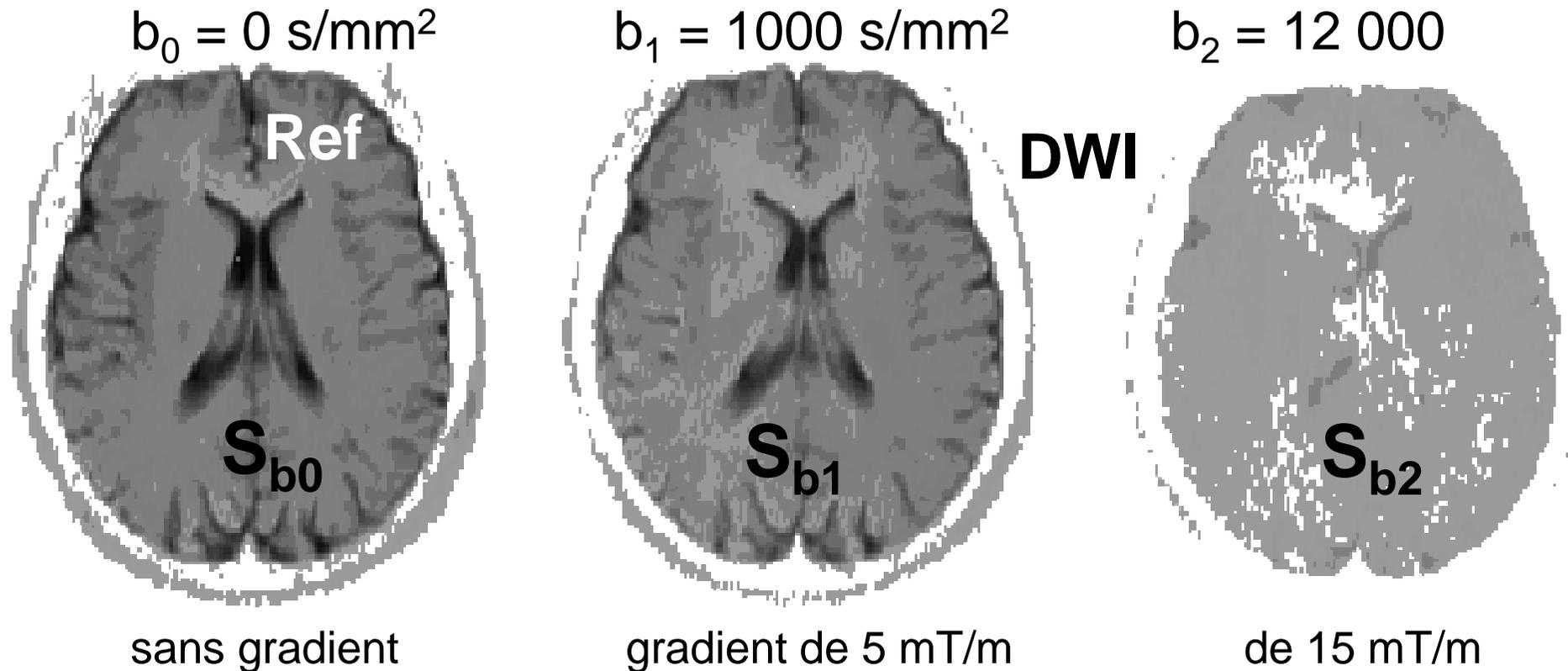
Le module global de  $b$  dépend de l'intensité ( $G_d$ ) des gradients et des délais ( $\delta$  et  $\Delta$ )

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



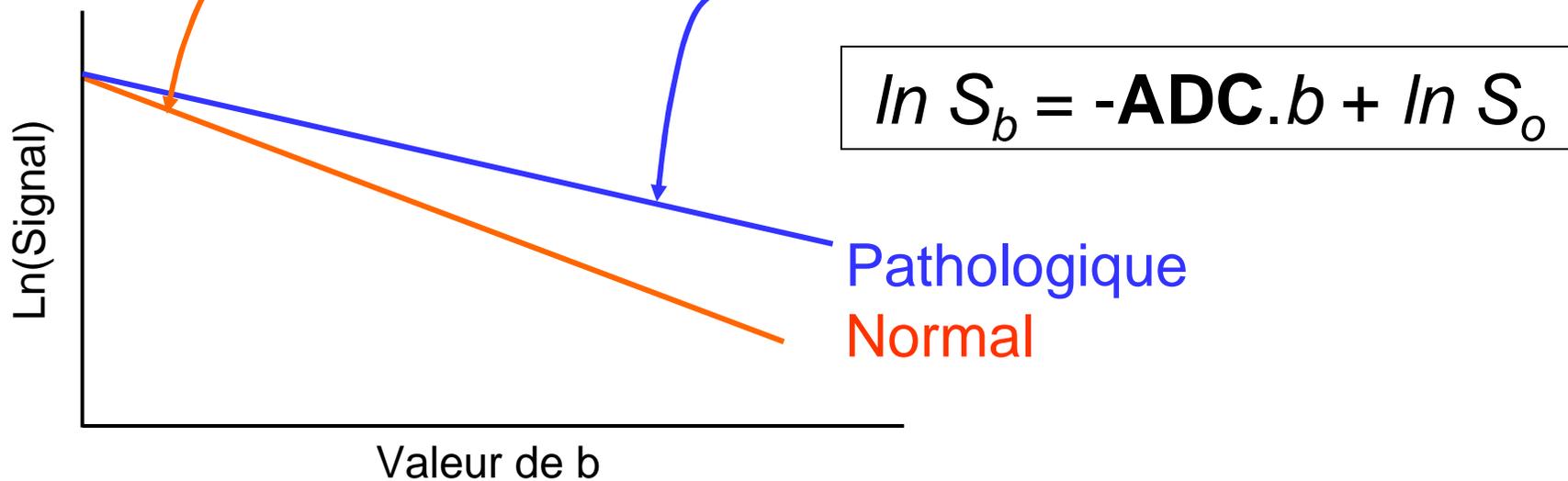
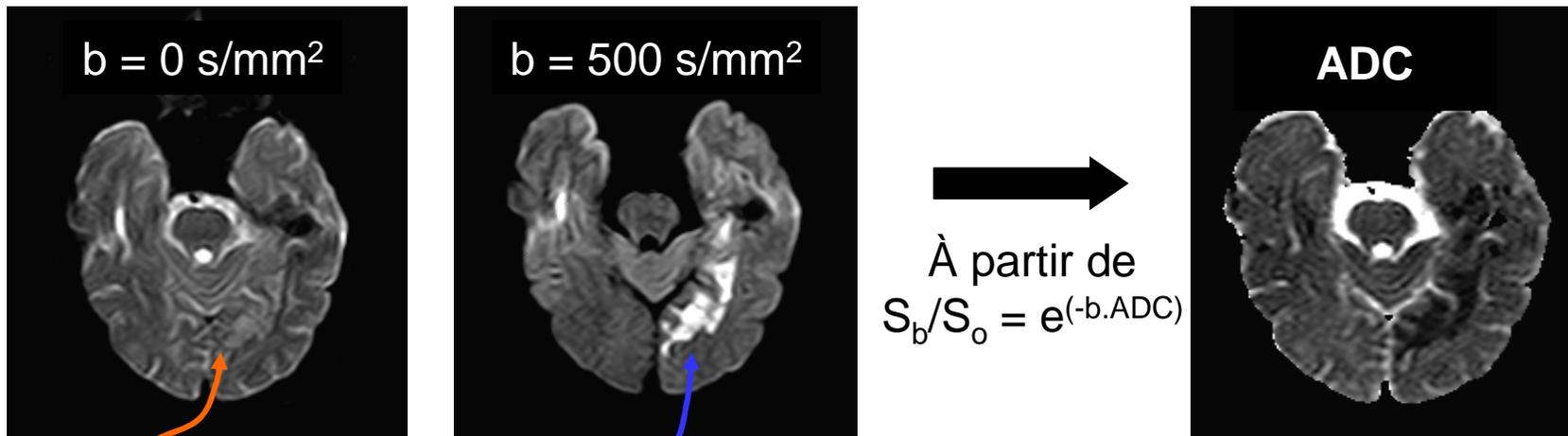
# Effet du gradient $G_d$ sur le signal

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



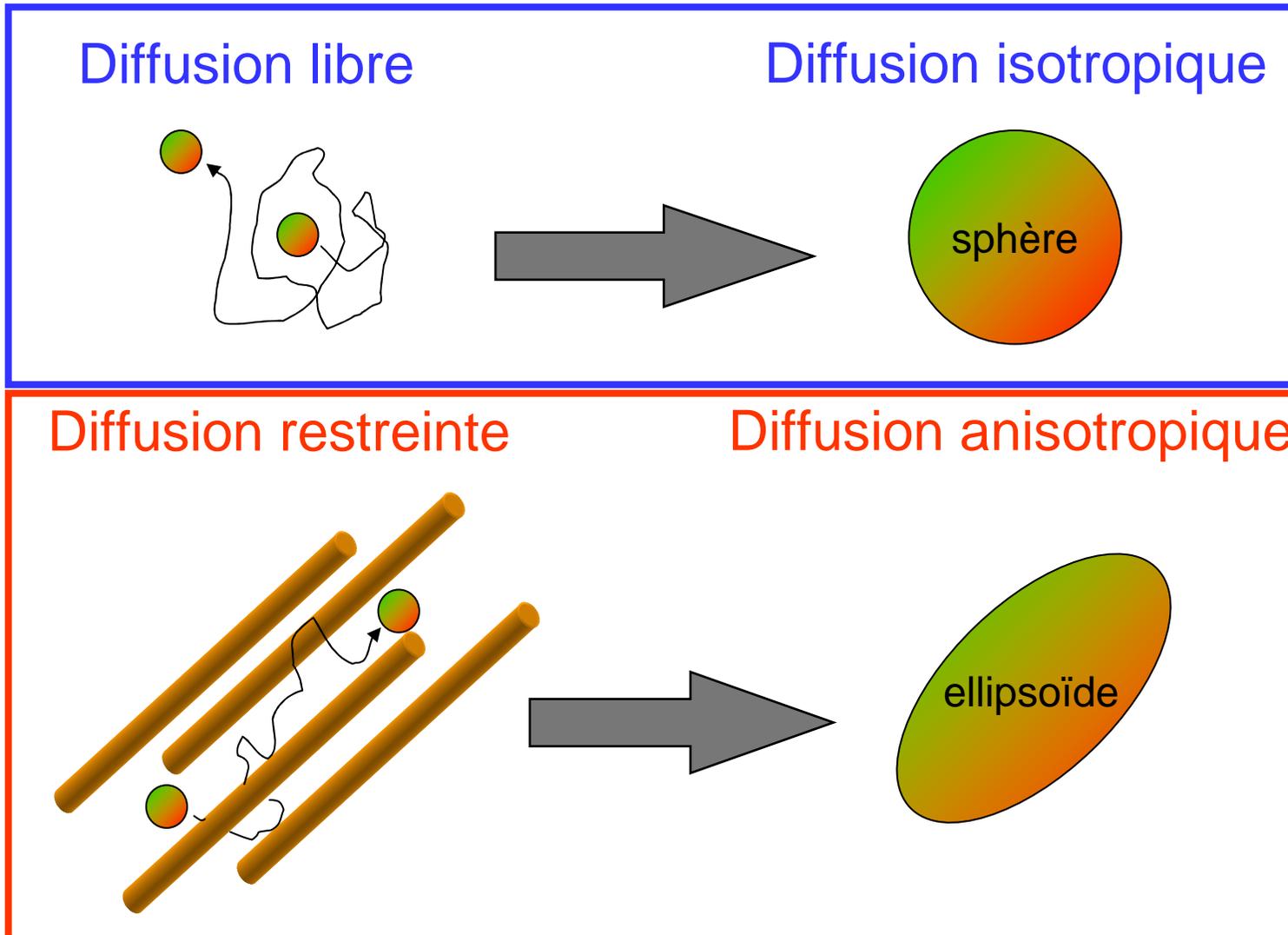
# **Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques**

## **Cinétique des traceurs**

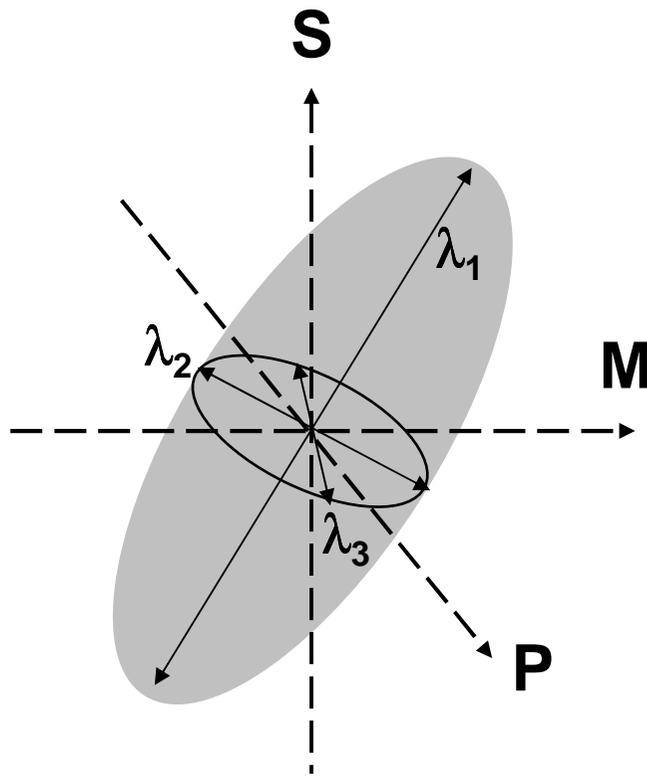
Exemple en IRM pour coder l'anisotropie de diffusion et générer les images paramétriques correspondantes

# Visualiser l'anisotropie de diffusion

La Diffusion est  $\neq$  dans des directions  $\neq$

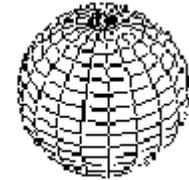


# Un ellipsoïde traduit le degré d'anisotropie de la diffusion



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

Isotropic



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

Anisotropic

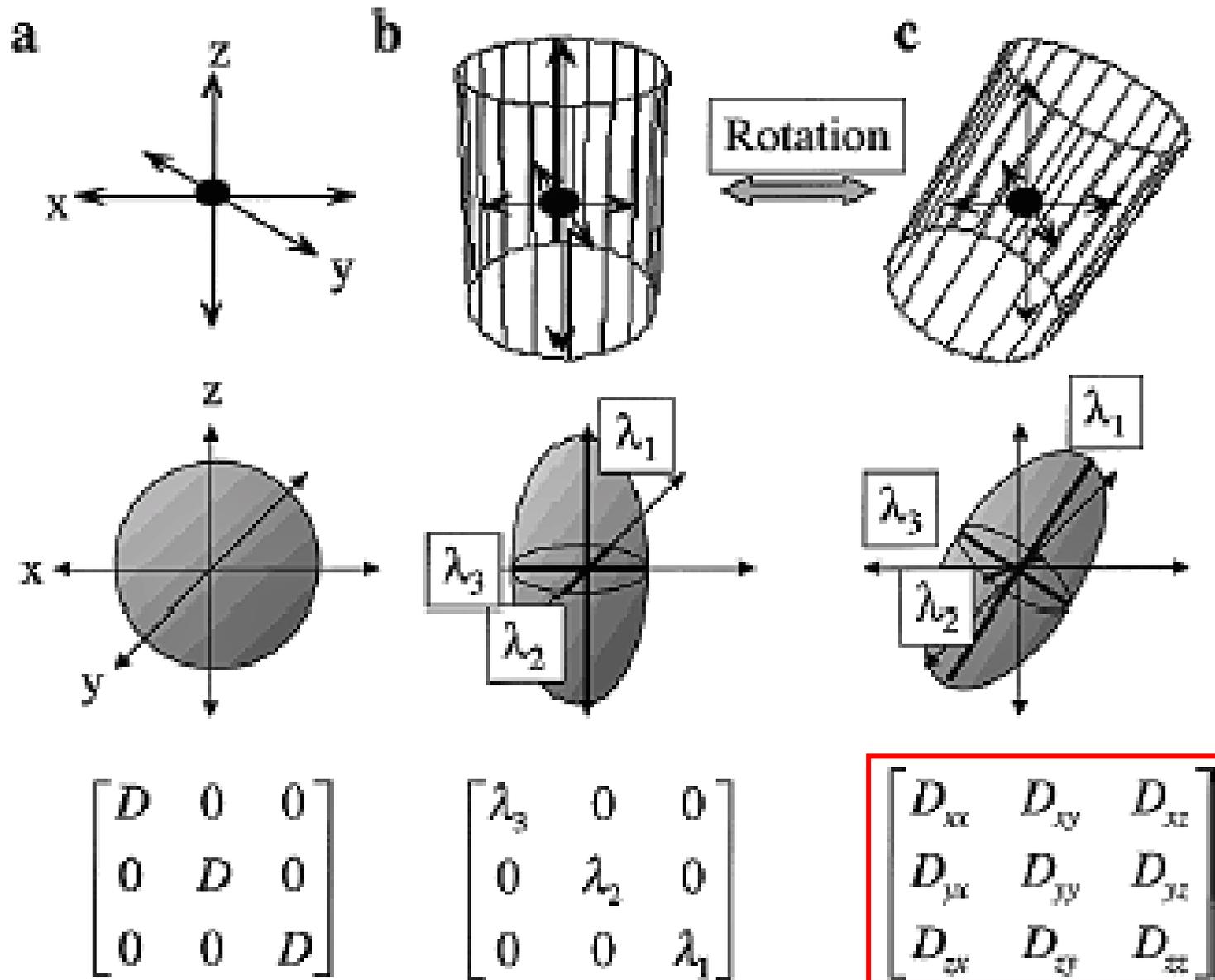


$$\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$$



$\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ , 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) :

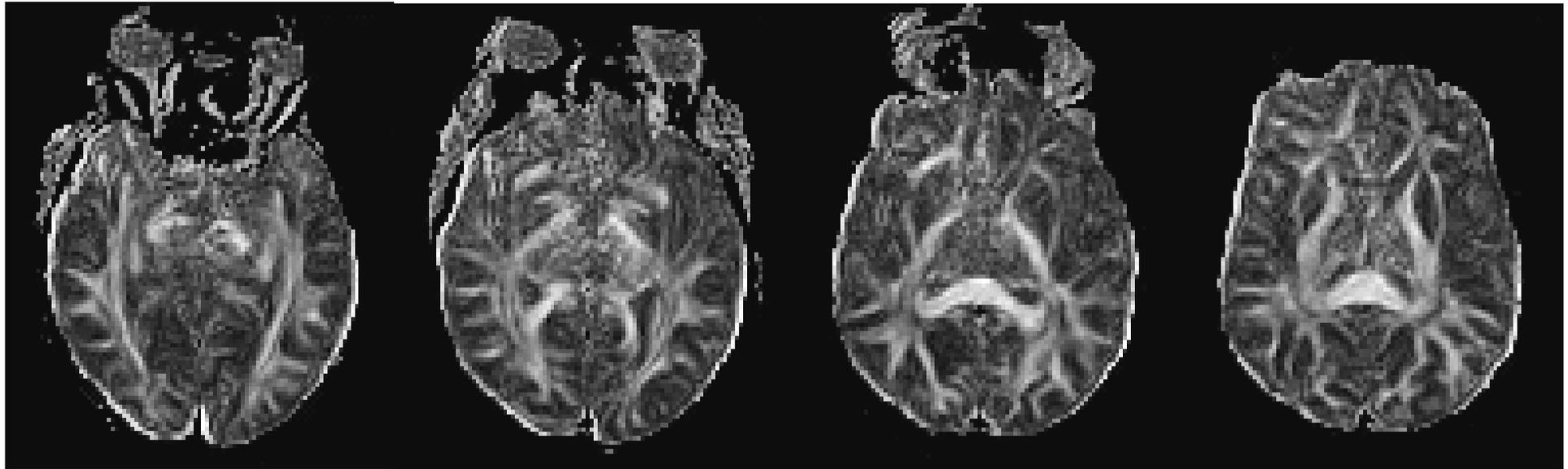
$$FA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_m)^2 + (\lambda_2 - \lambda_m)^2 + (\lambda_3 - \lambda_m)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

# 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



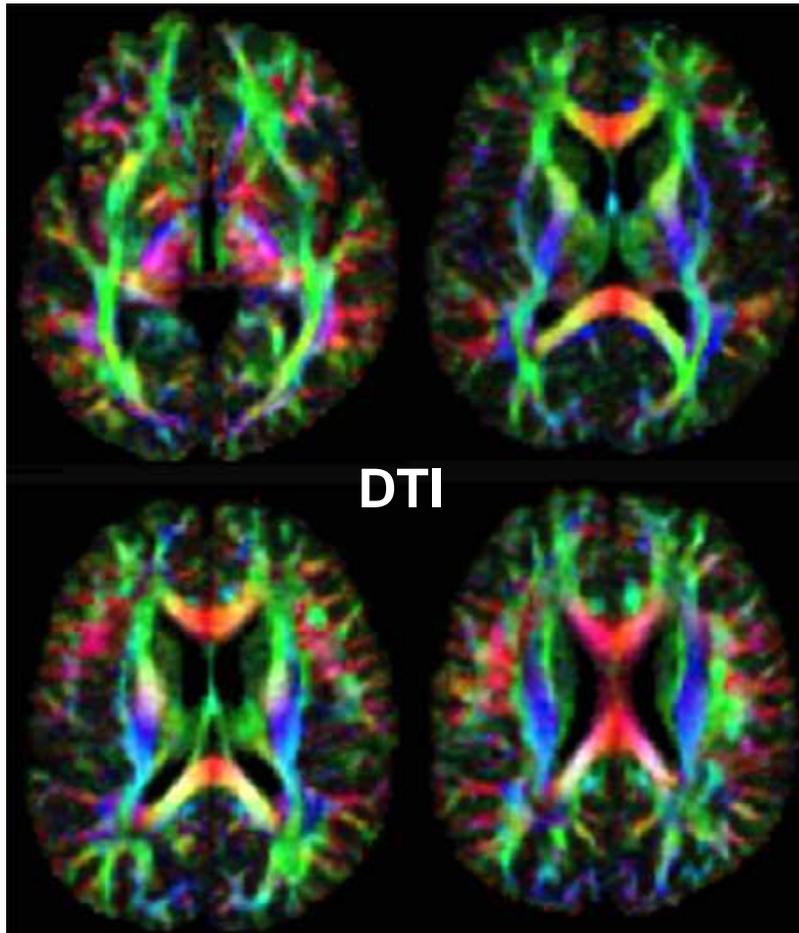
**Ressemblance frappante avec les fibres blanches**

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

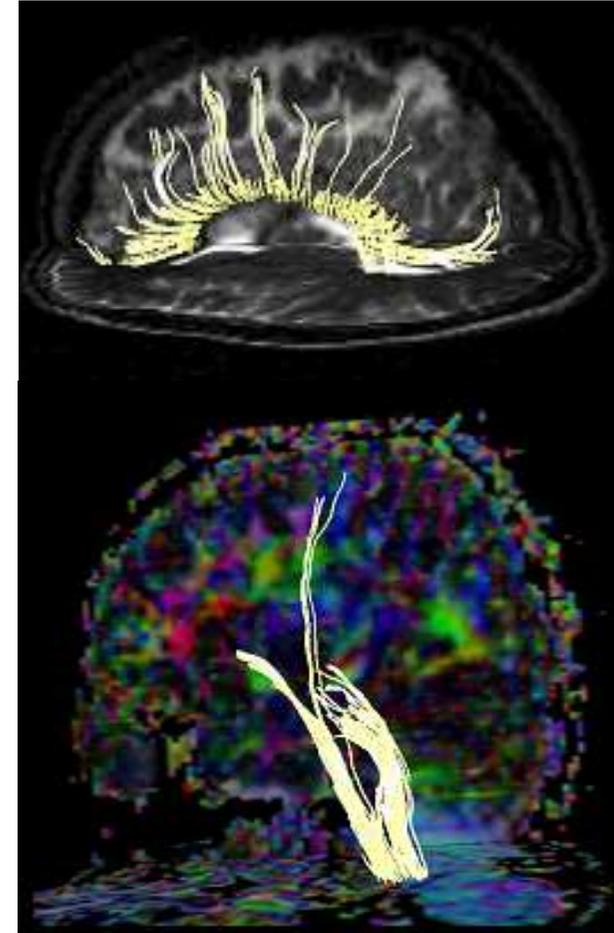
Gauche-Droite

Antéro-Postérieur

Haut-Bas

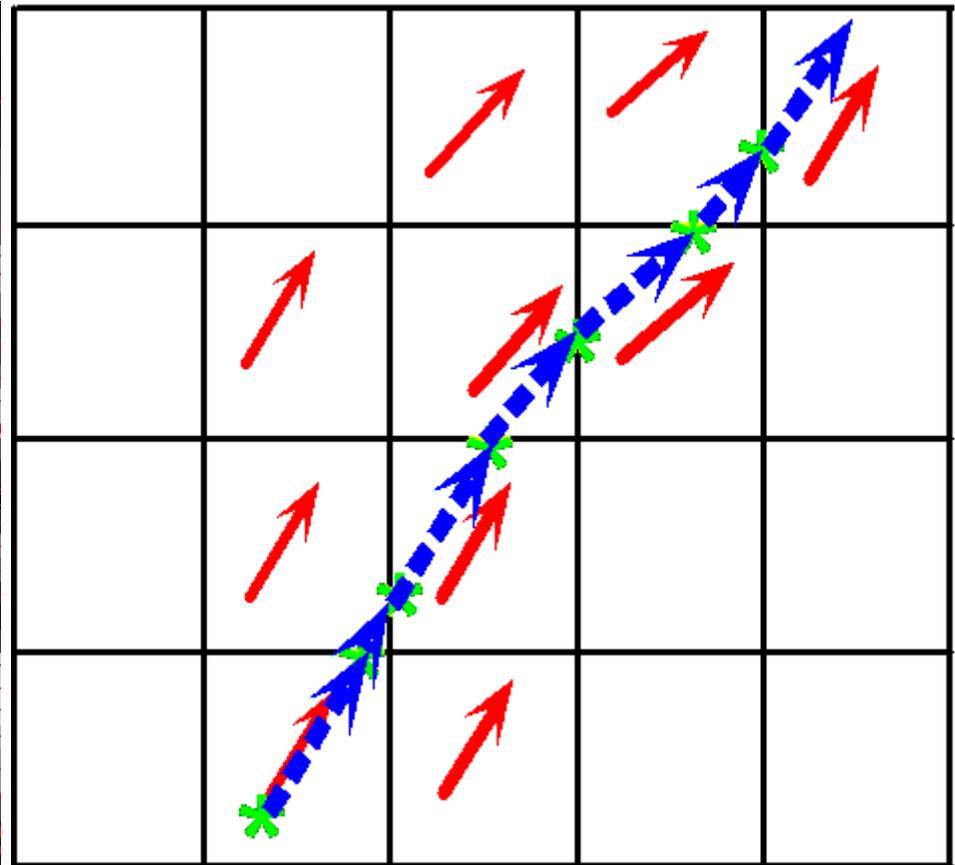
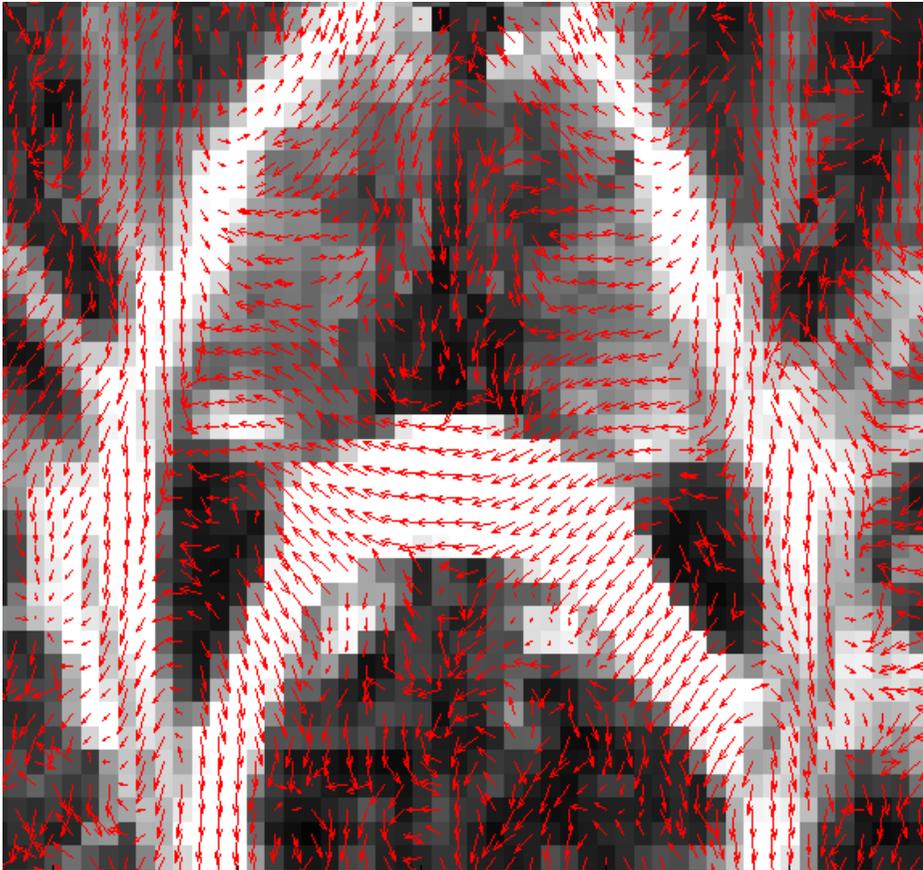


Color coding reveals fibers  
main direction

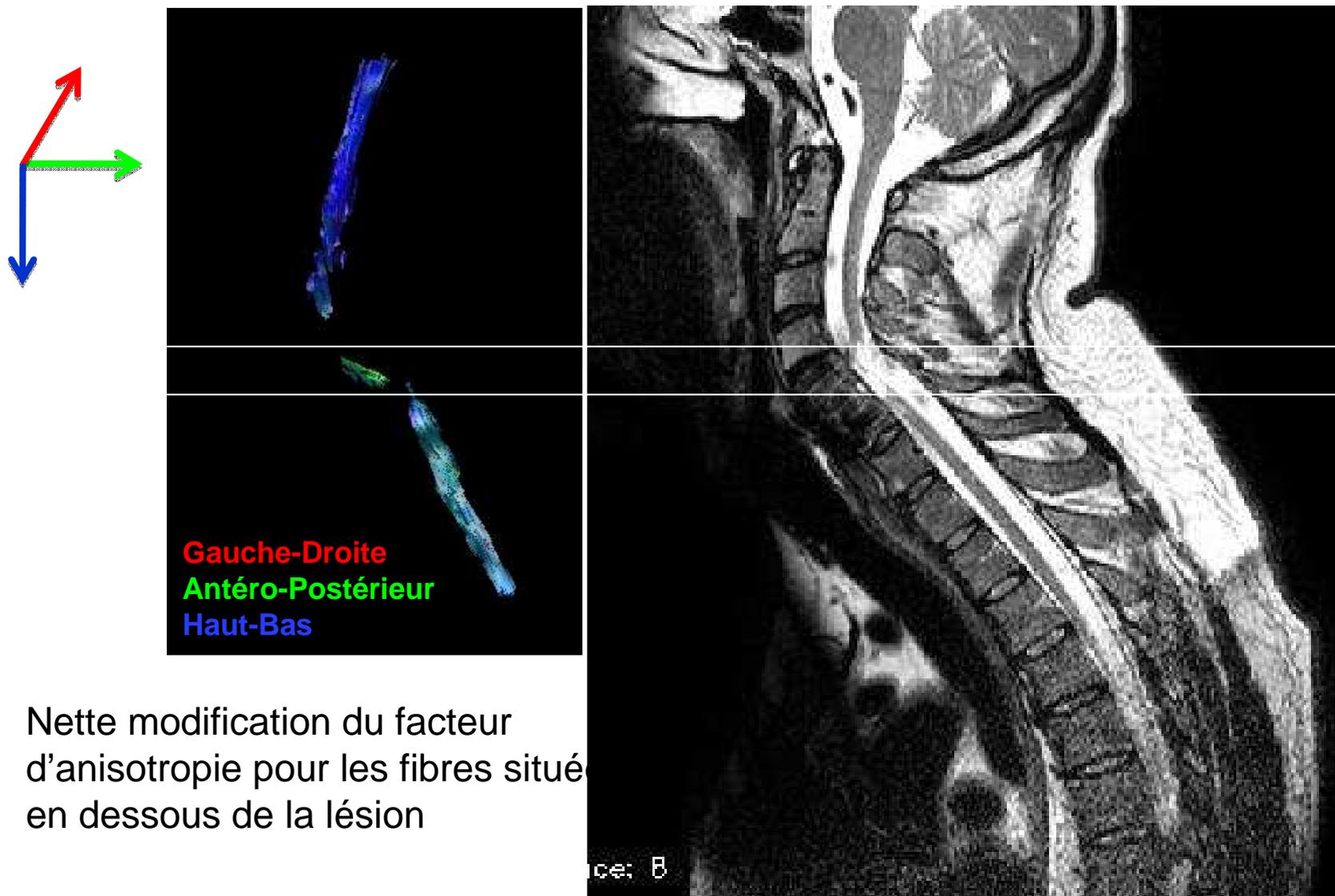


Tractographie des faisceaux  
arqué et pyramidal

# Le « fiber tracking (FT) » ou tractographie probabiliste



# Application : suivi évolutif d'un traumatisme rachidien



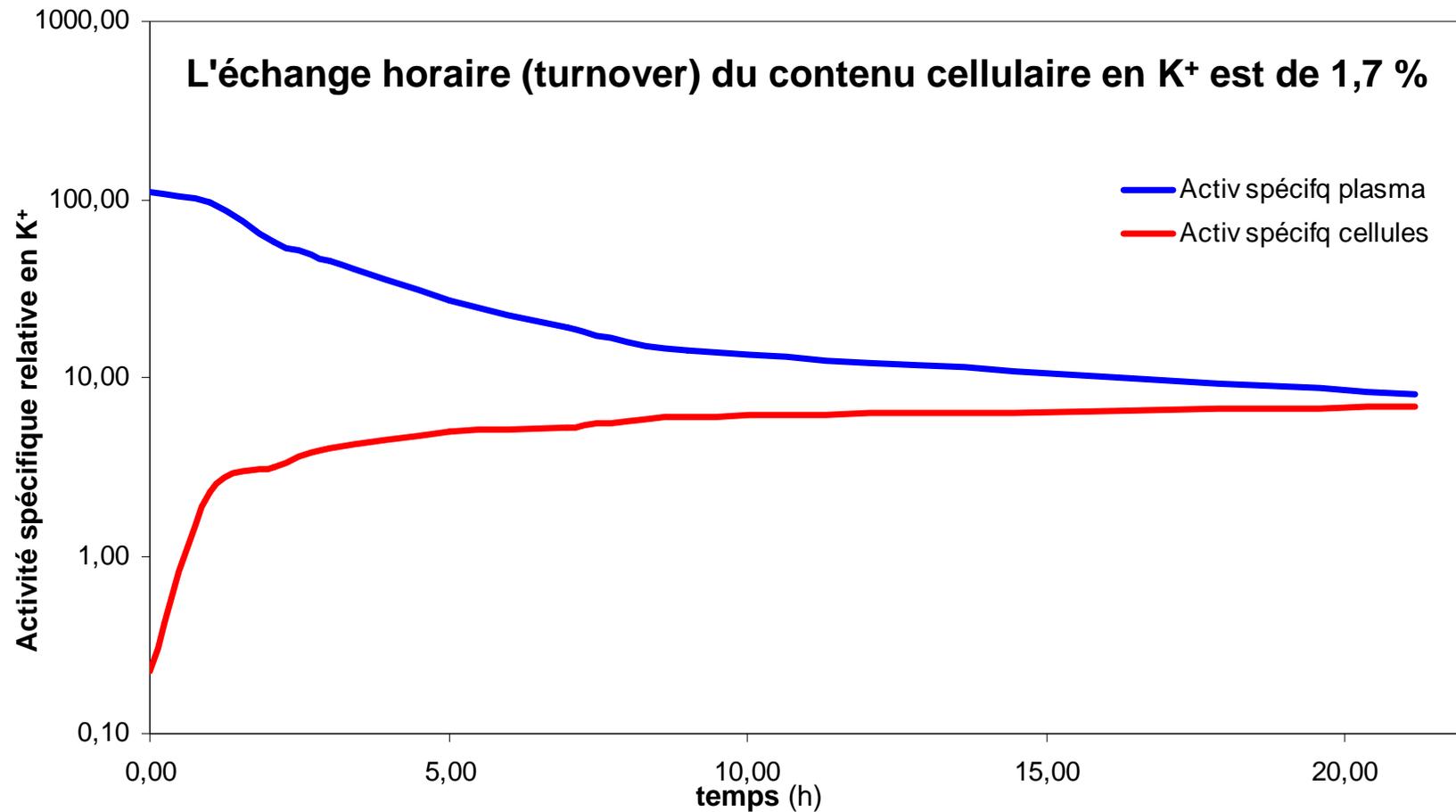
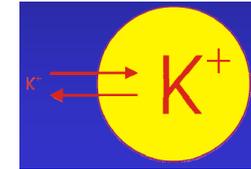
Nette modification du facteur d'anisotropie pour les fibres situées en dessous de la lésion

# **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 $^{42}K$



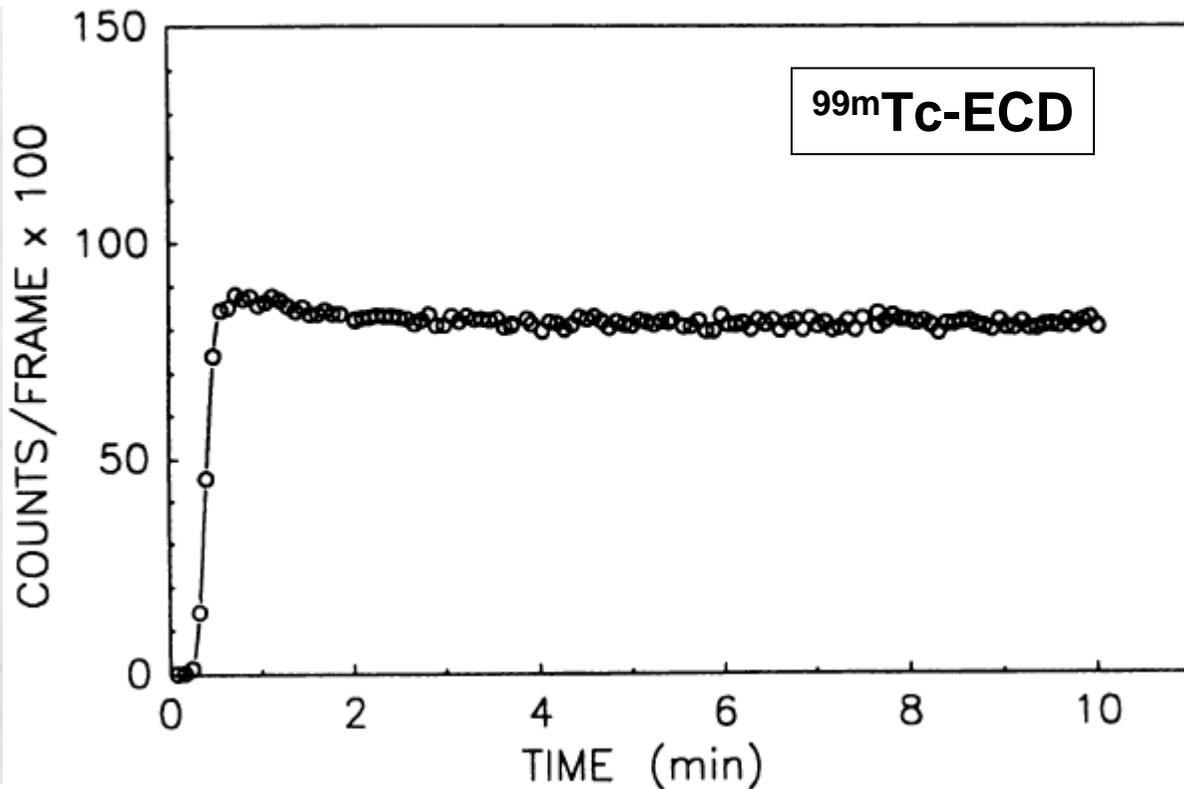
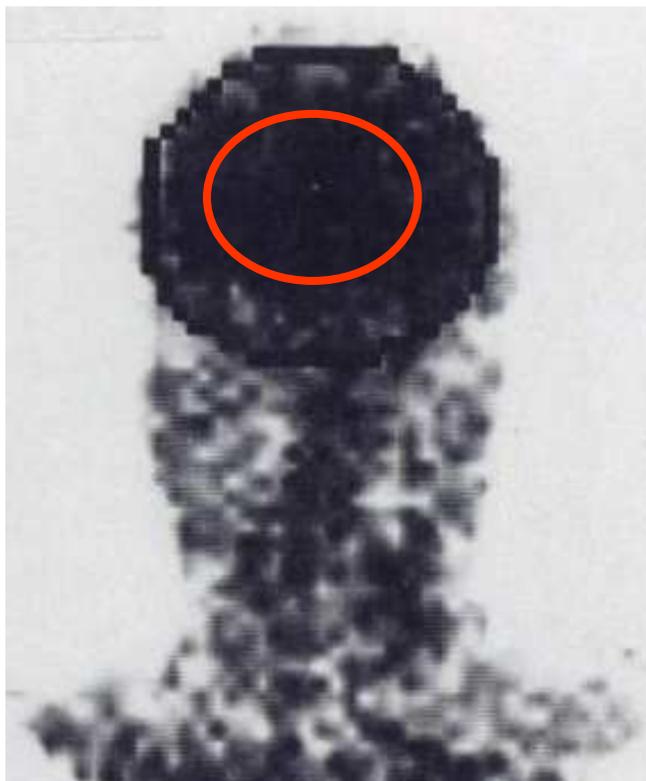
# **Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques**

## **Modélisation cinétique pour des traceurs diffusibles et retenus**

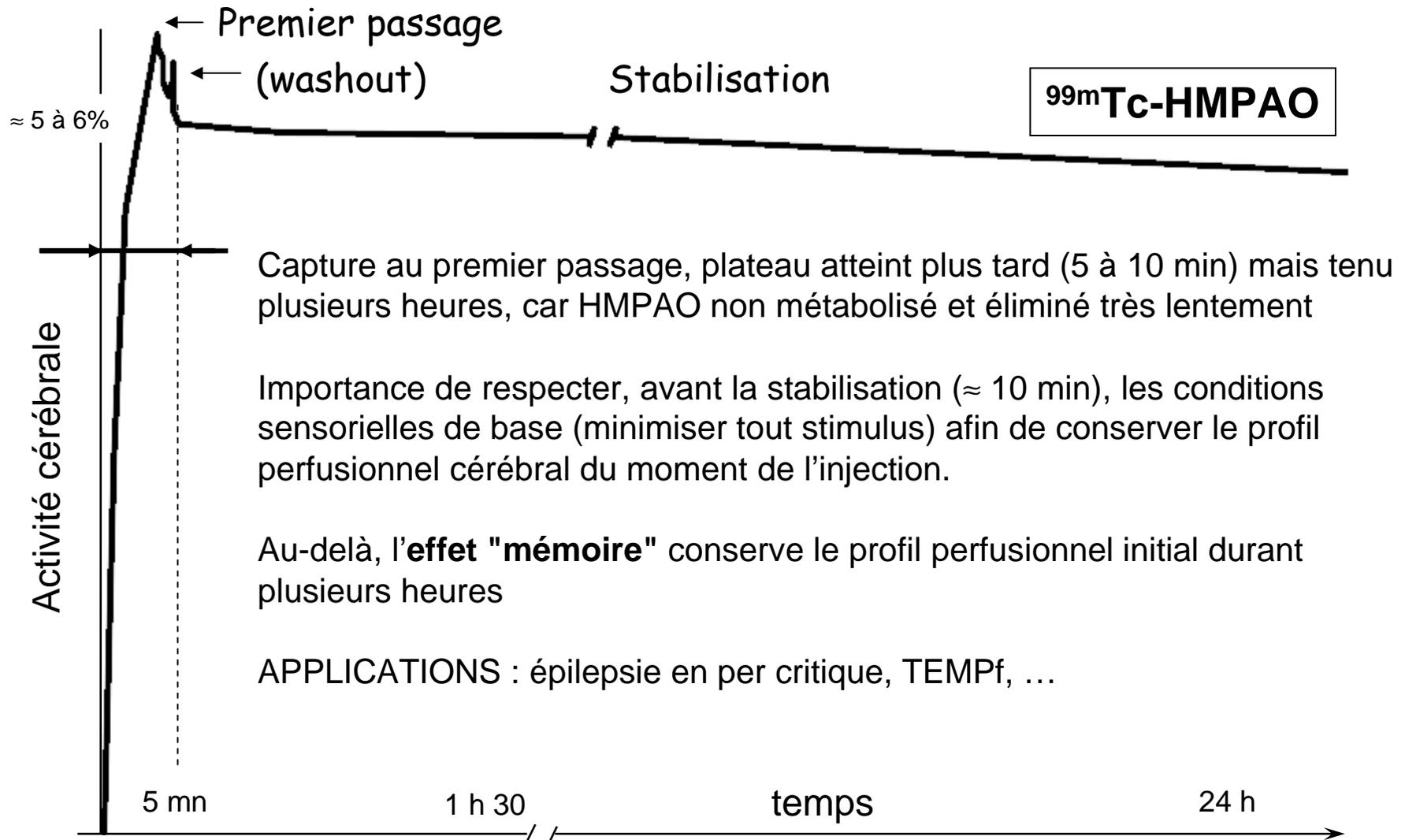
Exemple en Médecine Nucléaire pour la  
recherche de foyers épileptiques en pré-  
chirurgical (HMPAO versus FDG)

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

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

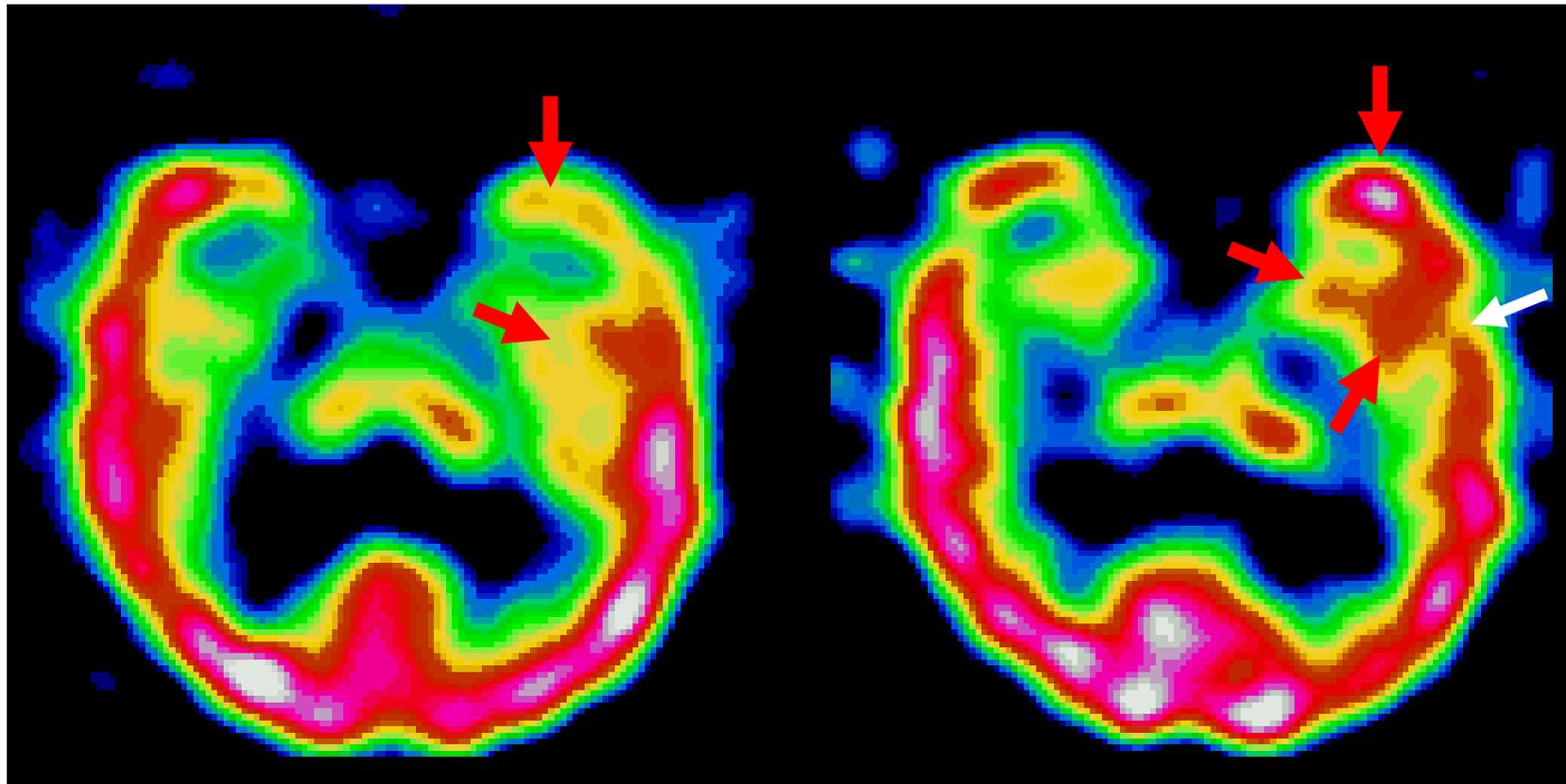


# Capture et rétention cérébrale du $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en TEMP : intérêt



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

Isolement

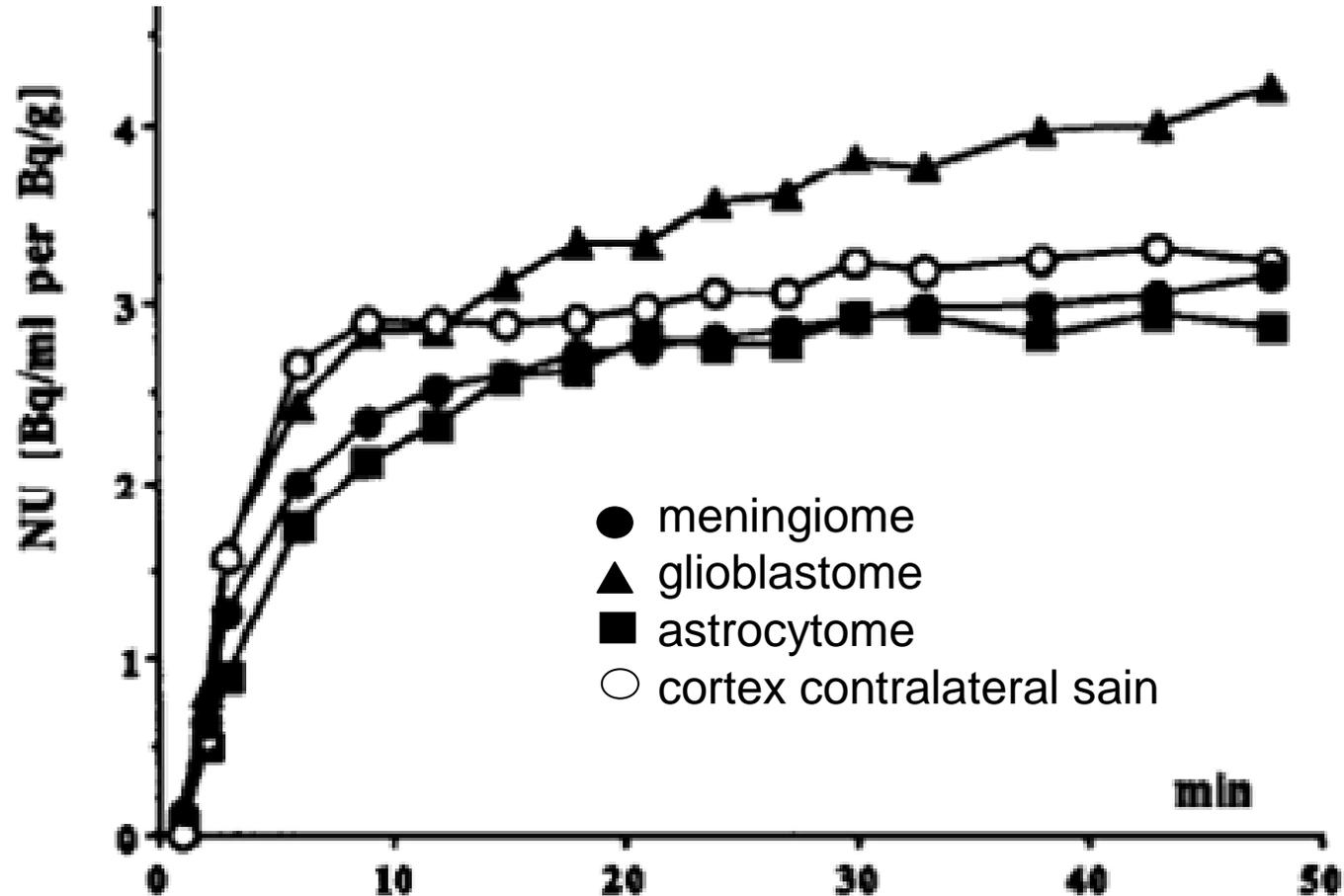


**ECD interictal**

**ECD ictal 14/35/30 sec, st 2**

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

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

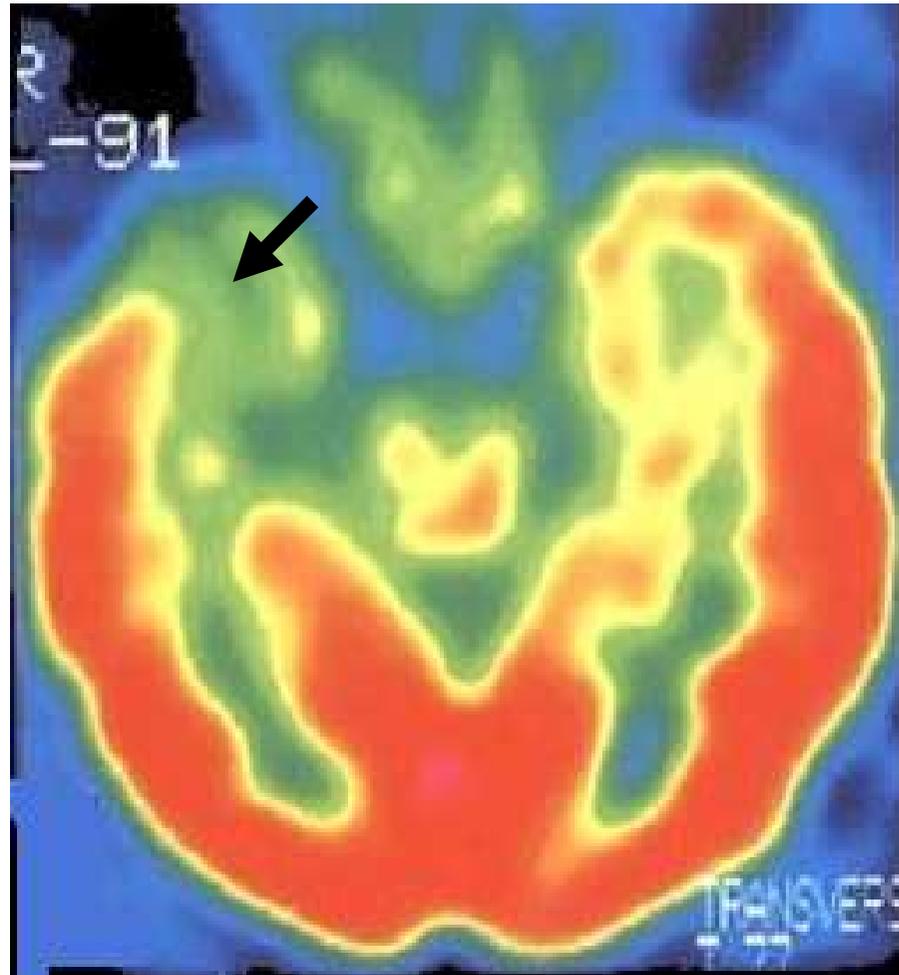


En comparaison des  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -traceurs en TEMP, la capture est trop lente et empêche l'étude métabolique des foyers épileptiques en PC... mais visible en IC (hypométabolisme)

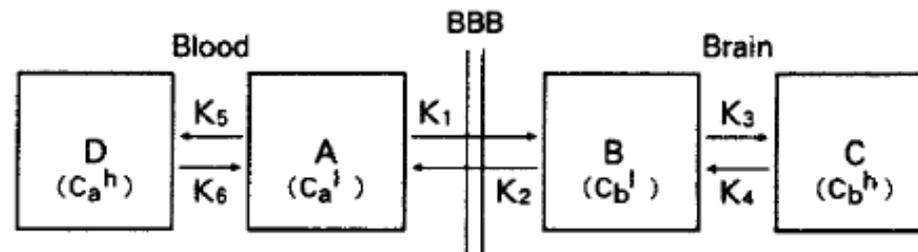
# Application : foyer épileptique en IC

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

TEP  
au  
FDG

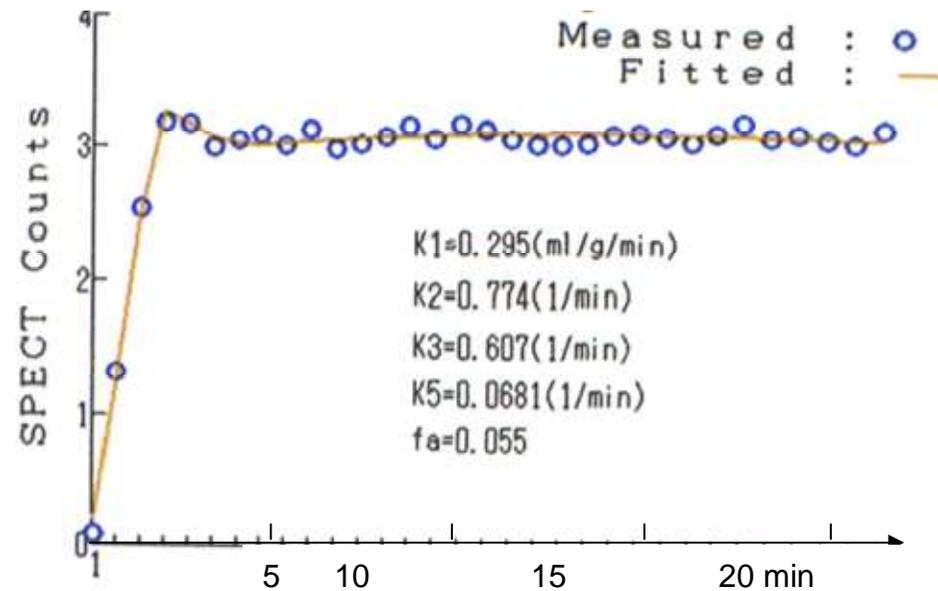
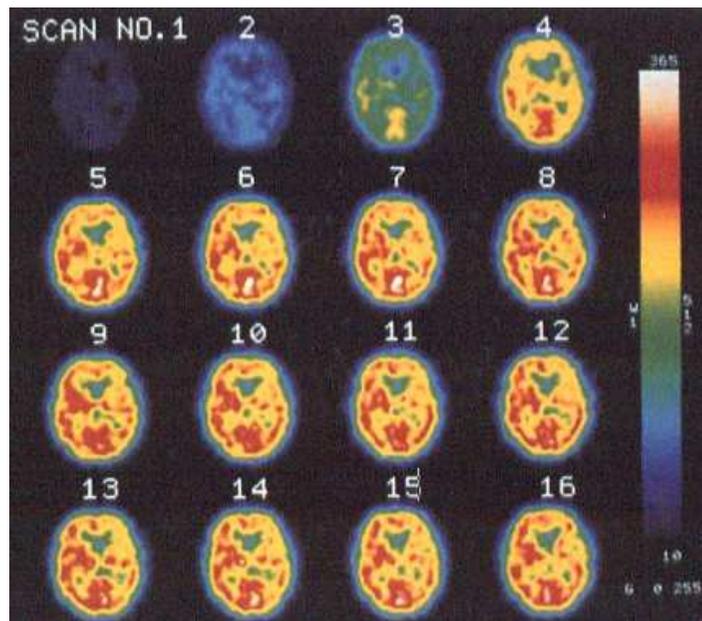


# Modélisation explicative pour le $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en TEMP



- 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

$^{99m}\text{Tc}$ -ECD

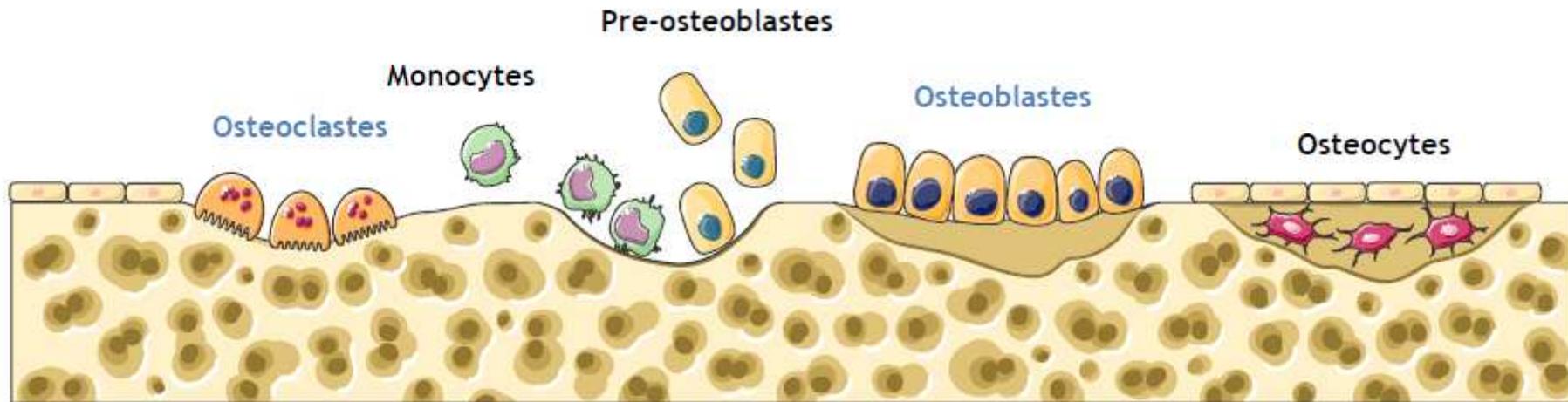


# **Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques**

## **Modélisation cinétique pour des traceurs diffusibles et métabolisés**

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

# Visualiser le remodelage osseux ?

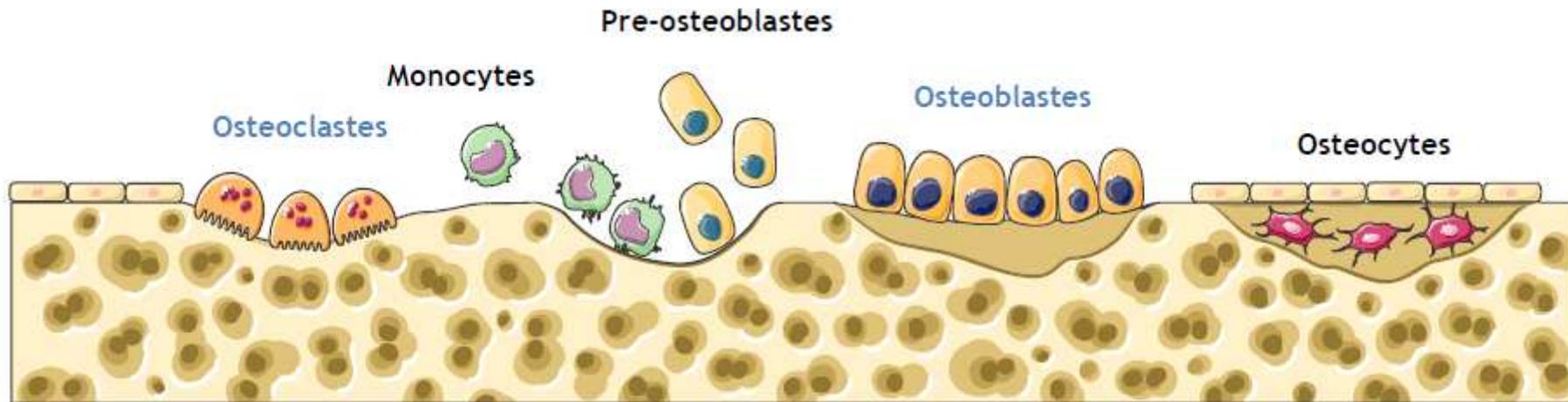


Il s'agit d'un phénomène de surface

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

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

# Visualiser le remodelage osseux ?



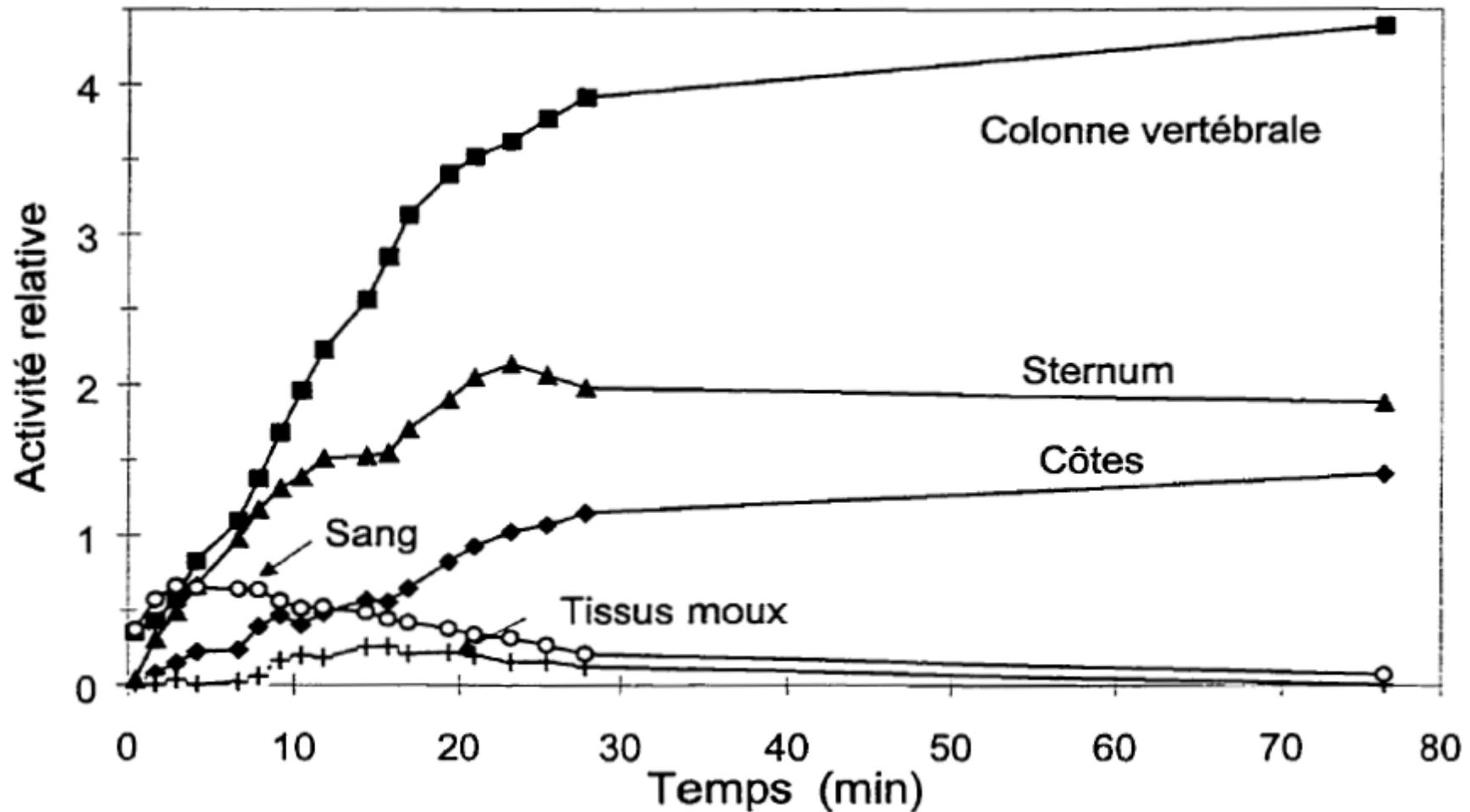
Si l'os est composé naturellement d'Hydroxyapatite



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

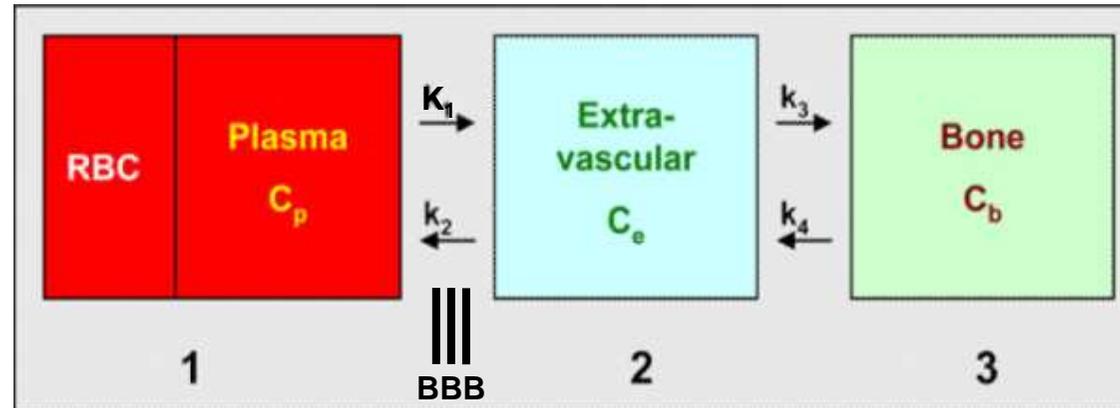


# Courbe activité-temps de l'accumulation de l'ion fluoreux ( $F^-$ ) chez un rat



# Modélisation explicative pour le $^{18}\text{F}$ -FNa

## Captation/fixation du FNa : cinétique à 3 compartiments



$^{18}\text{F}$ -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.

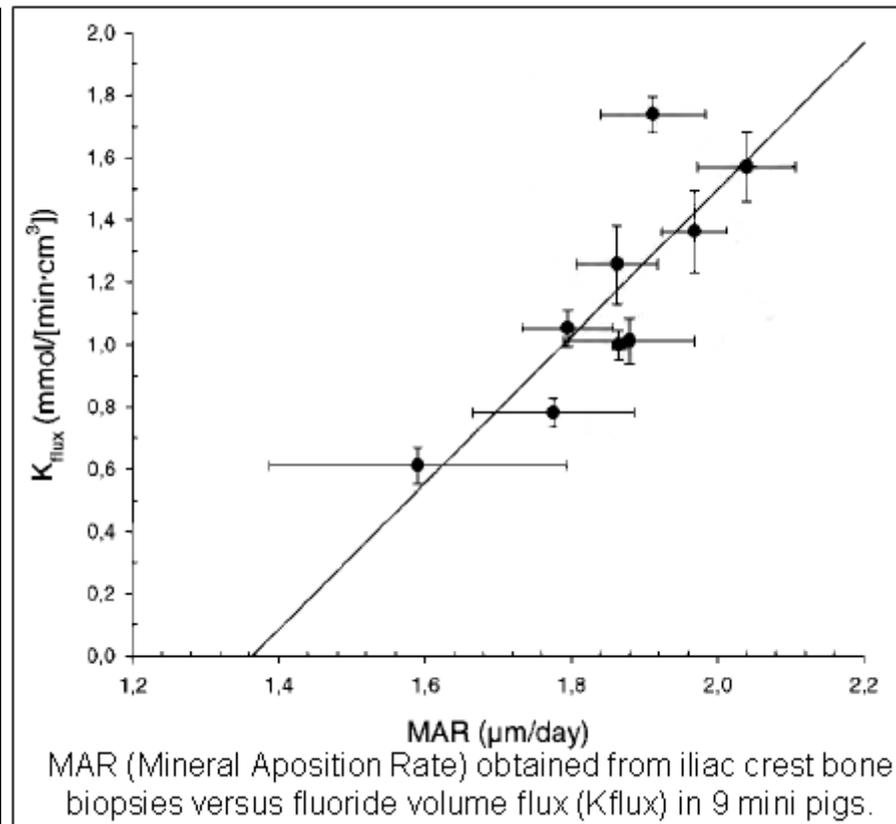
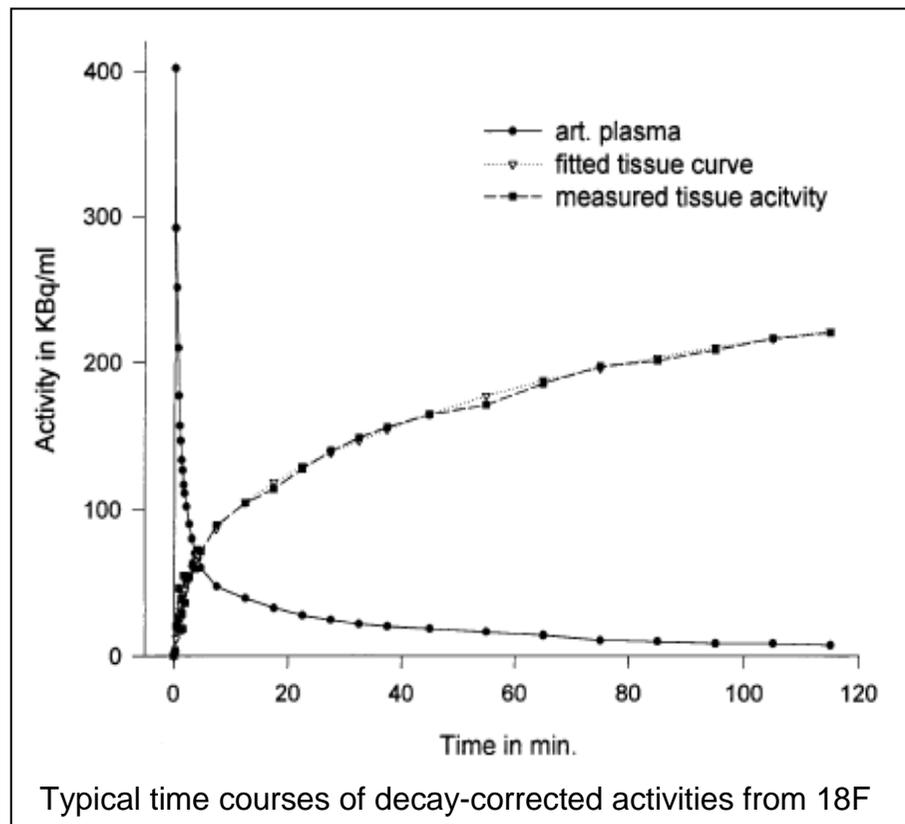
*J. Czernin et al., Molecular Mechanisms of Bone  $^{18}\text{F}$ -NaF Deposition, J Nucl Med 2010; 51: 1826-182.*

*Pr D. Guilloteau, CHRU Bretonneau Tours, INSERM U 930, 23<sup>ème</sup> 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*

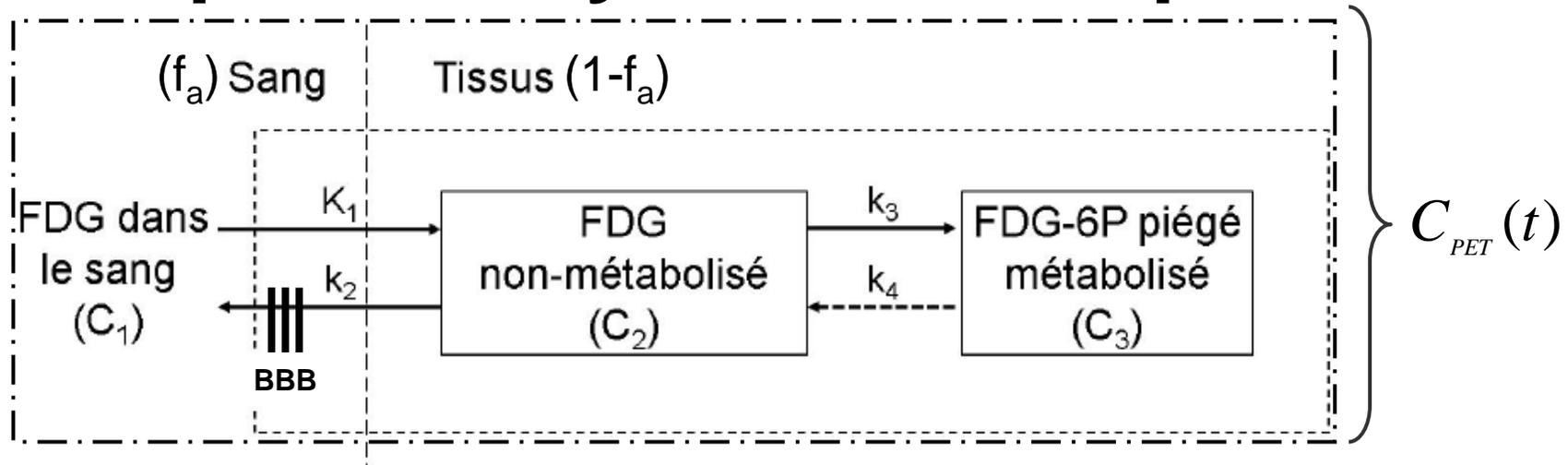
*Pr D. Guilloteau, CHRU Bretonneau Tours, INSERM U 930, 23<sup>ème</sup> Séminaire d'Hiver, Nouveaux Traceurs TEP, 23-29 Janvier 2001*

# **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 :

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

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

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

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

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

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

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

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

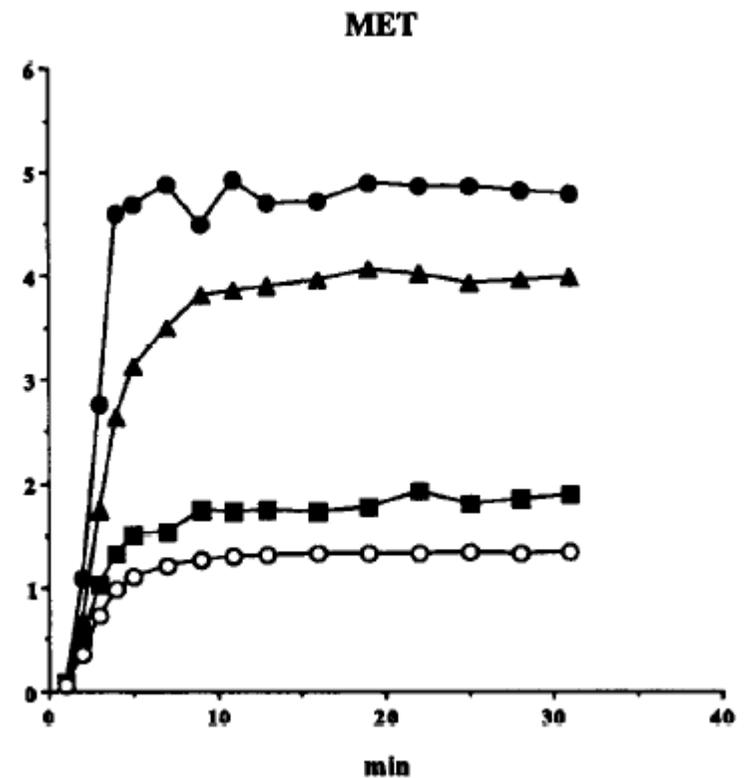
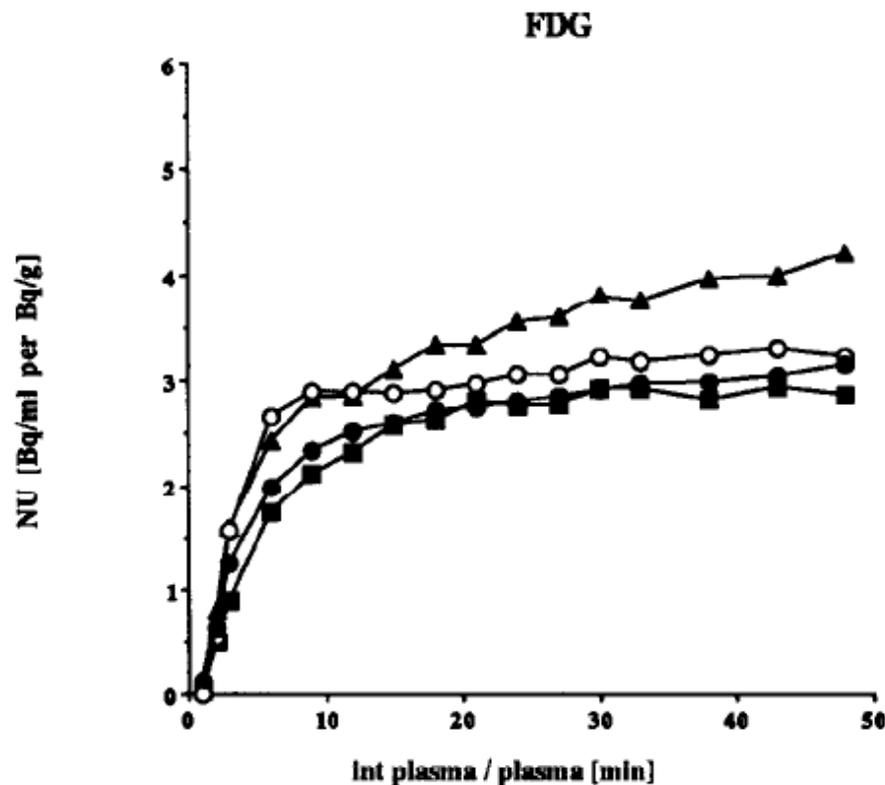
$$(1 - f_a) \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \int_0^t \left[ (k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 u} + (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 u} \right] C_1(t-u) \cdot du$$

# Tumeurs cérébrales

## Comparison of $^{18}\text{F}$ FDG and $[^{11}\text{C}]$ -methionine using PET

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

- meningiome
- ▲ glioblastome
- astrocytome
- cortex contralateral sain

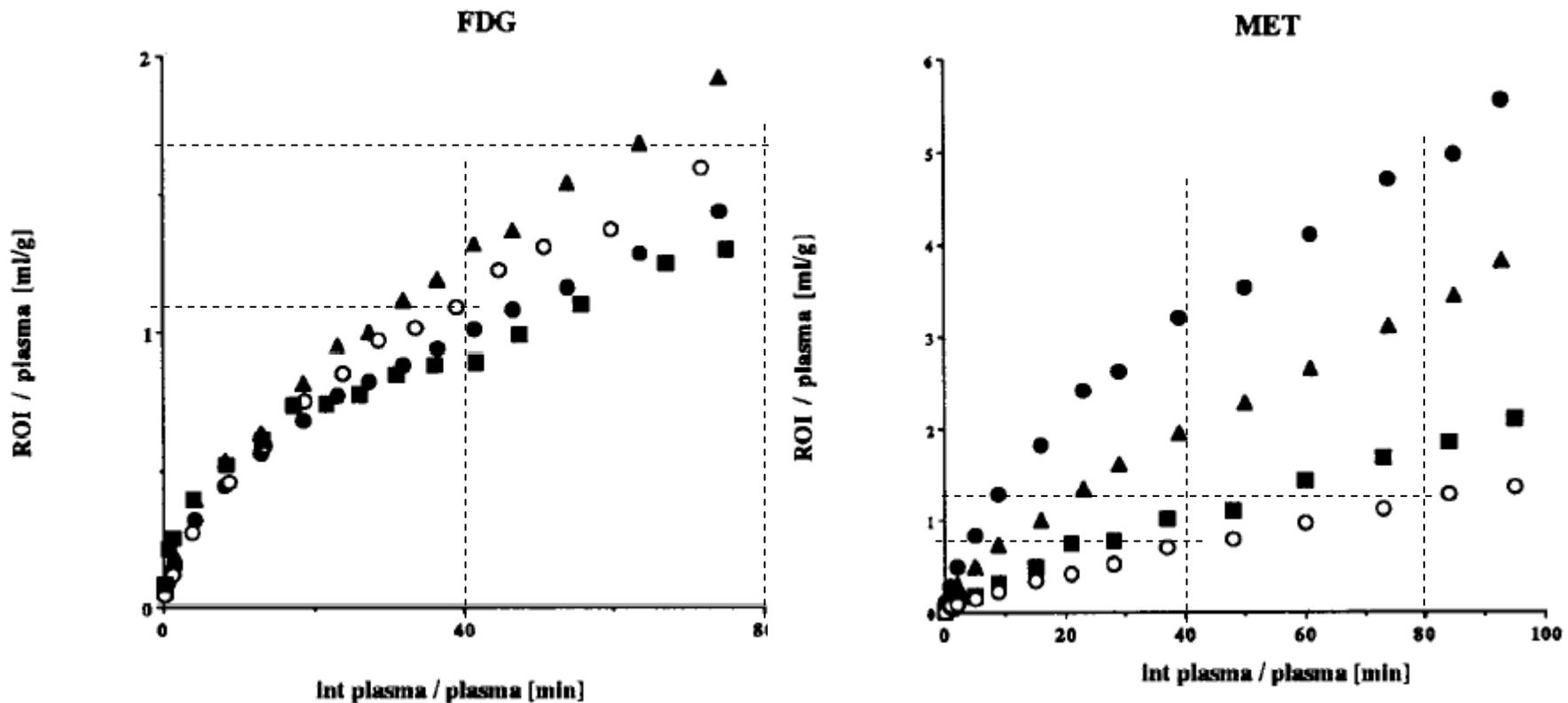


# Tumeurs cérébrales

## Corresponding multiple time graphical plotting (Patlak)

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

- meningiome
- ▲ glioblastome
- astrocytome
- cortex contralateral sain

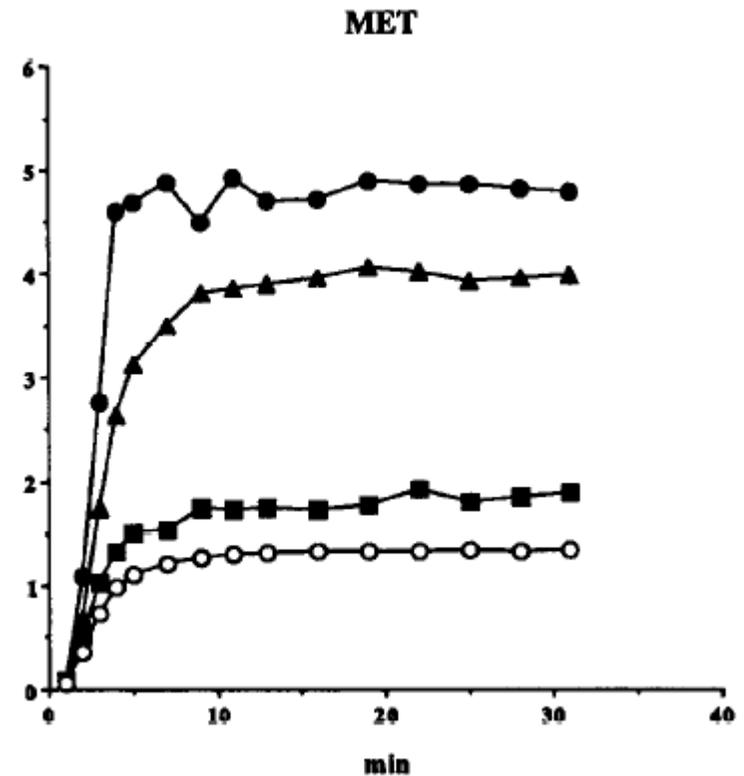
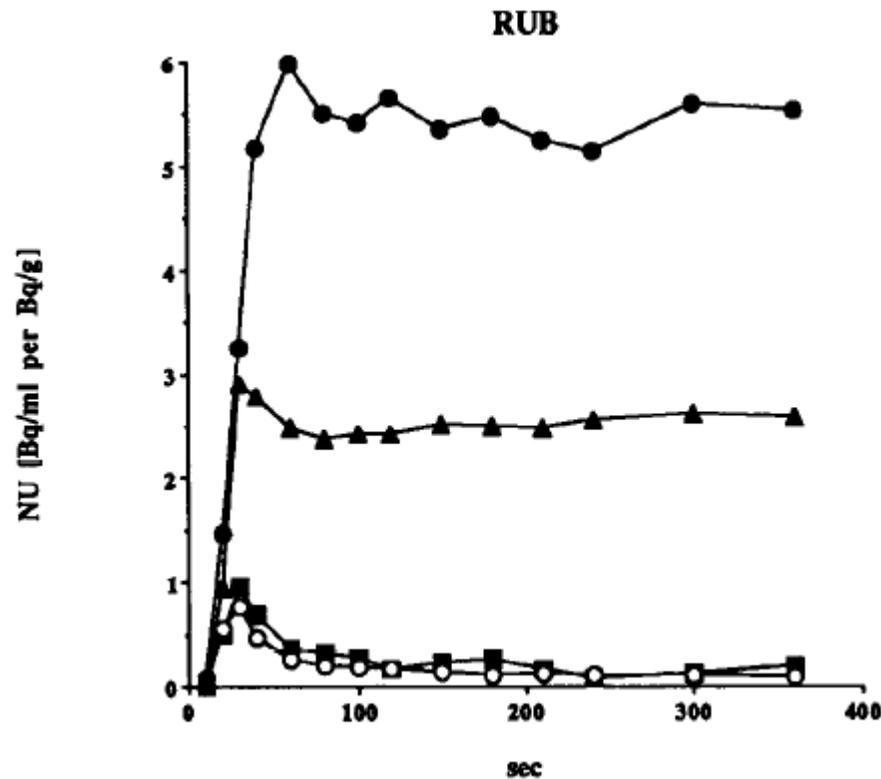


# Tumeurs cérébrales

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

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

- meningiome
- ▲ glioblastome
- astrocytome
- cortex contralateral sain

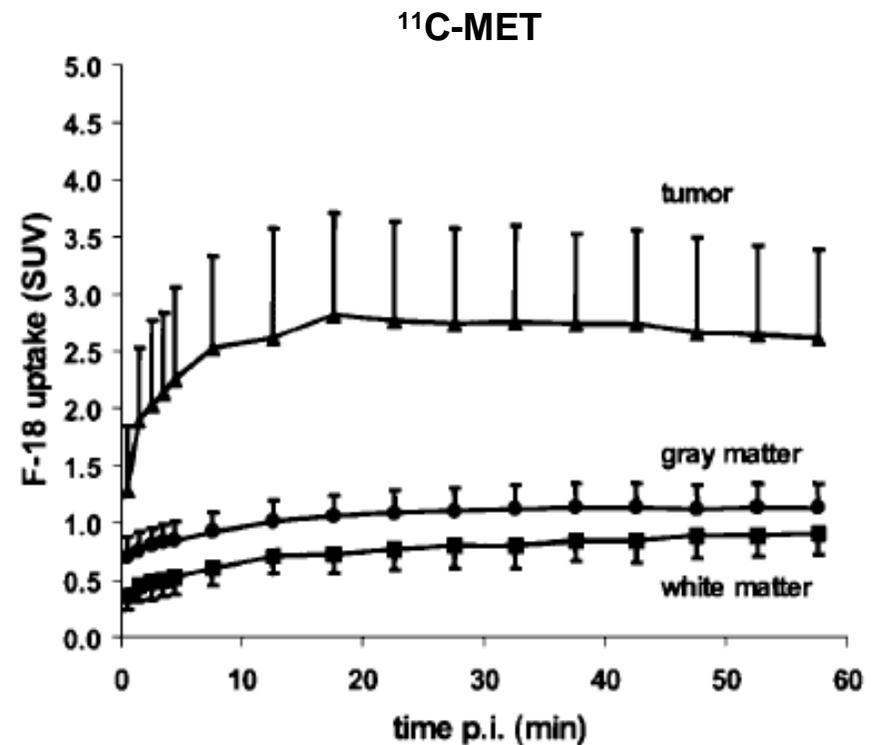
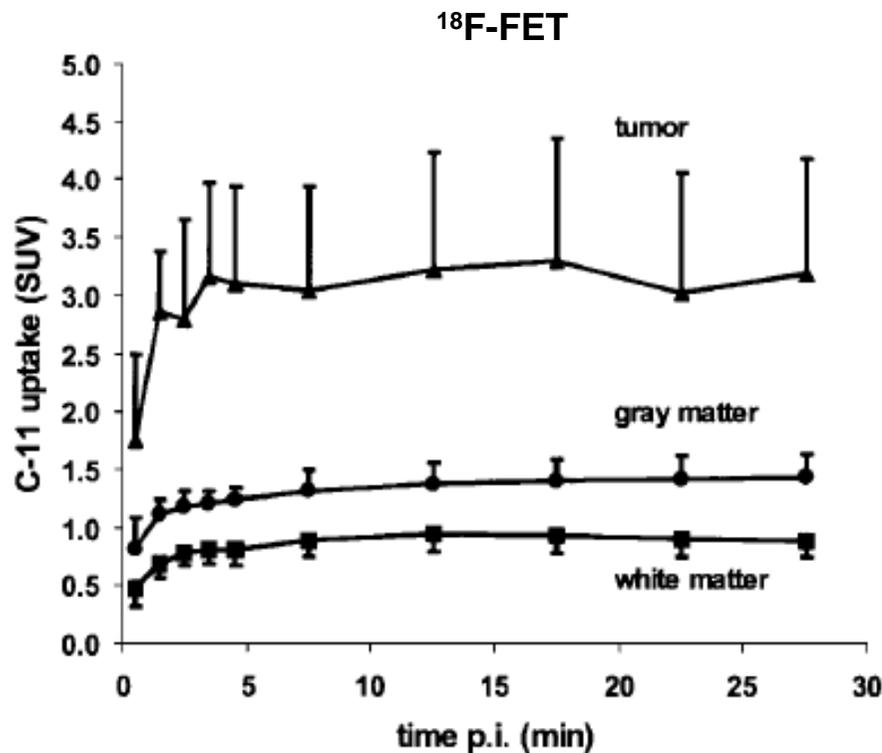


# Tumeurs cérébrales

## Comparison of $^{18}\text{F}$ FET and $^{11}\text{C}$ -methionine using PET

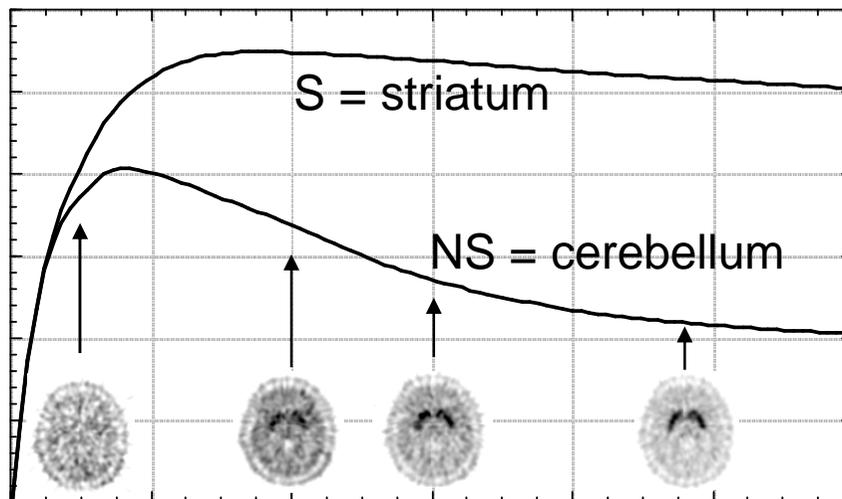
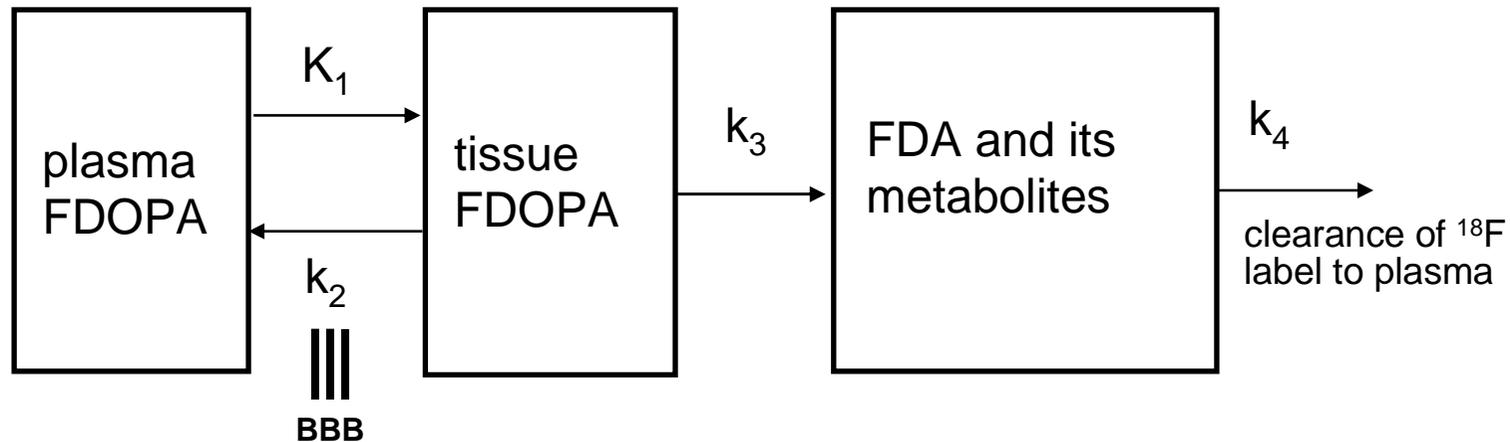
SUV = standardized uptake values

- grey matter
- ▲ tumor
- white matter



# Tracer Kinetic Modeling for $^{18}\text{F}$ -FDopa

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

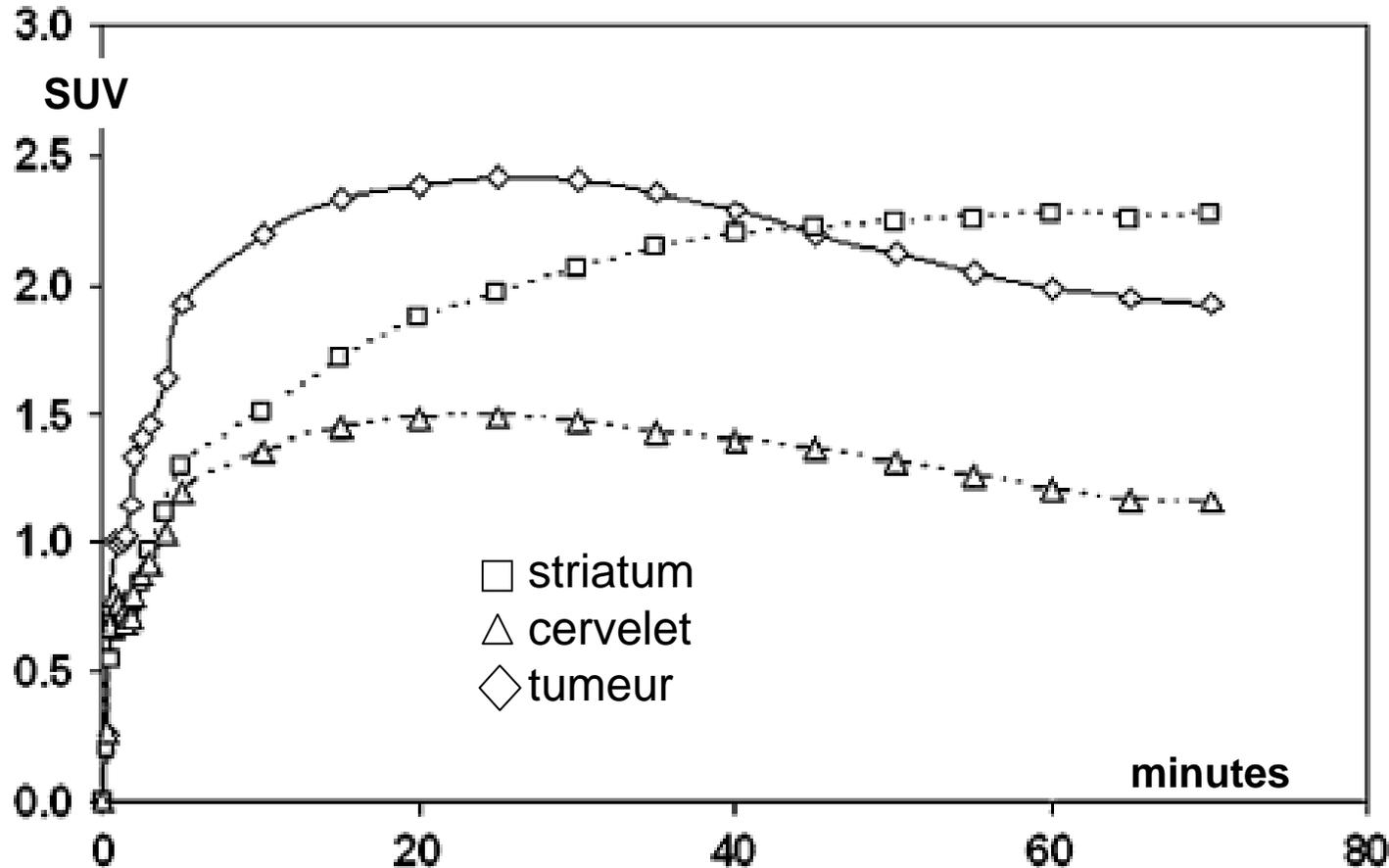


## Application aux syndromes Parkinsonniens

- 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).

# $^{18}\text{F}$ -FDOPA Kinetics in Brain Tumors

Typical time–activity curves (différence tumeur - striatum)



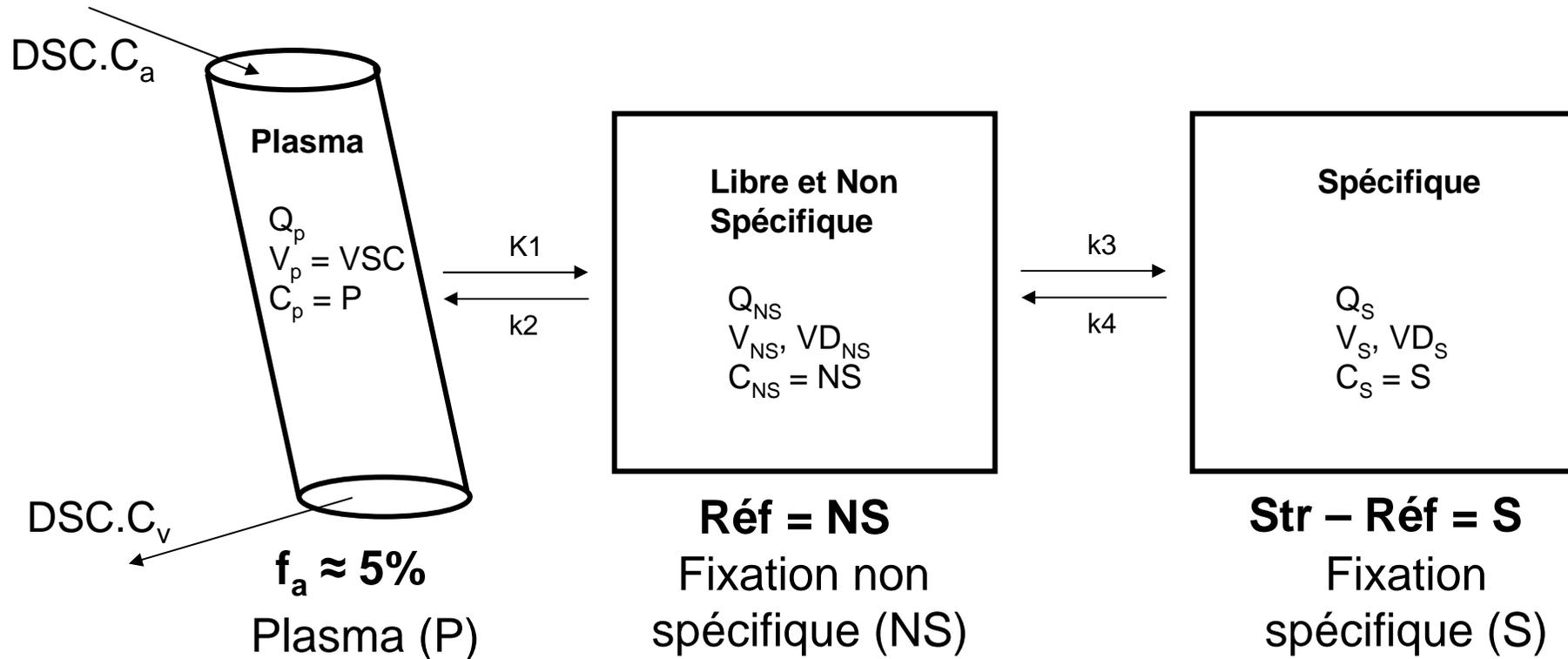
Typical time–activity curves for striatum, cerebellum, and tumor. Maximum uptake in tumor is higher than that in striatum. In contrast, striatum has active metabolism, leading to plateau-shaped curve.

# **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)

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

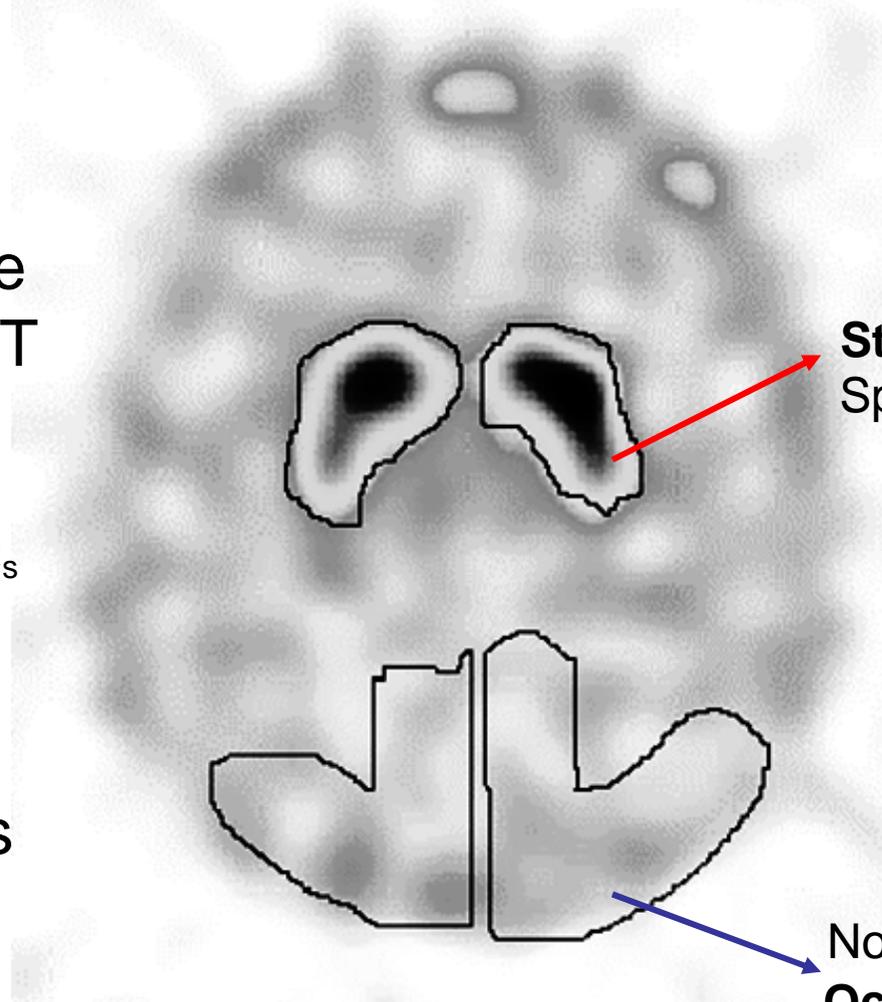
# 1/2 quantification du BP en $^{123}\text{I}$ -DaTScan

Mesure des activités dans des ROIs à L'ÉQUILIBRE

Exploration  
présynaptique  
par  $^{123}\text{I}$ -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

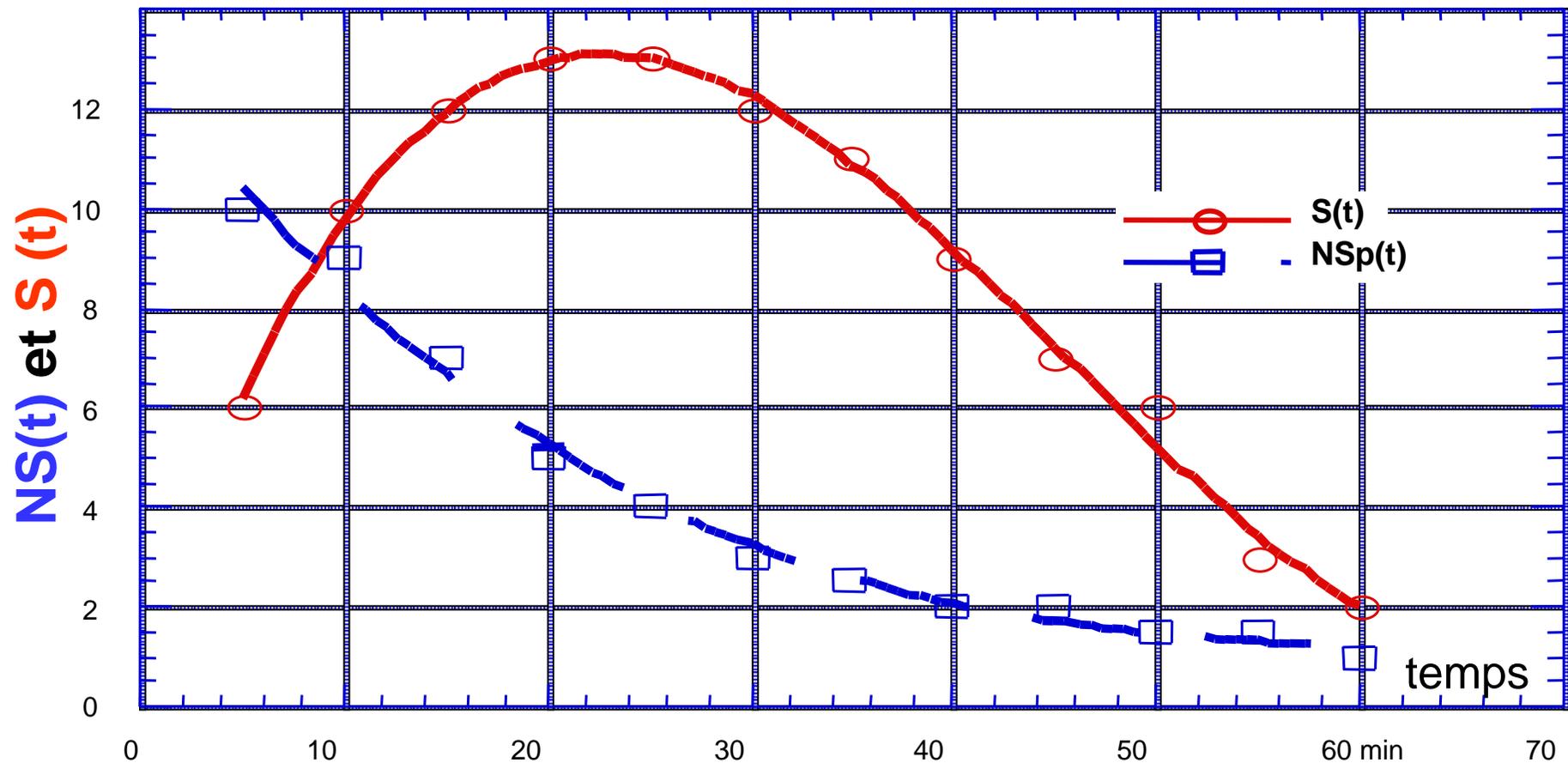
Non spécifique  
**Occ(t)**

Choix des ROIs

# Modélisation cinétique du $^{123}\text{I}$ -DaTScan

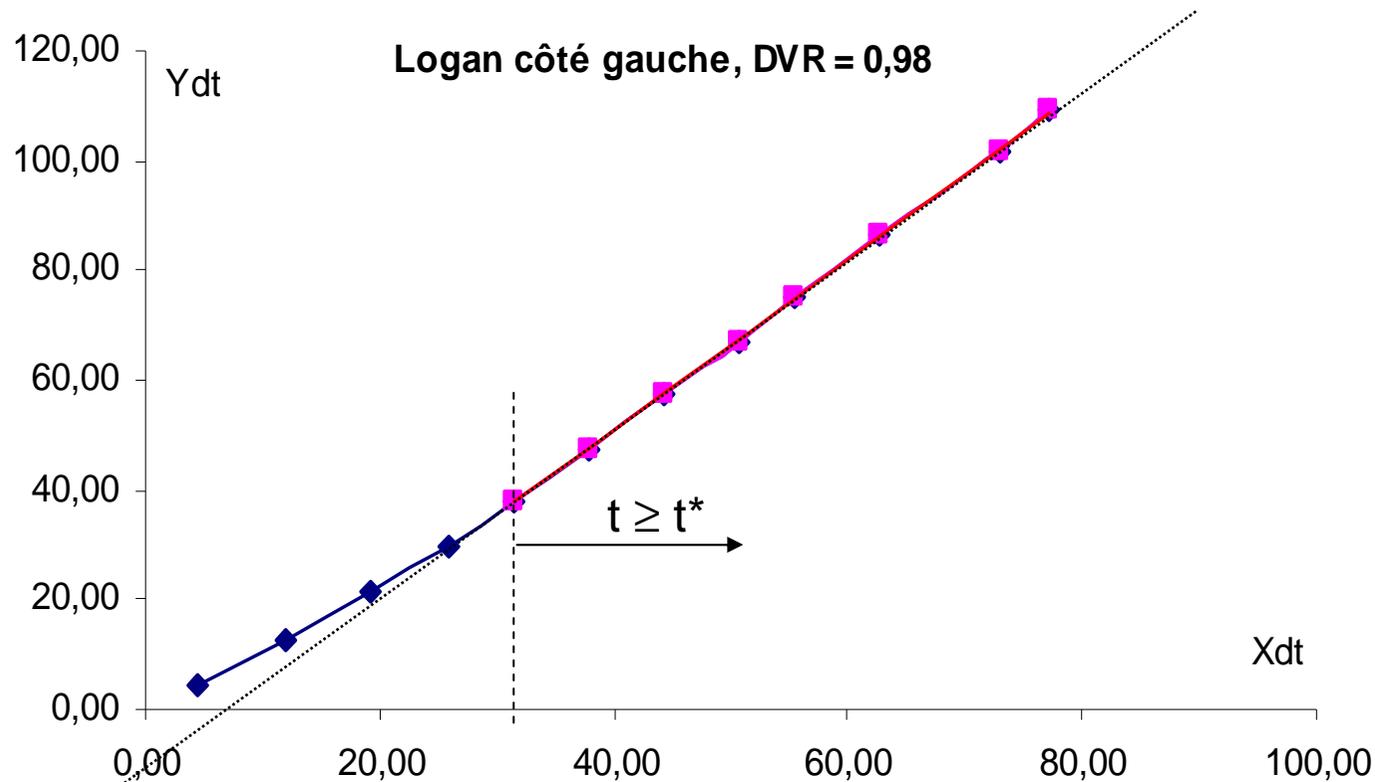
## Acquisition des images en mode tomocinétique

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



# Détermination graphique du potentiel de liaison (BP) par linéarisation

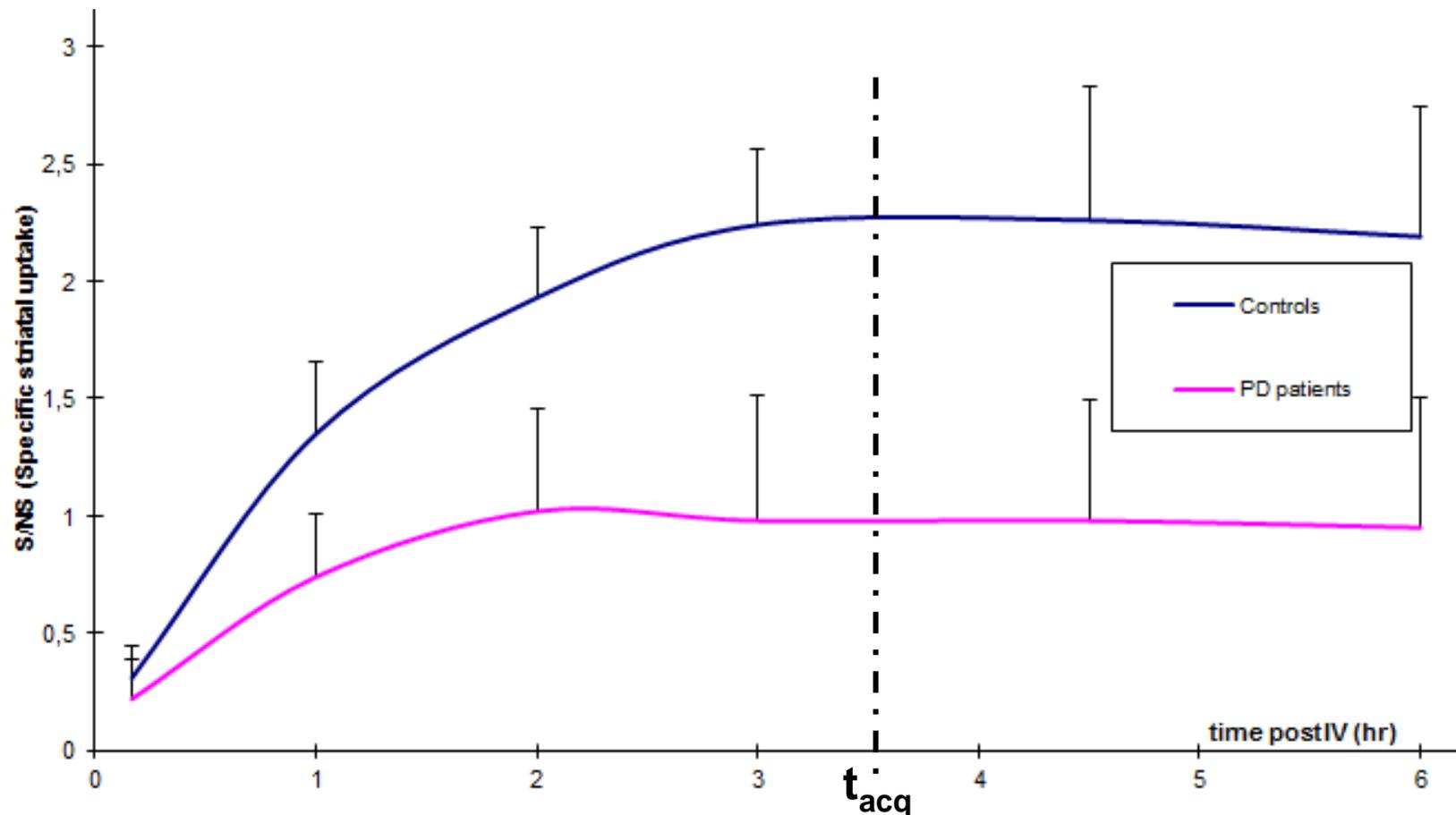
Méthode de Logan (1990), équivalent à Lineweaver et Burk en enzymologie



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

# 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

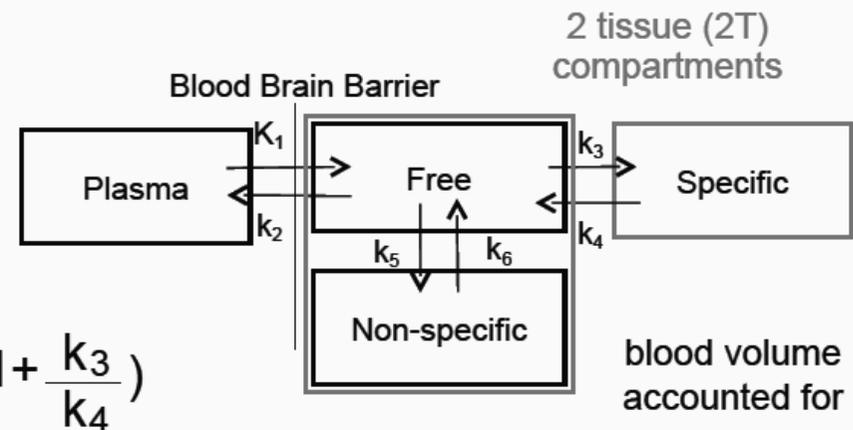
*Spectral Analysis: Non-linear*

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

*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*

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

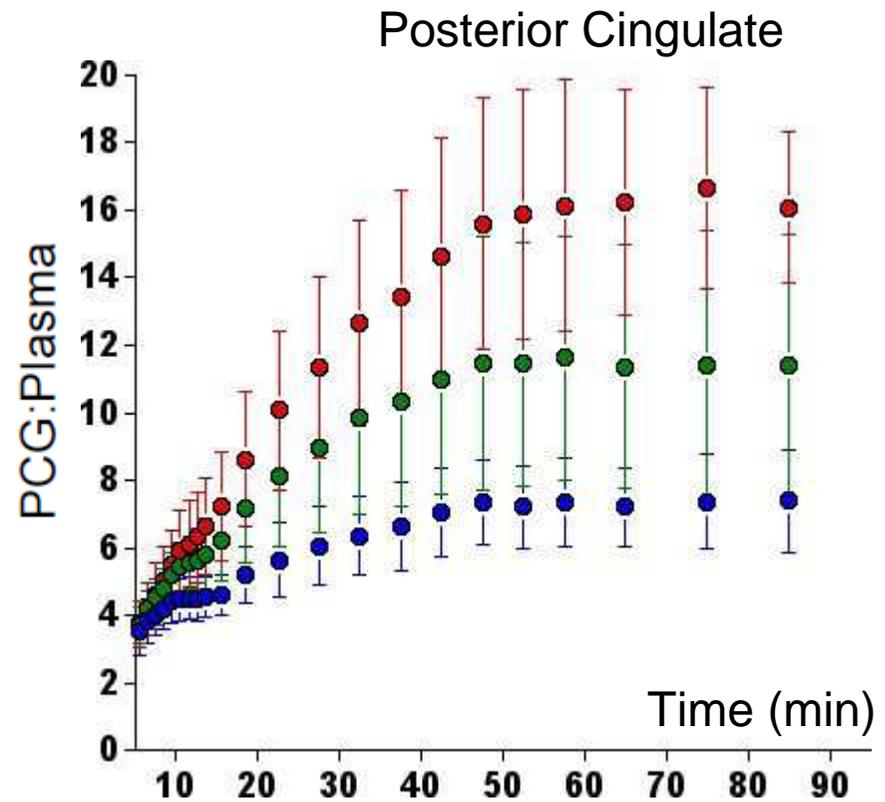
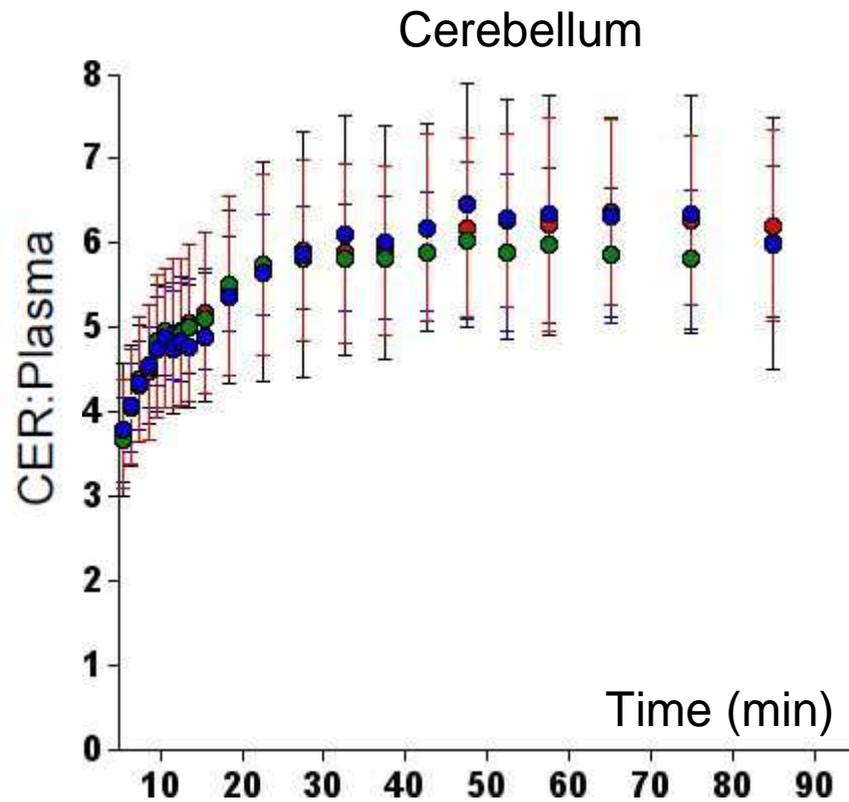
Slope =  $V_T$  (includes blood volume)



# Amyloid Ligand Modeling

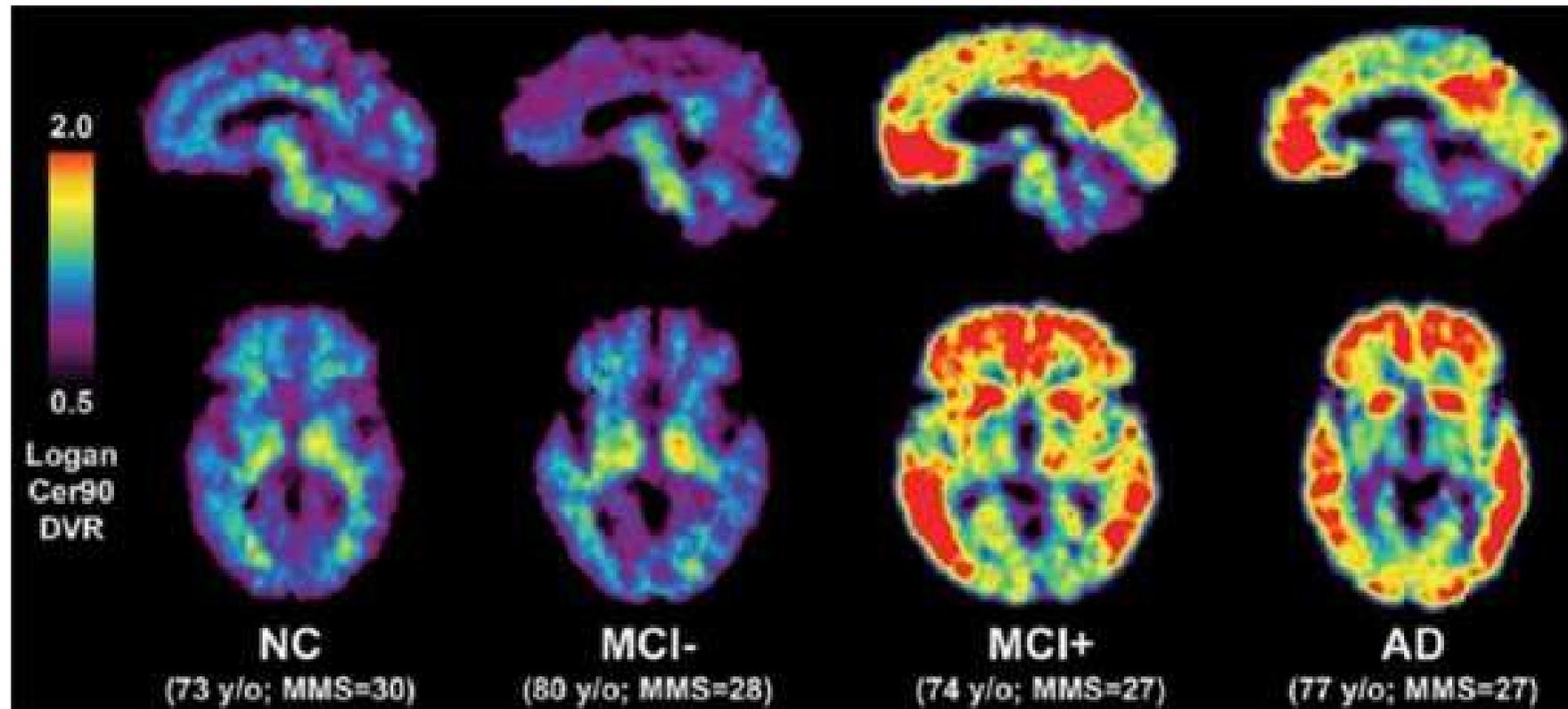
## Tissue:Plasma Ratios

● Control    ● MCI    ● AD



# Application : marquage de la DTA

Complexe Pittsburg, marque dépôts A $\beta$ -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).

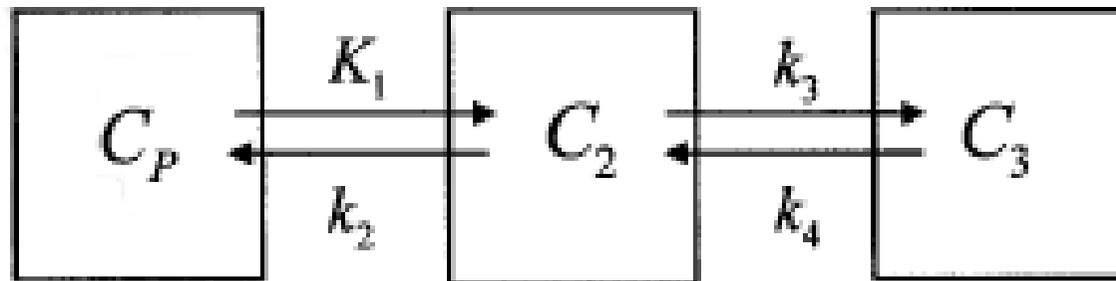
# **Extraction de paramètres physiologiques et diagnostiques**

## **Modélisation cinétique pour des traceurs diffusibles**

Bilan des modèles compartimentaux utilisables

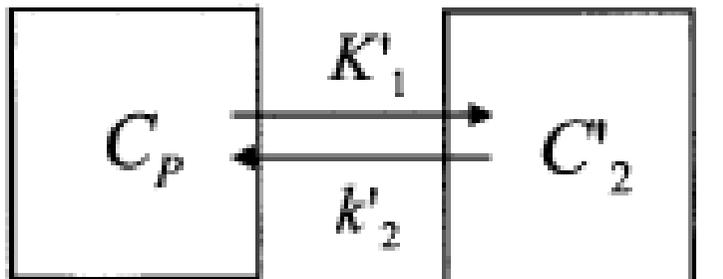
# Modelling in vivo radioligand kinetics with 2 & 3 compartment configurations

## THREE-COMPARTMENT CONFIGURATION



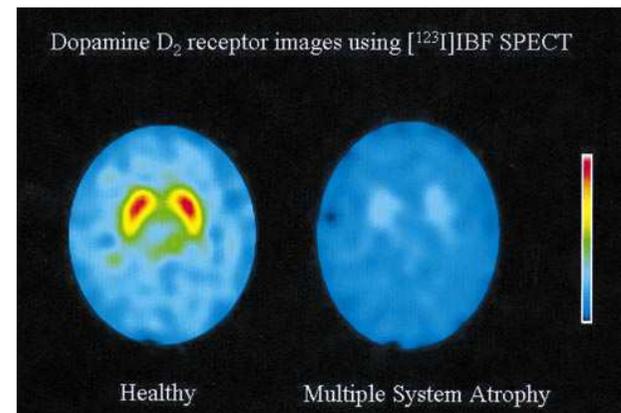
Receptor  
Compartment

## TWO-COMPARTMENT CONFIGURATION

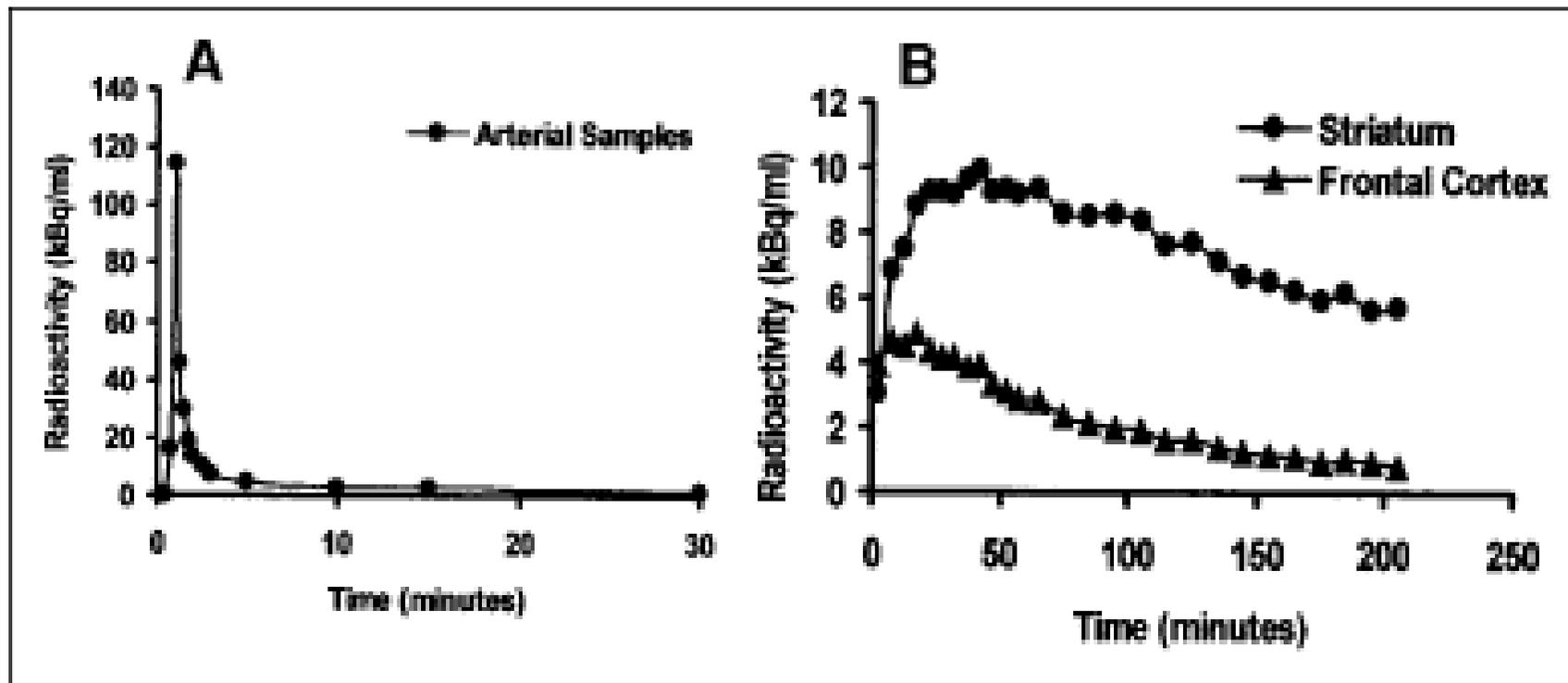


Plasma

Nondisplaceable  
Compartment



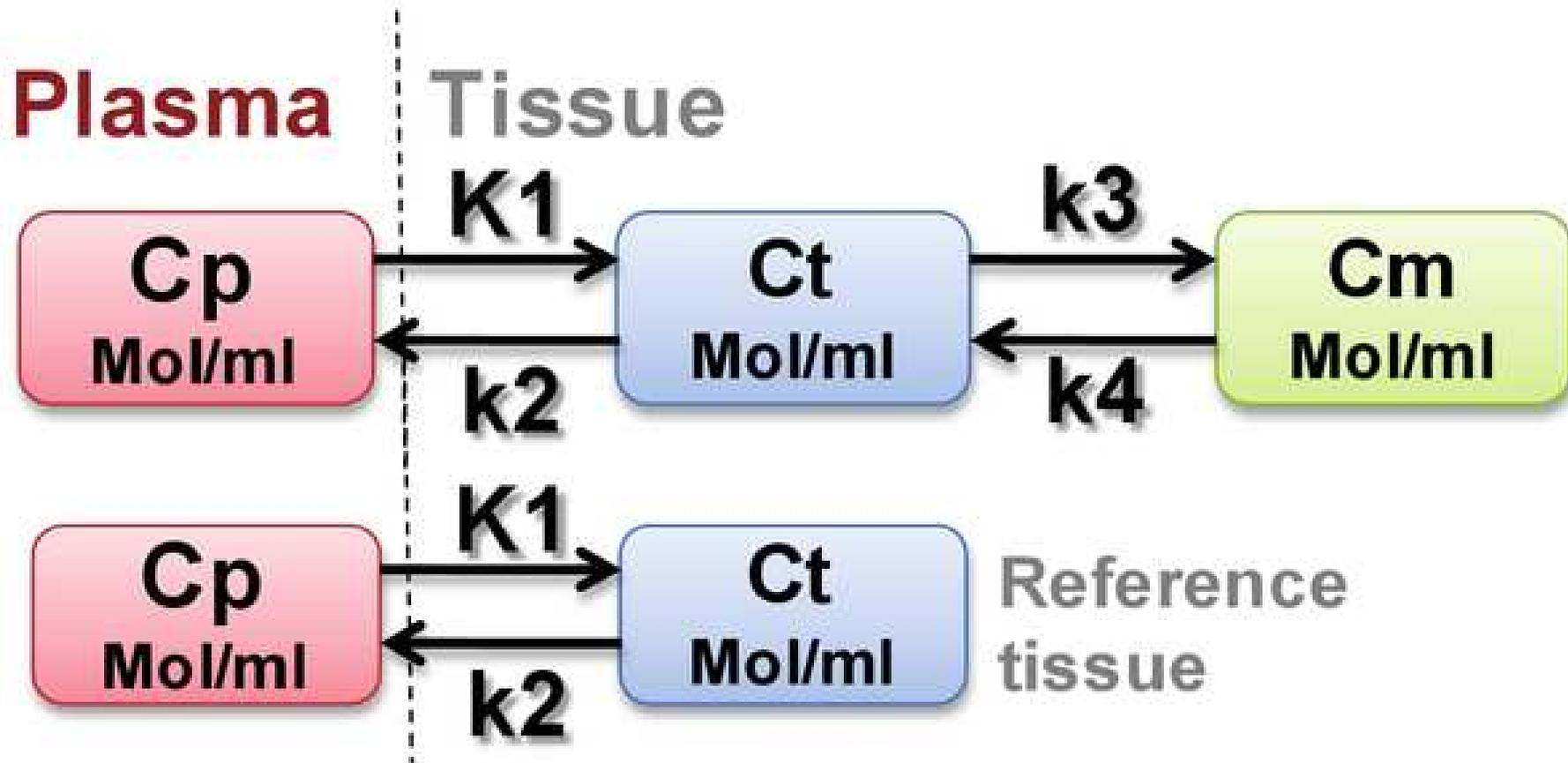
# Modelling in vivo radioligand kinetics with 2 & 3 compartment configurations



Plasma (A) and brain ROI (B) time-activity curves from [ $^{123}\text{I}$ ]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...*