

Intérêt de l'IRM-TEP dans les épilepsies et les pathologies tumorales

1ères journées francophones de médecine nucléaire

29 mai 2015, 16h20 – 17h00

Alexander Hammers, Head of PET Centre
Professor of Imaging and Neuroscience



Aperçu

- **IRM-TEP: réflexions générales**
- **IRM-TEP et neuro-oncologie**
- **IRM-TEP et épilepsies**
- **Perspectives et autres applications**
- **Enjeux**

Copie Interdite

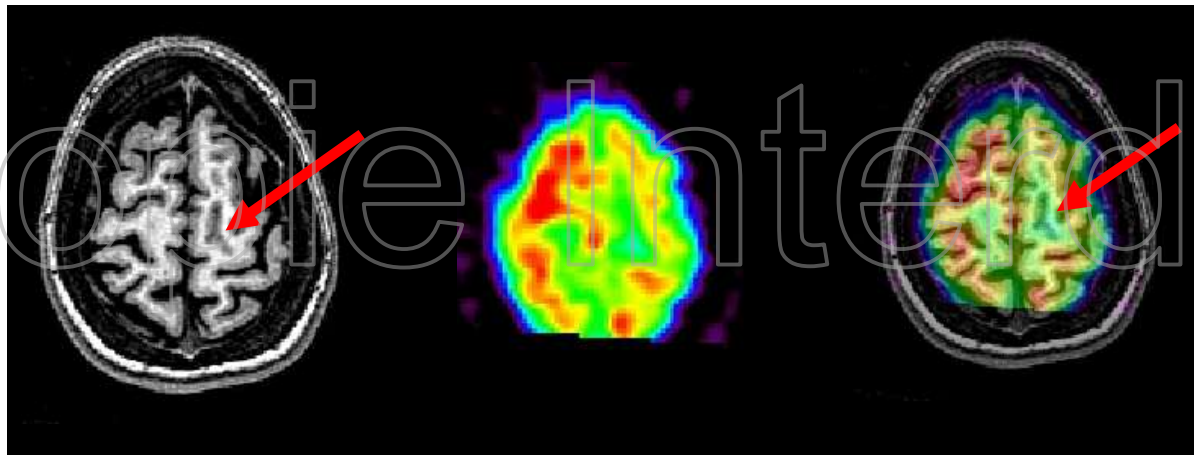
Reflexions générales

Copie Interdite

Copie Interdite

Pourquoi l'IRM-TEP?

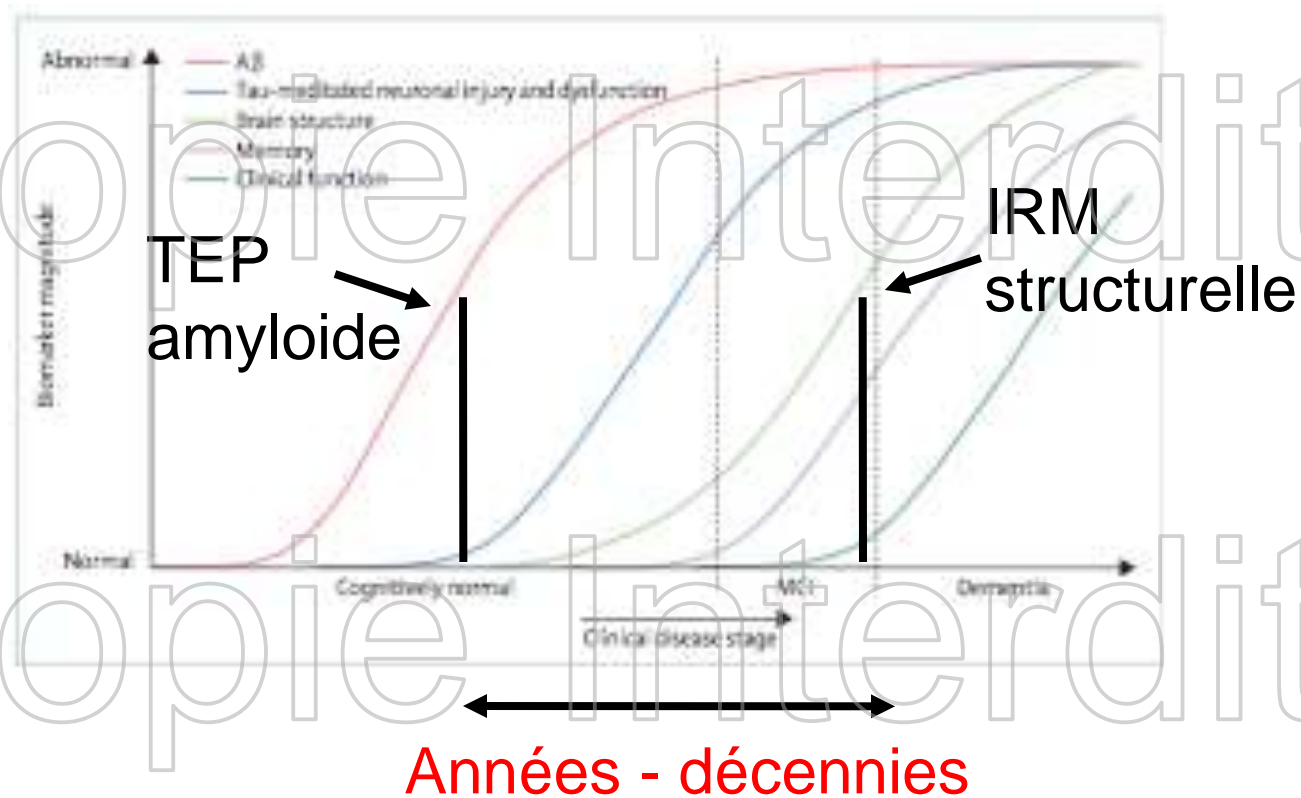
- Utilité co-registation *spatiale*



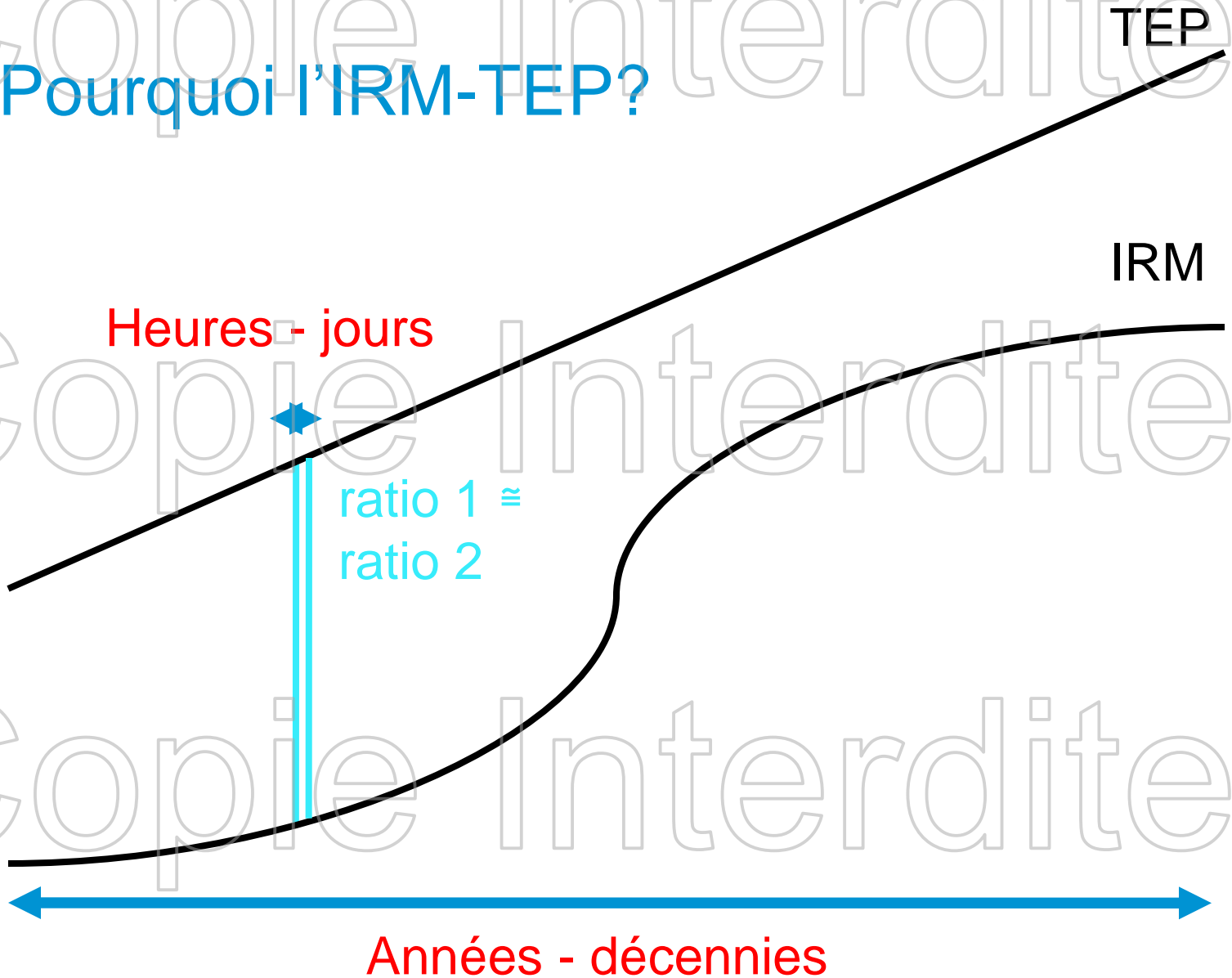
- Utilité co-registation *temporale*
- Échelle temporelle
- Rapidité du changement

Pourquoi l'IRM-TEP?

- Simultanéité de deux évènements?



Pourquoi l'IRM-TEP?



Heures - jours

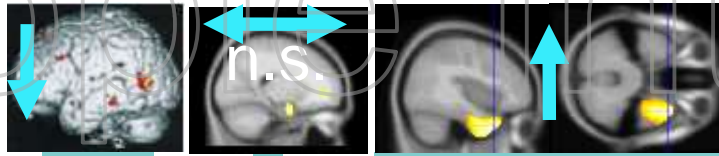
TEP

IRM

ratio 1 ≅
ratio 2

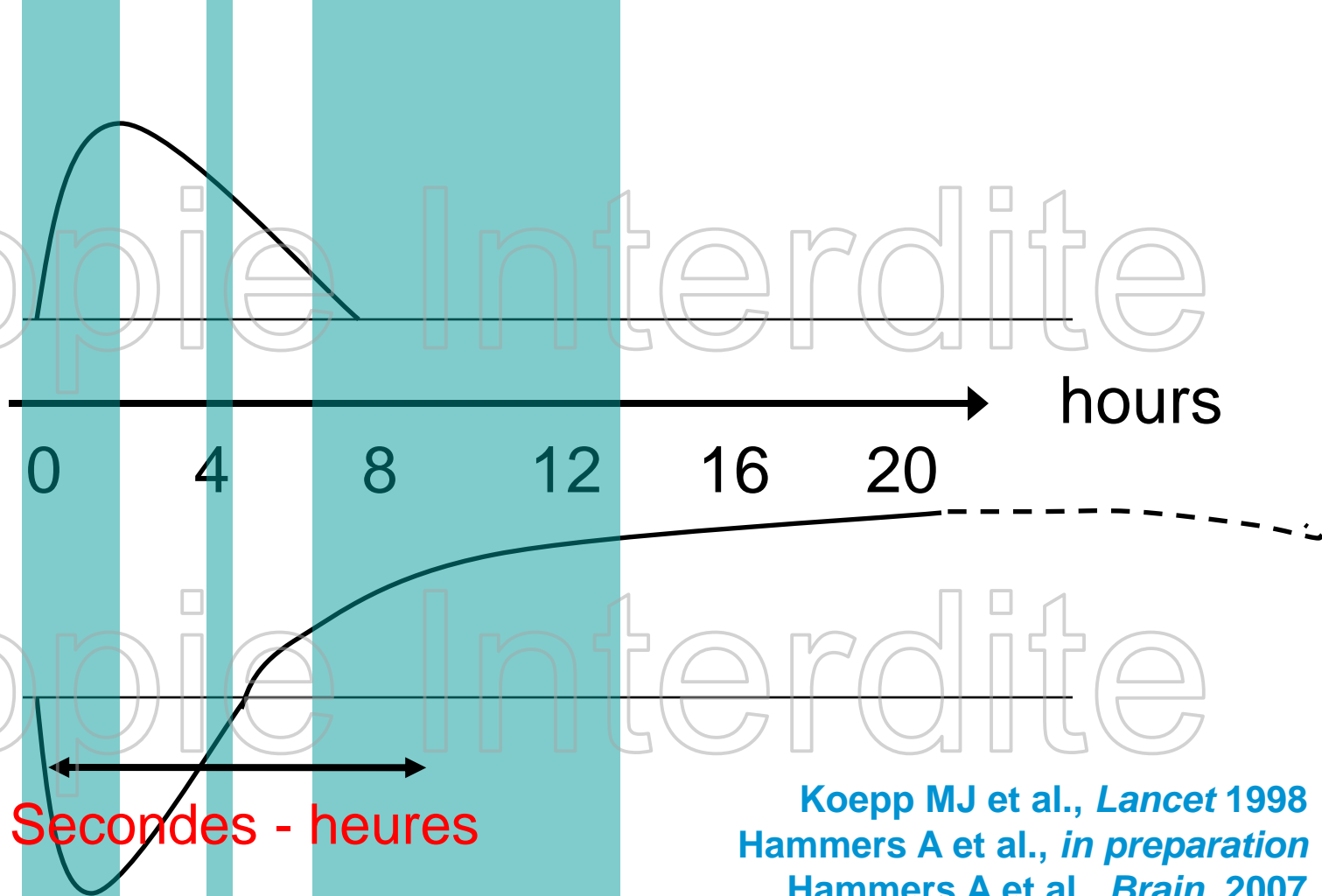
Années - décennies

Échelles temporelles: crises d'épilepsie et opiacés



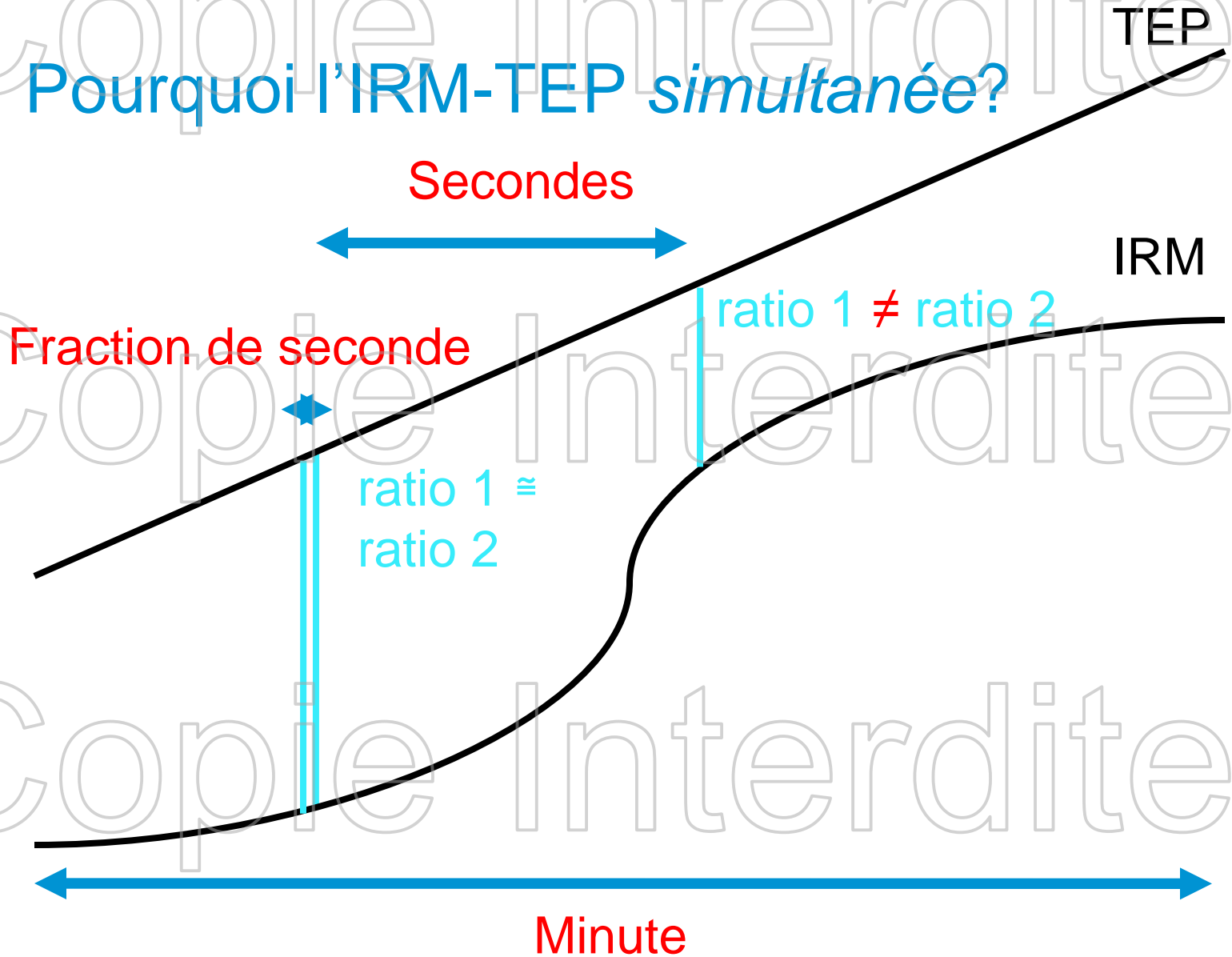
Disponibilité
des récepteurs

Opiacés dans
la fente
synaptique



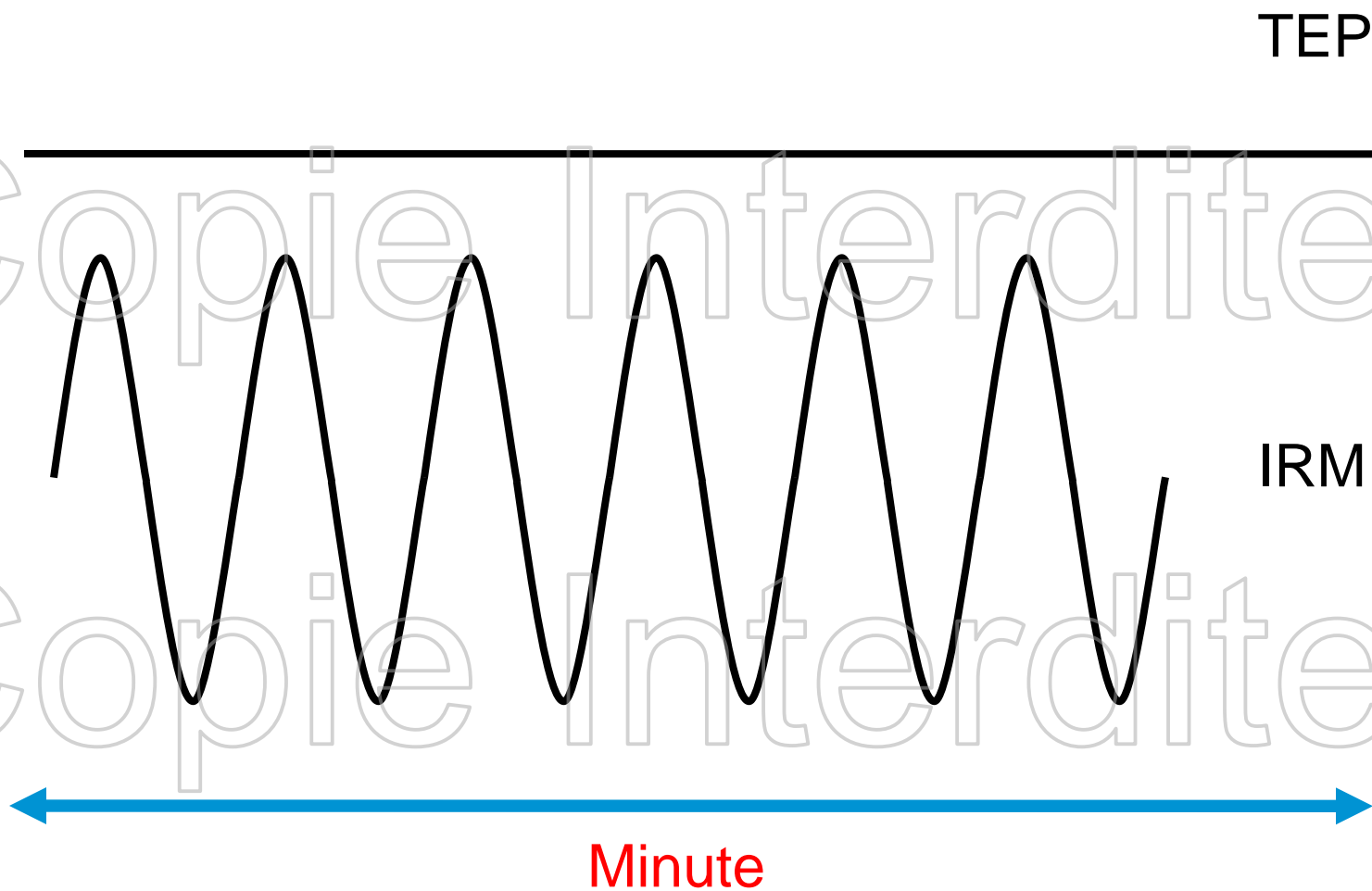
Koepp MJ et al., *Lancet* 1998
Hammers A et al., *in preparation*
Hammers A et al., *Brain* 2007

Pourquoi l'IRM-TEP simultanée?

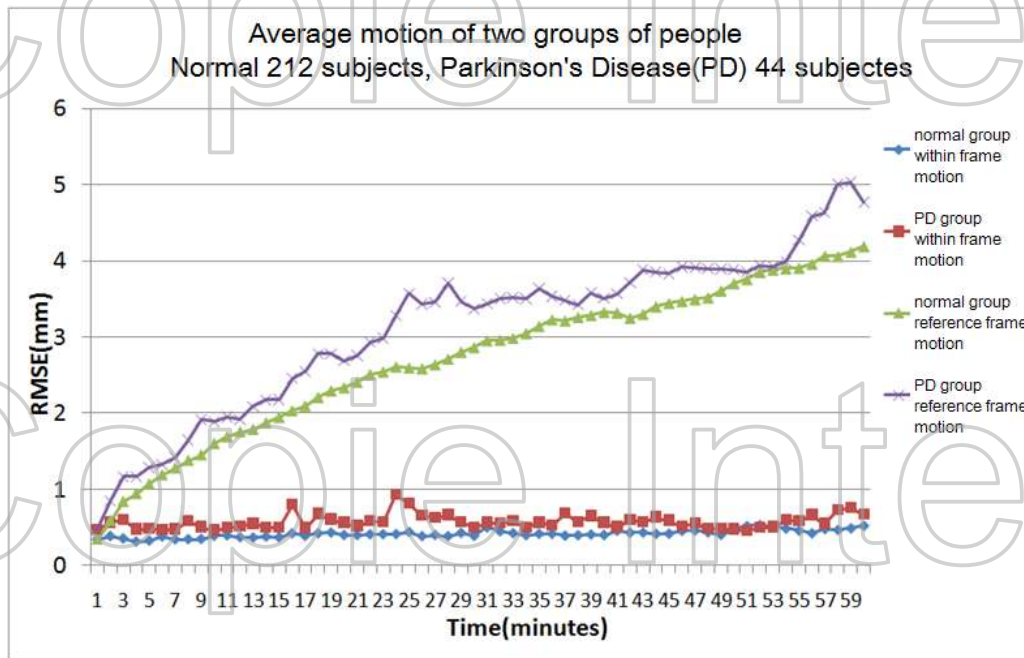
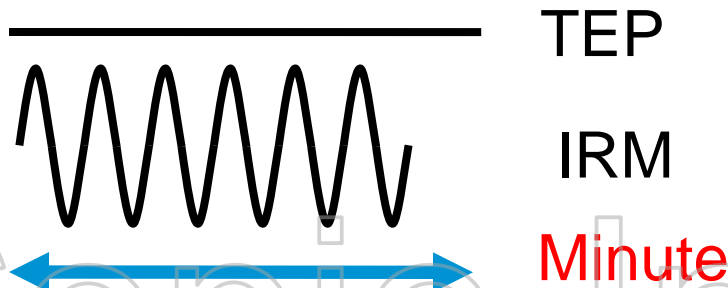


Copie Interdite

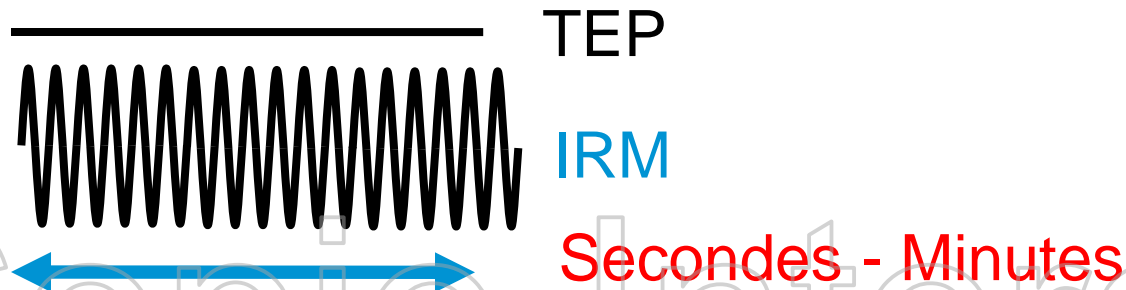
Est-ce que ces cas existent?



Est-ce que ces cas existent?

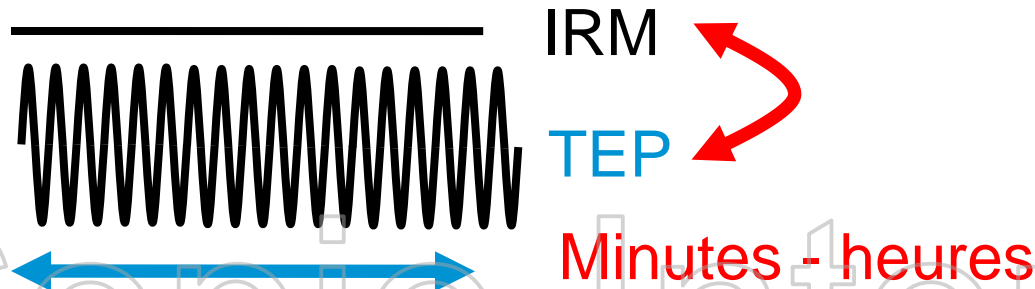


Est-ce que ces cas existent?



- IRM-TEP et neuro-oncologie: p.ex. IRMf
planification opération
- IRM-TEP et mouvements anormaux: p. ex.
tremblement essentiel, autres tremblements

Est-ce que le cas inverse existe?



- Cas recherche:
- Libération de neurotransmetteurs
- Traceurs différence circadienne / alimentaire etc.

Copie Interdite

IRM-TEP et

neuro-oncologie

Copie Interdite

Neuro-oncologie

- Tumeurs cérébrales
 - Augmentation du métabolisme et de la prolifération, dérangement barrière hémato-encéphalique
- Syndromes paranéoplasiques
 - Effets à distance sur le système nerveux central
 - Tumeur primitive souvent difficile à détecter

IRM dans la neurooncologie

- Techniques habituelles: T1, T2, FLAIR, contraste
- Techniques avancées: p.ex. DTI, perfusion, spectroscopie
- Inconvénients:
 - Mauvaise précision Dx histologique
 - Evaluation post-ttt

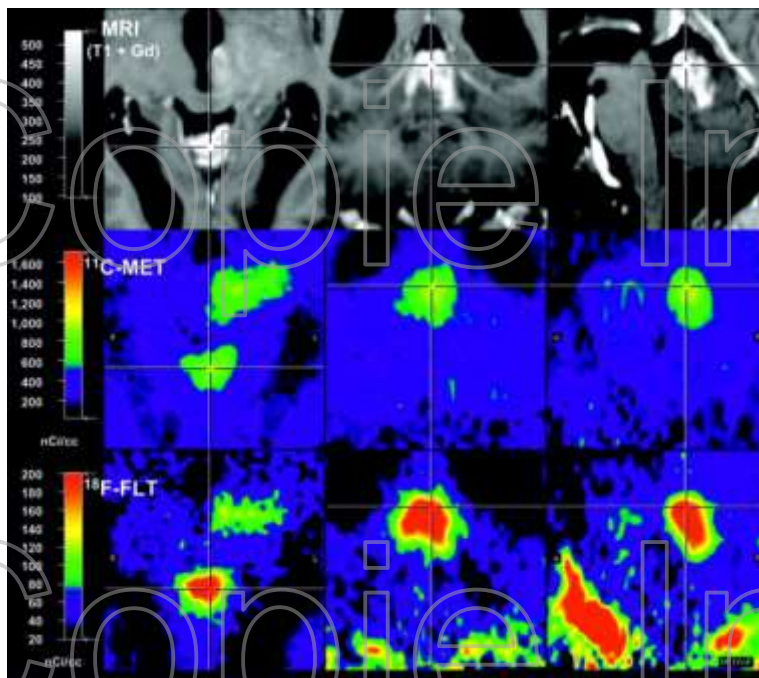
IRM-TEP dans la neurooncologie

- Gliomas: Valeur reconnue de la TEP aux acides aminés labélisés ($[^{11}\text{C}]$ methionine, $[^{18}\text{F}]$ FET, $[^{18}\text{F}]$ dopa...)
- Méningiomas: p.ex. $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATOC
- Dx différentiel malformation / tumeur dans l'épilepsie
- ~Toujours besoin d'IRM
- Intérêt évident de combiner les deux examens

Copie Interdite

IRM-TEP dans la neurooncologie

- Intérêt de la fusion



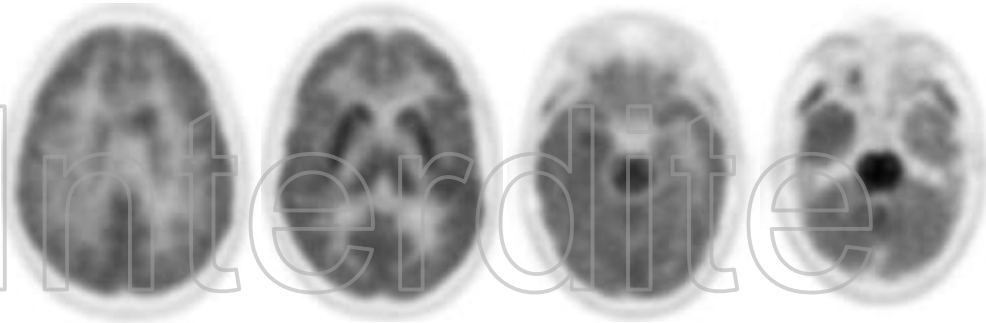
[¹¹C]MET, [¹⁸F]FLT



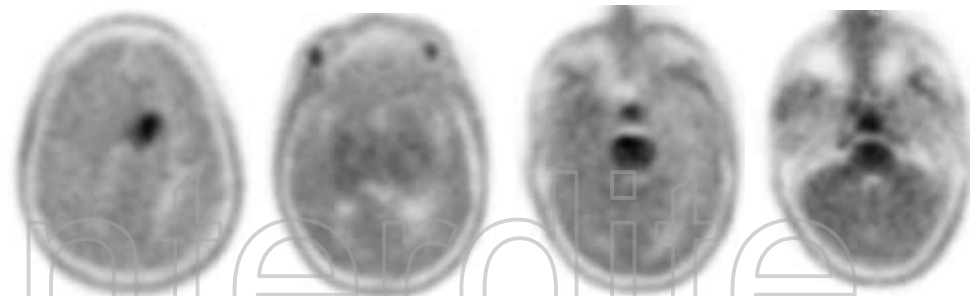
[⁶⁸Ga]DOTATOC

[¹¹C]methionine & FDG: high grade glioma

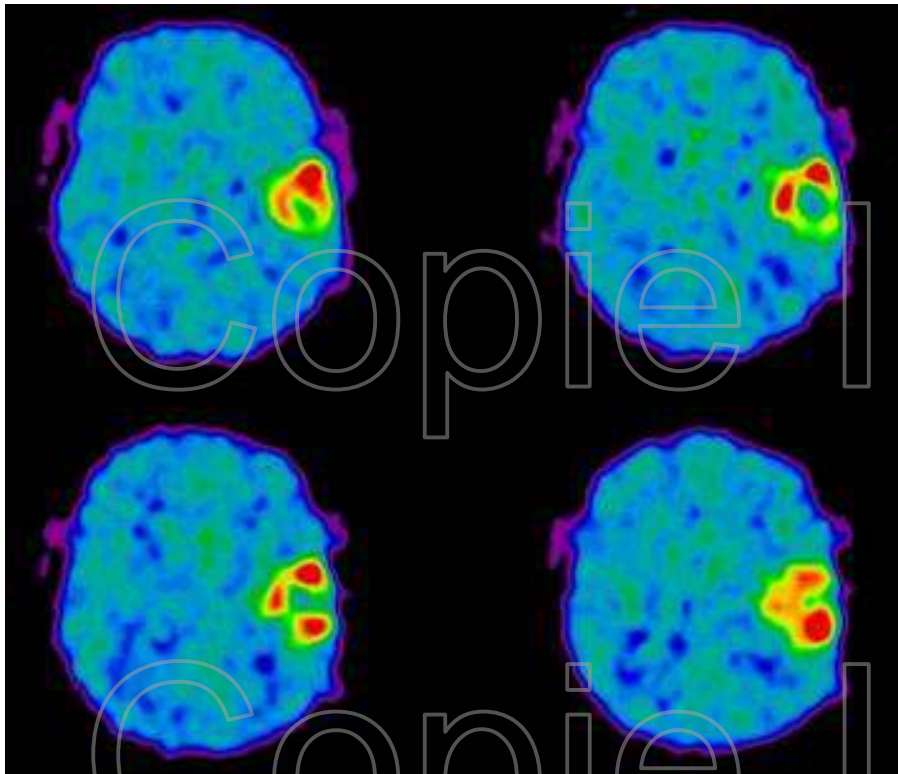
FDG uptake higher
than normal grey
matter



[¹¹C]methionine
delineates tumour
in left frontal lobe &
brainstem



Emerging tracers: [¹⁸F]fluoromisonidazole (FMISO) / Hypoxia



Accumulates in *hypoxic* tissue

Oxygen consumption is lowered in most brain tumours

Left temporal glioblastoma:
high uptake in tumour rim but not centre

Tissue hypoxia: relative resistance to irradiation

May be of use in predicting tumour recurrence

Bruehlmeier M et al. J Nucl Med 2004

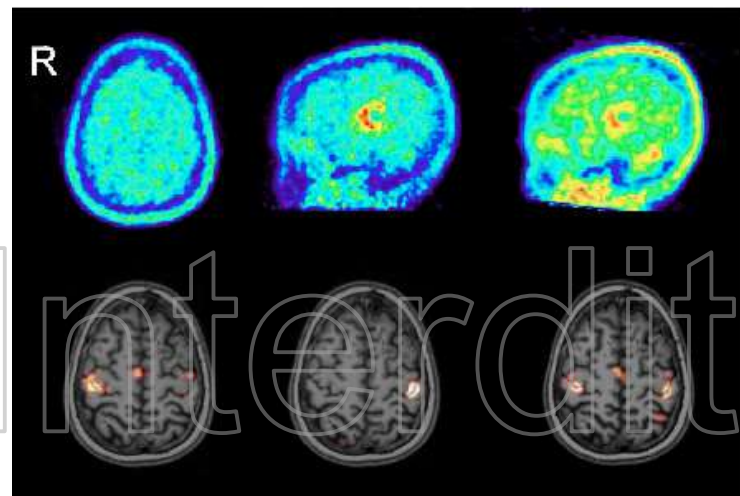
Heiss WD et al. J Nucl Med 2011

IRM-TEP dans la neurooncologie

- 2012: Études préliminaires sur petit nombre de patients; sémi-quantification (ratio tumeur / SB ou / SG) ~identique entre TEPCT suivi par IRM-TEP; n=10 / n=4
- 2015: « PET-MR AND brain AND tumour »: 25 études

IRM-TEP: Apport supplémentaire de l'IRM

- Bilan préopératoire:
- Démonstration des fibres utile
- IRMf en même temps

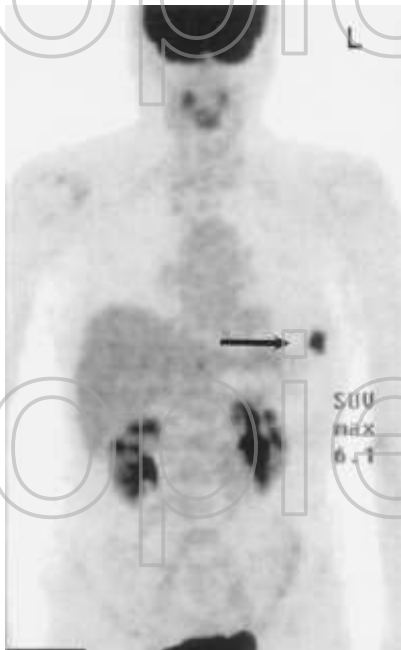


IRM-TEP: Radiothérapie

- Attention, à prévoir (non standard):
 - lit plat pour radiothérapie
 - lasers

Syndromes paranéoplasiques

- FDG corps entier a changé la pratique clinique
- IRM-FDG-TEP prête à implémentation *mais intérêt non formellement démontré*



Sommaire: Neuro-oncologie

- Recherche:
 - Combinaison de deux technologies de référence – étape logique
 - Nouvelles applications sans doute pas encore toutes reconnues
- Clinique:
 - Facilité d'utilisation
 - Attention à la coordination

Copie Interdite

IRM-TEP et

épilepsies

Copie Interdite

Introduction: Epilepsy

- Most common serious neurological disorder
 - Prevalence ~0.5 – 0.8 (– 1.2)%
- Types of seizures:
 - Focal – one origin; potentially amenable to surgery
 - Generalised – no definite origin; often genetic component

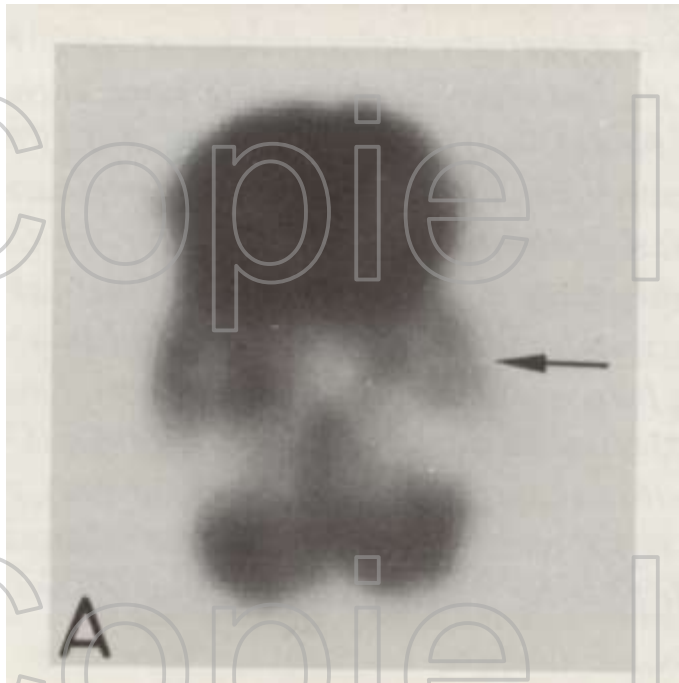
PET in the epilepsies

Dual role:

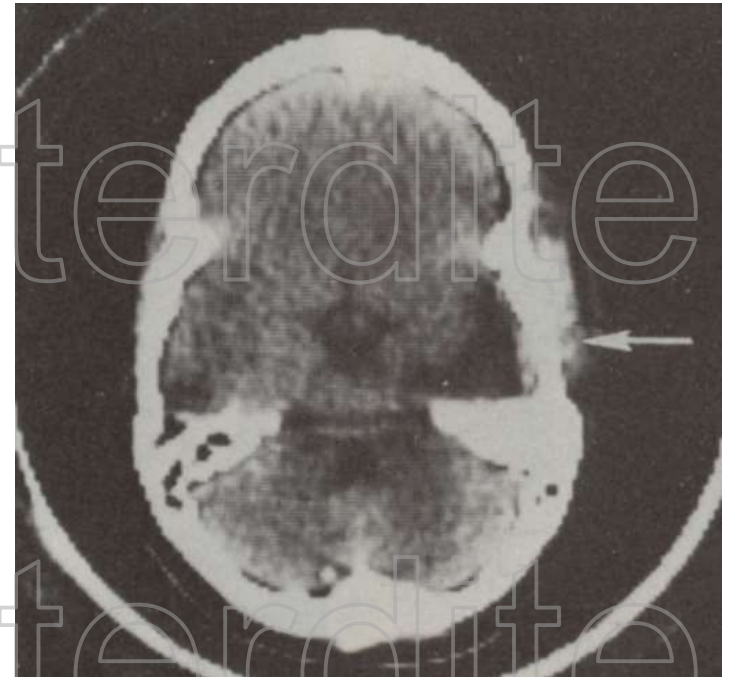
- Find abnormalities in view of epilepsy surgery
- Explore pathophysiological mechanisms of seizure onset and termination

Copie Interdite

The search for a focus:
FDG-PET (1980s onwards)...

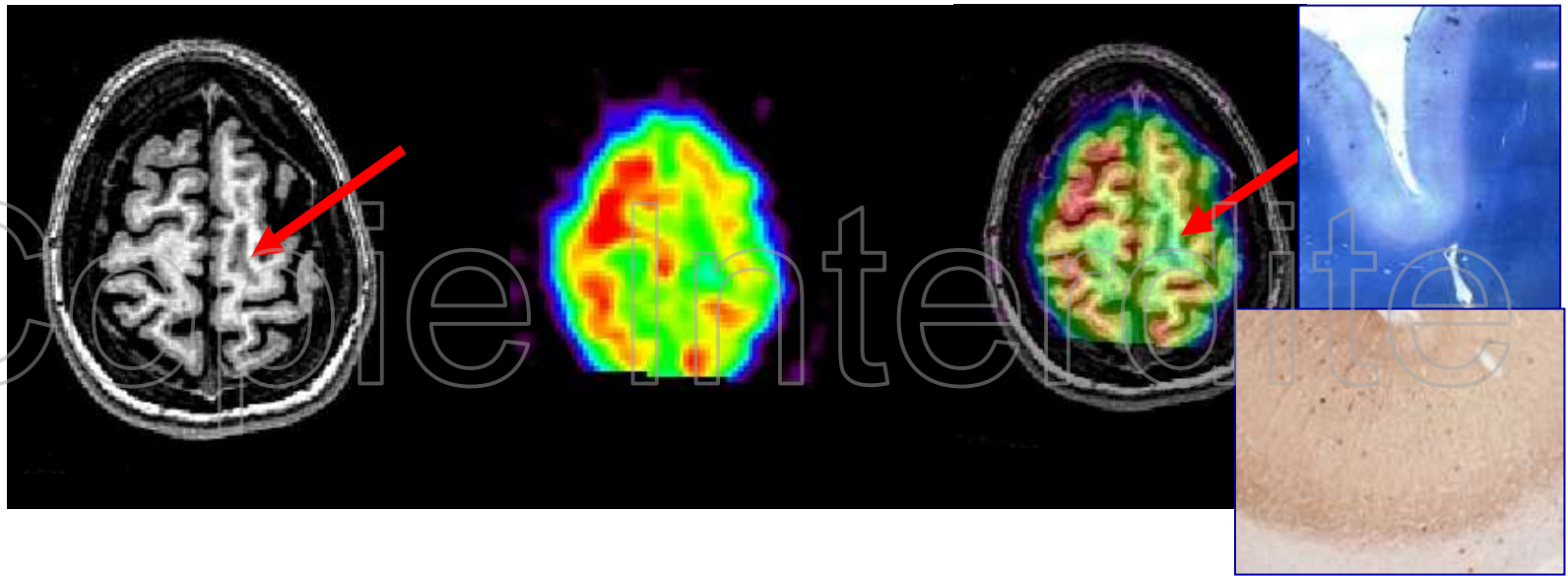


FDG PET



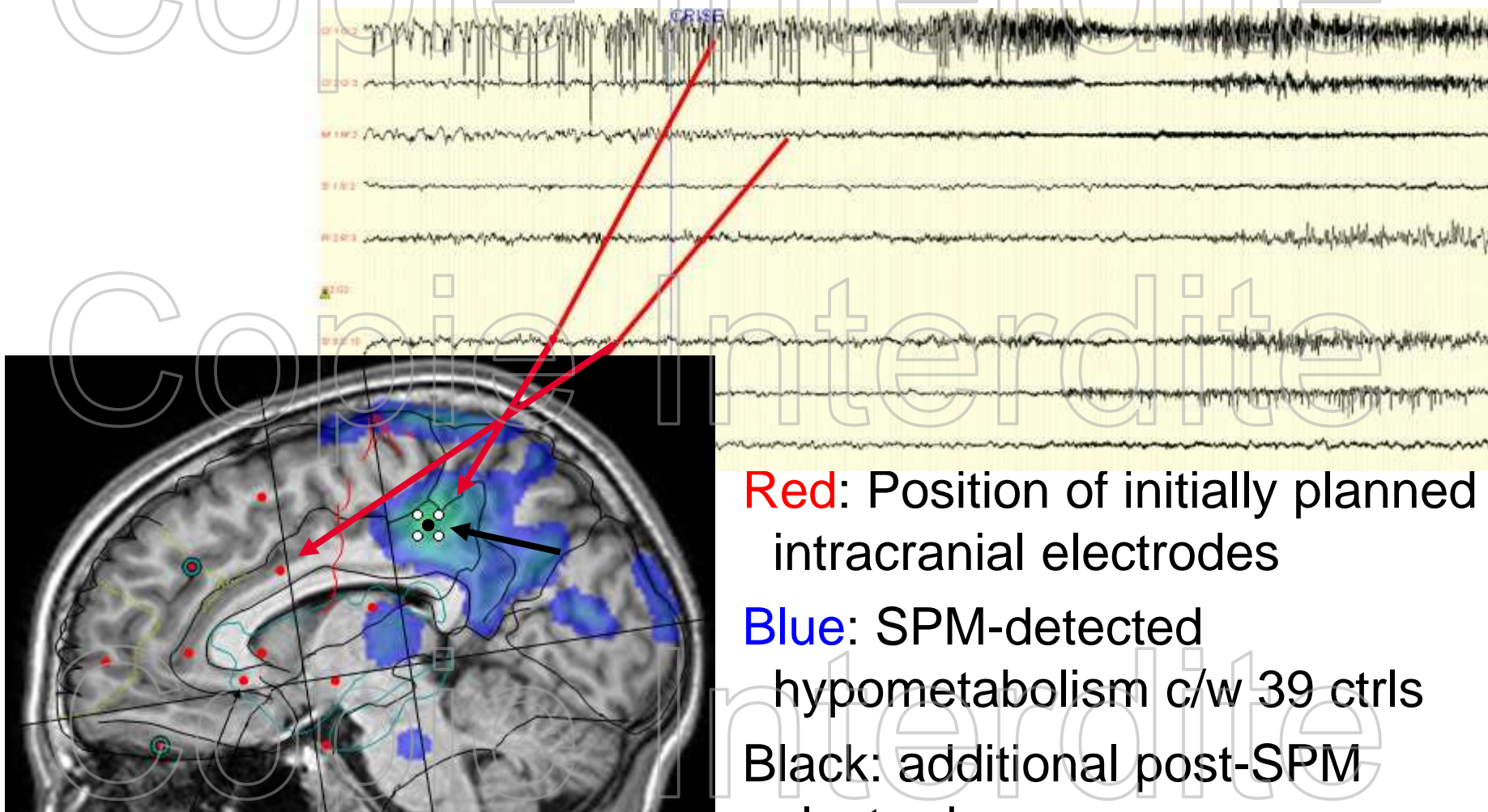
CT (computed tomography)

...FDG plus MRI: Individual anatomy...



- Hypometabolism can be due to anatomical variants like deep sulci
- Apparently normal metabolism may hide a relative hypometabolism

Another way of enhancing the yield: added value of voxel-based analysis of FDG-PET



Red: Position of initially planned intracranial electrodes

Blue: SPM-detected hypometabolism c/w 39 ctrls

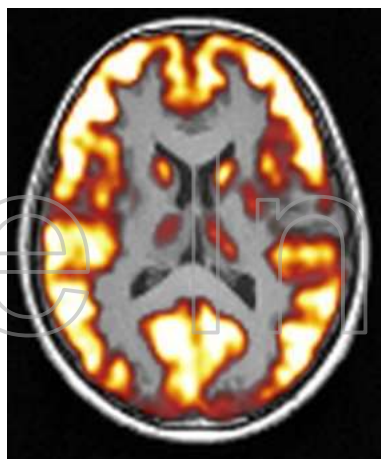
Black: additional post-SPM electrode

Copie Interdite

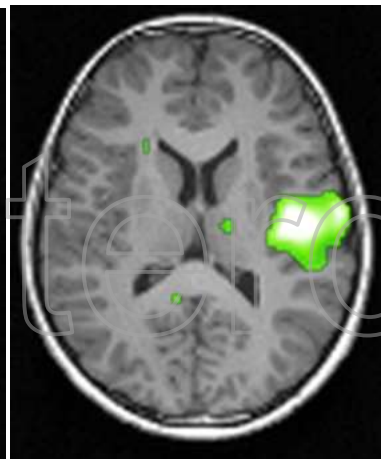
Multimodal imaging

Congruence FDG-PET, MEG & SEEG

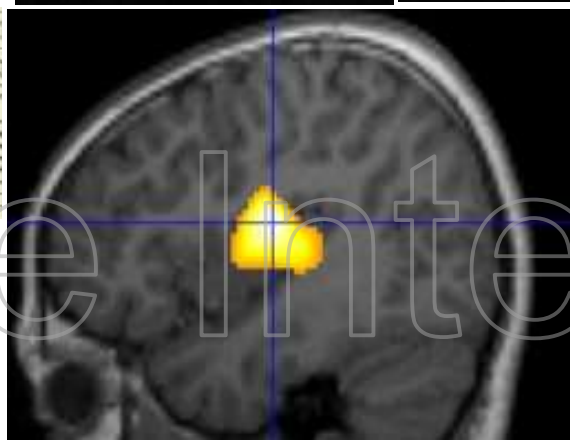
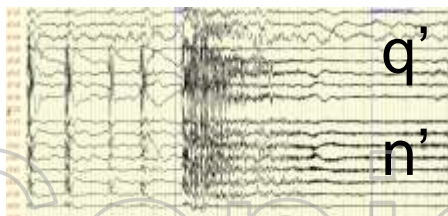
[¹⁸F]FDG



SPM [¹⁸F]FDG



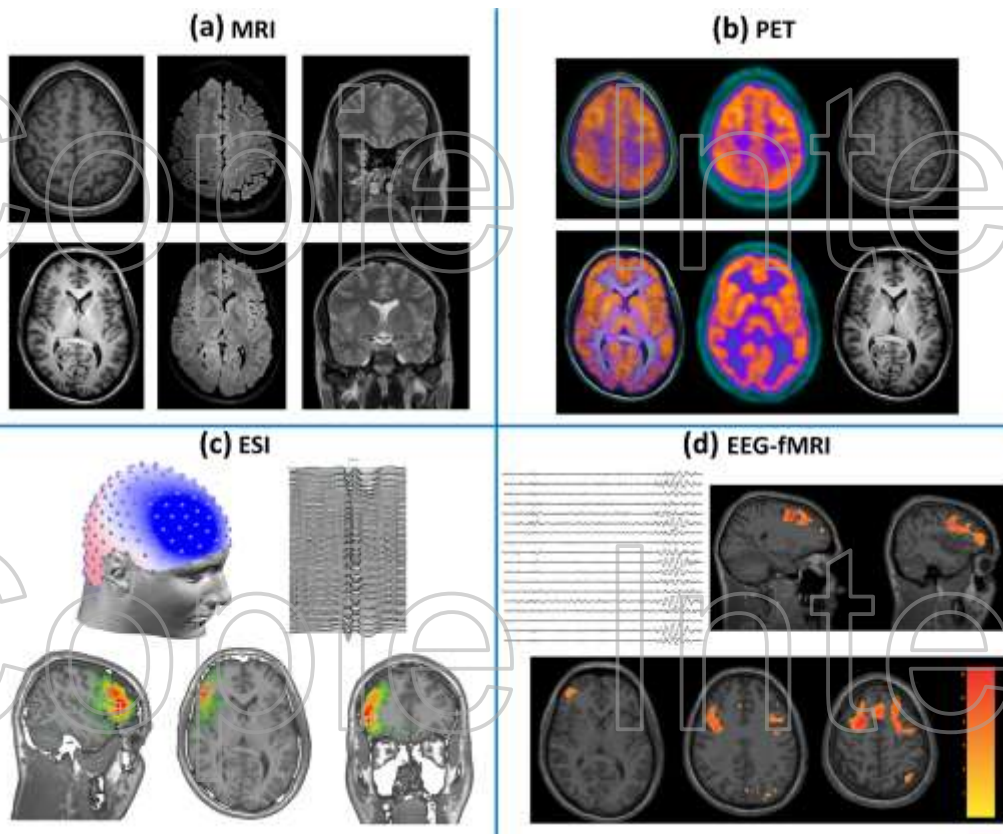
MEG SAM



Copie Interdite

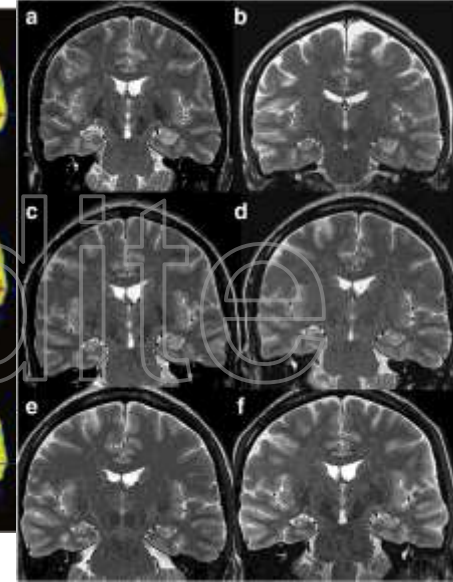
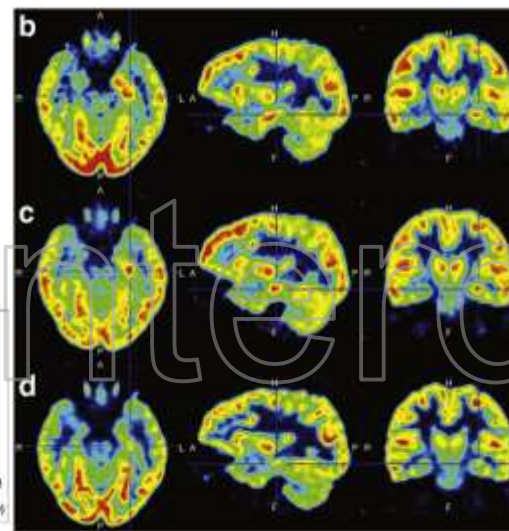
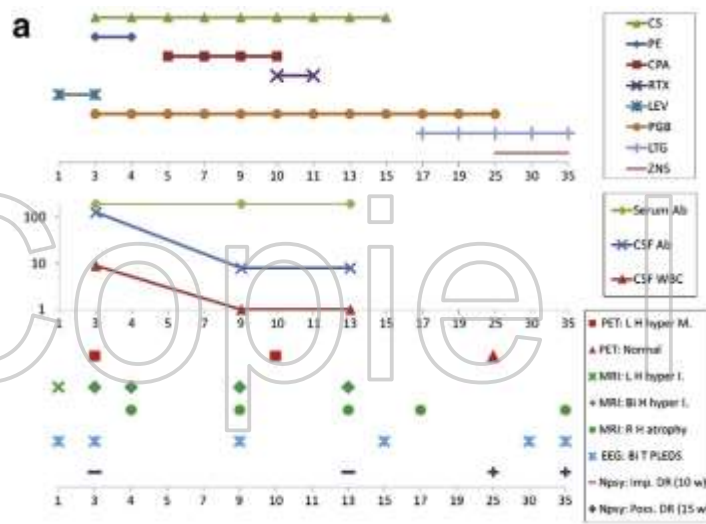
TEP-IRM dans les épilepsies

29/05/2015: “(PET-MR OR MRI-PET) AND epilep*”: n=13



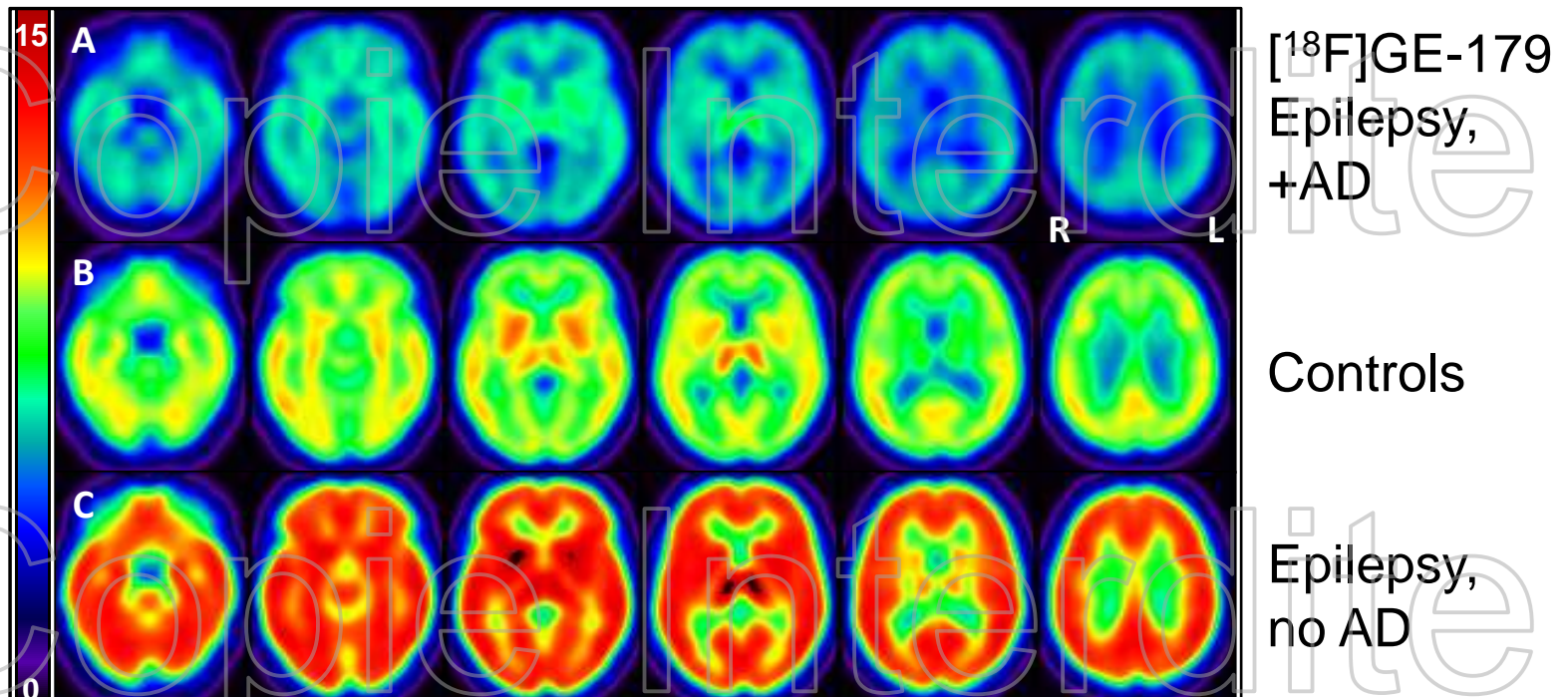
- Protocole de 2h
- 12 patients
- 10 jeux de données complètes
- 1 patient avec crises non-épileptiques...

Vivement la TEP-IRM dans les épilepsies: encéphalites



Décalage entre TEP et IRM
Intérêt d'une quasi-simultanéité!

Importance du même état du patient: Altération *globale* des récepteurs NMDA dans l'épilepsie en fonction de la prise d'antidépresseur



Conclusion: Intérêt IRM-TEP en épilepsie

- Recherche:
 - TEP très importante pour mécanismes
 - Nouveaux traceurs émergents – sous-types GABA_A, dopamine, pharmacorésistance, inflammation...
 - Intérêt majeur de la simultanéité
- Clinique:
 - Intérêt évident FDG-IRM morphologique
 - Attention aux indications!
 - Potentiel planification préchir (DTI, fMRI...)

Epilepsy: further reading

- Kuhl DE et al. Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of ^{18}F FDG and ^{13}N H₃. *Ann Neurol*, 1980, 8(4):348-360.
- Juhász C. The impact of positron emission tomography imaging on the clinical management of patients with epilepsy. *Exp Rev Neurother*, 2012, 12(6):719-32.
- Hammers A. Applications: Epilepsy. In: *Neuromethods: Molecular Imaging in the Neurosciences*. Springer Humana Press, 2012, 71: 377-395.
- Hammers A. PET in MRI-Negative Refractory Partial Epilepsy. In: *MRI-Negative Epilepsy: Evaluation & Surgical Management*. Edited by P Ryvlin and E So. Cambridge University Press, March 2015.

Copie Interdite

Perspectives et

autres

applications

Copie Interdite

Avantages de l'IRM-TEP simultanée

- Aspects organisationnels

- Un seul RV! (Patients neuro-onco /
épilepsies)*
- Mise à niveau: simultanée!*
- Changement machine: en même temps! (*)

Avantages de l'IRM-TEP simultanée

- **Confort**

- Un seul RV!! (Patients neuro-onco / épilepsies)*
- Penser aux familles / soignants*
- Rapidité (*attention bénéfice max ~50%*)

- **Radioprotection et anesthésie**

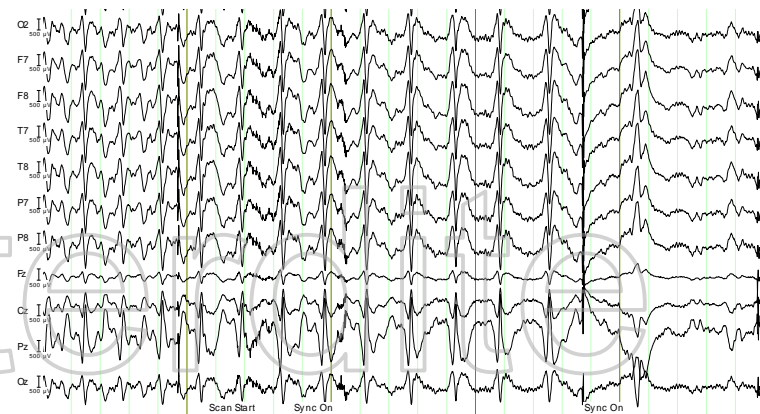
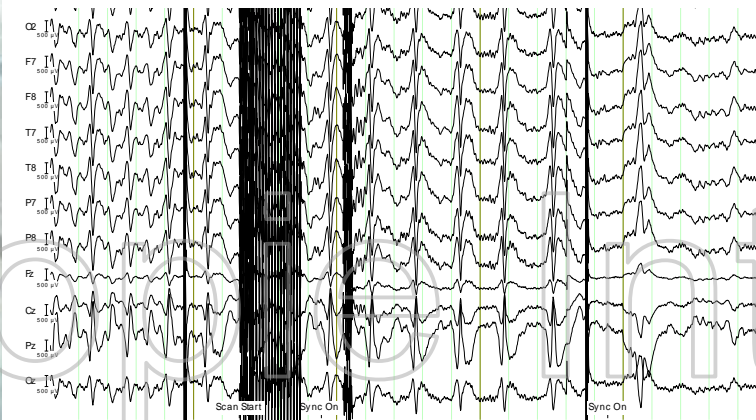
- Cerveau: petite diminution de la dose
- Une seule anesthésie en pédiatrie

Avantages de l'IRM-TEP simultanée: Recherche

- Acquisition de données IRM « gratuites » en même temps que la TEP quantitative (ou l'inverse)
- Nouvelle perspective sur les études multimodales / longitudinales
- Possibilité de réduire nb anesthésies en préclinique
- Questions nouvelles

(Ne s'applique pas à machines non-simultanées)

Recherche: Simultanéité 2.0



IRM multi-séquence-TEP-EEG \pm multi-noyau

Avantages de l'IRM-TEP simultanée

- **Economie**

- Indications doubles IRM et TEP: fréquentes en neuro-oncologie, épilepsies, **démences**, **encéphalites*** - *mais attention aux redondances*

- Acquisition simultanée:

- Surface / salle
- Temps

* S'applique aussi à l'IRM-TEP non-hybride

Copie Interdite

Enjeux

Copie Interdite

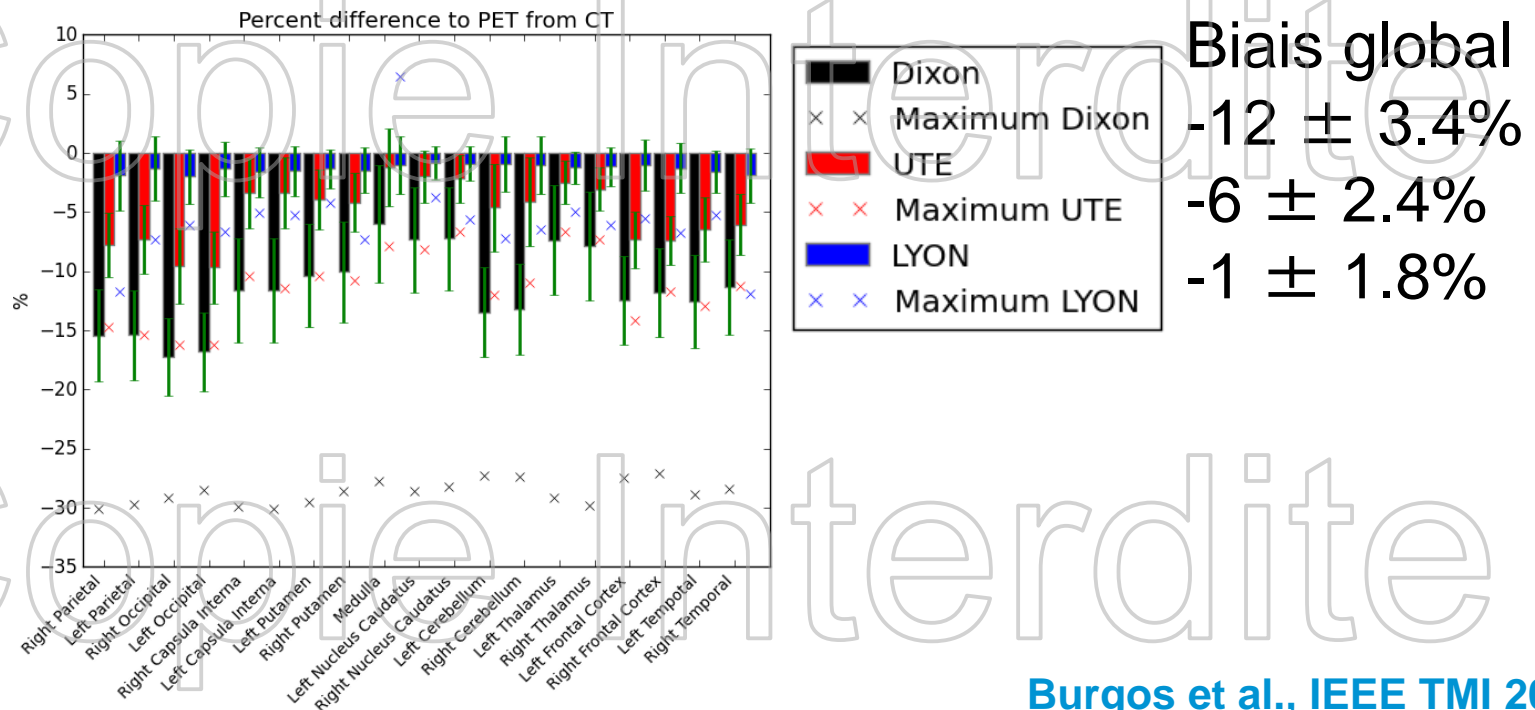
Copie Interdite

Enjeux de l'IRM-TEP simultanée

- Coût de la machine
- Aller au-delà du PACS
- Développement: atténuation, antennes etc.
- Société: maîtriser le coût, éviter les examens inutiles, définir indications
- Disponibilité physique des machines...

Correction de l'atténuation: bonnes nouvelles

- Méthodes multi-atlas deviennent très performantes



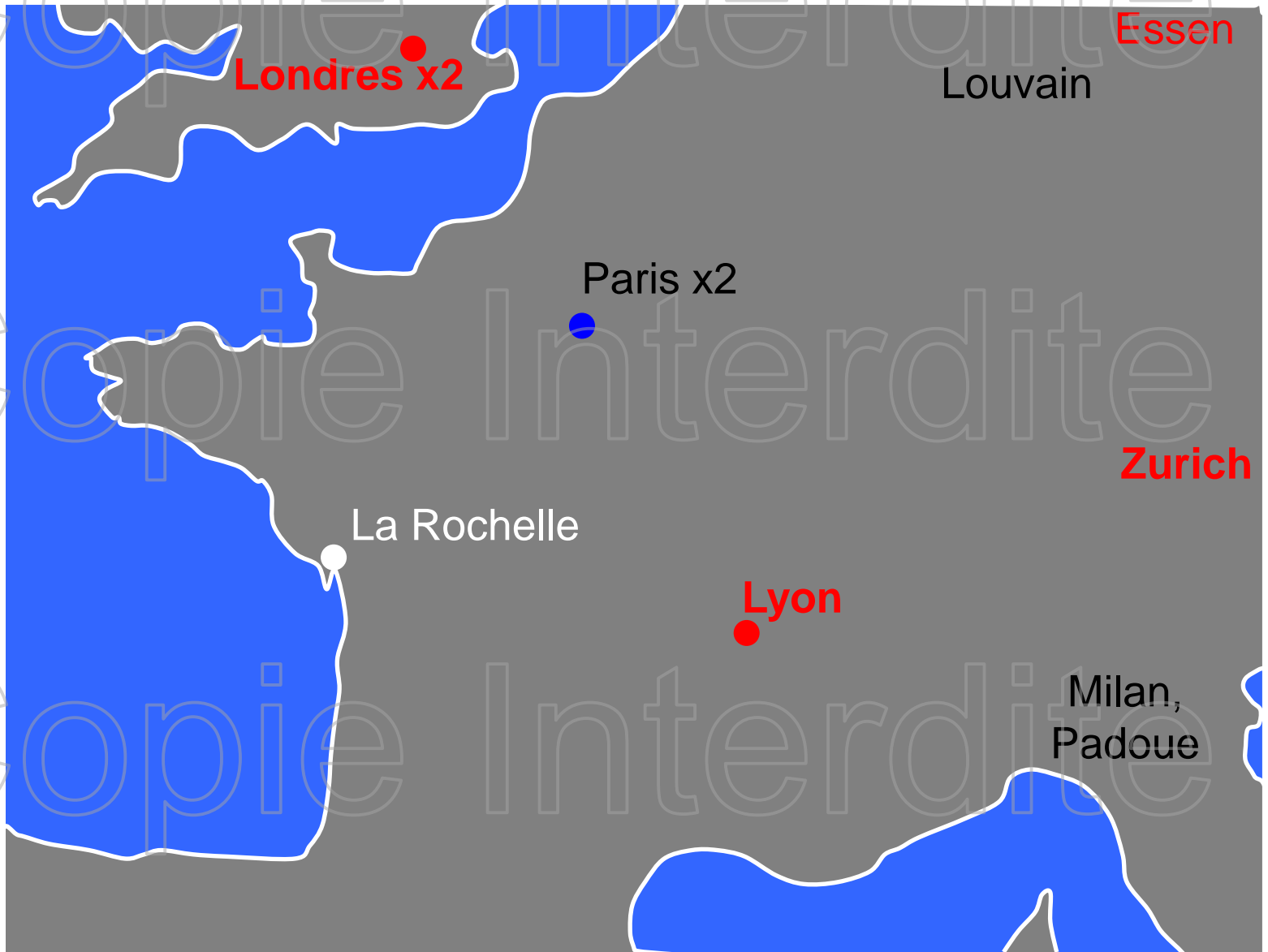
Correction de l'atténuation: bonnes nouvelles

- Séquences IRM UTE/ZTE s'améliorent



Potentiellement applicable après craniotomie

IRM-TEP: près de chez vous



Futur de l'IRM-TEP simultanée ?



**Reliant Robin:
Idée
géniale?**



**iPad: Pas
d'application
évidente?**

MERCI

Alexander Hammers

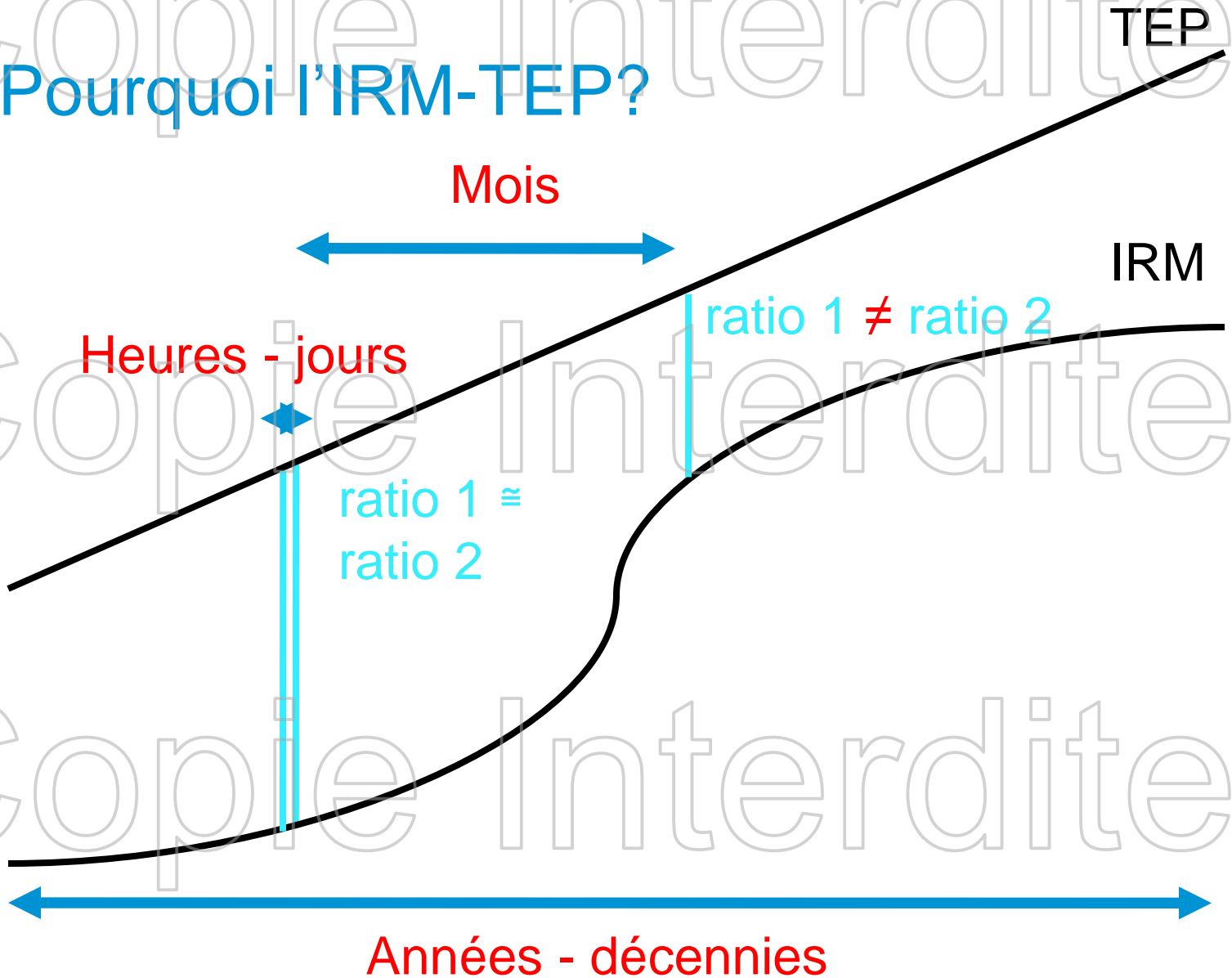
**Prof. (Honorary Consultant) of Imaging and Neuroscience
Head of PET Imaging Centre
Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering
King's College London
St Thomas' Hospital, London**

Telephone +44-(0)20 20 7188 8364

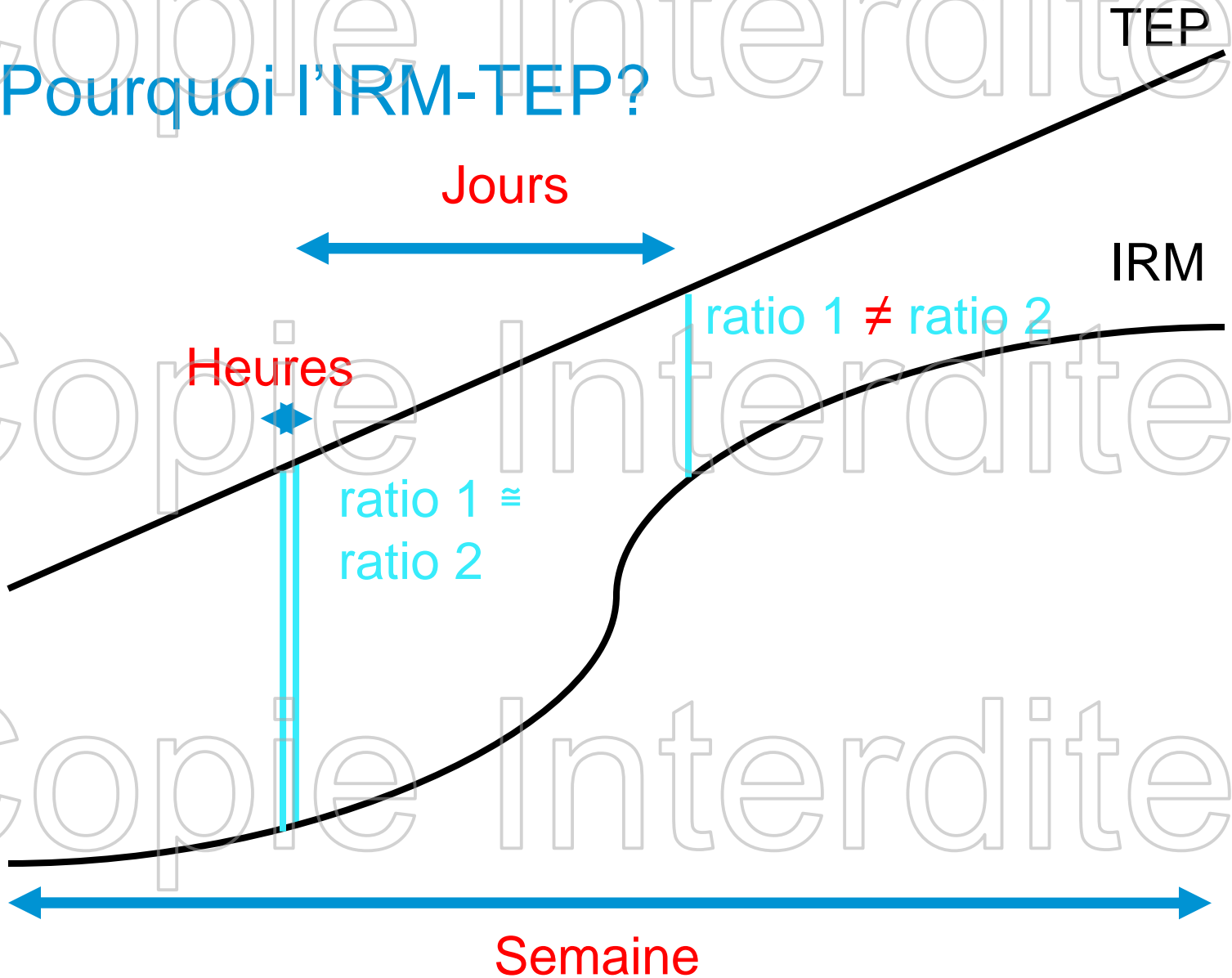
alexander.hammers@kcl.ac.uk

Discussion

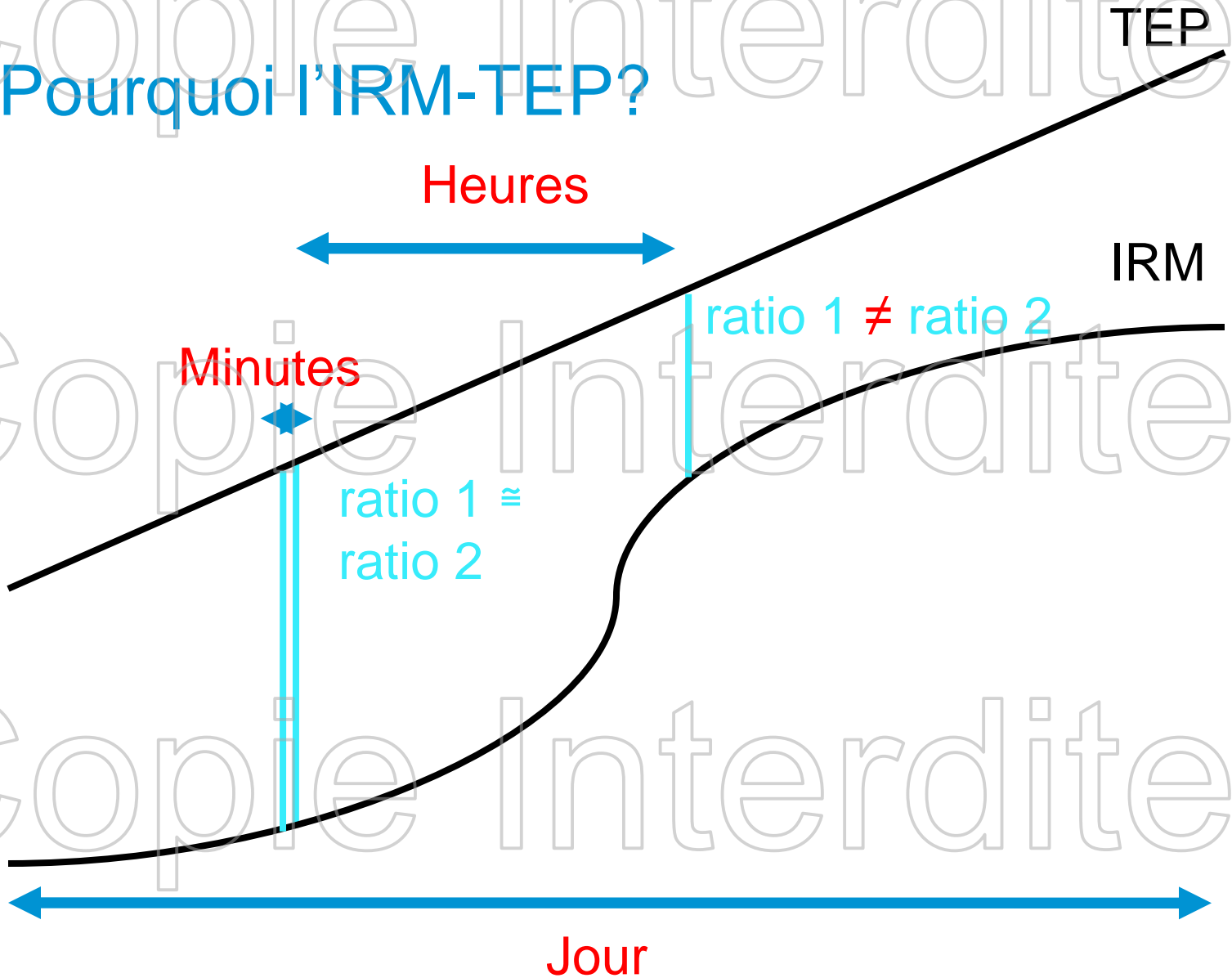
Pourquoi l'IRM-TEP?



Pourquoi l'IRM-TEP?



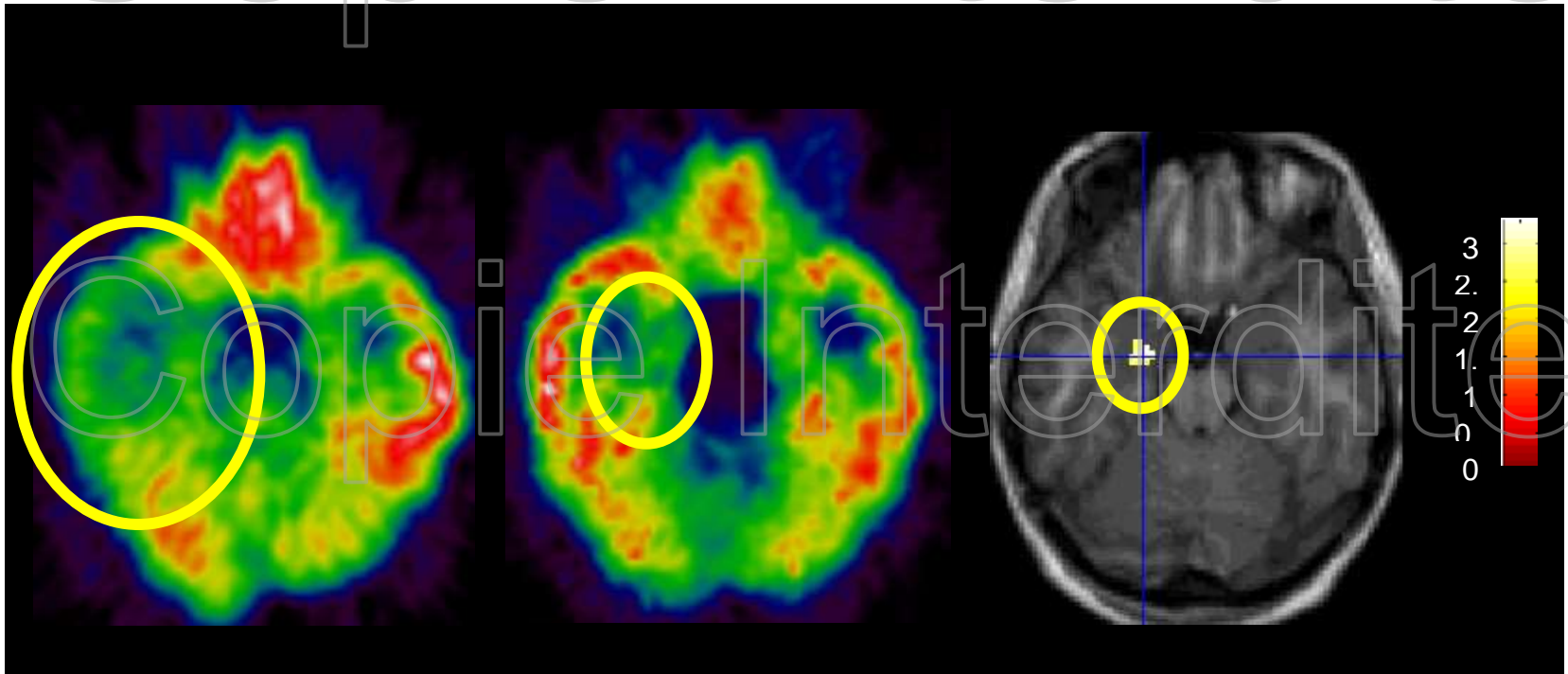
Pourquoi l'IRM-TEP?



Outlook

- Amazing technology with unique capabilities
- Cost and availability are issues
- Many examples of extremely successful translation into clinical use – oncology unthinkable without PET-CT. Will MRI-PET do the same for neurology?
- Over-regulation may yet kill research PET

[¹¹C]flumazenil (GABA_A receptor) and [¹⁸F]FDG PET in temporal lobe epilepsy

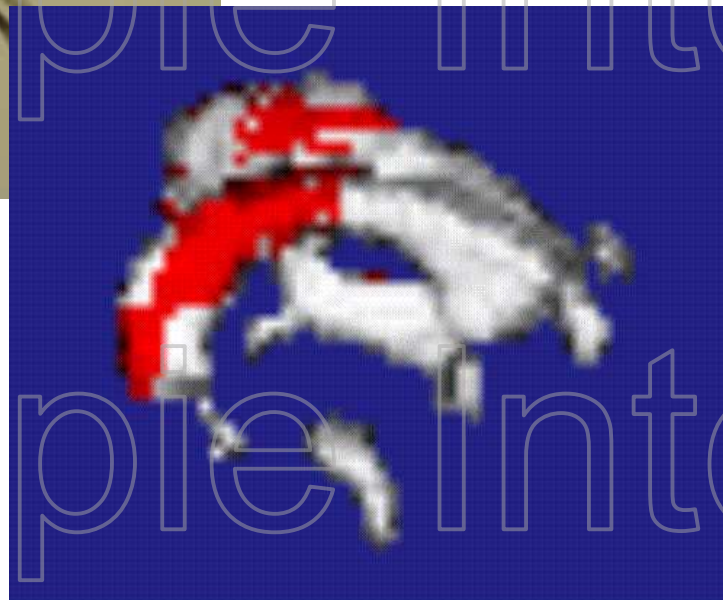
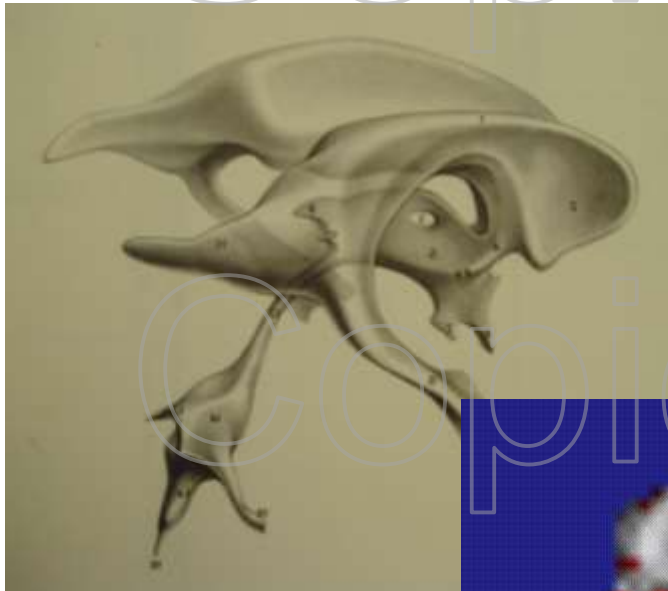


FDG PET:
Medial + lateral
decreases

FMZ PET:
Medial
decrease only

Statistical Parametric
Mapping of FMZ PET:
Focal hippocampal
decrease

FMZ PET can show periventricular migration disturbances in “MRI-negative” epilepsy



18yr old woman

AaO 7 yrs; 24 seizures/yr,
clinically I FL onset

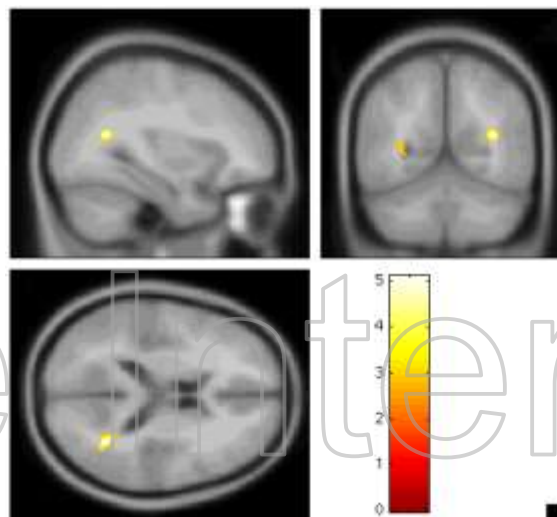
EEG: bifrontal theta

MRI: normal

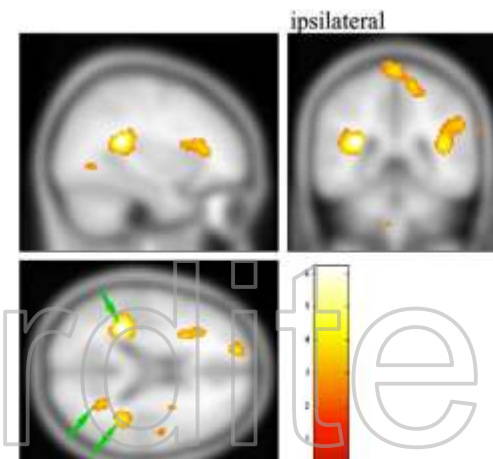
FMZ PET vs 17 controls:
bilateral periventricular
increases in a location
typically seen in
Periventricular Nodular
Heterotopia, a form of
MCD

FMZ-PET: Periventricular increases correlate with postoperative outcome

Posterior periventricular increases

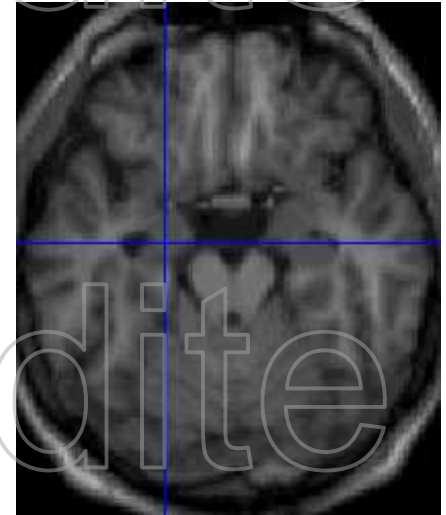
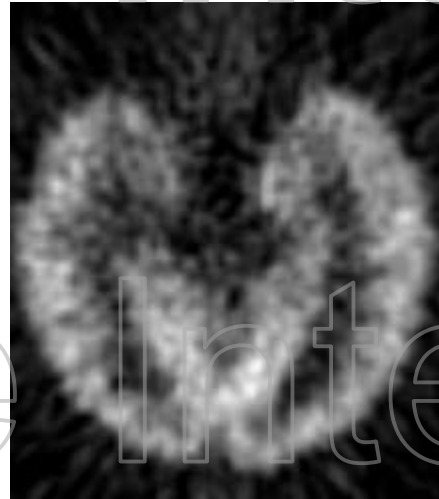


HS patients with seizures after operation versus those without

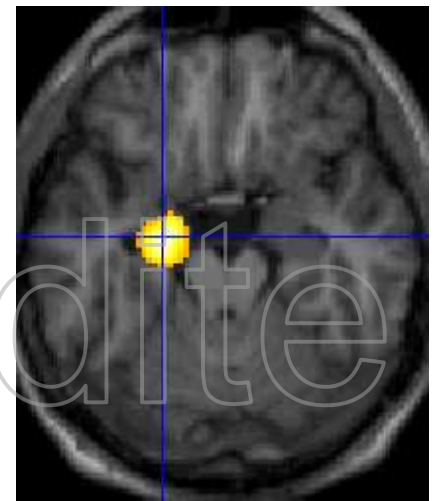


Modelling matters, too: First formal demonstration in HS

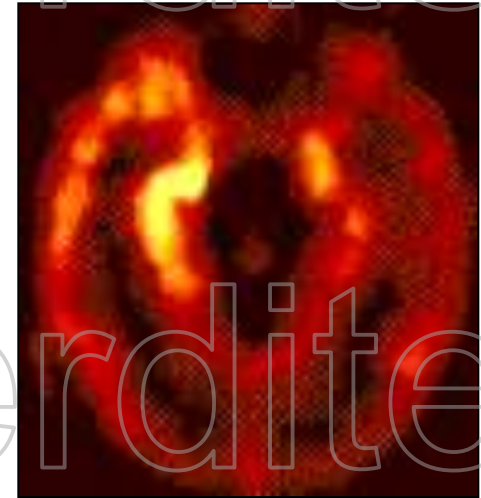
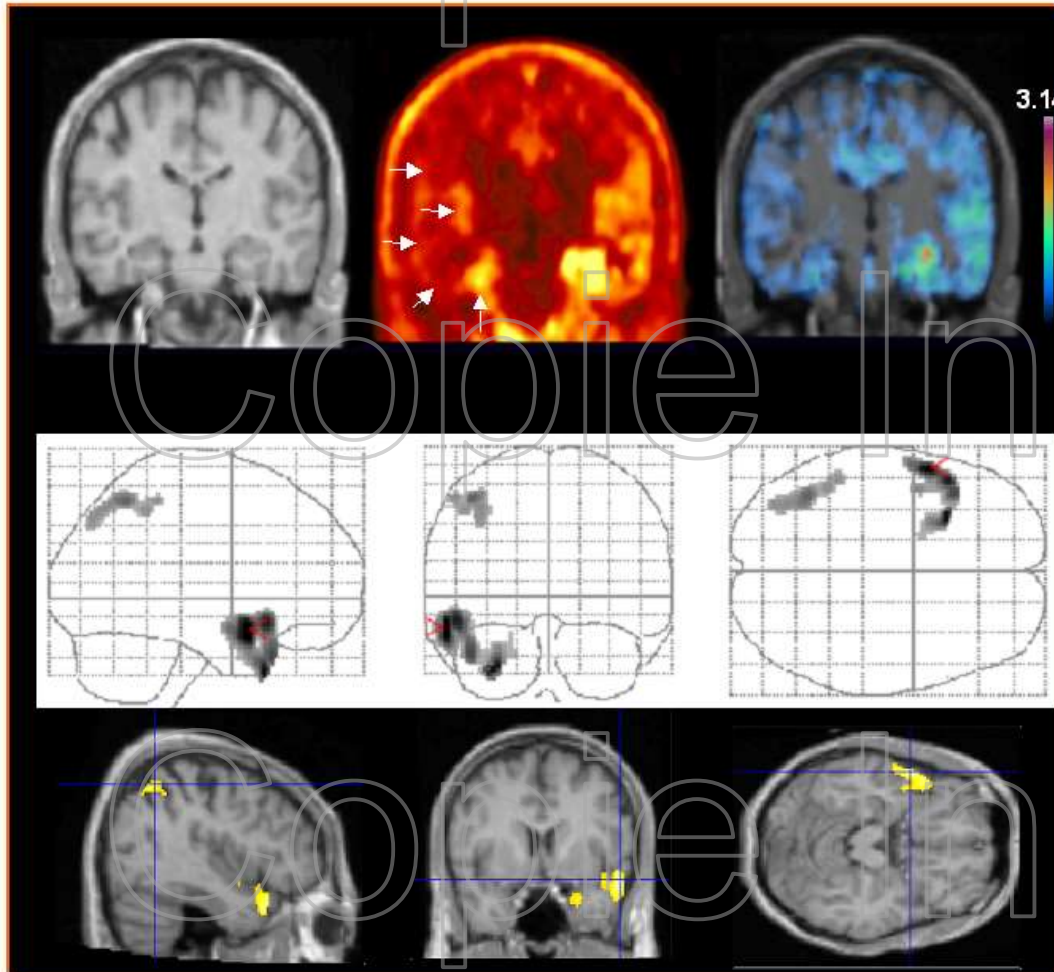
Summed radioactivity
image (10-20 minutes)



Volume-of-distribution
image
FMZ-VD \downarrow ipsilateral
hippocampus
(Z 4.46, 6312 mm³)



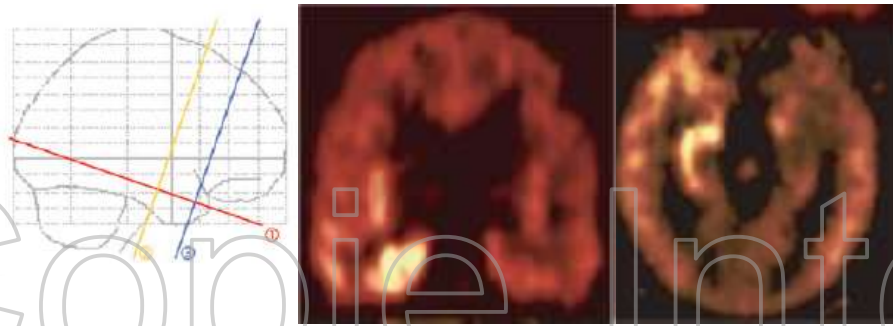
5-HT_{1A} PET in refractory TLE



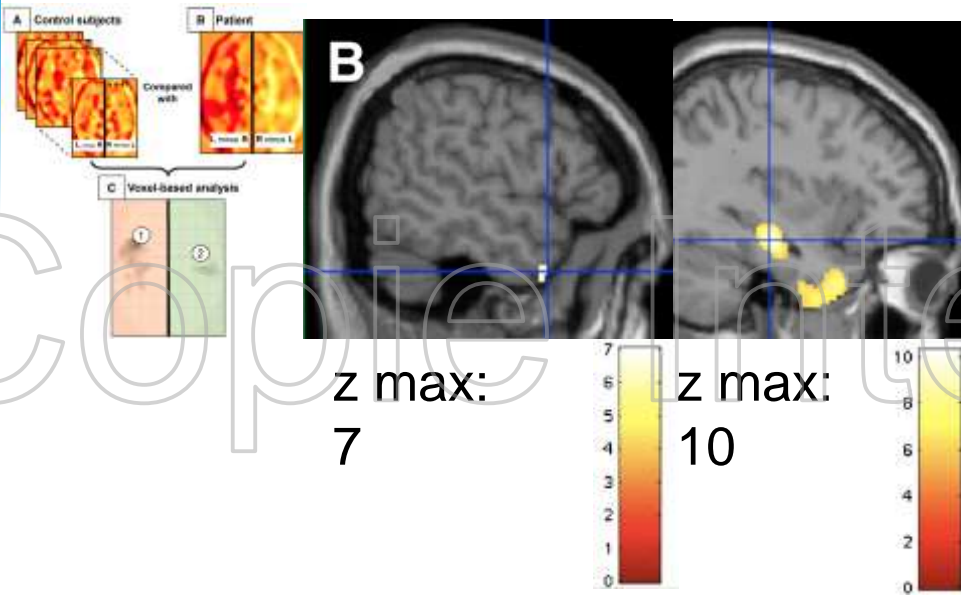
Large asymmetries in TLE

High fidelity and reproducibility of visual analysis, across tracers

[¹⁸F]MPPF: Clinical use at the CERMEP, 2015

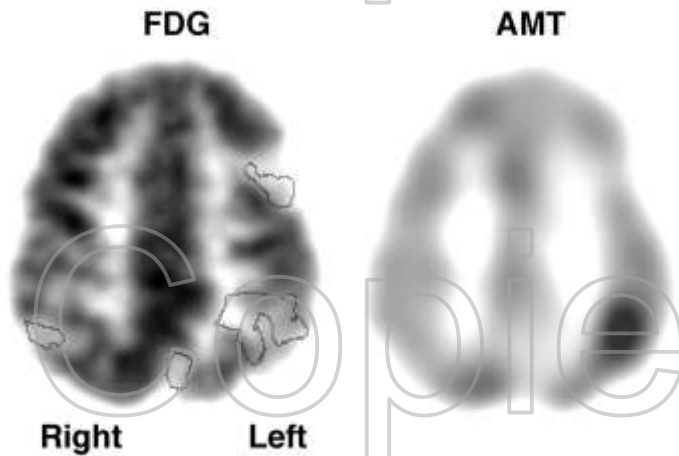


Visual inspection useful in epilepsy surgery; pattern predicts success

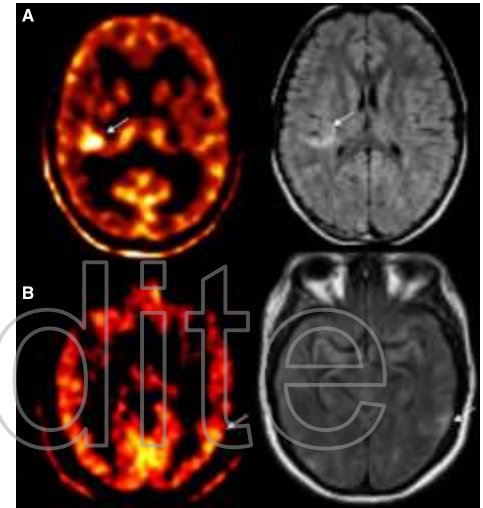


Voxel-based asymmetry analysis better sensitivity & specificity

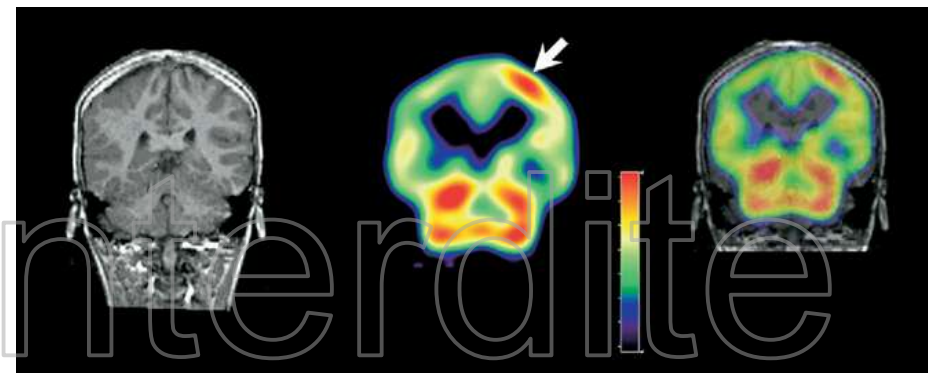
Different possible MRI foci / MRI-negative patients: Ligand PET can show *increased* signal in a subset



Tuberous sclerosis
[¹¹C]AMT PET



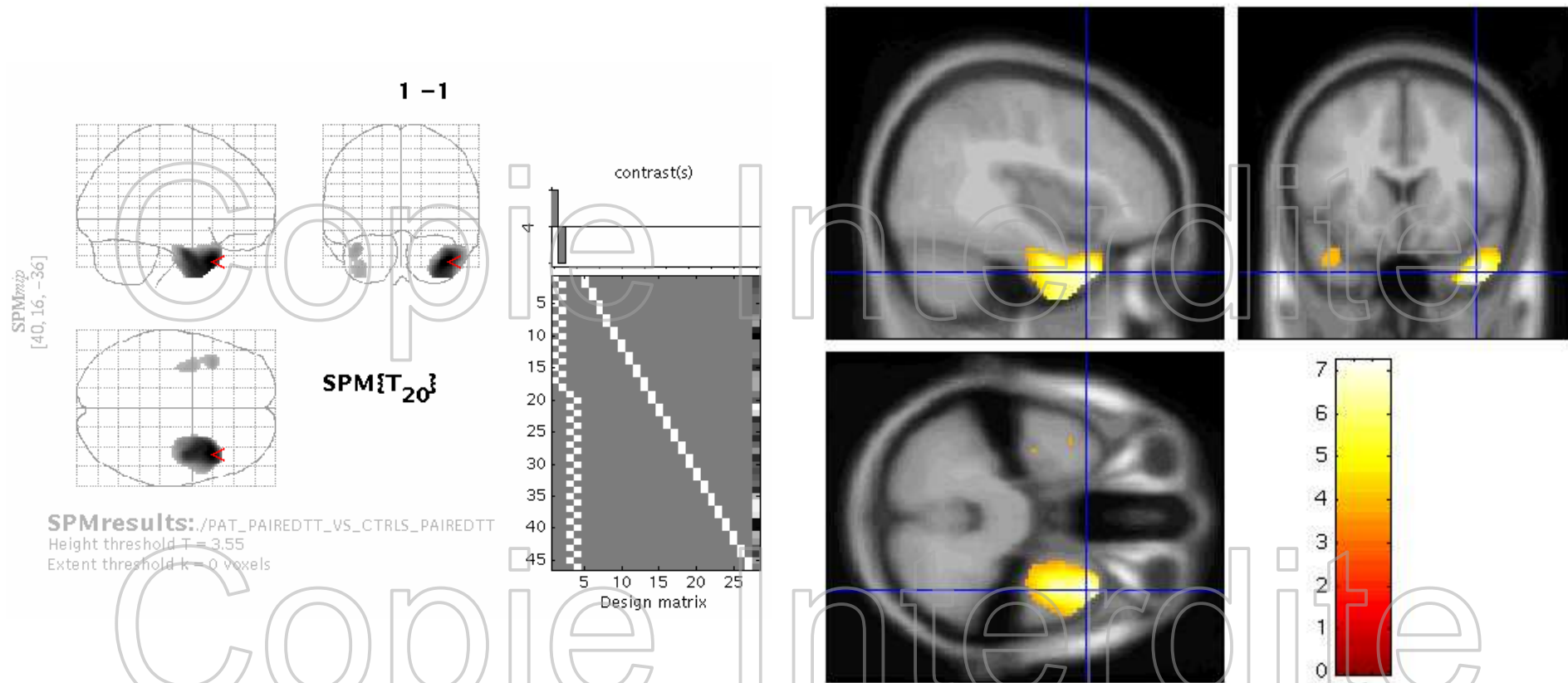
[¹¹C]AMT increases in MRI
negative children:
~25% sensitivity but high
specificity



[¹¹C]AMT PET in practice



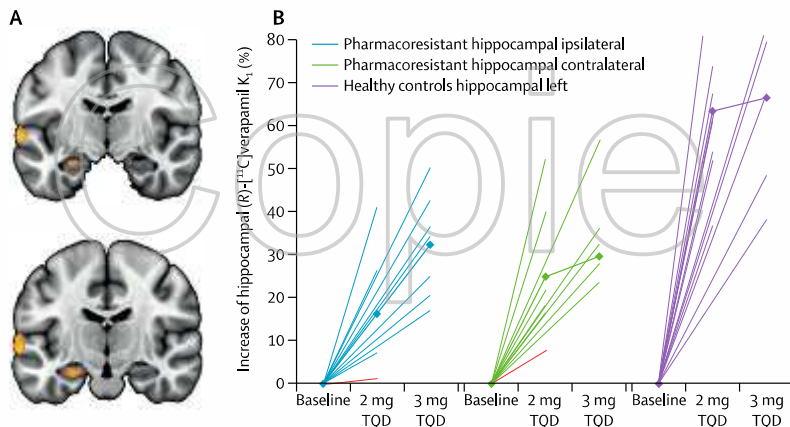
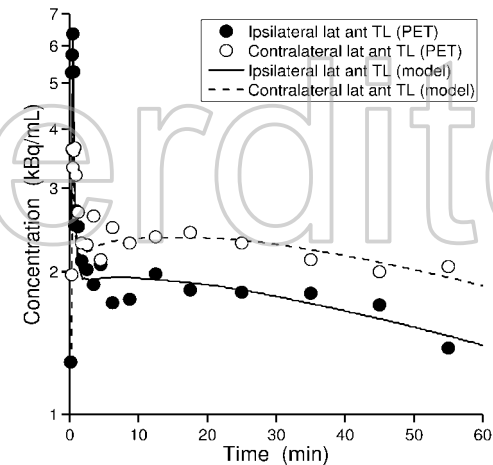
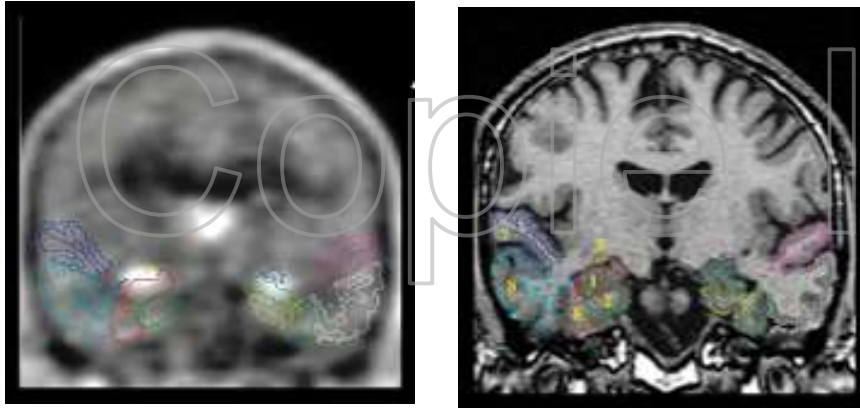
Increases of [^{11}C]diprenorphine (opioid receptor) V_T after spontaneous TLE seizures



Towards delineating causes of multidrug resistance: [¹¹C]verapamil PET

[¹¹C]verapamil (substrate for P-GlycoProtein) – patient with temporal lobe epilepsy

Time-activity curves ipsi- and contralaterally



Differential K1 response to PGP blockade with tariquidar

Langer O et al. *Epilepsia* 2007

Feldmann M et al. *Lancet Neurol* 2013

Remerciements

Financements: Fondation Neurodis, MRC, NSE, Wellcome Trust, Action Research, ERF, DFG, FRC, ANR (IHU CESAME, Equipex LILI)...

Institutions: CERMEP, MRC-CSC; DCEE IoN; HI; Imperial

Cliniciens: Philippe Ryvlin, François Mauguère, Rolf A. Heckemann, Jean Isnard, H el ene Catenoix, Matthias Koeppe, John Duncan, Mark Richardson, David Brooks, Christian Scheiber, Sebasti a Rubi...

Autres: Nicolas Costes, Olivier Bertrand, Didier Le Bars, Sandrine Bouvard, Marie-Claude Asselin, Rainer Hinz, Vin Cunningham, Ralph Myers, Federico Turkheimer, Matthew Brett, Roger Gunn, Chalfont MRI team; Terry Spinks, Leonard Schnorr & team; Safiye Osman & team; radiographers....

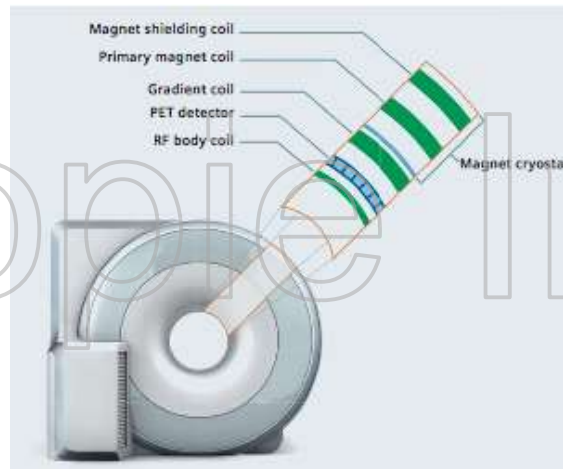
Quels appareils I?

- Insert TEP



Boss A et al., *Invest Radiol* 2010

- Machine humaine intégrée



Quels appareils II?

- IRM et TEP-CT « en ligne »

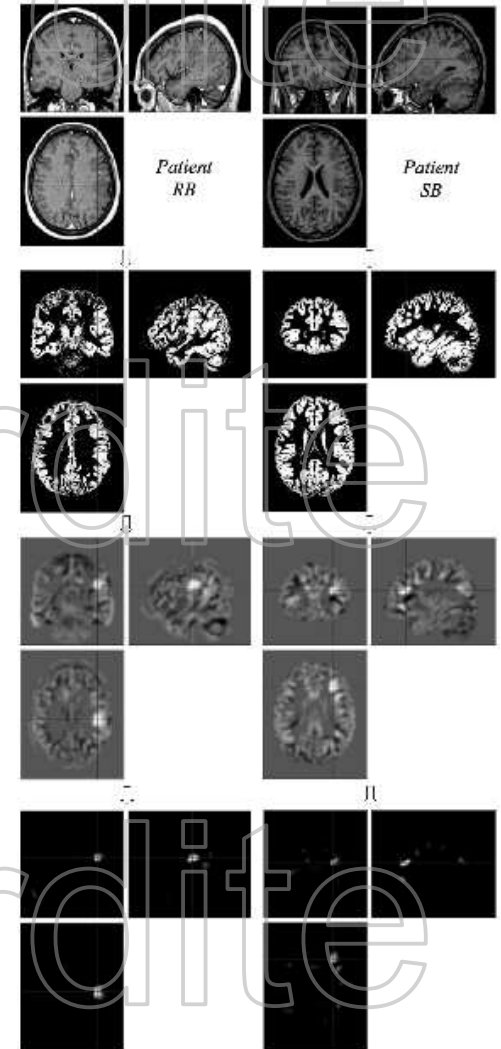


Philips Ingenuity TF PET/MR

- IRM et TEP dans salles adjacentes

Qu'apporte l'IRM?

- “3D MRI” voxel-par-voxel
- Au-delà de VBM: adaptation à la recherche de différences individuelles, différence de gradient SG/SB...
- Parfois plus sensible que l'analyse visuelle
- Aussi possible en analyse de surface, analyse de gyrification...



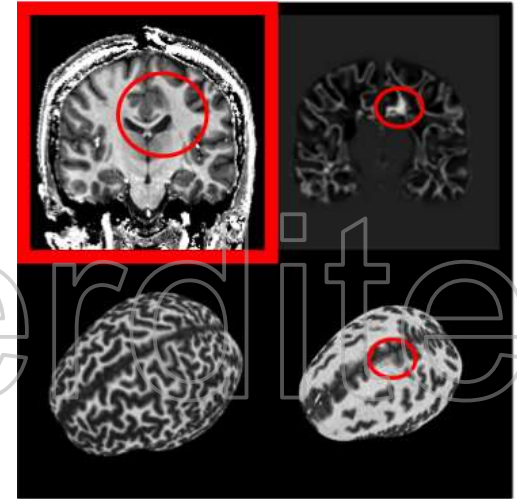
[¹¹C]AMT PET in practice



A quoi s'attendre de l'IRM (non-MN)

Techniques à venir: IRM

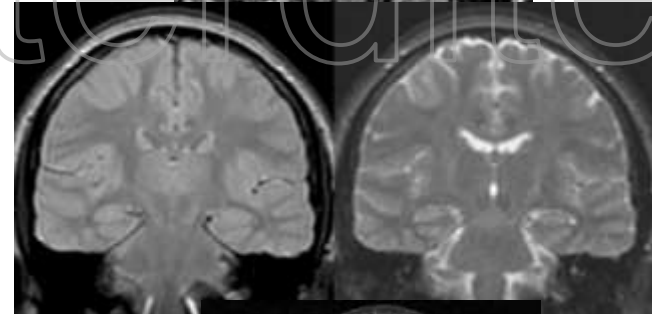
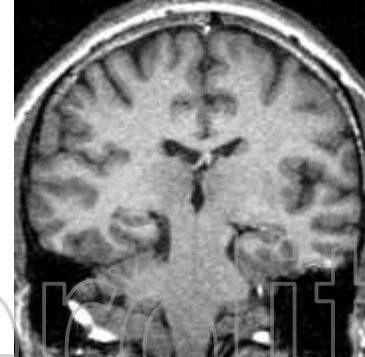
- IRM structurelle: FLAIR 3D, analyse statistique; IRM haut champ / multi-transmit/receive
- IRMf – cortex fonctionnel √; langage √; cartographie mémoire en cours
- DTI - p.ex. prédiction d'un déficit du ch. visuel



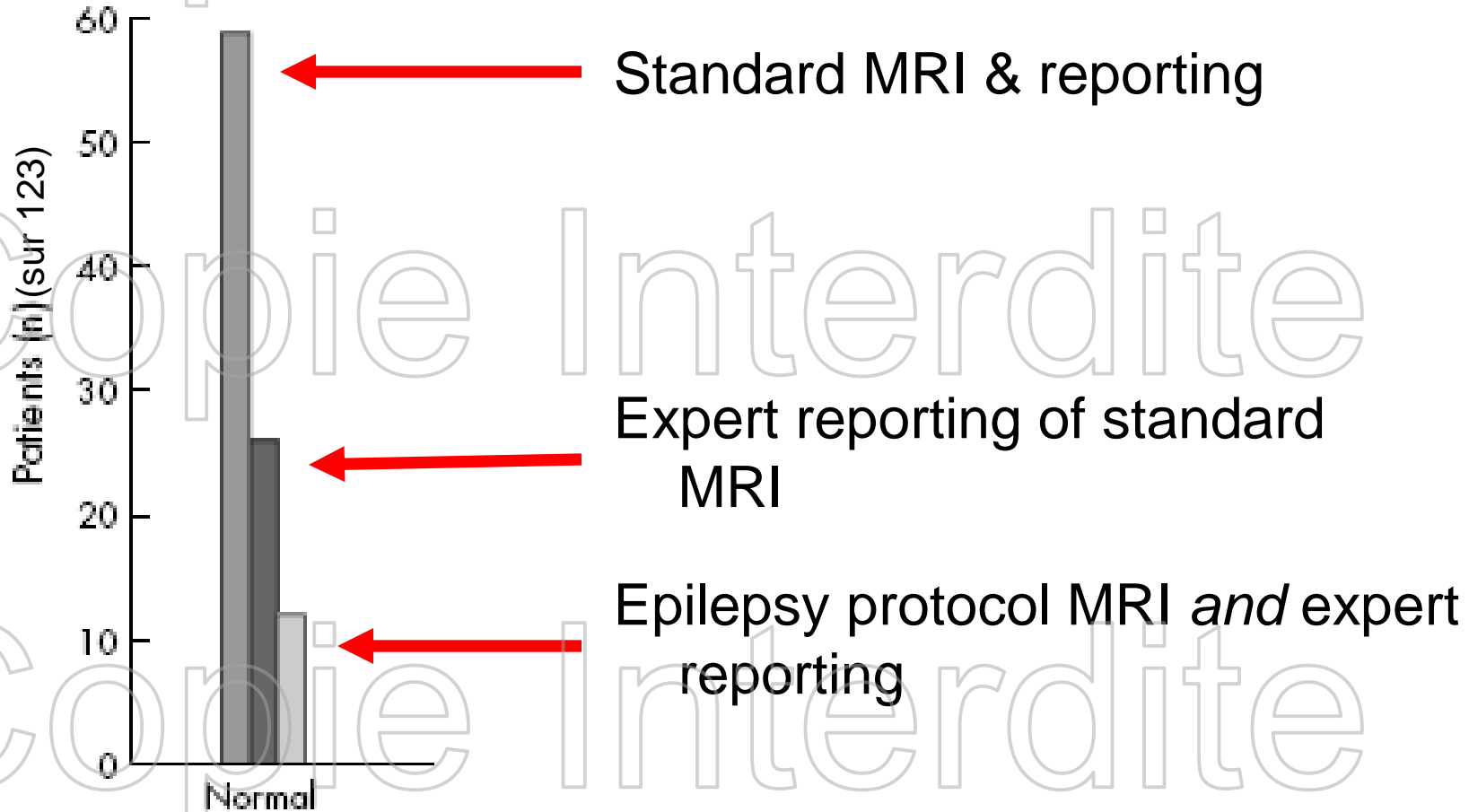
IRM & epilepsie focale: Bien fait...

- T1 à petits voxels (~1mm³)
- T2, PD
- FLAIR

- Anomalies les plus fréquentes : sclérose de l'hippocampe, dysplasie focale corticale



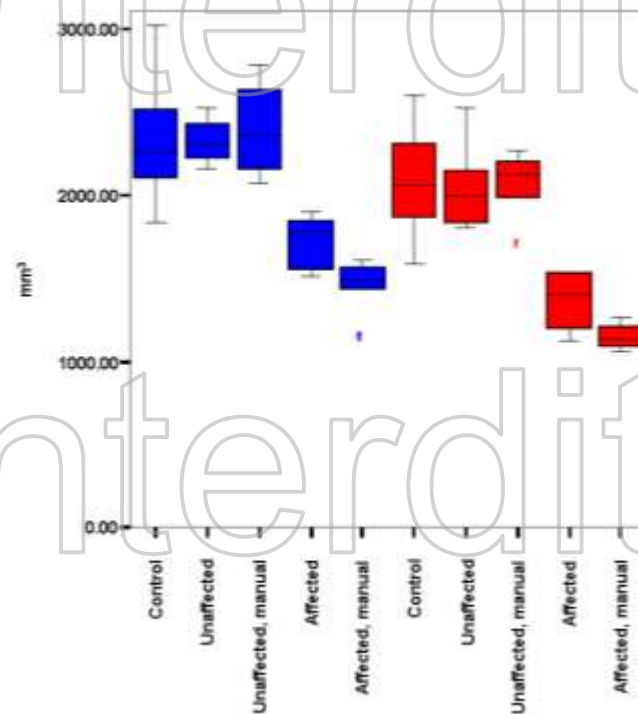
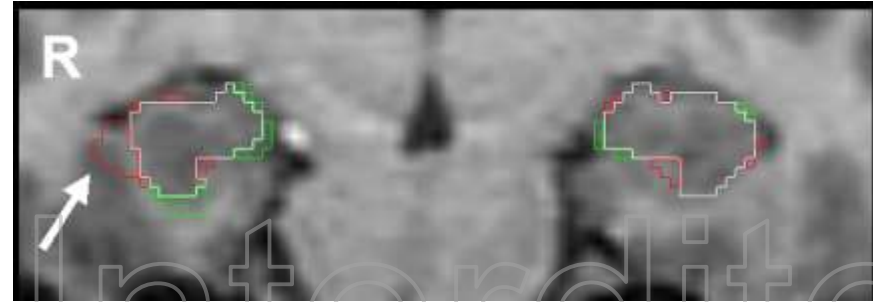
... et bien interprétée



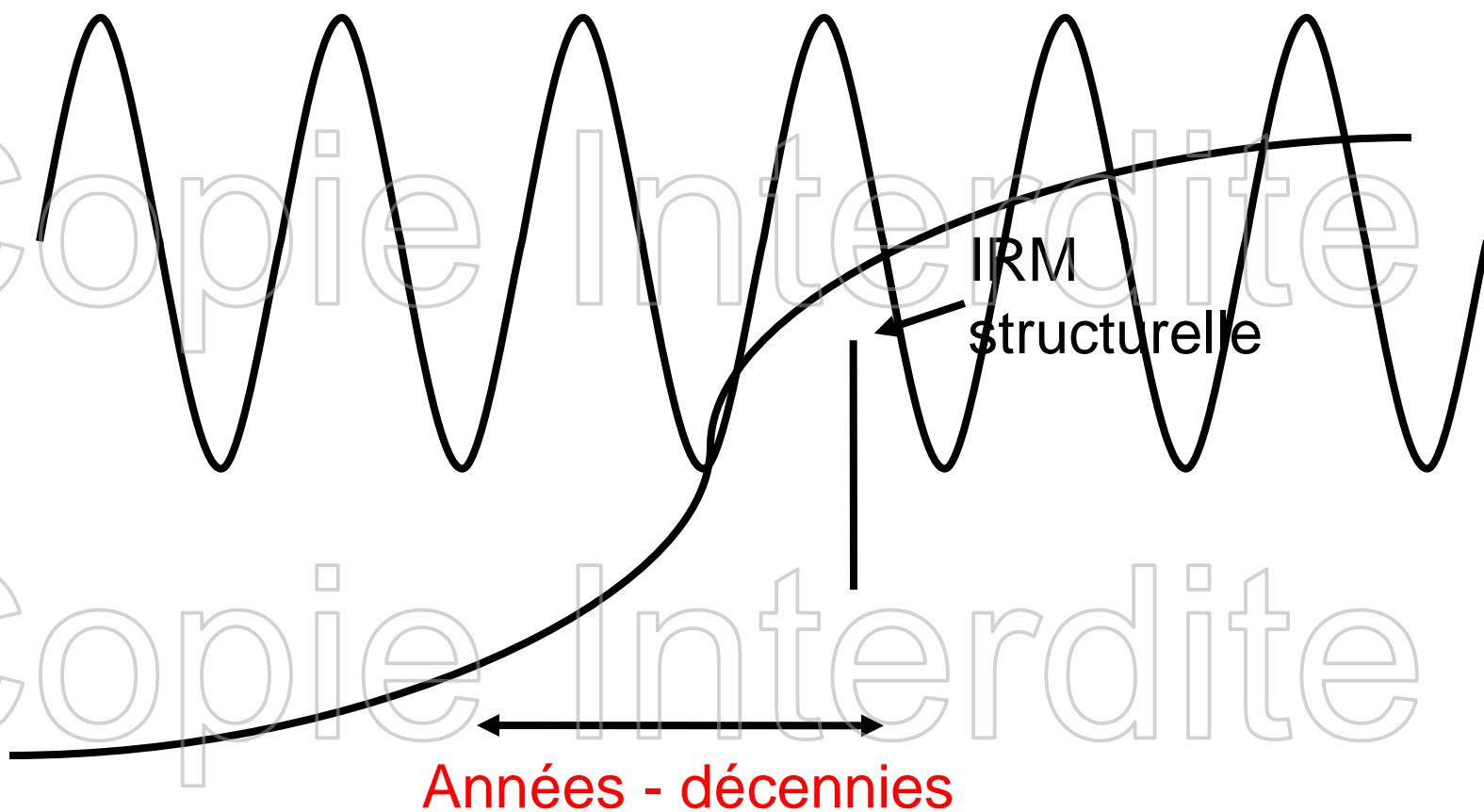
Soutien du radiologue généraliste

Détection
automatique
d'une atrophie
de l'hippocampe
dans l'épilepsie

Dépistage -
100% sensibilité,
85-100%
specificité



Pourquoi TEP-IRM, 29 mai 2015?



Pros&cons: Analyse voxel par voxel

- **Avantages**

- Analyse du cerveau entier
- Pas de préconception de la forme du volume des différences (moins: de la taille)
- ...

- **Inconvénients**

- Comparaisons multiples +++ => corrections sévères
- Déformation spatiales des données ~systématique
- ...

- **Analyse par ROI: Inverse de tous ces points!**

- **Le cerveau et le rêve**



Années 1990:

Arrivée de l'Imagerie

par Résonance

Magnétique (IRM)

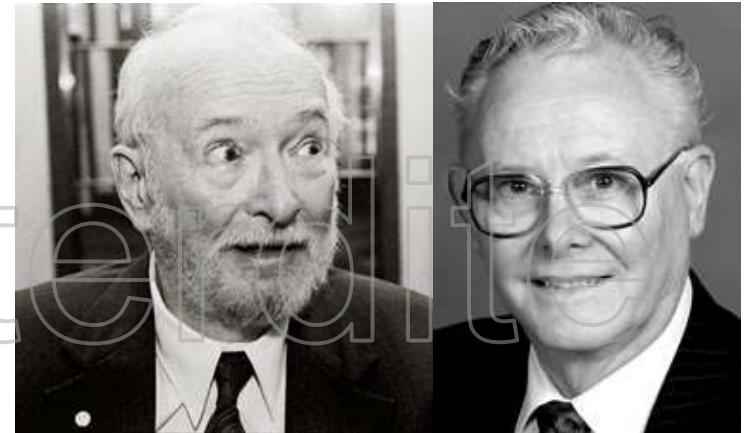
(dév. 1973+)

IRM



Siemens Sonata 1,5T
CERMEP, Lyon
2004

<http://www.cermep.fr>

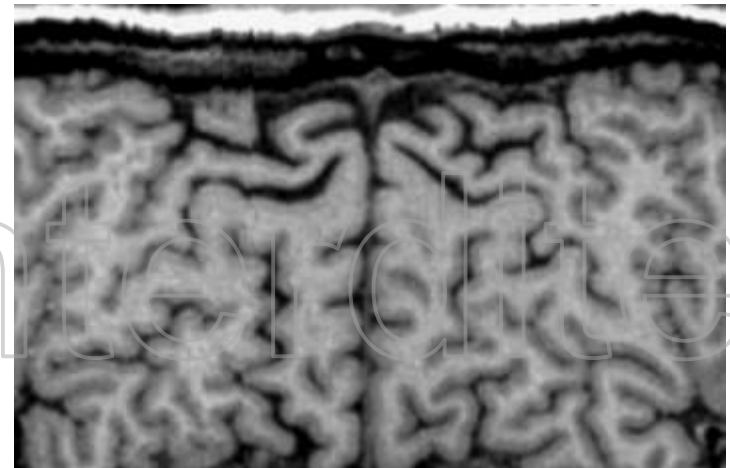
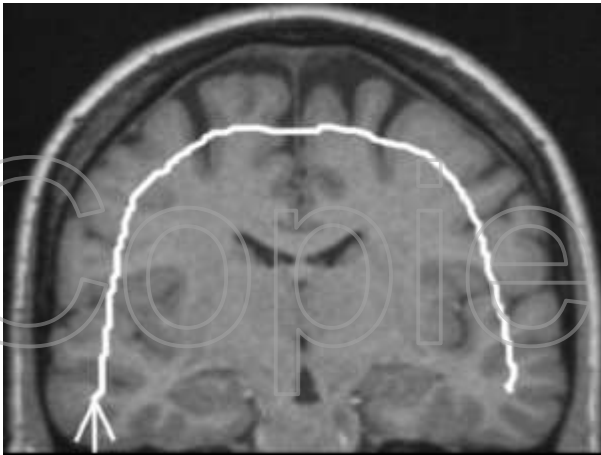


Paul Christian Lauterbur
Sir Peter Mansfield
Prix Nobel 2003

<http://www.lindau-nobel.org>

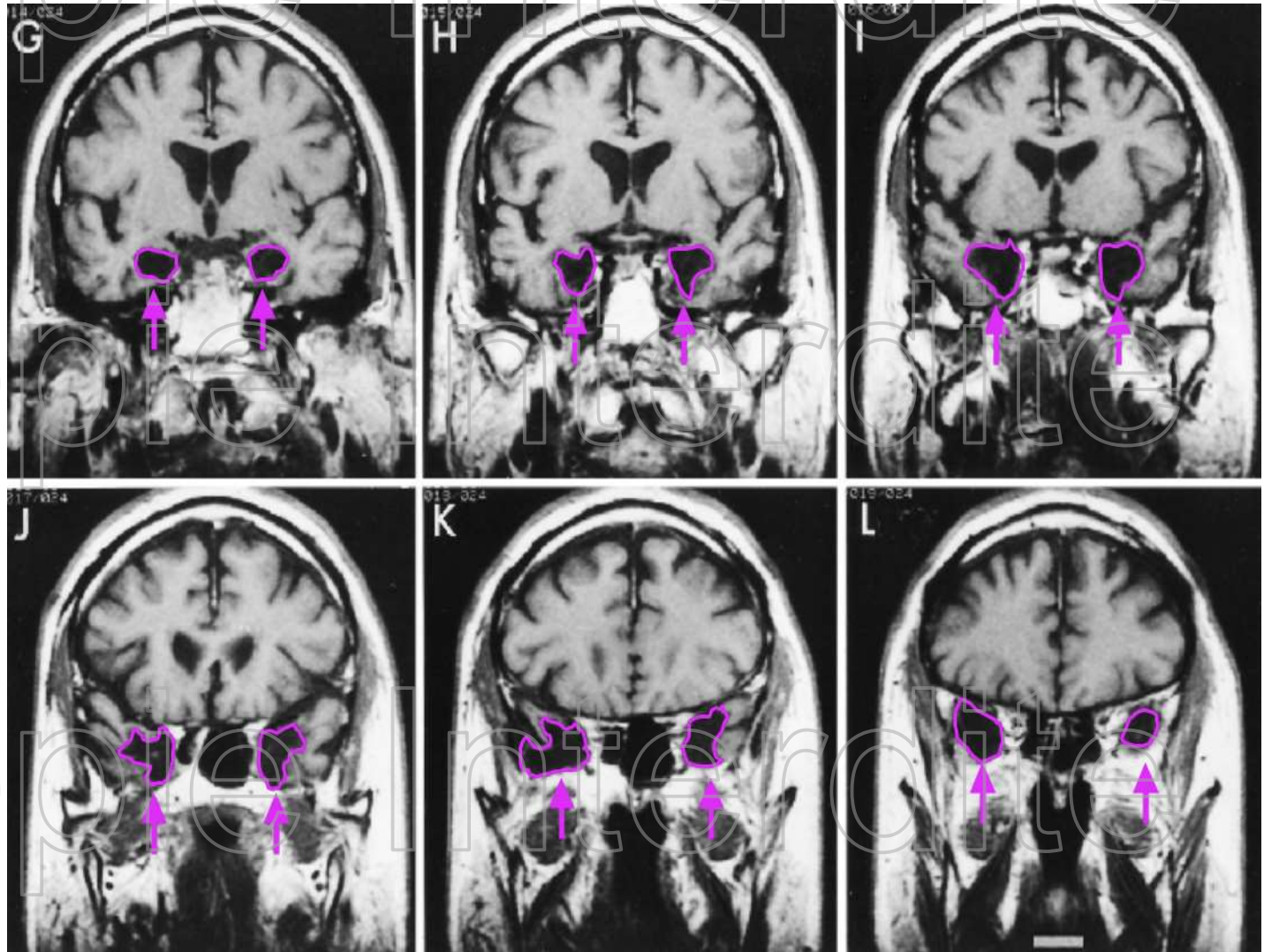
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003

L'IRM : une dissection 'in vivo'



L'IRM : Le retour à la méthode anatomo-clinique

Le cerveau
de 'HM'
52 ans
d'oubli à
mesure



Richard
ALLOM

Spyros
VOSSOS

R Laila
AHSAN

Chi-Hua
CHEN

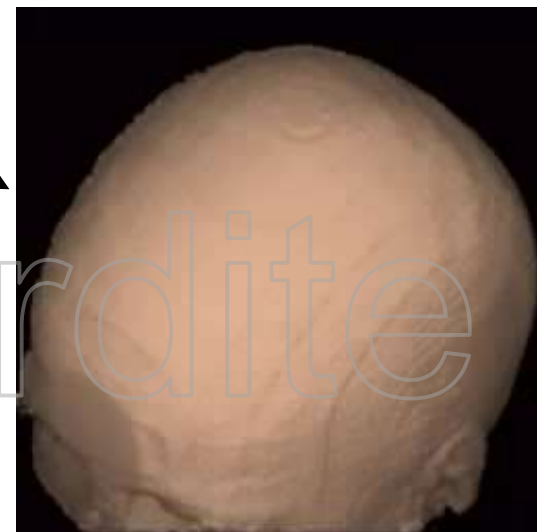
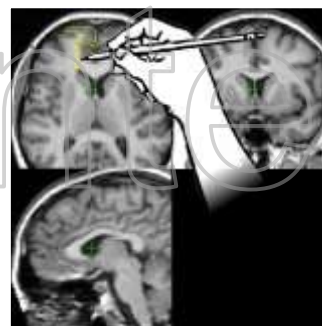
Helai
HABIB

Ioannis S
GOUSIAS

Rolf A.
HECKEMANN

Heather
WILD

La base:



Animation: RA Heckemann

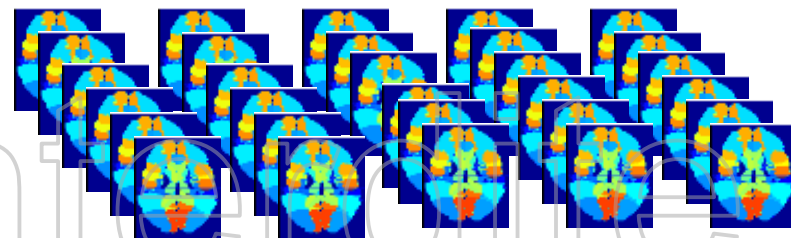
30 cerveaux

85 régions

3200 coupes/cerveau

96.000 coupes au total

2001-2012...



Hammers A et al., *Hum Brain Mapping* 2002

Hammers A, Allom R et al., *Hum Brain Mapping* 2003

Ahsan RL et al., *Neuroimage* 2007

Hammers A, Chen CH et al. *Hum Brain Mapping* 2007

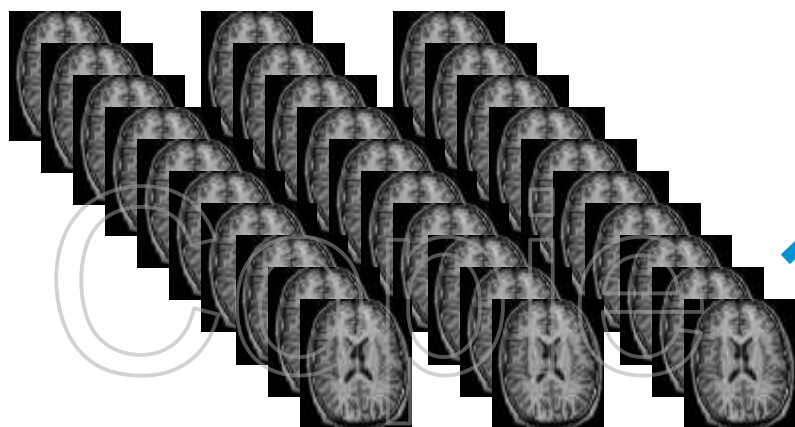
Recalage nonlinéaire avec "IRTK": Exemple



Intensité locale de l'IRM: correspondance décrite par une déformation *free-form* basée sur B-splines

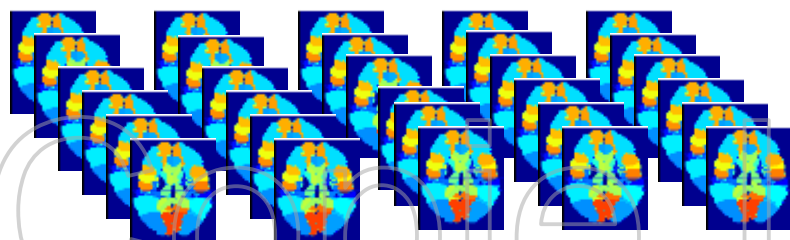
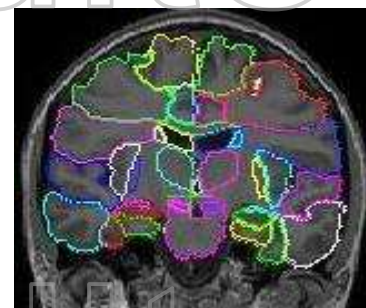
Critère de similarité: Information mutuelle normalisée

Segmenter de nouveaux cerveaux: Propagation de labels et fusion de décisions



n=30 recalages
multi-échelle

Combiner les
labels dans **espace
cible individuel**



n=30 atlas
(labels)
associés

IRM fonctionnelle – 1990, 1991, 1992



Siemens Sonata 1,5T
CERMEP, Lyon
2004



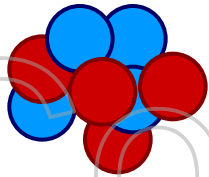
Seiji Ogawa, John W.
Belliveau, Peter Bandettini
Pas de Prix Nobel encore

potential is now reality.

Early adopters of the first year

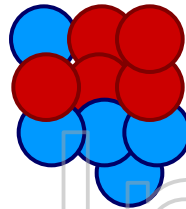
Asia

- PLA 301, Beijing
- Parkway Novena Hosp., Singapore*
- CIRC / NUS / A*Star, Singapore*



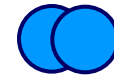
North America

- MGH, Boston
- NIH, Bethesda
- Washington Univ., St. Louis
- Univ. of N. Carolina, Chapel Hill
- Mt. Sinai Medical Center, NYC*
- Indiana University, Indianapolis*
- Lawson Health Research Institute, London, Ontario*
- UPMC, Pittsburgh*



Europe

- IMP Erlangen
- Klinikum rechts der Isar, Munich
- Univ. Hospital Tübingen
- Univ. Hospital Leipzig
- CEMODI Bremen
- SDN, Naples
- Rigshospitalet, Copenhagen
- University College London Hospitals
- Univ. Hospital Essen
- DKFZ, Heidelberg



Installed

* ordered