# IMAGERIE FONCTIONNELLE CEREBRALE CHEZ L'HOMME

M. Zanca, Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU Montpellier

#### Prof. M. ZANCA UM1, CHU Montpellier & L2C, UMR 5221 CNRS-UM2, BioNanoNMRI

Master Physiologie Intégrée

Les techniques TEP, émission de  $\beta^+$ TEMP, émission de  $\gamma$ TDM, transmission de X SRM, émission RF IRM, émission RF

## La TEP Tomographie par émission de positons (B+)

Emission interne de β⁺ Détection externe des photons d'annihilation Image tomographique, R°<sub>sp</sub> ~ 5 mm Images d'un métabolisme ciblé local

### Isotopes émetteurs de positons les plus utilisés en TEP cérébrale

Isotope	E <sub>max</sub> (keV)	Parcours moyen dans H <sub>2</sub> O (mm)	Période $T_{1/2}$ (min)	Durée de vie $\approx 6.T_{1/2}$	Impose cyclotron 
15 <mark>0</mark>	1723	2,7	2	12 min	sur site
13N	1190	1,5	10	1 hr	sur site
<sup>11</sup> C	981	1,1	20	2 hrs	pas loin
18 <b>F</b>	635	0,6	110	11 hrs	loin

Seul le <sup>18</sup>F est utilisable en routine (loin du site de production). Pour le <sup>11</sup>C, la caméra doit être à (très) faible distance du cyclotron, pour le <sup>13</sup>N et le <sup>15</sup>O, la caméra doit lui être « branchée » en permanence !

### Quelques traceurs utilisés en TEP

Marqueur	T (min)		Fonctions
18 <b>F</b> Seul réaliste en routine	110	F-DG F-Choline F-AV45	Cancer, cardio, neuro Cancer prostate Plaques amyloïdes
150	2	O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, CO	Volémie, DSC
<sup>11</sup> C	20	Méth, Opiacés, BZD, ligD2 & S2	Cancers Récepteurs
13 <mark>N</mark>	10	NH <sub>3</sub>	Perf myocardq.
82Rb	11		Métabol. K+

La TEMP Tomographie par émission monophotonique (γ) (SPECT ou scintigraphie)

Emission interne de  $\gamma$ Détection externe (scintillation) des photons Image tomographique, R°<sub>sp</sub> ~ 10 mm Images d'une fonction ciblée locale

### Isotopes les plus Utilisés en TEMP Cérébrale

Emetteurs de photons y Période T Isotope Energie (keV) (heures) 99mTC 140 6 123**T** 159 - 285 13 201**T** 71 73

### Gamma caméra TEMP dédiée cerveau CHU Gui de Chauliac





### Images TEMP de Traceurs Cérébraux

- Débit tissulaire :
  - HMPAO <sup>99m</sup>Tc
  - ECD <sup>99m</sup>Tc
- Tumeurs cérébrales
  - MIBI <sup>99m</sup>Tc
  - 201T
- Neurotransmission
  - $\beta$  & FP-CIT <sup>123</sup>I, PE2I <sup>131</sup>I
  - IBZM <sup>131</sup>I







La TDM Tomodensitométrie ou « Scanner X »

Émission externe et transmission de photons X Détection externe des photons transmis Image tomographique, R°<sub>sp</sub> ~ 1 mm Images de densités électroniques



## SRM & IRM Spectrométrie et Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire

Émission interne de photons de RF Détection externe des photons transmis Image tomographique, R°<sub>sp</sub> ~ 1 mm Images de densités nucléaires modulées Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER



# Les grandes fonctions

Anatomie Métabolisme Diffusion Débit sanguin et perfusion Neurotransmission Imagerie moléculaire

## Etudes anatomiques

### Anatomie cérébrale en TDM



Courtesy, Dr Alan Pitt, Neuroradiologie, Hôpital St. Joseph et Medical Center/Barrow Neurological Center, Phoenix, Arizona, Etats-Unis, http://www.gehealthcare.com/eufr/ct/products/products\_technologies/products/lightspeed-vct-xt/7204\_be\_VCT\_XT\_04-clinical-case.html Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER

### Anatomie cérébrale en IRM T1



#### Post Mortem



#### In Vivo

### Anatomie cérébrale en IRM T2

#### Les neuroactivations sont mises en évidence à partir de séquences EPI pondérées T2\*



Etude de la vascularisation cérébrale en IRM avec produits de contraste

ARM "3D" des vaisseaux du cou

EDTA-Gd et M.I.P.



extrait de WATTS R. et al., Magnetic Resonance in Medicine, 2002 ; 48 : 419-24

## IRM (très) haute résolution à 7 T

#### T2\*MRI of the brain





Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36 (Suppl 1):5113-5120

### Intérêt de la haute résolution anatomique en IRM : mieux voir l'hippocampe en T2 1.5 T 7T



### <u>Très</u> haute R°<sub>sp</sub> et contrastes en IRM



Observation de plaques β amyloïdes sur des modèles animaux d'Alzheimer (souris transgéniques mAPP)

> Aspect histologique (coloration argentique)

Détection IRM directe par effet de susceptibilité (pertes de signal T2\*) des plaques.

Les plaques (points noirs) ne sont discernées qu'en très haute R°<sub>sp</sub> (imagerie microscopique T2\*)

Benveniste H et al., Detection of neuritic plaques in Alzheimer's disease by magnetic resonance microscopy, PNA5 1999;96;14079-14084 Contraste spontané en T2\* en IRM Détection de plaques amyloïdes (Alzheimer)

Histologie au rouge Congo



mAPP : mutant human amyloid precursor protein PS1 : mutant presenilin-1 transgenes

Dans l'encart vert, les gros spots noirs de l'IRM correspondent aux plaques amyloïdes de l'histologie (points rouges), légèrement décalées pour clarté

J Zhang, et al., Detection of Amyloid Plaques in Mouse Models of Alzheimer's Disease by Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance in Medicine, 2004; 51: 452-457

## Etude métaboliques

### Biodistribution du <sup>18</sup>F-FDG en TEP

Le FDG s'accumule principalement dans les cellules avides de glucose (cerveau, muscles dont le cœur, inflammations et tumeurs) et s'élimine par voie urinaire

Après 1 heure, le niveau de radioactivité (fixation du FDG) rend correctement compte du niveau de métabolisme local

### Métabolisme cérébral normal en TEP

Le FDG donne le profil métabolique, couplé au profil perfusionnel : gris > blanc



## Neuro-activation cérébrale en micro TEP <sup>18</sup>F-FDG **Right Whisker** Stimulated Stimulation Response

Effet d'une stimulation tactile (moustaches)

Crédit M.E. PHELPS, JNM, 2000 ; 41 : 661-681

### Métabolisme cérébral et Alzheimer <sup>18</sup>F-FDG

### TEP sain, TEP Alzheimer, TEMP Alzheimer



Michel ZANCA, Médecine Nucléaire, CHU MONTPELLIER



### Métabolisme et carcinome ORL primitif



Visualisation Multimodale TEP - TDM

M. Zanca,

Biophysique et Médecine Nucléaire, CHU Montpellier

### Métabolisme cérébral normal en SRM<sup>1</sup>H



SIEMENS, Magnéton Vision 1,5 T

### Métabolites cérébraux observables *in vivo* en <sup>1</sup>H-SRM



La Spectrométrie du Proton par Résonance Magnétique Nucléaire in Vivo, N. El Tannir, C. David, Projet DESS "TBH", UTC, 01-02



### Anomalies métaboliques de la souffrance ischémique en <sup>1</sup>H-SRM Encéphalopathie Mitochondriale

<sup>1</sup>H-SRM avec édition des lactates (te 270 ms)





La Spectrométrie du Proton par Résonance Magnétique Nucléaire in Vivo, N. El Tannir, C. David, Projet DESS "TBH", UTC, 01-02

### <sup>1</sup>H-SRM: Abcess or Tumor?



T1-Gd Image : cerebellum polycyclic lesion with peripherical contrast ehancement ... necrotic tumor or abcess ?

<sup>1</sup>H MRS lève l'ambiguïté : lactate et amino acides donnent le  $\Delta^{ic}$  : abcès Courtesy : JPh COTTIER & C. DESTRIEUX, Neuroradiologie & Neurochirurgie, CHU Bretonneau, TOURS
Caractérisation des tumeurs

#### Grading histologique des tumeurs en TEMP au <sup>201</sup>Tl

Pas ou (très) peu de fixation, tumeur gliale de (très) bas grade



#### Oligodendrogliome B de Haut Grade en TEMP au <sup>201</sup>Tl





IRM T1 avec produit de contraste

Respiration cellulaire (<sup>201</sup>Tl)

Professeur Michel ZANCA

Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER

#### <sup>201</sup>TI-TEMP : récidive ou radio nécrose ?









## Mélanome de haut grade en <sup>201</sup>TI-TEMP

IRM



<sup>99m</sup>Tc-HMPAO





201**T** 

Professeur. Michel ZANCA, Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER

#### Glioblastome multiforme frontal droit



Hybrid PET/MRI of Intracranial Masses: Initial Experiences and Comparison to PET/CT, The Journal of Nuclear Medicine, 2010, 51(8): 1198-1205

#### Méningiome olfactif en TEP





satellite lesion detected only on PET



lybrid PET/MRI of Intracranial Masses: Initial Experiences and Comparison to PET/CT, The Journal of Nuclear Medicine, 2010, 51(8): 1198-1205

# Etude de la diffusion de l'eau tissulaire en IRM

## Images fonctionnelles de diffusion en IRM







DWI : Diffusion D/G dans corps calleux

ADC : mobilité de l'eau

Tenseur de Diffusion : sens de conduction des fibres blanches

#### Infarctus Sylvien (ACM) Droit en DWI

#### L'eau ne diffuse plus au niveau de la pathologie





IRM de diffusion Précoce (DWI) Territoire de l'artère sylvienne D

#### Apports des DWI % T2WI, AVC aigu



On T2 image, numerous hyper intense spots. On DWI (cephalo-caudate gradient), only one intense spot on right internal capsula, corresponding to the newest stroke

From : Michael B. SINGER et al., Stroke, 1998 ; 29 : 133-136

#### Ex.: DWI MRI in Wilson Disease



#### DWI (b = 1000 s/mm2)

Highly restricted diffusion Accumulated copper ?

RN Sener, AJNR Am J Neuroradiol 24:965-967, May 2003

### Calcul de l'ADC à partir des DWIs





#### Les valeurs propres du tenseur 3D...

- Calculation of Anisotropy in 3D requires diffusion measurements in <u>6</u> different directions
- Also called TENSOR Imaging



 $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  and  $\lambda_3$ , the 3 eigenvalues of the tensor, characterize the shape and orientation of the ellipsoid ... permettent de déduire, voxel à voxel, des paramètres d'anisotropie

Mean diffusivity:

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

Fractional anisotropy:

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

SPIE 2001, Leonid Zhukov, Ken Museth, David Breen, Department of Computer Science, Cal-Tech

# Qqs images paramétriques du tenseur de diffusion

 $\lambda_m$  et D<sub>i</sub> mesurent l'ADC FA et D<sub>a</sub> l'anisotropie



#### "Fiber Tracking" sur FA (ou la plus grande valeur propre du tenseur 3D)

#### A probabilistic algorithm allows to extract white matter fibers main directions (associative bundles)



#### Codage couleur des cartes de FA

Fractional Anisotropy (FA) value indicates anisotropy Color indicates the preferred diffusion direction



MZANCA & E LEBARS, Neuroradiology, University Hospital MONTPELLIER, Intera Phillips Medical System

#### Visualisation du niveau de fonctionnalité des fibres blanches

<u>Color coding</u> reveals fibers main direction



#### Application : le connectome, connectique neuronale sur l'ensemble du cerveau

http://newvaluestreams.com/wordpress/wp-content/uploads/2008/08/neural-wires.jpg

#### Extraction de certains faisceaux



MZANCA & E LEBARS, Neuroradiology, University Hospital MONTPELLIER, Intera Phillips Medical System

#### Suivi évolutif d'un traumatisme rachidien



Gauche-Droite Antéro-Postérieur Haut-Bas

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

ice: B

# Estimation du DSC ou débit sanguin cérébral (perfusion cérébrale)

#### DSC par transit d'un bolus de PdeC en IRM (Gd-EDTA) et TDM (Xe)

Ex. en IRM : acquisition dynamique d'images  $T_2^*$  (EPI) ( $\approx 1.5$  s/im) suite à IV bolus d'un produit de contraste (Gd-EDTA)





#### Images paramétriques issues de la mesure du DSC en IRM avec PdeC Gd



PERFUSION T2 PONDÉRÉE en IRM AVEC CINÉTIQUE DE Gd

T A

IRM - GYROSCAN NT, Philips Systèmes Médicaux, Une Division de Philips France





E. LE BARS et al., GE SIGNA 1,5 T, CHU AMIENS (Pr. IDI PERETTI)

#### Analyse du DSC en TDM avec IV de Xe

Xe respiré et acquisition dynamique, ici 19 passages en 50,2 sec



Courtesy, Dr Alan Pitt, Neuroradiologie, Hôpital St. Joseph et Medical Center/Barrow Neurological Center, Phoenix, Arizona, Etats-Unis, http://www.gehealthcare.com/eufr/ct/products/products\_technologies/products/lightspeed-vct-xt/7204\_be\_VCT\_XT\_04-clinical-case.html

## Images TDM de paramètres perfusionnels Calculs effectués voxel à voxel

#### DSC = VSC / TTM







temps de transit moyen (TTM)

perfusion (DSC)

Coyrtesy, Dr Alan Pitt, Neuroradiologie, Hôpital St. Joseph et Medical Center/Barrow Neurological Center, Phoenix, Arizona, Etats-Unis, http://www.gehealthcare.com/eufr/ct/products/products\_technologies/products/lightspeed-vct-xt/7204\_be\_VCT\_XT\_04-clinical-case.html

volume sanguin (VSC)

#### Hémiplégie G brutale : DSC en TDM-Xe

(A) image TDM conventionnelle une heure après l'accident

(B) zone d'ischémie visualisée 24 heures après

(C) hypoperfusion au XeCT une heure après l'accident

(D) hypoperfusion confirmée 24 heures après



La Lettre du Neurologue - vol. X - n° 2 - février 2006 - p 42-40

#### Perfusion Cérébrale en IRM-ASL par Marquage Amont des Spins de l'eau

L'eau des vaisseaux (spins mobiles), marquée au niveau de la bifurcation carotidienne par inversion adiabatique, est distribuée au cerveau au rythme du DSC Les coupes acquises après marquage sont (fortement) pondérées en DSC : (C)ASL



#### Perfusion IRM par Spin Labelling (ASL)



EL BARBIER et al., JMRI 2001 ; 13 : 496-520

Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER

#### Image d'ASL à 7 T



The Krueger Institute, John Hopkins University Hospital

#### DSC et TEO en $H_2^{15}O$ et ${}^{15}O_2$ TEP Pénombre ischémique

Définie par un DSC diminué, un TEO augmenté et une CMRO<sub>2</sub> normale ou discrètement abaissée



## Perfusion en TEMP <sup>99m</sup>Tc-HMPAO & ECD Perfusion cérébrale normale




Michel ZANCA, Médecine Nucléaire, CHU MONTPELLIER

### Perte DSC par infarctus Sylvien gauche Branche post artère cérébrale moyenne



MAHAGNE M-H et al., Cerebrovasc Dis. 2000 Sep-Oct;10(5):364-73, Université de Nice Sophia-Antipolis

Hypo DSC du syndrome de Benson... Agnosie visuelle (syndrome de Balint) et troubles majeurs du langage (expression et compréhension)





<u>IRM cérébrale :</u> atrophie occipitotemporale et pariétale.

<u>**TEMP cérébrale :**</u> hypofixation majeure occipito-pariétale et occipito-temporale prédominant à droite

TEMP 99mTc-ECD

IRM T1-Gd

Michel ZANCA, Médecine Nucléaire, CHU MONTPELLIER

### ...ou de la démence Sémantique (APP)

Aphasie s'intégrant dans une démence fronto-temporale



Hypoperfusion base de F1 G, atteinte du Broca probable

Troubles cognitifs d'aggravation progressive ;

Troubles du langage (écholalies, palilalies, troubles de la dénomination),



Hypoperfusion T1 Ant du même côté, oriente l'Aphasie Primaire Progressive vers une Démence Fronto Temporale





Hyperfixation polaire étendue : situe le foyer



M. ZANCA, CMC Gui de Chauliac, CHU MONTPELLIER

Etude de l'activation neuronale en IRMf (Oxygène et perfusion par effet BOLD)



### Functional Areas of Language by H<sub>2</sub><sup>15</sup>O TEP Perfusion



### Audition in a Subject Blind From Birth

Auditory cortex Visual cortex Auditory cortex



Control subject Auditory cortex only

Blind subject from birth Hearing area in auditory & visual cortex

Kujala et al., Nature 2000



### Ce que permet d'explorer l'IRMf (BOLD)



http://www.mlythgoe.com/3explore%20fmri%20brains.htm

### Ex.: étude de la motricité volontaire

Sujet droitier, opposition pulpe pouce D / base V<sup>ème</sup> méta



Utilisé en neurochirurgie pour repérer le sillon central

M. ZANCA, Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU Montpellier

### Aide au Planning Chirurgical



John C. Gore, Principles and practice of functional MRI of the human brain , J Clin Invest. 2003 July 1; 112 (1): 4-9

### ... même en cas de coma

#### L'IRMf permet d'évaluer l'intégrité de certaines fonctions cérébrales



Bilateral palm tactile stimulus

Aires sensitives Post centrales



1 hz blinking light visual stimulus

Aires visuelles I & II<sup>aires</sup> Aires auditives + langage G





Narrated text auditive stimulus

C.H. MORITZ at al., MRM 2001, 19 : 1129-32

### Faire soi-même ou regarder l'autre faire ?

### Mouvements de la main droite



### Exécution



### Observation

M. Burgmer et al., Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis, neuroImage 2005 Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER

### Dystonie de l'enfant

Implantation chirurgicale d'éléctrodes de stimulat° pallidale ⇒ récupération d'une fonctions motrice quasi normale

Etude post chirurgicale de la motricité du pouce gauche



### Schizophrénie précoce avec hallucinations auditives

### Bras droit levé, entend des voix à droite...



Pr Michel ZANCA

Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER

## Comment "espionner" certaines pensées visuelles!

Pour des images "simples", les profils somatotopiques visuels activés suffisent à générer une excellente approximation de l'image regardée ou imaginée



Yoichi MIYAWAKI et al., Neuron 60, 915-929, December 11, 2008 ukiyasu KAMITANI, ATR Computational Neuroscience Laboratories, kmtn@atr.jp

# Etude fonctionnelle de la neurotransmission

## Ex. de la Synapse dopaminergique (Da)



### Neurotransmission Dopaminergique en TEP avec du <sup>11</sup>C Raclopride

### <sup>11</sup>C-Raclopride, marqueur TEP de la fonctionnalité de la voie dopaminergique post-synaptique (RD2)



Fixation spécifique au niveau des synapses striatales <sup>11</sup>C-Raclopride

### Caractériser la Maladie de Parkinson en TEP

### Hémi Parkinson cliniquement gauche









IRM <sup>1</sup>H Métabolisme <sup>18</sup>FDG <sup>18</sup>F-DOPA, voie Pré-synaptique

> Perte fonction DaT Putamen D

<sup>18</sup>F-Ethyl Spipérone, voie Post-synaptique

> Pas d'atteinte RD2

Crédit M.E. PHELPS, JNM, 2000 ; 41 : 661-681

### Efficacité d'une thérapie cellulaire in vivo

Analyse fonctionnelle *in vivo* en <sup>18</sup>F-Dopa-TEP de la voie dopaminergique suite à une greffe neuronale pour Parkinson



Avant3 mois6 mois12 moisAprès la greffe

La <sup>18</sup>F-Fluorodopa ne se contente pas seulement de montrer la viabilité de la greffe, elle confirme la fonctionnalité de la voie dopaminergique ainsi rétablie

Crédit : CEA/SHFJ, Orsay



### Aide aux Diagnostics Différentiels

Maladie d'Alzheimer ou démence à corps de Lewy diffus ?



Tremblement essentiel ou maladie de Parkinson ?





MP

TEMP au <sup>123</sup>I-PE2I, marqueur du DaT pré-synaptique

### Imagerie moléculaire

### Visualizing Alzheimer Disease $\beta$ -amyloids deposits with <sup>11</sup>C-PIB PET

Alzheimer's disease



Pittsburgh compound B

Matched control

Klunk W, Mathis C, et al. Pittsburgh, Associated Press posting 12 Jan 2003

### Visualizing Alzheimer Disease $\beta$ -amyloids deposits with <sup>18</sup>F-AV45 PET



Pr Michel ZANCA

Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER

### SPIO-peptides et plaques ß-amyloides en IRM préclinique (petit animal)

... détection active in vivo sur cerveaux de souris transgéniques modèles d'Alzheimer

**Plaques** en IRM T2\* in vivo 78x78x250 mm, <mark>59 min d'acquisition</mark>



6-month-old APP/PS1-transgenic mouse brain



les flèches marquent le net accord avec les plaques observées par coloration histologique

http://www.med.nyu.edu/cgi-bin/bk/showresimg.py?pid=37233



Merci de votre attention...

## Les techniques irradiantes TEP TEMP TDM

DOSIMETRIE (en Dose Equivalente) TEP: 5-10 mSv + TDM- Comparaisons : · Dose naturelle : 2,4 mSv / an • TDM : 5 - 20 mSv, en nette  $\downarrow$ -Contre-indication relative : grossesse

### Quelques valeurs d'irradiation

2,4 mSv / an = exposition naturelle, essentiellement solaire 5,0 mSv / an = limite d'exposition acceptable pour le public 50 mSv / an = limite acceptable pour un travailleur exposé Jusqu'à 200 mSv / an = domaine du radiodiagnostic NB : Jusqu'à 100 mSv / an = aucun effet sur le fœtus<sup>\*</sup>! 8000 mSv / an = domaine de la radiothérapie localisée

(\*)Jusqu'à 100 mSv / an, la probabilité, pour une femme enceinte irradiée, de porter un enfant sain est de 97 %, davantage si l'exposition intervient entre la 16<sup>ème</sup> et la 25<sup>ème</sup> semaine

### Rayonnement tellurique0,41 mSv/an (≈ 17 % de la dose de rayonnement naturel)



http://bergeron.christophe.free.fr/RadioPro/Definitions.php

### Sources d'irradiation annuelle Essentiellement rayonnements naturel et médical



Bien noter que le Potassium 40 et le Carbone 14, naturellement présents dans le corps humain, participent à l'exposition naturelle (17 % de la dose natuerelle, sois 0.41mSv).

http://bergeron.christophe.free.fr/RadioPro/Definitions.php



CARTE DES ACTIVITES VOLUMIQUES DU RADON DANS LES HABITATIONS (BILAN DE 1982 A 2000)