# IMAGERIE FONCTIONNELLE CEREBRALE CHEZ L'HOMME

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

# Les techniques

TEP, émission de β<sup>+</sup>

TEMP, émission de γ

TDM, transmission de X

SRM, émission RF

IRM, émission RF

#### La TEP

# Tomographie par émission de positons (β+)

Emission interne de  $\beta^+$ Détection externe des photons d'annihilation Image tomographique,  $R^o_{sp} \sim 5$  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 <sub>1/2</sub> (min)	Durée de vie ≈ 6.T <sub>1/2</sub>	Impose cyclotron
150	1723	2,7	2	12 min	sur site
13 <b>N</b>	1190	1,5	10	1 hr	sur site
11 <b>C</b>	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
15 <b>O</b>	2	O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, CO	Volémie, DSC
11 <i>C</i>	20	Méth, Opiacés, BZD, ligD2 & S2	Cancers Récepteurs
13 <b>N</b>	10	NH <sub>3</sub>	Perf myocardq.
82Rb	1 1/4	_	Métabol. K <sup>+</sup>

#### La TEMP

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

Emission interne de  $\gamma$ Détection externe (scintillation) des photons Image tomographique,  $R^{\circ}_{sp} \sim 10$  mm Images d'une fonction ciblée locale

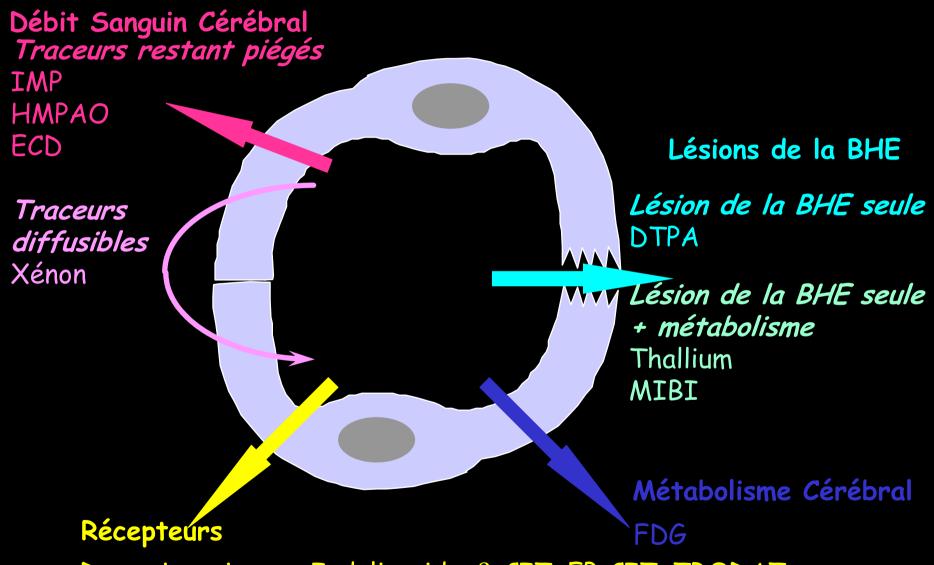
#### Isotopes les plus Utilisés en TEMP Cérébrale

#### Emetteurs de photons y Période T Isotope Energie (keV) (heures) 99mTc 140 123**T** 159 - 285 13 201TI **73**

# Gamma caméra TEMP dédiée cerveau CHU Gui de Chauliac



#### BHE et traceurs cérébraux en TEMP



Dopaminergiques: Iodolisuride,  $\beta$ -CIT, FP-CIT, TRODAT

Benzodiazépines: Iomazenil

#### Images TEMP de Traceurs Cérébraux

#### · Débit tissulaire :

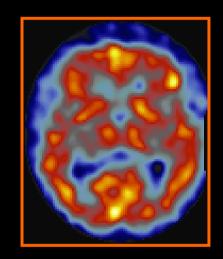
- HMPAO 99mTc
- ECD 99mTc

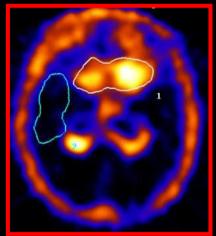


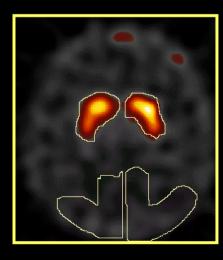
- MIBI 99mTc
- \_ 201T



- β & FP-CIT 123I, PE2I 131I
- IBZM 131I



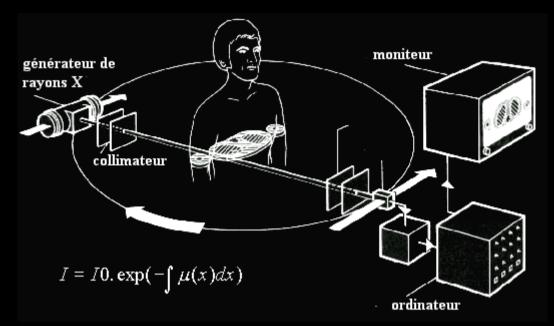


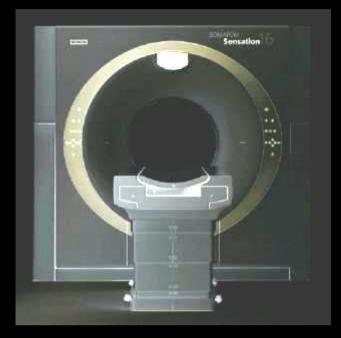


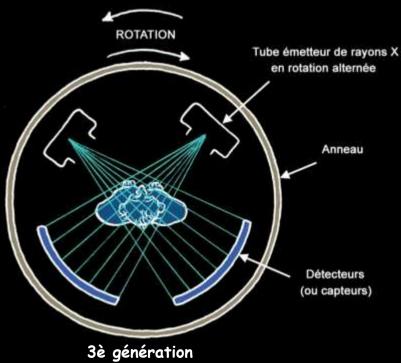
#### La TDM

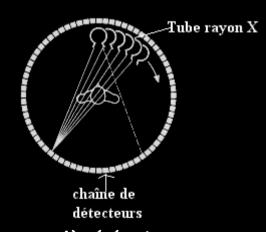
# Tomodensitométrie ou « Scanner X »

Émission externe et transmission de photons XDétection externe des photons transmis Image tomographique,  $R^{\circ}_{sp} \sim 1$  mm Images de densités électroniques









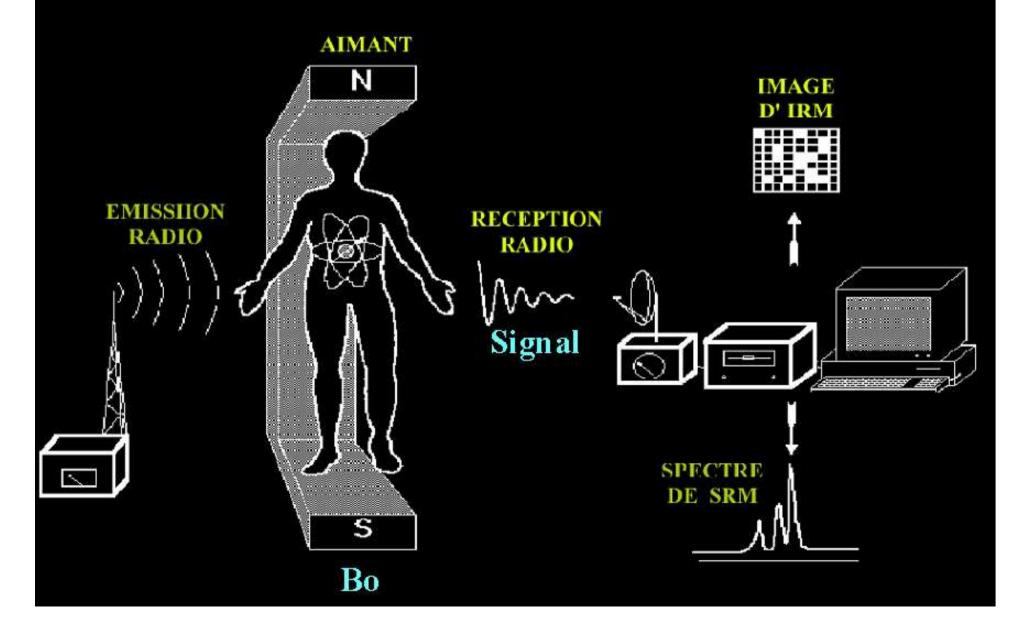
# 4è génération Le tube à rayons X tourne seul dans une seule couronne comprenant 800 à 1000 détecteurs fixes

#### SRM & IRM

#### Spectrométrie et Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire

Émission interne de photons de RF Détection externe des photons transmis Image tomographique,  $R^{\circ}_{sp} \sim 1$  mm Images de densités nucléaires modulées

#### SRM & IRM



# Les grandes fonctions

Anatomie Métabolisme Diffusion Débit sanguin et perfusion Neurotransmission Imagerie moléculaire

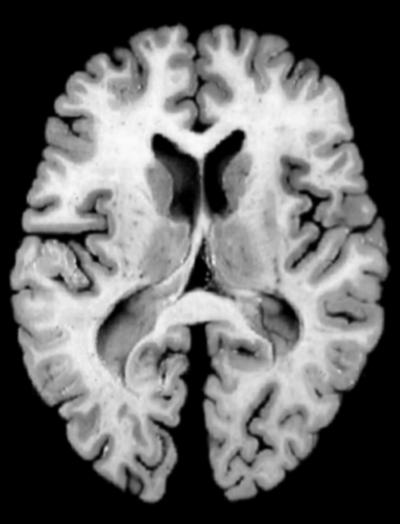
## Etudes anatomiques

#### Anatomie cérébrale en TDM

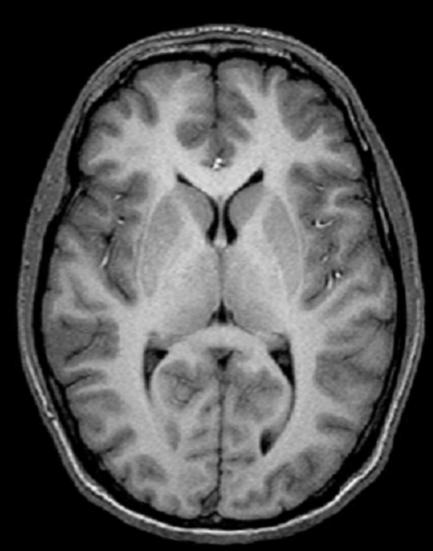


Courtesy, Dr Alan Pitt, Neuroradiologie, Hôpital St. Joseph et Medical Center/Barrow Neurological Center, Phoenix, Arizona, Etats-Unis, http://www.gehealthcare.com/eufr/ct/products/products\_technologies/products/lightspeed-vct-xt/7204\_be\_VCT\_XT\_04-clinical-case.html

#### Anatomie cérébrale en IRM T1



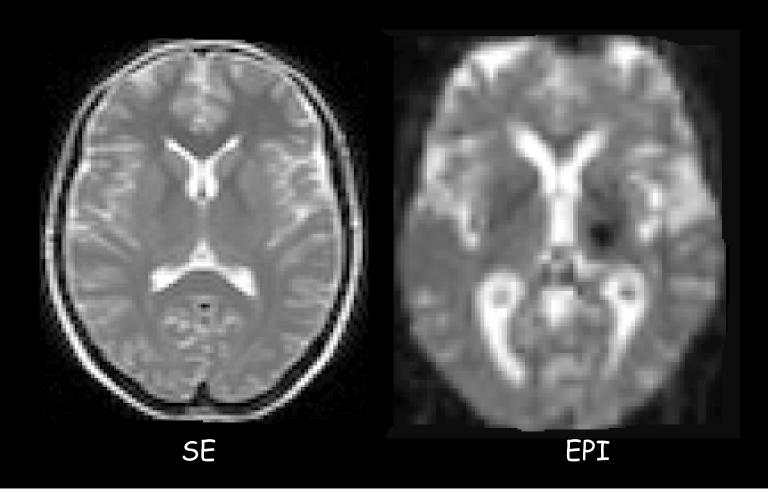
Post Mortem



In Vivo

#### Anatomie cérébrale en IRM T2

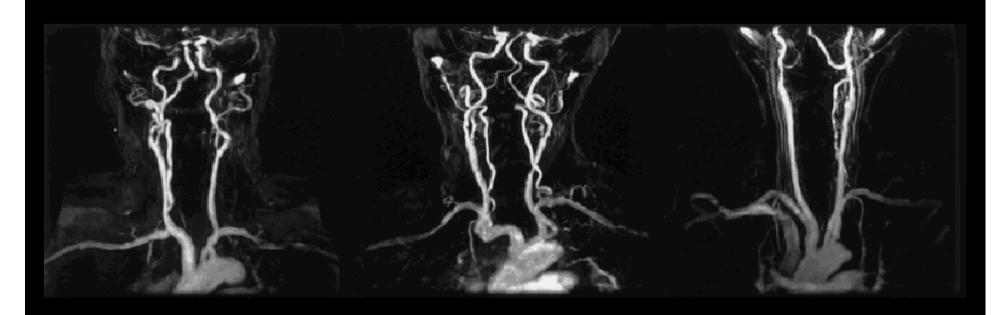
Les neuroactivations sont mises en évidence à partir de séquences EPI pondérées T2\*



# Etude de la vascularisation cérébrale en IRM avec produits de contraste

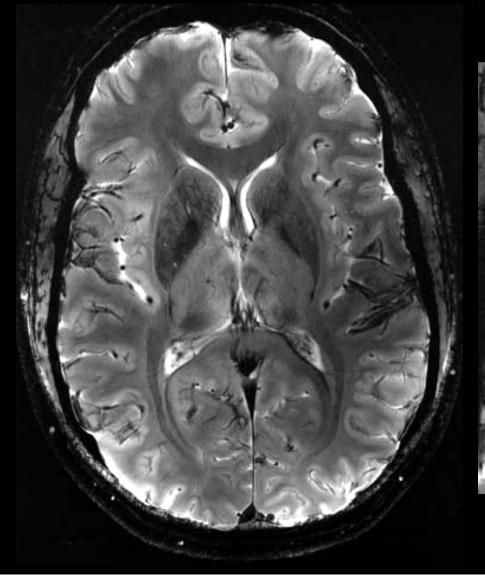
ARM "3D" des vaisseaux du cou

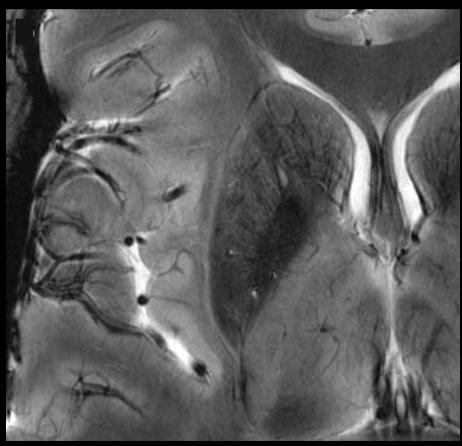
EDTA-Gd et M.I.P.



#### IRM (très) haute résolution à 7 T

T2\*MRI of the brain

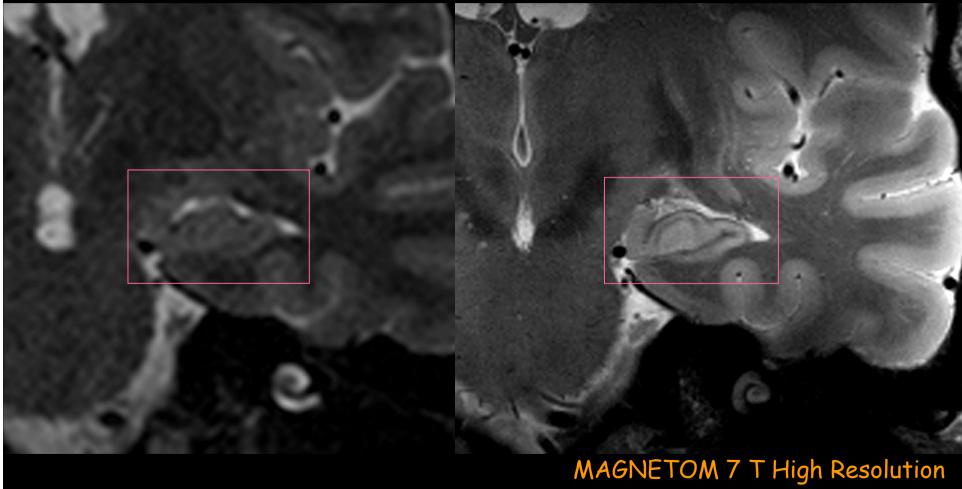




Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36 (Suppl 1):5113-5120

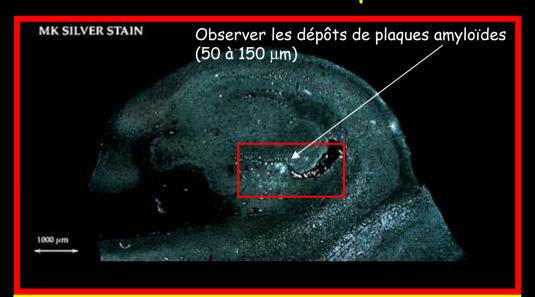
#### Intérêt de la haute résolution anatomique en IRM: mieux voir l'hippocampe en T2

1.5 T 7T



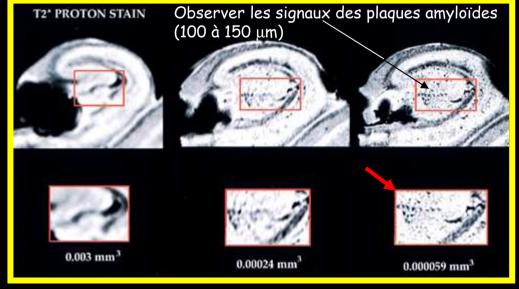
Courtesy of Erwin Hahn Institute, Essen, Germany

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



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

Aspect histologique (coloration argentique)

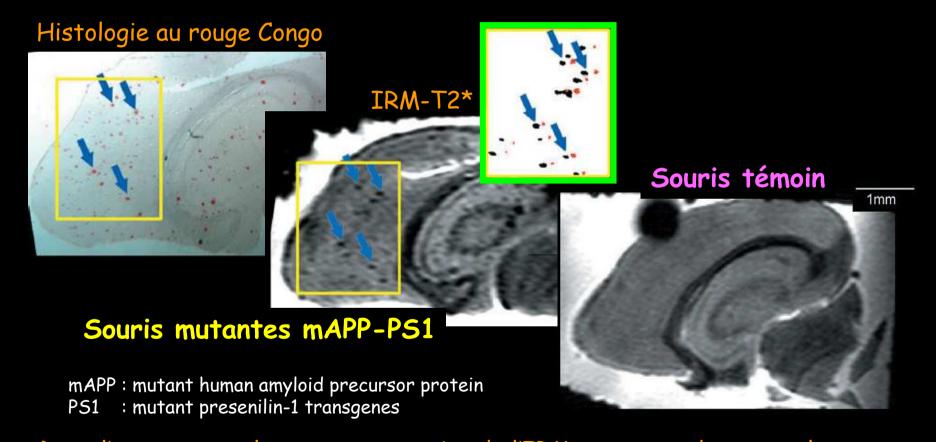


Détection IRM directe par effet de susceptibilité (pertes de signal T2\*) des plaques.

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

#### Contraste spontané en T2\* en IRM

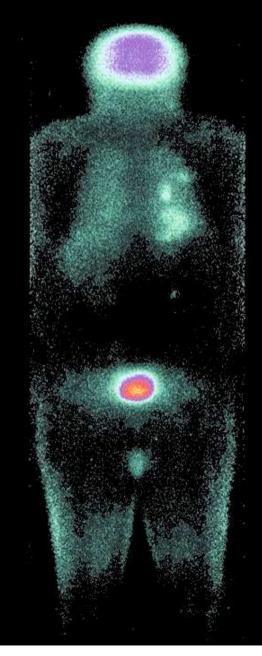
Détection de plaques amyloïdes (Alzheimer)



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

### Etude métaboliques

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

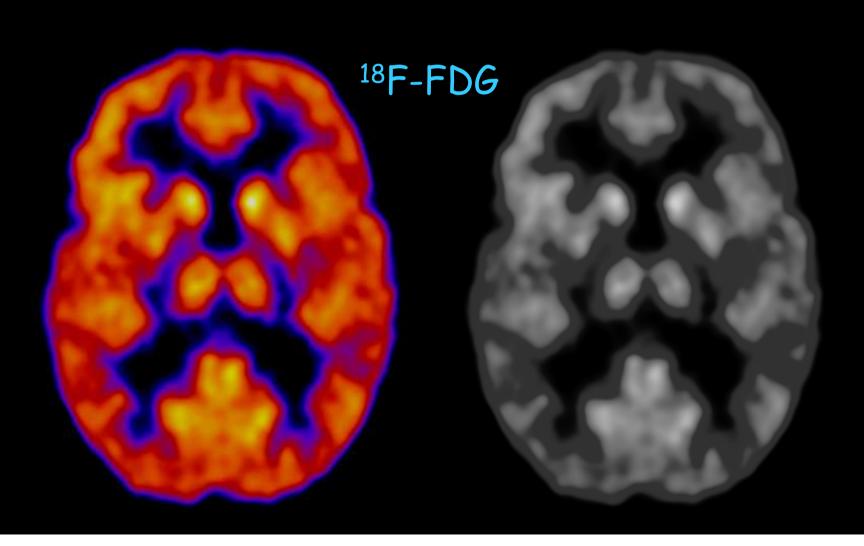


Le FDG s'accumule principalement dans les cellules avides de glucose (cerveau, muscles dont le cœur, inflammations et tumeurs) et s'élimine par voie urinaire

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

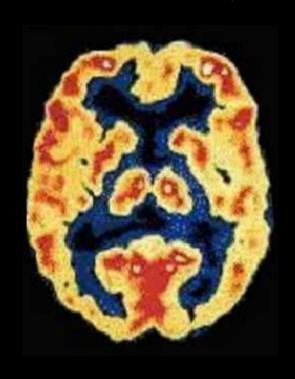


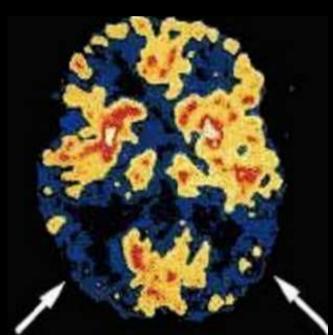
Effet d'une stimulation tactile (moustaches)

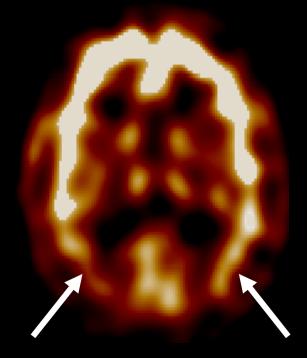
#### Métabolisme cérébral et Alzheimer

<sup>18</sup>F-FDG

TEP sain, TEP Alzheimer, TEMP Alzheimer

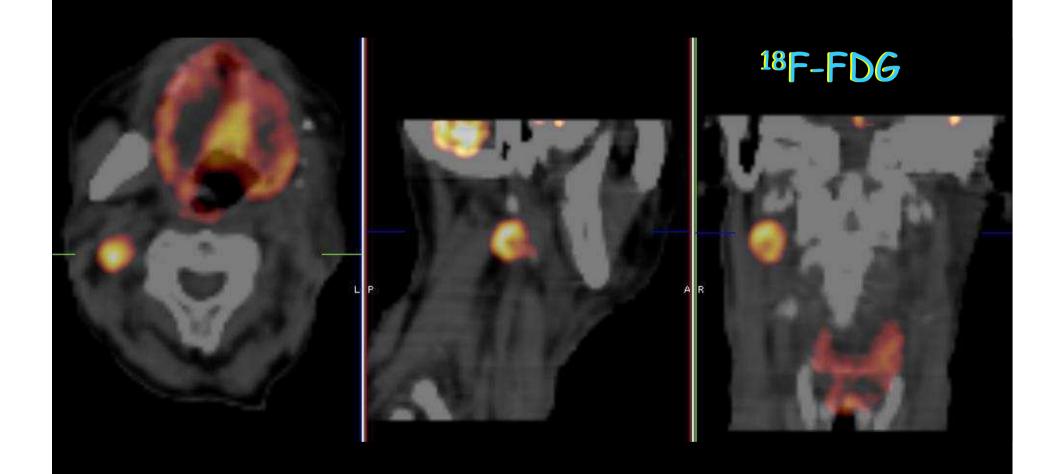






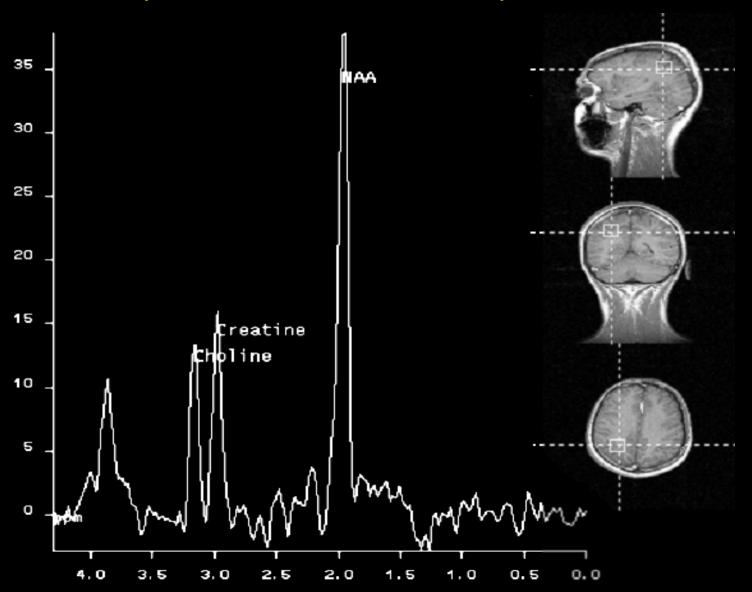
# L'hypométabolisme de l'épilepsie en IC Permet de localiser un foyer épileptique ici temporal interne droit <sup>18</sup>F-FDG TEP Epilepsie, 18F-FDG, Ph COUBES, Mayo Clinic, Cleveland

#### Métabolisme et carcinome ORL primitif

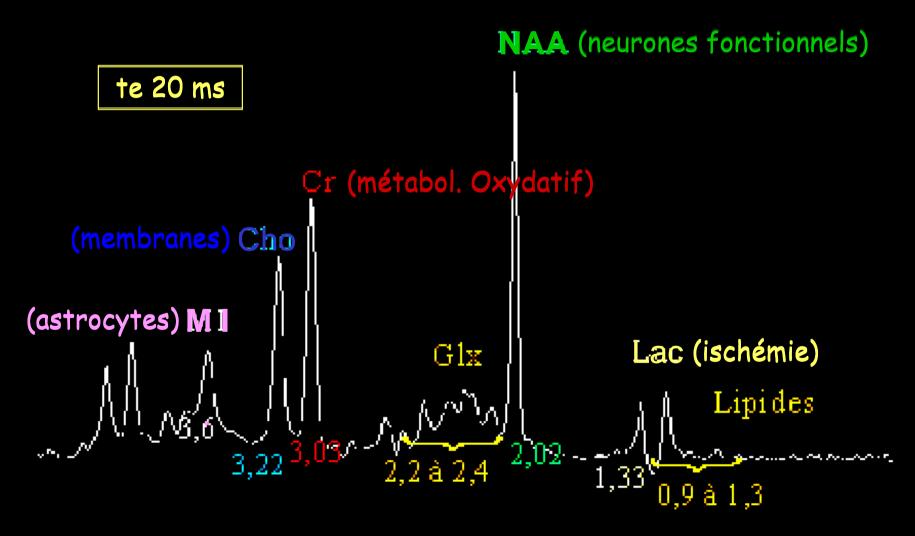


Visualisation Multimodale TEP -TDM

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

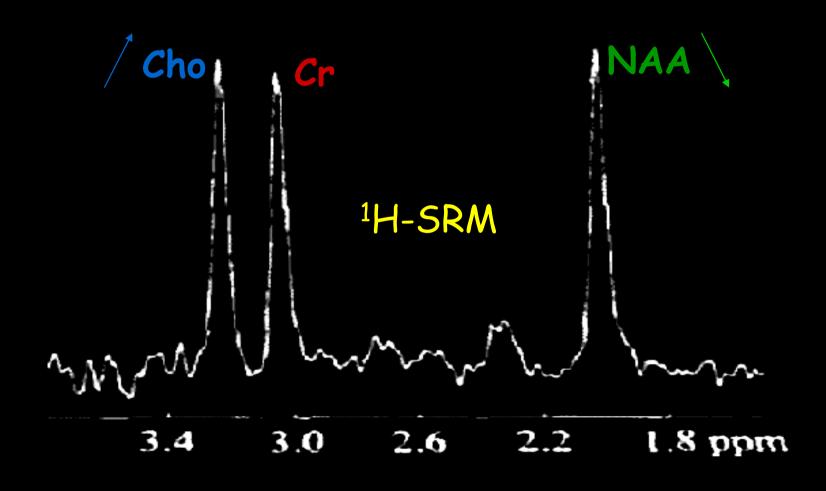


# Métabolites cérébraux observables in vivo en <sup>1</sup>H-SRM



#### Anomalies métaboliques : Schizophrénie

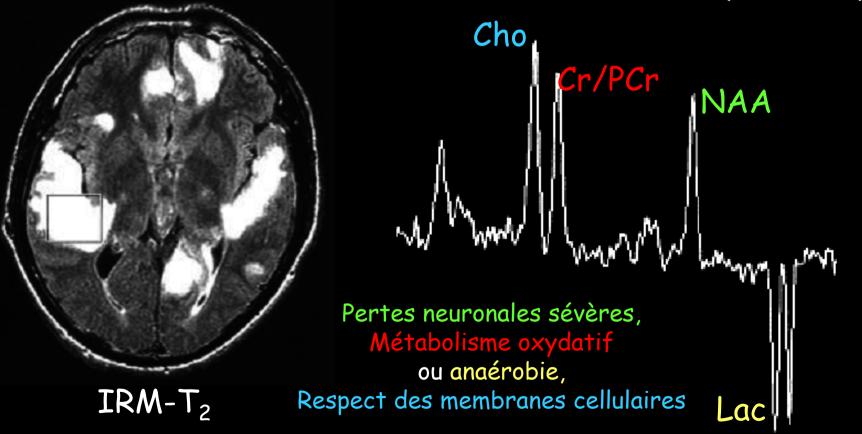
Pertes neuronales ± importantes



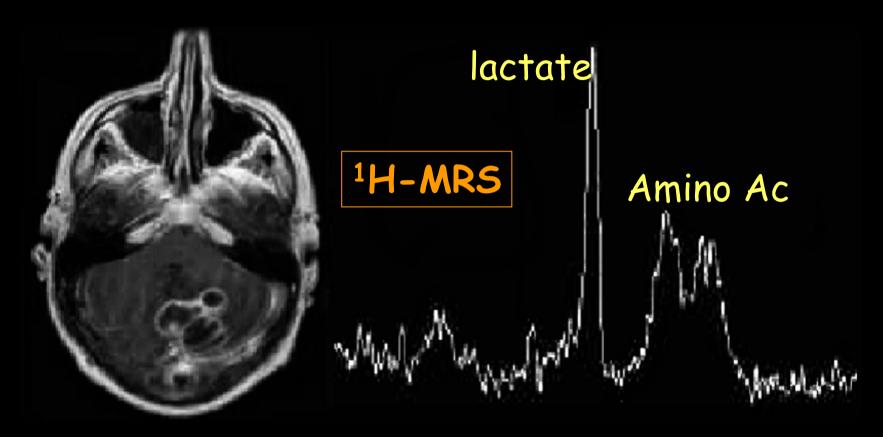
# Anomalies métaboliques de la souffrance ischémique en <sup>1</sup>H-SRM

Encéphalopathie Mitochondriale

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



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



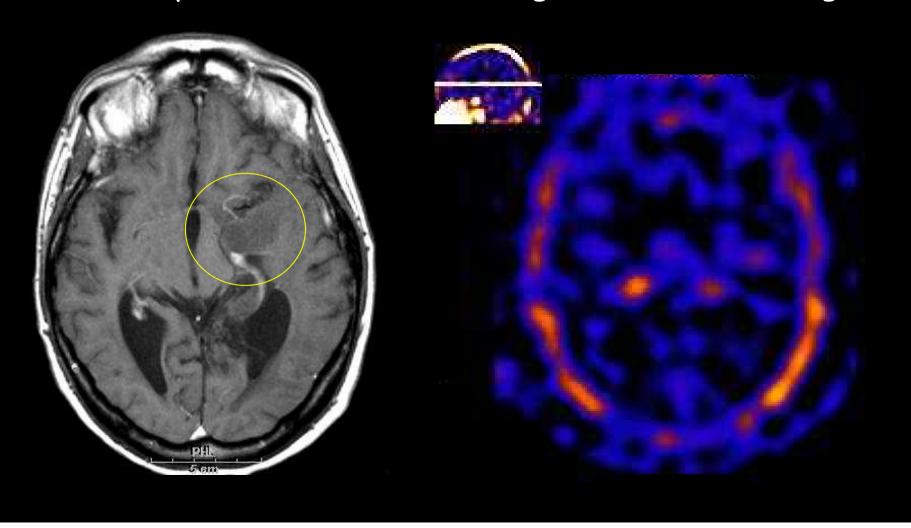
T1-Gd Image: cerebellum polycyclic lesion with peripherical contrast ehancement ... necrotic tumor or abcess?

<sup>1</sup>H MRS lève l'ambiguïté : lactate et amino acides donnent le  $\Delta^{ic}$  : abcès

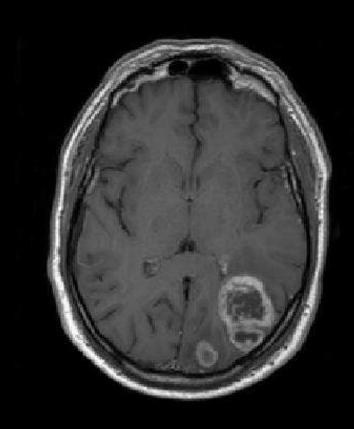
## Caractérisation des tumeurs

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

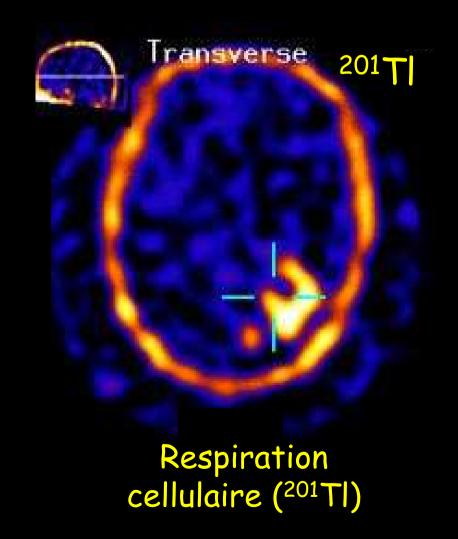
Pas ou (très) peu de fixation, tumeur gliale de (très) bas grade



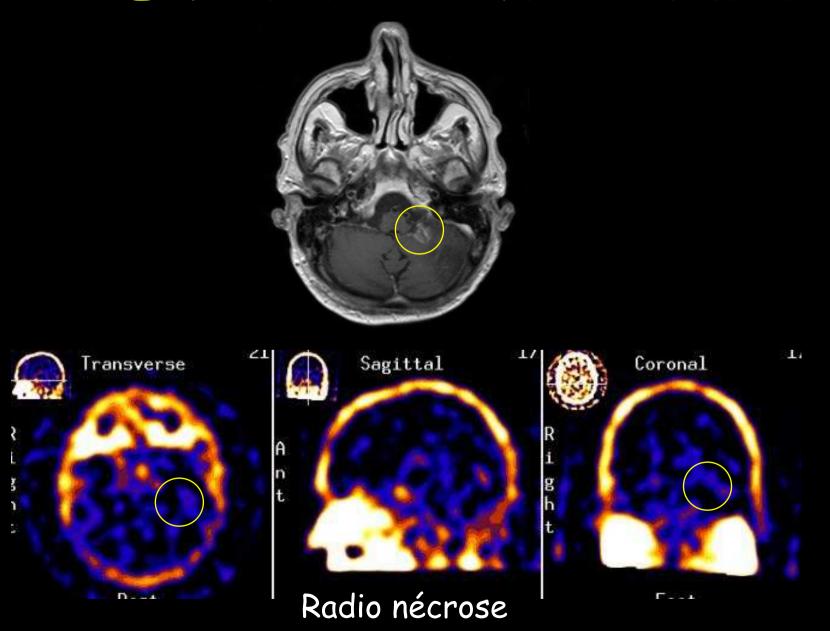
### Oligodendrogliome B de Haut Grade en TEMP au <sup>201</sup>Tl



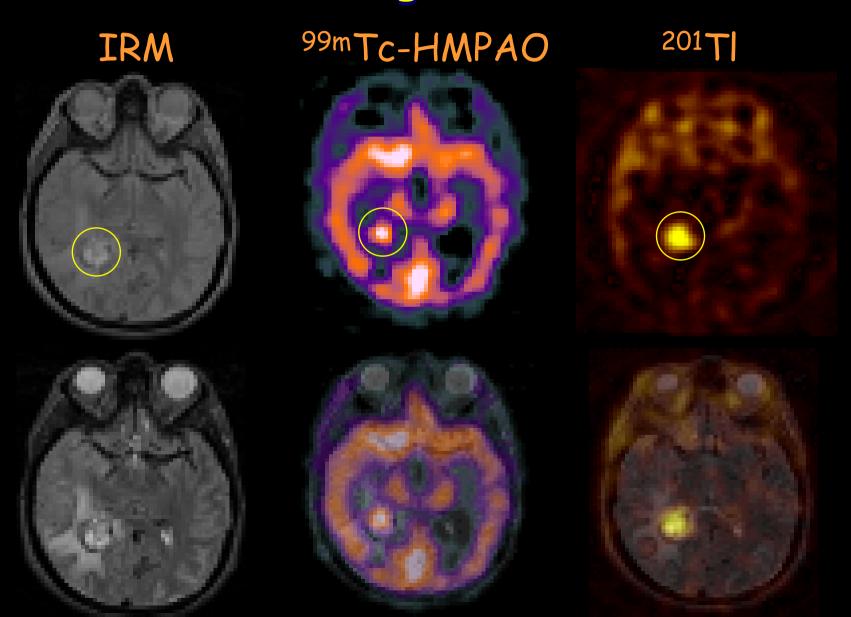
IRM T1 avec produit de contraste



#### 201TI-TEMP: récidive ou radio nécrose?

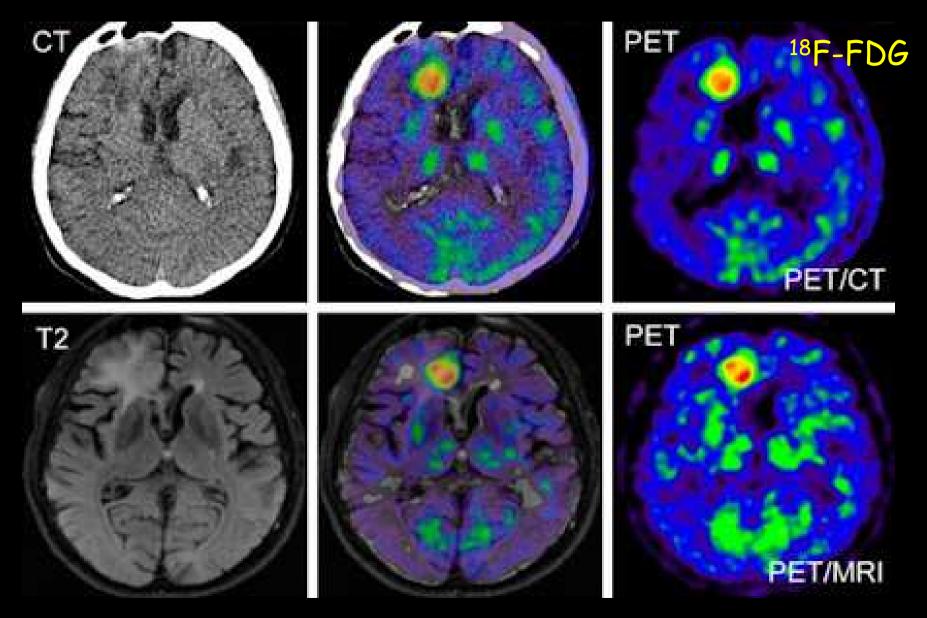


#### Mélanome de haut grade en 201TI-TEMP



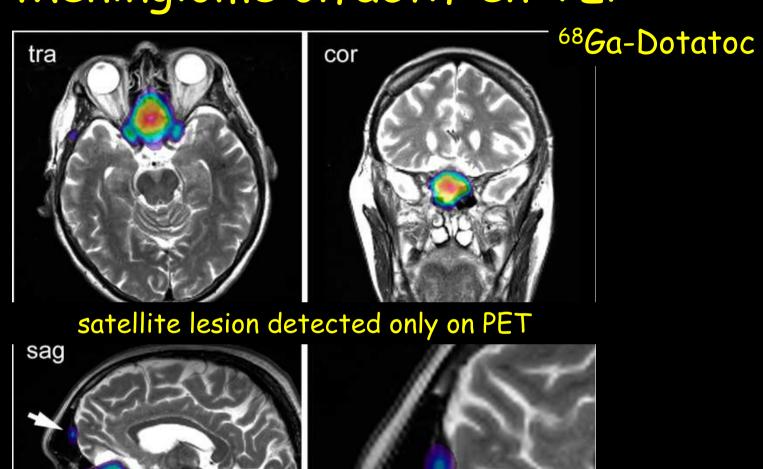
Professeur. Michel ZANCA, Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU MONTPELLIER

#### Glioblastome multiforme frontal droit



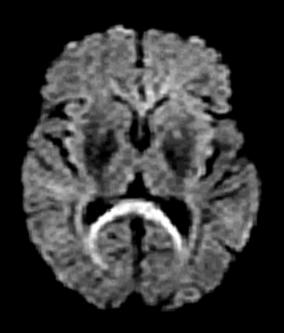
Hybrid PET/MRI of Intracranial Masses: Initial Experiences and Comparison to PET/CT, The Journal of Nuclear Medicine, 2010, 51(8): 1198-1205

#### Méningiome olfactif en TEP



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

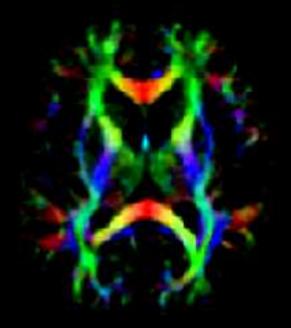
### Images fonctionnelles de diffusion en IRM



DWI: Diffusion D/G dans corps calleux



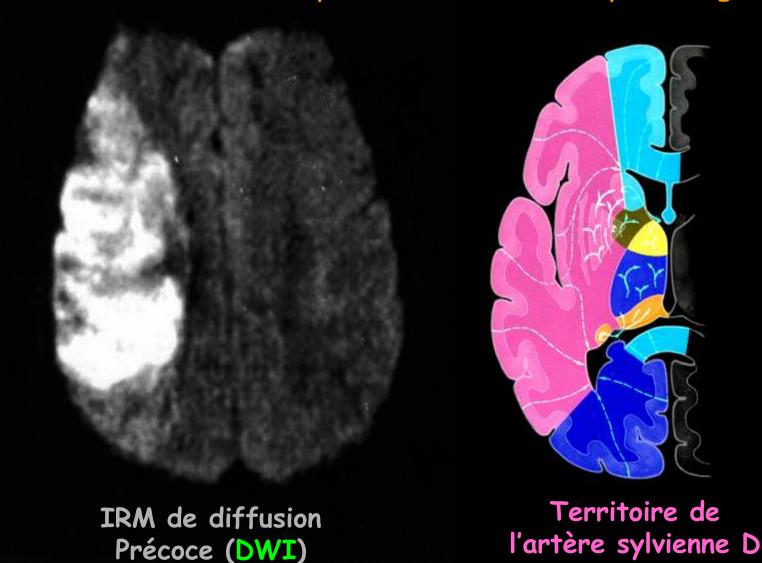
ADC : mobilité de l'eau



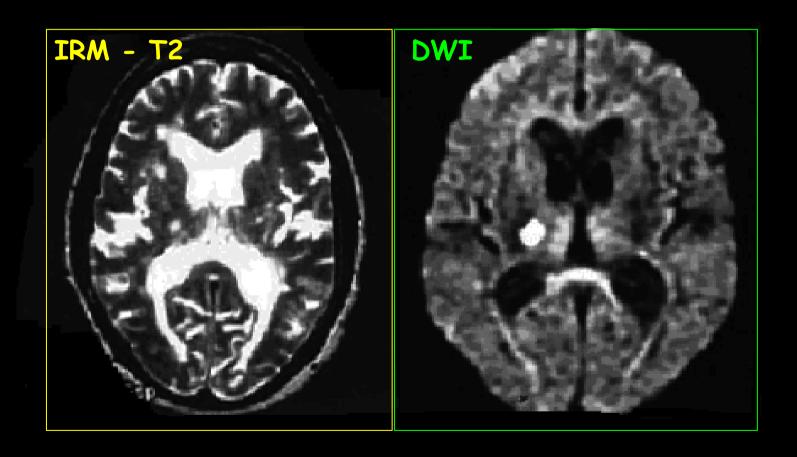
Tenseur de Diffusion : sens de conduction des fibres blanches

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

L'eau ne diffuse plus au niveau de la pathologie



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



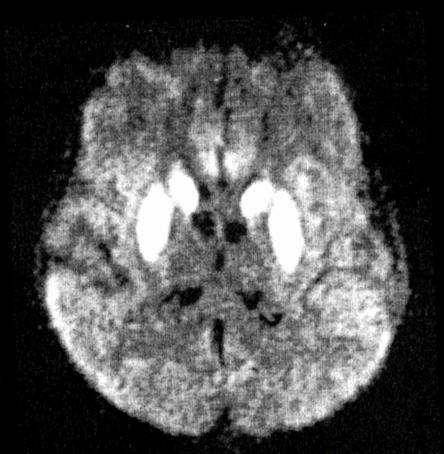
On T2 image, numerous hyper intense spots.
On DWI (cephalo-caudate gradient), only one intense spot on right internal capsula, corresponding to the newest stroke

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

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



PDw Bilateral high signal in striata.

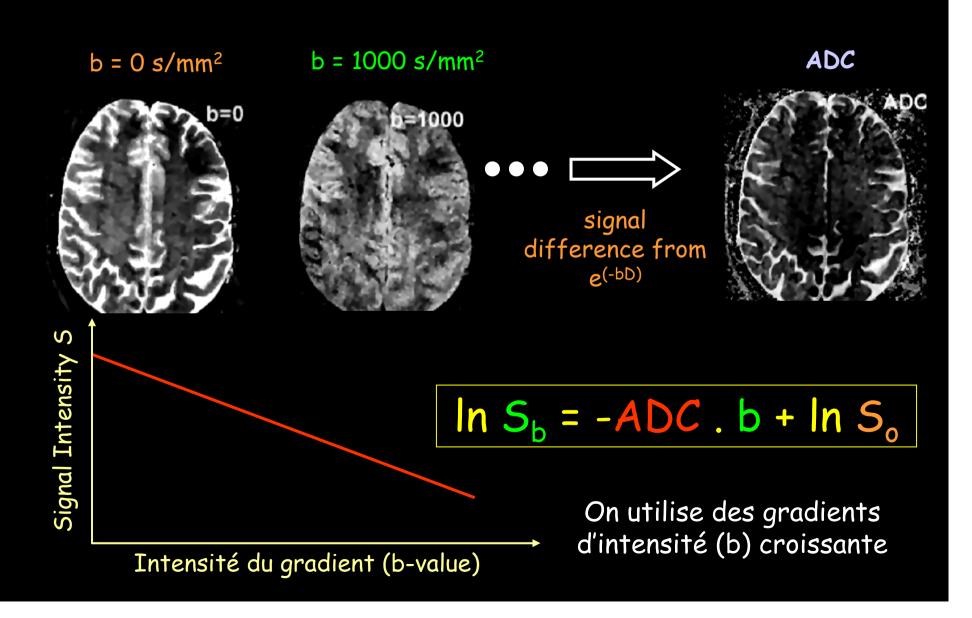


DWI (b = 1000 s/mm2)

Highly restricted diffusion

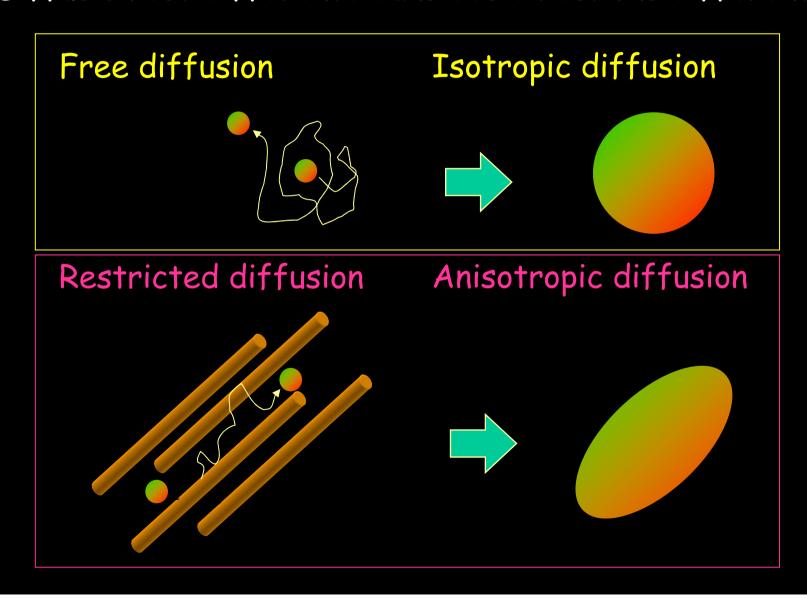
Accumulated copper?

#### Calcul de l'ADC à partir des DWIs



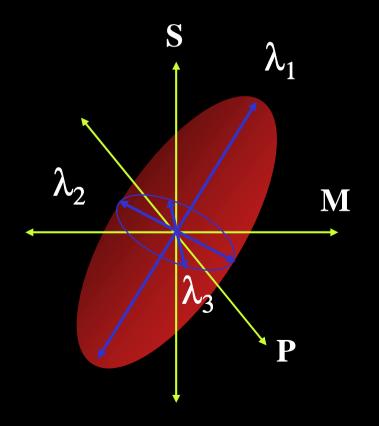
#### Tenseur et Anisotropie de Diffusion

La Diffusion est différente dans des directions différentes



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

- Calculation of Anisotropy in 3D requires diffusion measurements in 6 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:

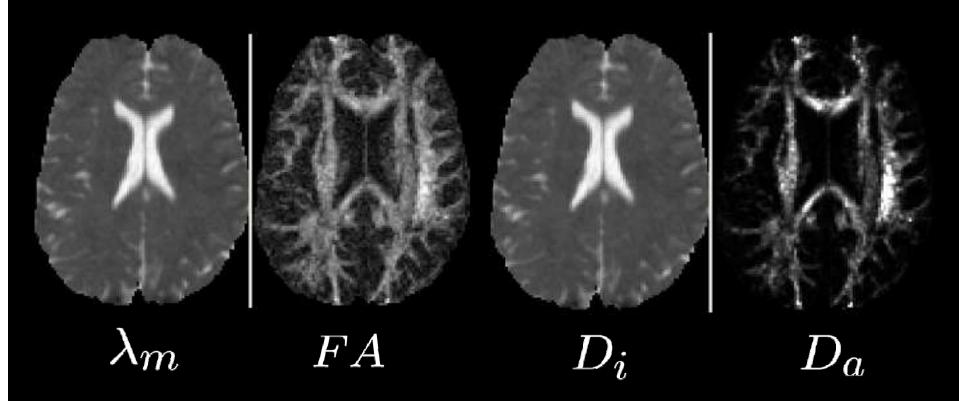
$$\lambda_m = \frac{1}{3}(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)$$

#### Fractional anisotropy:

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

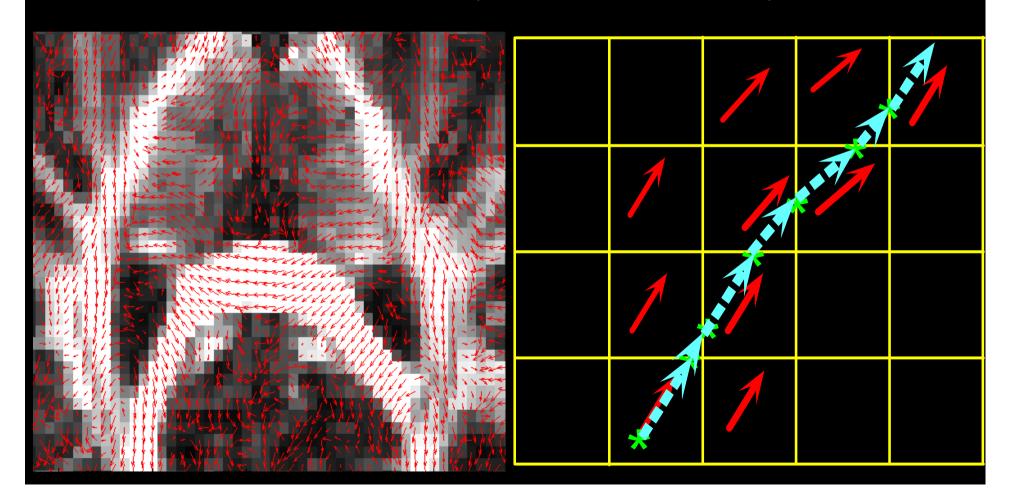
### Qqs images paramétriques du tenseur de diffusion

 $\lambda_m$  et  $D_i$  mesurent l'ADC FA et  $D_a$  l'anisotropie



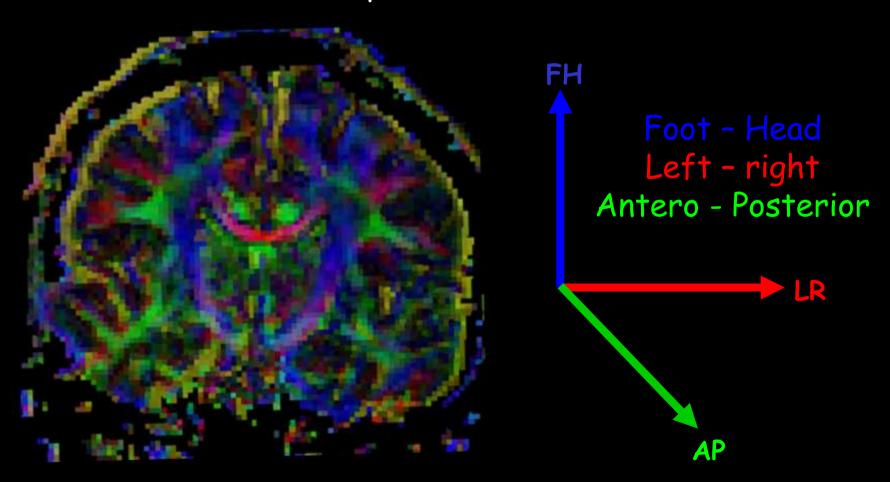
### "Fiber Tracking" sur FA (ou la plus grande valeur propre du tenseur 3D)

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



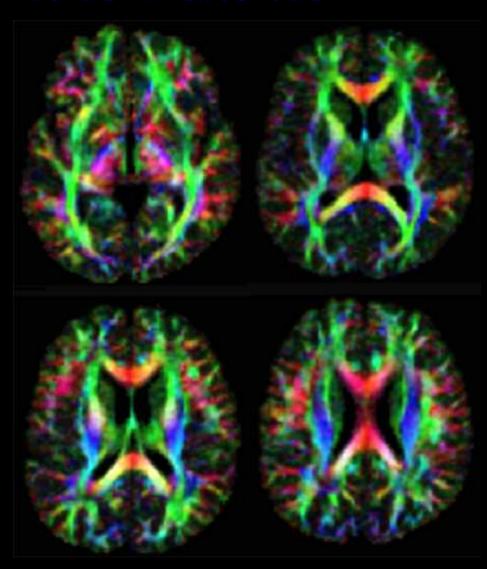
#### Codage couleur des cartes de FA

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

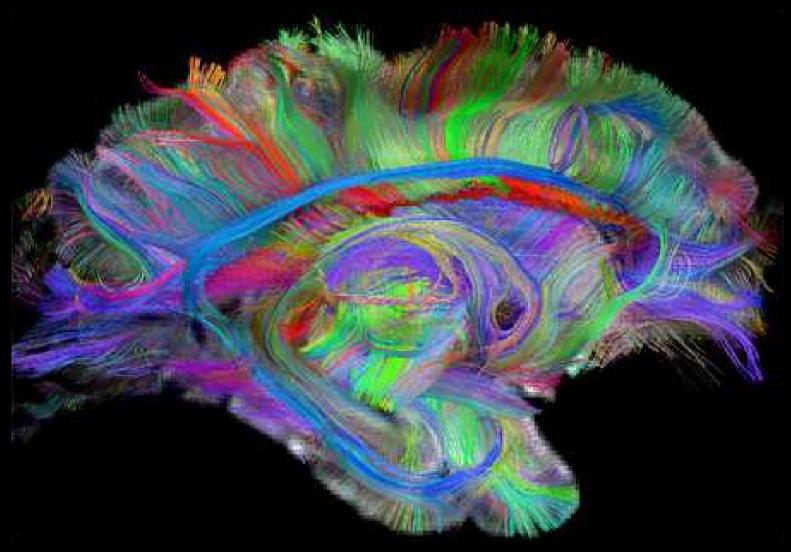


### Visualisation du niveau de fonctionnalité des fibres blanches

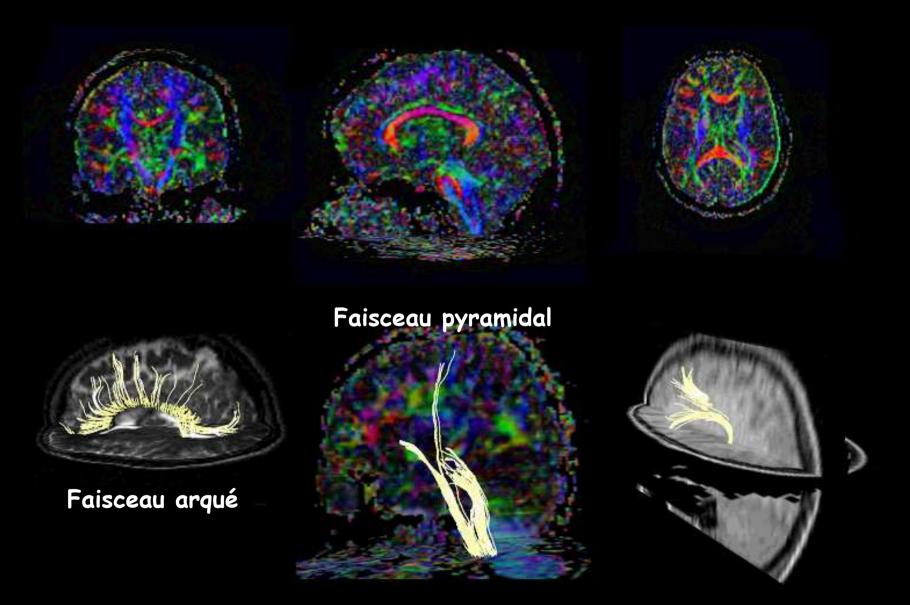
Color coding reveals fibers main direction



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



#### Extraction de certains faisceaux



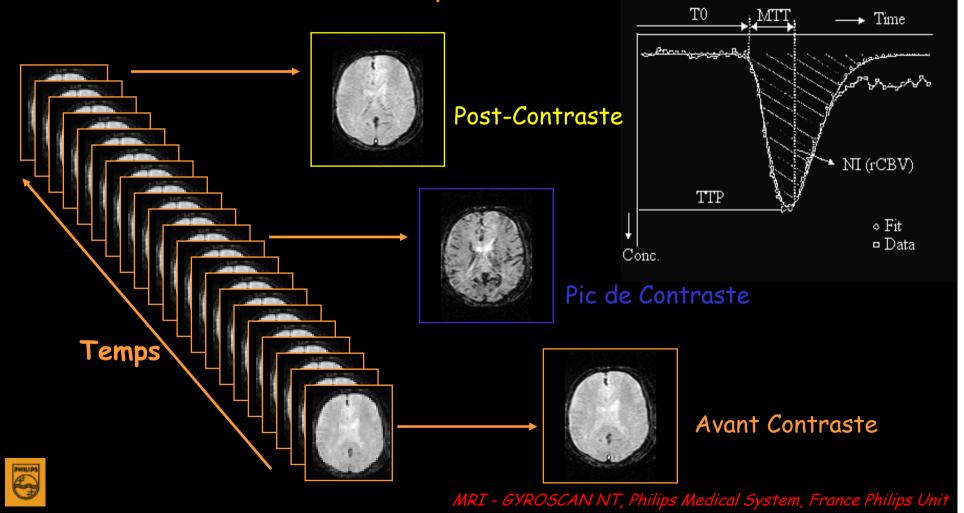
#### Suivi évolutif d'un traumatisme rachidien



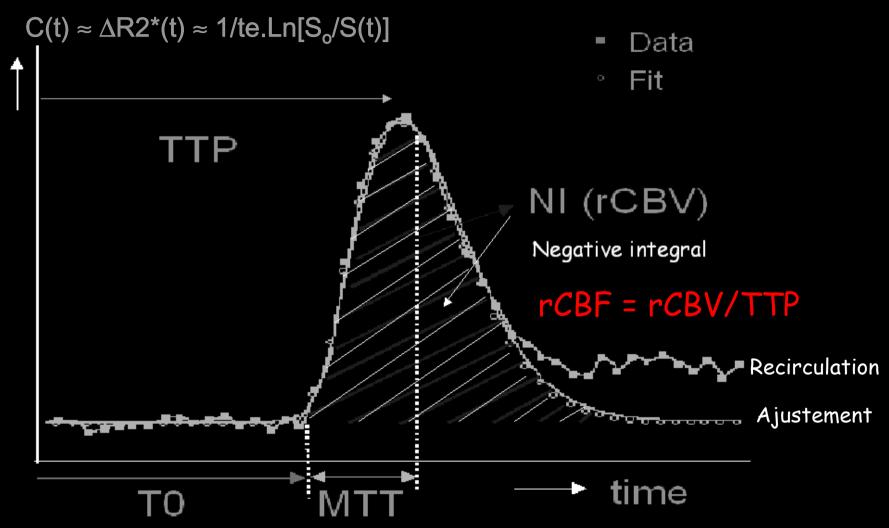
### Estimation du DSC ou débit sanguin cérébral (perfusion cérébrale)

### 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)



#### Paramètres extraits des courbes

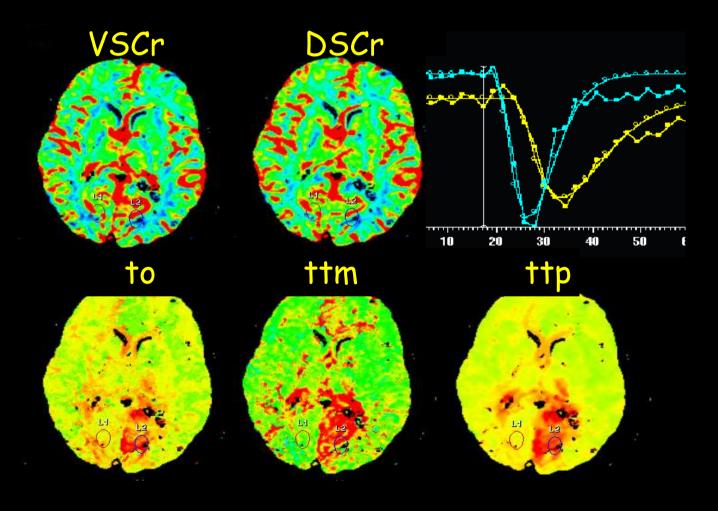


Ajuster  $C_T(t)$  tissulaire par courbe gamma afin d'éliminer la recirculation

$$C_{T}(t) = A.(t-t_{o})^{\alpha}.e^{-\beta(t-t_{o})} + B$$

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

PERFUSION
T<sub>2</sub> PONDÉRÉE
en IRM AVEC
CINÉTIQUE
DE Gd



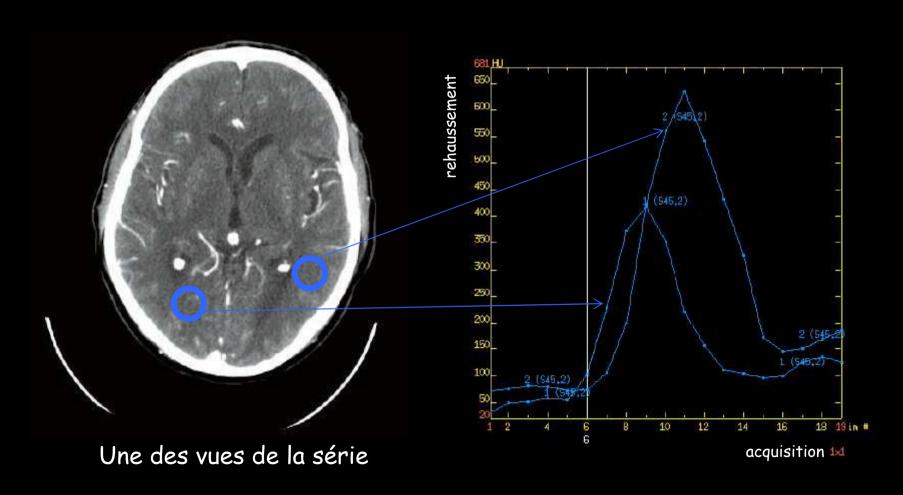


### Cas d'un méningiome, VSCr augmenté et stase capillaire caractéristique

Hyper vascularisation et stase capillaire Prise de contraste homogène Signal versus temps (1min 20s) 16 19 22 25 28 31 34 37 40 images T1 post Gd Stase capillaire perte en % de signal -30 40 -50 -60 -70 rCBV

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

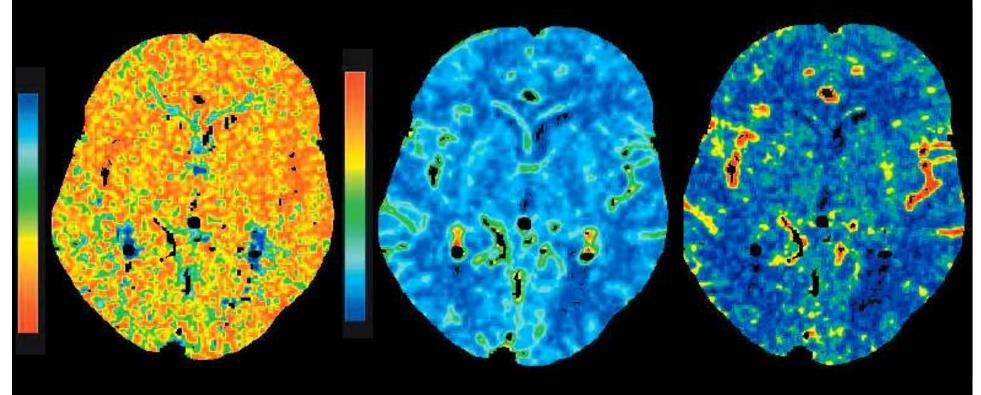
Xe respiré et acquisition dynamique, ici 19 passages en 50,2 sec



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



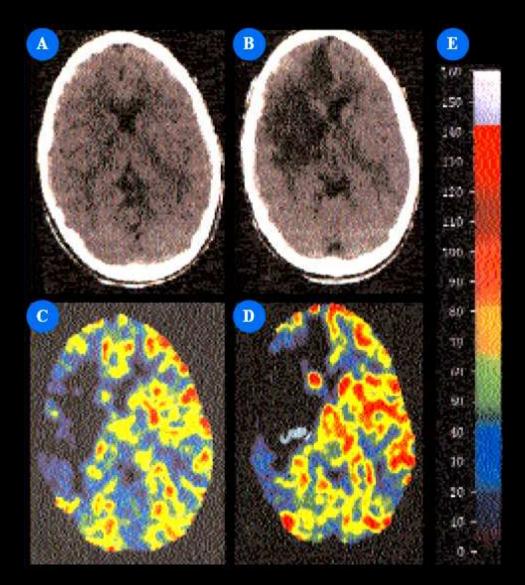
temps de transit moyen (TTM)

volume sanguin (VSC)

perfusion (DSC)

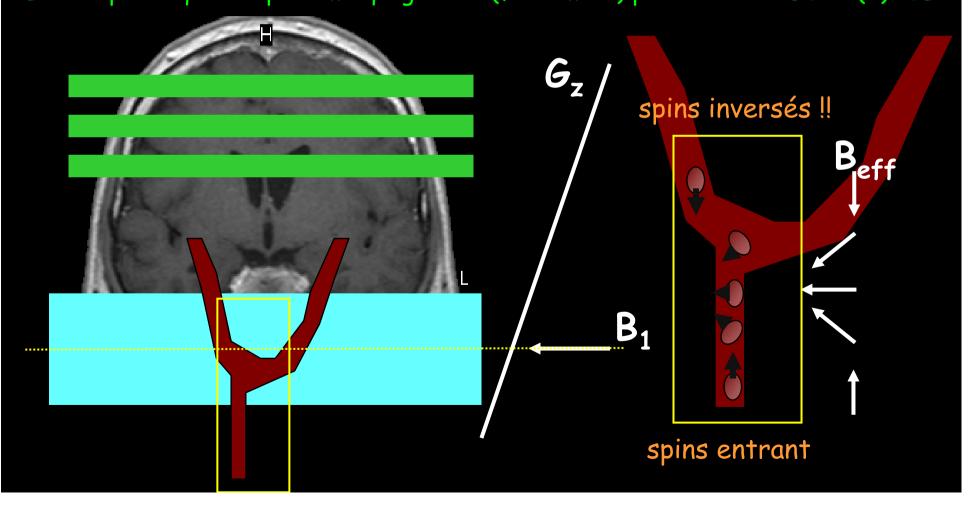
#### Hémiplégie G brutale : DSC en TDM-Xe

- (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

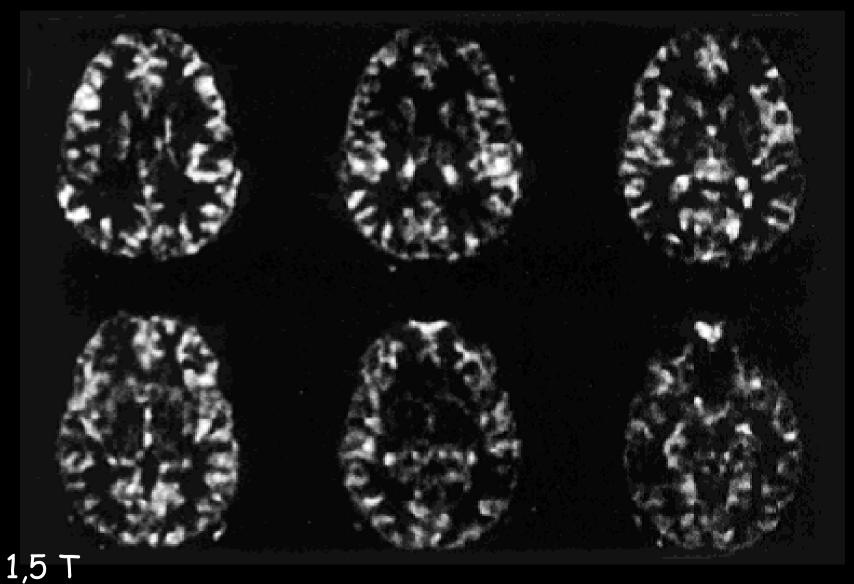


#### Perfusion Cérébrale en IRM-ASL par Marquage Amont des Spins de l'eau

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

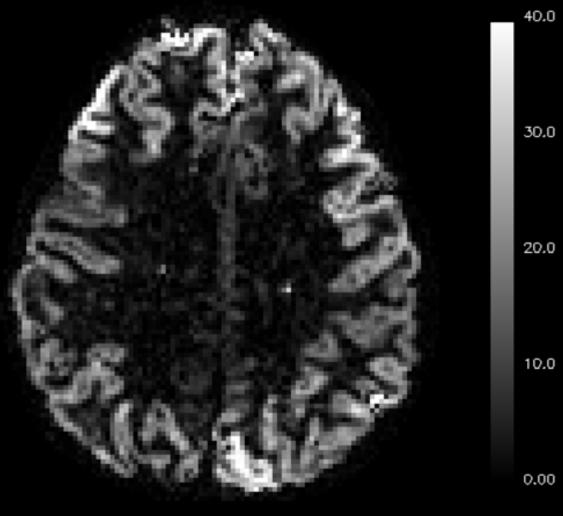


#### Perfusion IRM par Spin Labelling (ASL)



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

#### Image d'ASL à 7 T

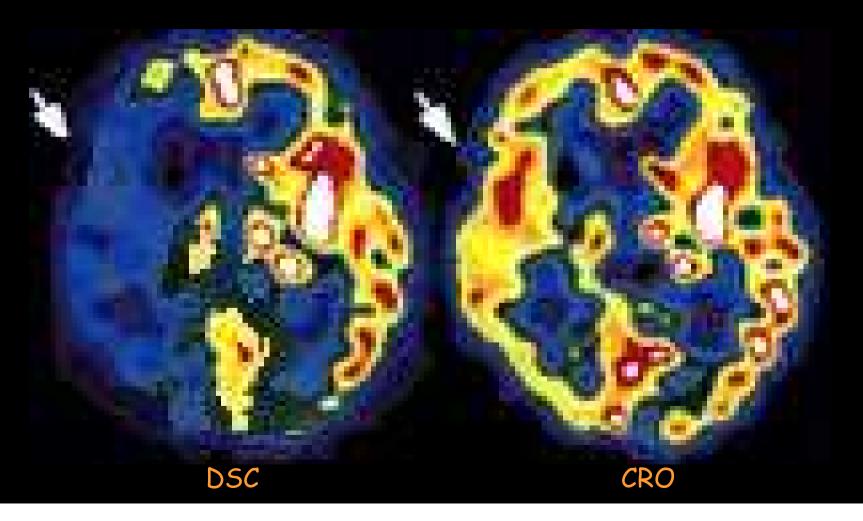


perfW

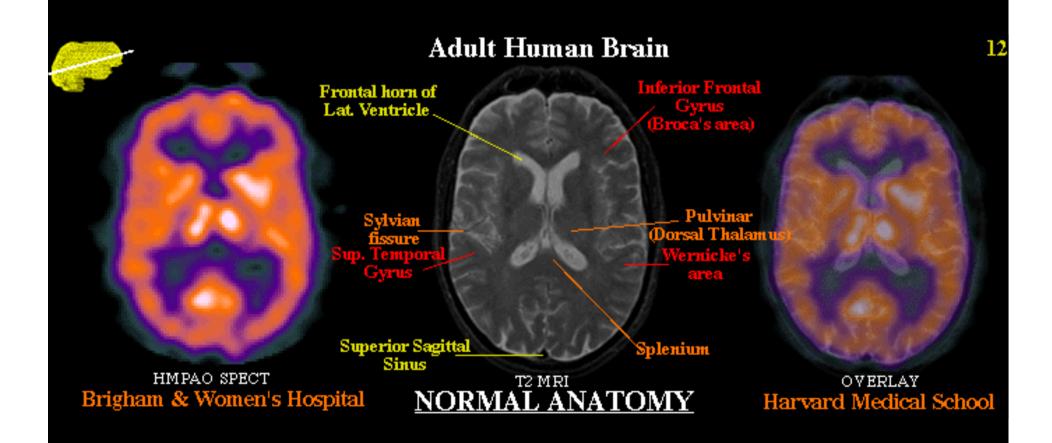
The Krueger Institute, John Hopkins University Hospital

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

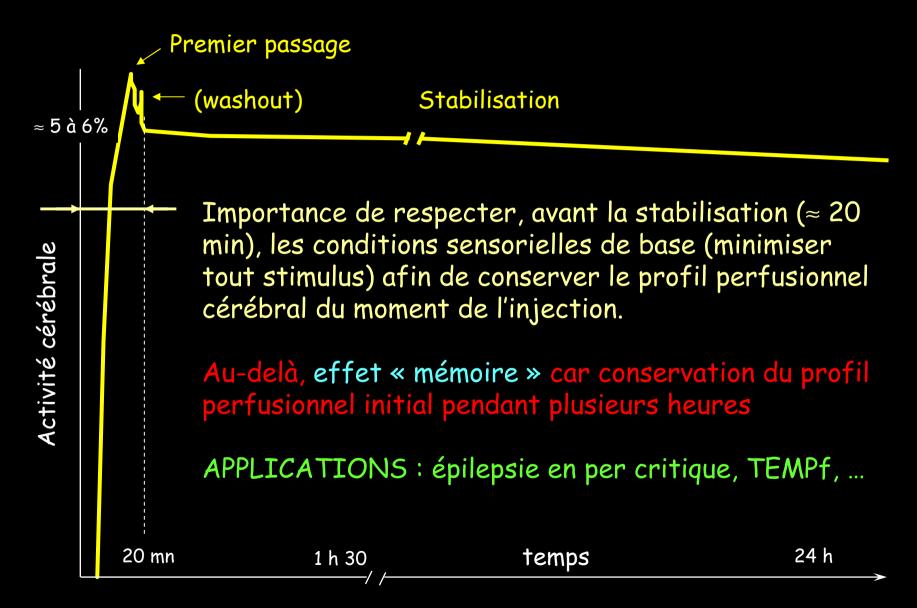
Définie par un DSC diminué, un TEO augmenté et une CMRO2 normale ou discrètement abaissée



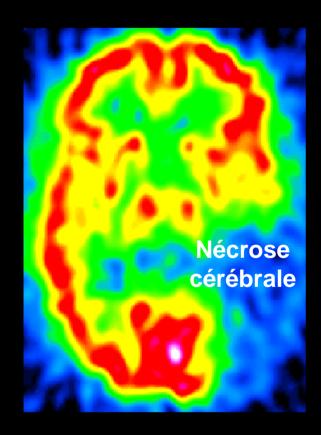
#### Perfusion en TEMP 99mTc-HMPAO & ECD Perfusion cérébrale normale



### Rétention cérébrale de l'HMPAO en TEMP



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



Early SPECT (day 0)



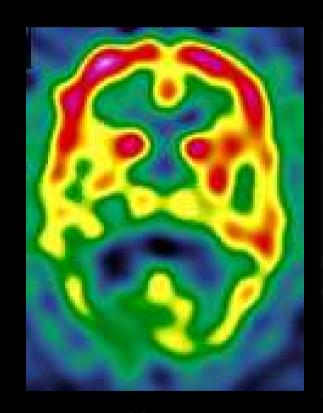
Early CT (day 0)



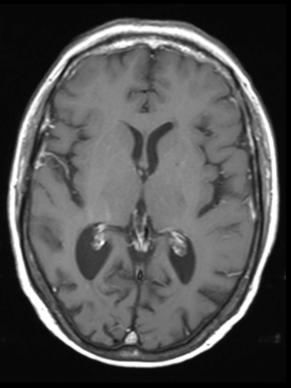
Late CT (day 90)

### Hypo DSC du syndrome de Benson...

Agnosie visuelle (syndrome de Balint) et troubles majeurs du langage (expression et compréhension)



TEMP 99mTc-ECD



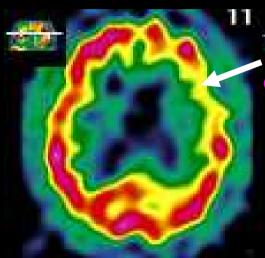
IRM T1-Gd

IRM cérébrale : atrophie occipito-temporale et pariétale.

TEMP cérébrale:
hypofixation majeure
occipito-pariétale et
occipito-temporale
prédominant à droite

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

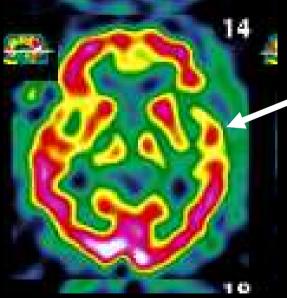
Aphasie s'intégrant dans une démence fronto-temporale



Hypoperfusion base de F1 *G*, atteinte du Broca probable

Troubles cognitifs d'aggravation progressive ;

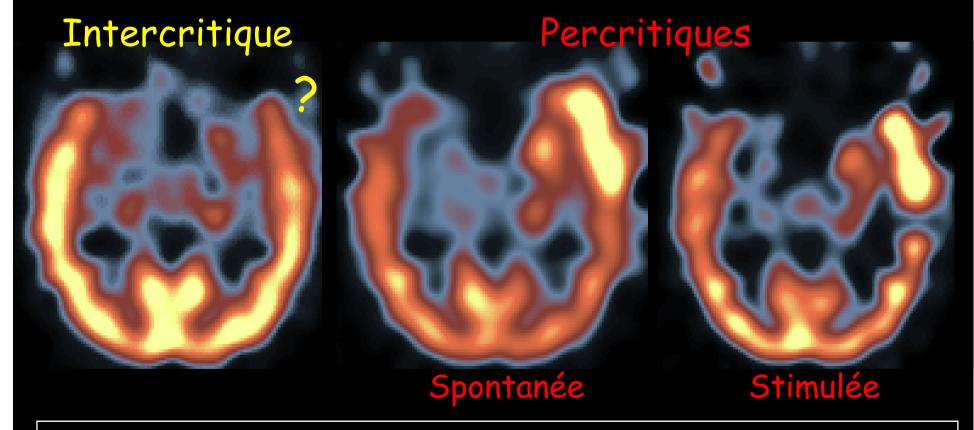
Troubles du langage (écholalies, palilalies, troubles de la dénomination),



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

## Hyper DSC percritique des foyers épileptiques

Epilepsie temporale interne gauche

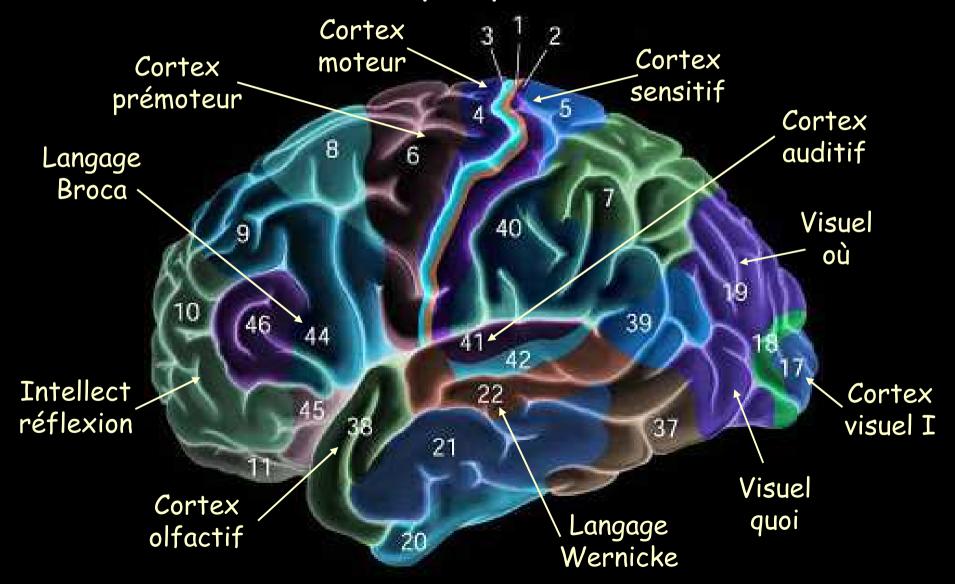


Hyperfixation polaire étendue : situe le foyer

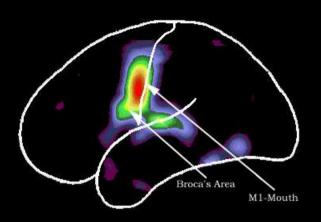
## Etude de l'activation neuronale en IRMf (Oxygène et perfusion par effet BOLD)

### On joue sur la spécialisation du cortex

Aires de Broadman et quelques fonctions associées

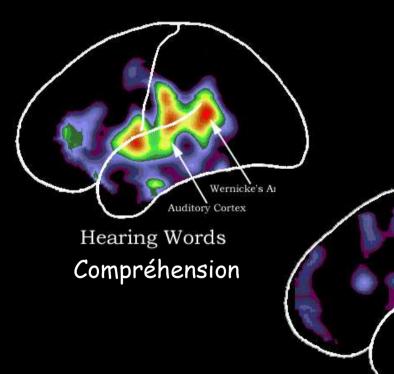


## Functional Areas of Language by H<sub>2</sub><sup>15</sup>O TEP Perfusion



Speaking Words

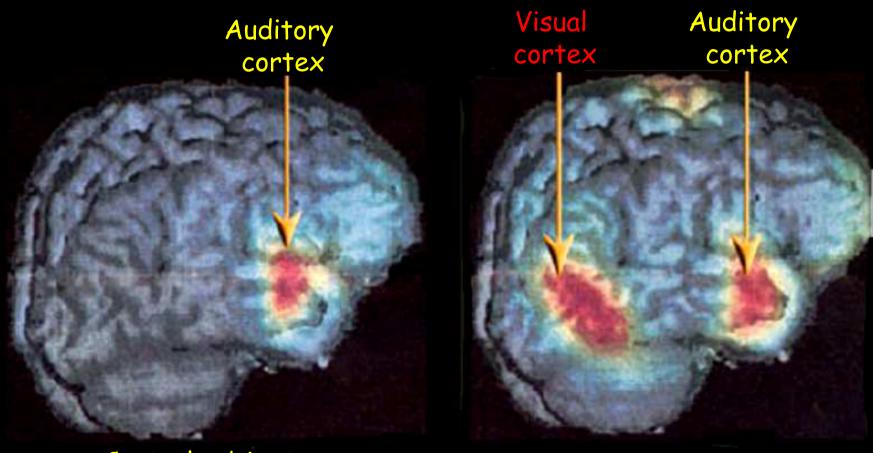
Prononciation





Visual Cortex

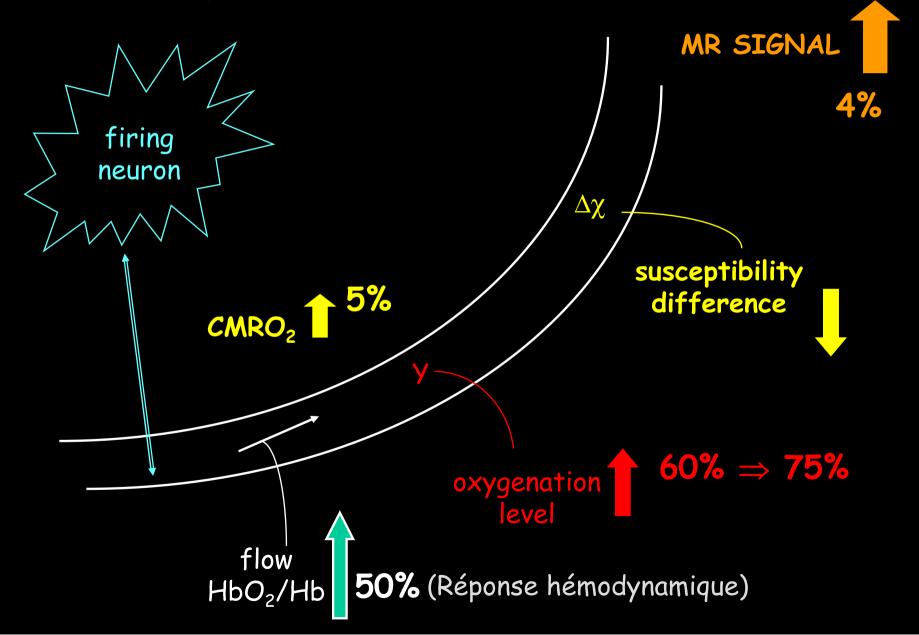
### Audition in a Subject Blind From Birth



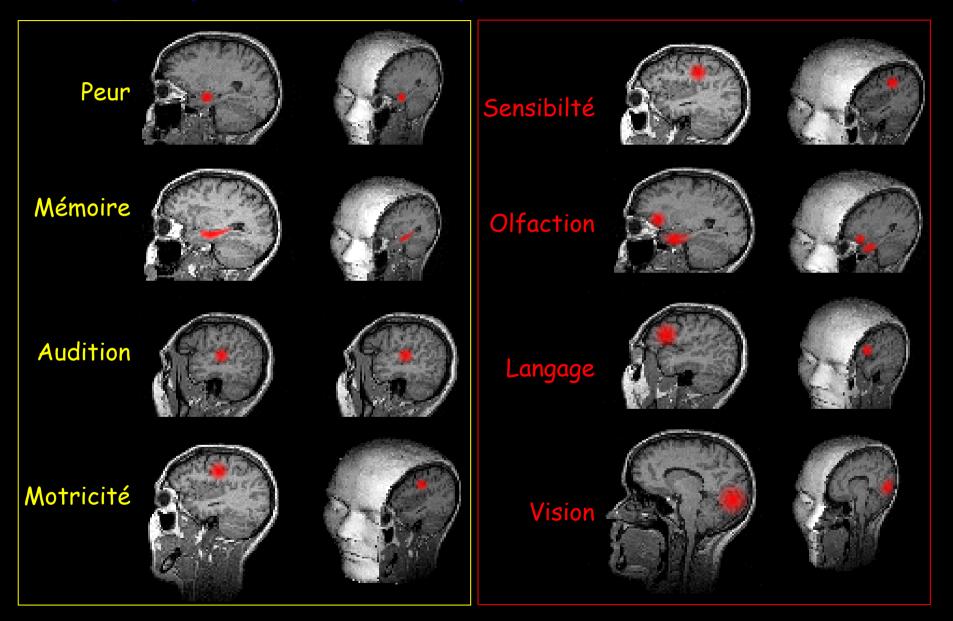
Control subject Auditory cortex only

Blind subject from birth Hearing area in auditory & visual cortex

### IRMf par Effet BOLD (HbO<sub>2</sub> / Hb)

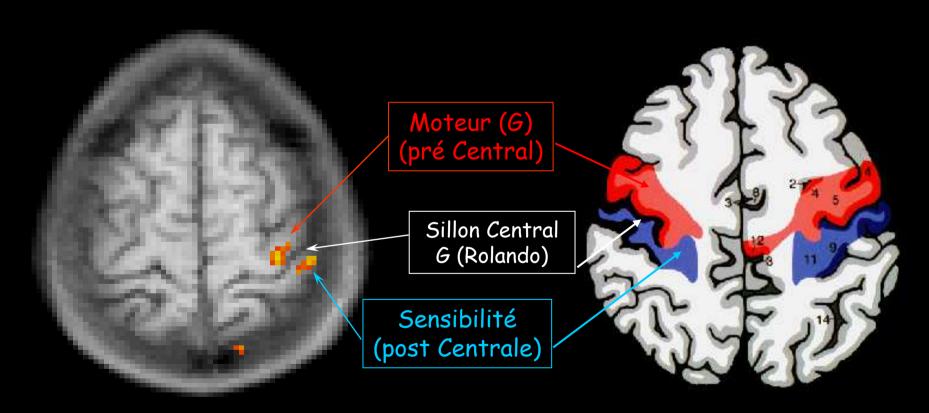


### Ce que permet d'explorer l'IRMf (BOLD)



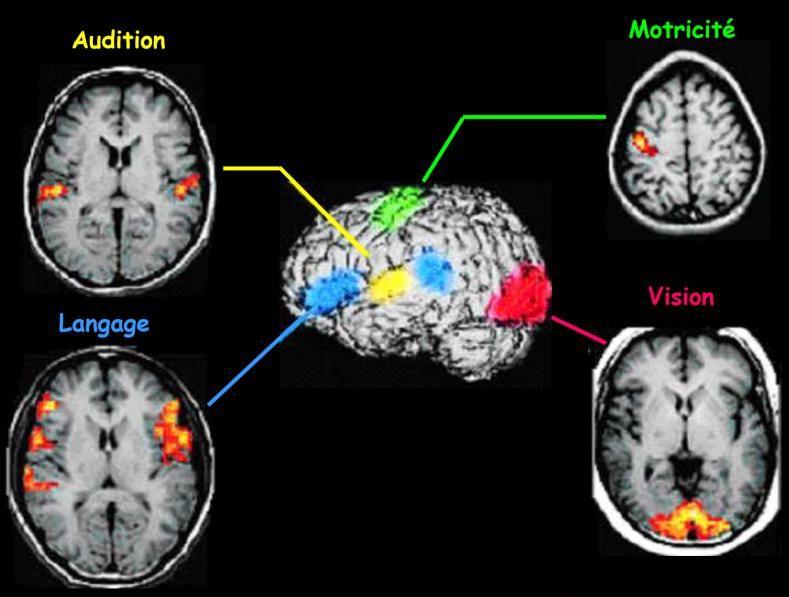
#### Ex.: étude de la motricité volontaire

Sujet droitier, opposition pulpe pouce D / base Vème méta



Utilisé en neurochirurgie pour repérer le sillon central

### 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

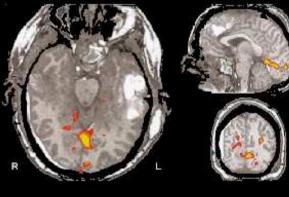
### ... même en cas de coma

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



Bilateral palm tactile stimulus

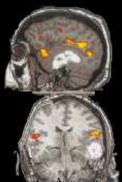
Aires sensitives Post centrales



1 hz blinking light visual stimulus

Aires visuelles I & IIaires Aires auditives + langage G

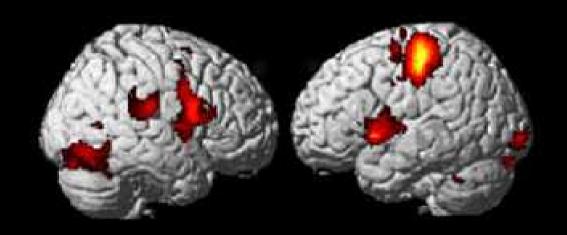




Narrated text auditive stimulus

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

Mouvements de la main droite



Exécution



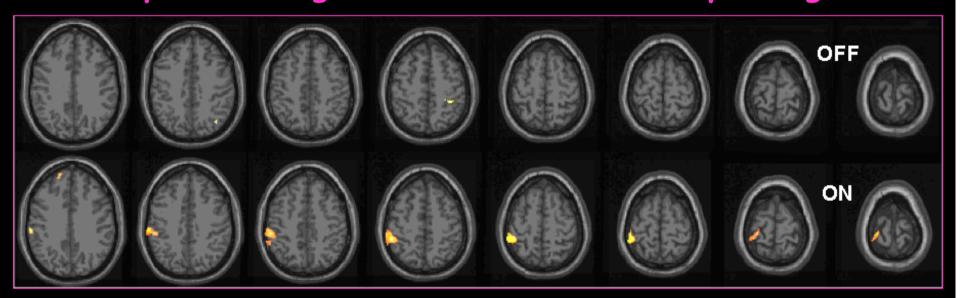
Observation

### Dystonie de l'enfant

Implantation chirurgicale d'éléctrodes de stimulat° pallidale

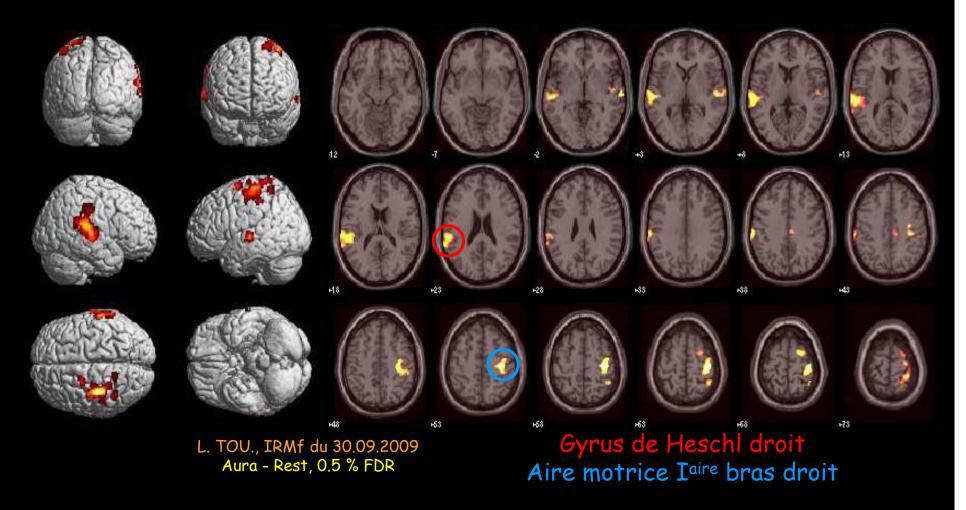
⇒ récupération d'une fonctions motrice quasi normale

Etude post chirurgicale de la motricité du pouce gauche



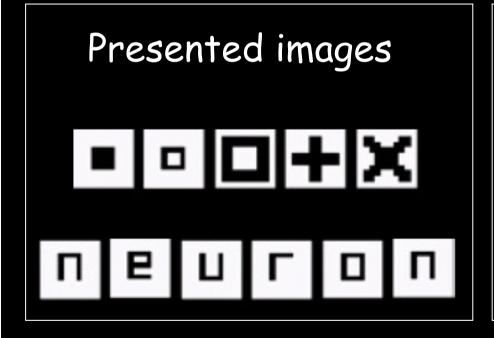
## Schizophrénie précoce avec hallucinations auditives

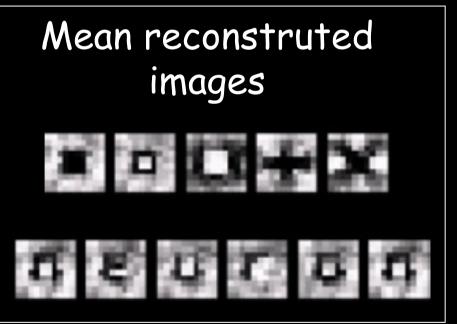
Bras droit levé, entend des voix à droite...



## Comment "espionner" certaines pensées visuelles!

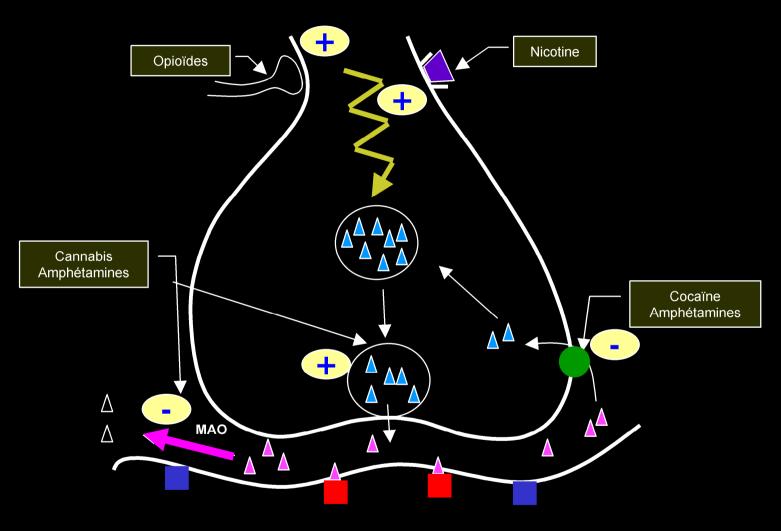
Pour des images "simples", les profils somatotopiques visuels activés suffisent à générer une excellente approximation de l'image regardée ou imaginée





# Etude fonctionnelle de la neurotransmission

### Ex. de la Synapse dopaminergique (Da)

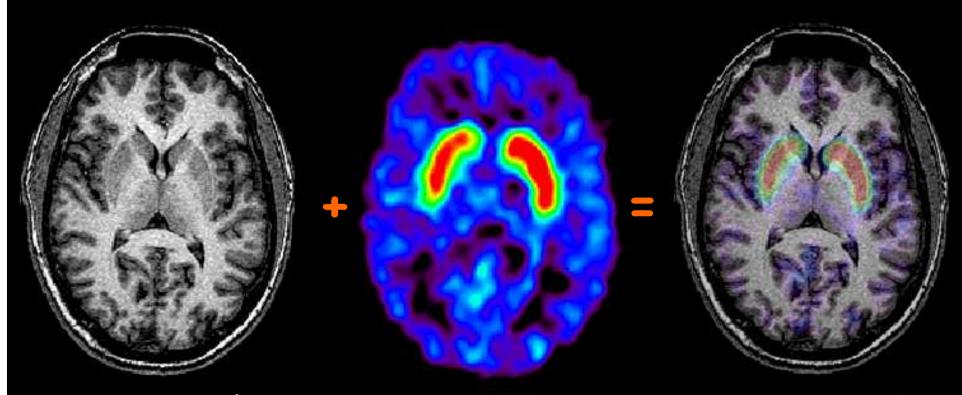


Da vésiculaire Da libre DaT (préSyn) COMT, MAO

DaRD1 (postSyn)
DaRD2 (postSyn)

# 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)



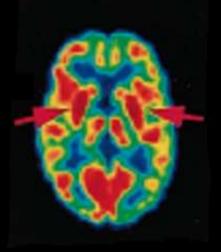
Fixation spécifique au niveau des synapses striatales

### Caractériser la Maladie de Parkinson en TEP

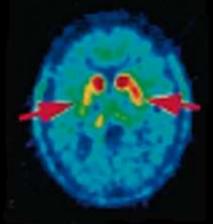
Hémi Parkinson cliniquement gauche



IRM <sup>1</sup>H

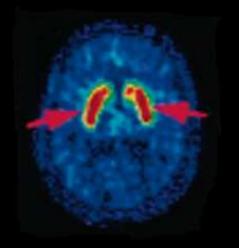


Métabolisme <sup>18</sup>FDG



<sup>18</sup>F-DOPA, voie Pré-synaptique

Perte fonction DaT Putamen D



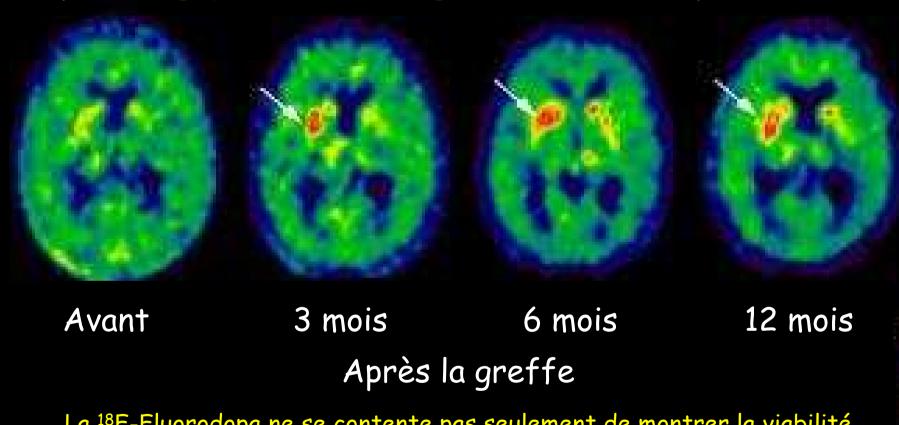
<sup>18</sup>F-Ethyl Spipérone, voie Post-synaptique

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

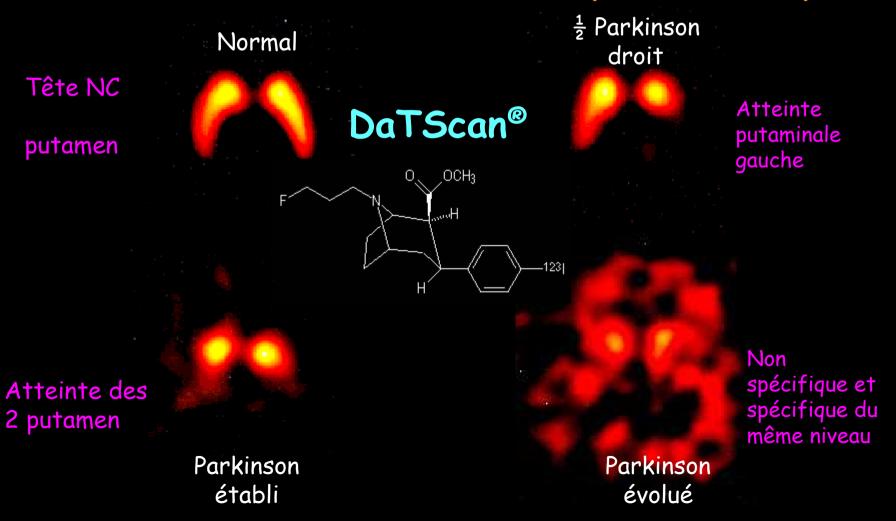


La <sup>18</sup>F-Fluorodopa ne se contente pas seulement de montrer la viabilité de la greffe, elle confirme la fonctionnalité de la voie dopaminergique ainsi rétablie

Crédit : CEA/SHFJ, Orsay

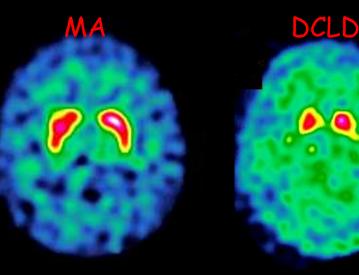
## Analyse visuelle des relais dopamergiques en routine clinique: TEMP au <sup>123</sup>I-FP-CIT

Fixation striatale du traceur (123I-FP-CIT)

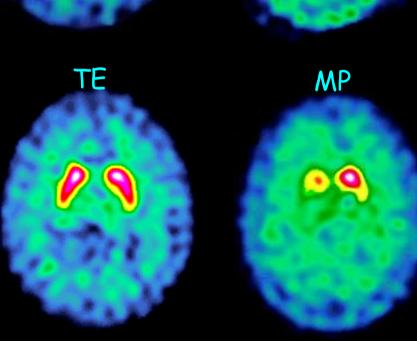


### Aide aux Diagnostics Différentiels

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



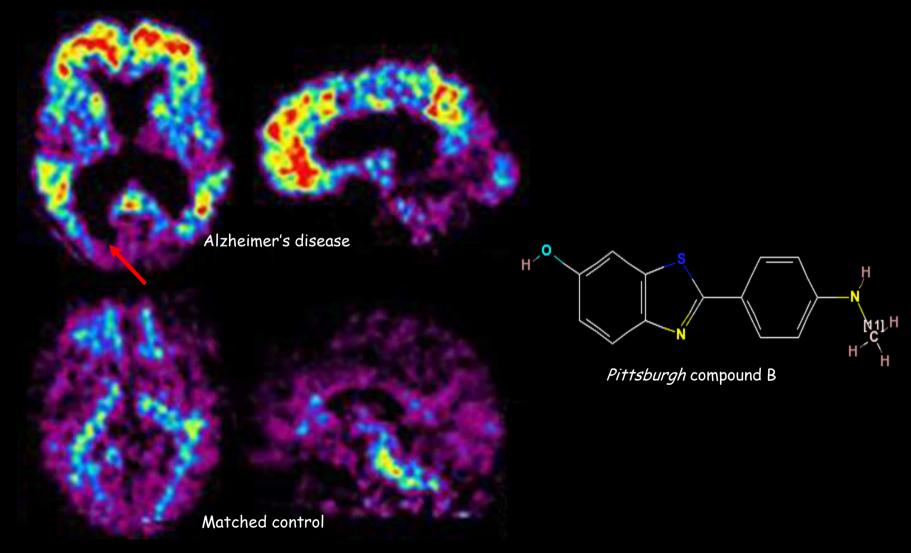
Tremblement essentiel ou maladie de Parkinson?



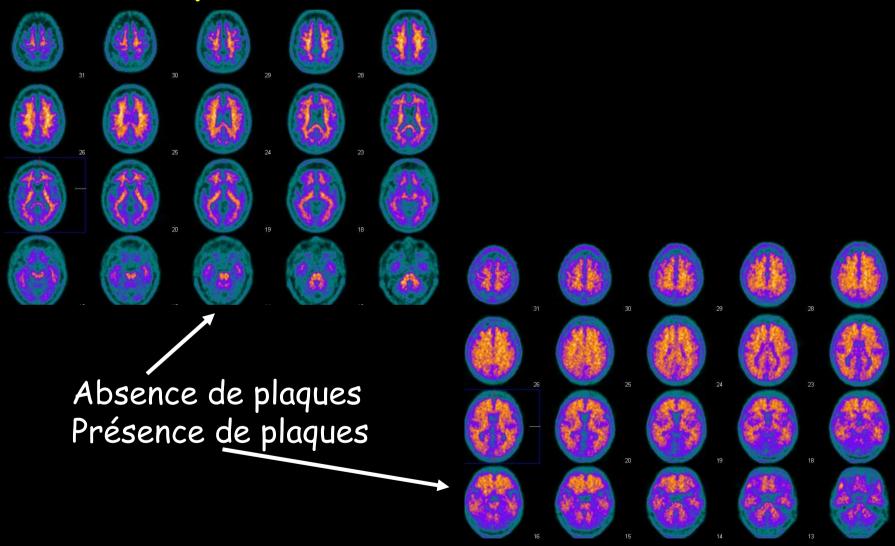
TEMP au <sup>123</sup>I-PE2I, marqueur du DaT pré-synaptique

### Imagerie moléculaire

# Visualizing Alzheimer Disease $\beta$ -amyloids deposits with $^{11}\text{C-PIB PET}$

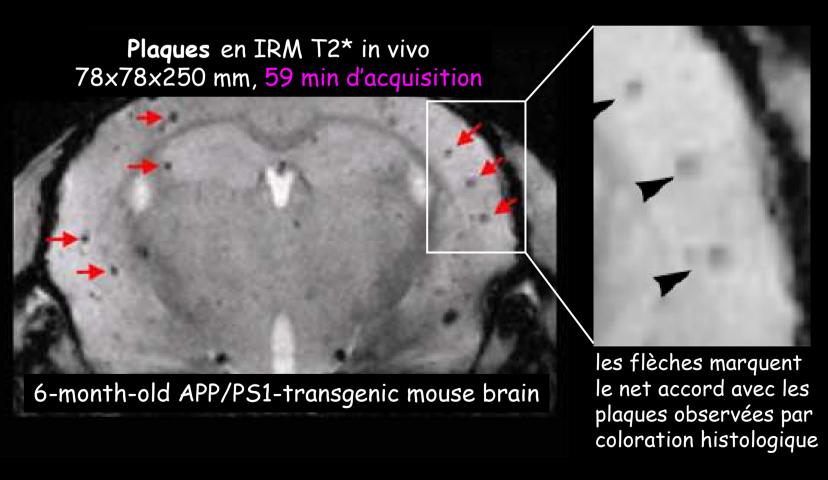


# Visualizing Alzheimer Disease $\beta$ -amyloids deposits with $^{18}F$ -AV45 PET



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

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





## 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 <u>relative</u>: grossesse

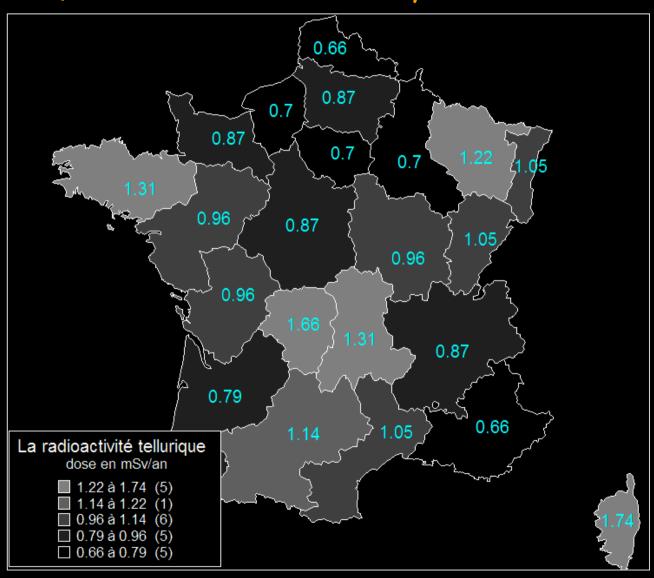
### Quelques valeurs d'irradiation

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\*! 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 16ème et la 25ème semaine

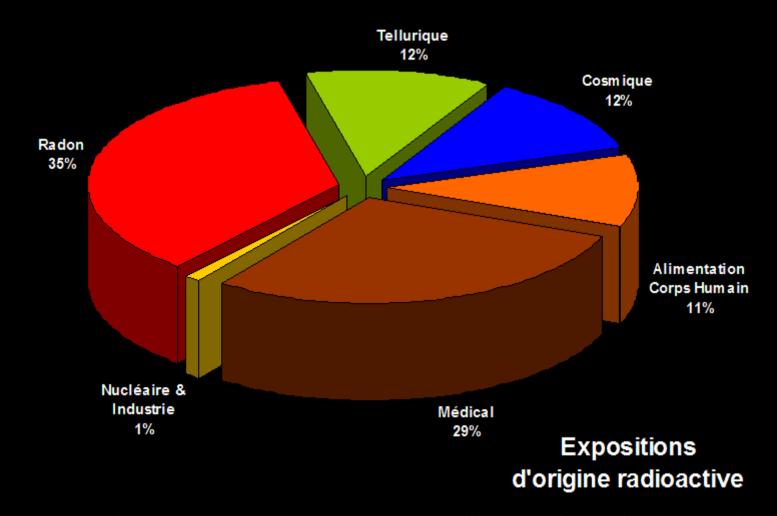
### Rayonnement tellurique

0,41 mSv/an (≈ 17 % de la dose de rayonnement naturel)



### 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).

