

ANALYSE QUANTITATIVE DES DONNEES D'IRM DE PERFUSION

AZAHAF Mustapha, TARTARE Guillaume, MAKNI Nasr, PUECH Philippe,
BETROUNI Nacim
INSERM U703 152 rue du Dr. Yersin 59120 LOOS France

Dans beaucoup de cancer, comme celui de la prostate, le développement de cellules tumorales au sein du tissu s'accompagne souvent d'une néoangiogénèse. Son reflet direct est la MVD (Micro Vascular Density), qui est nettement plus élevée que dans le tissu sain et qui est un facteur pronostic majeur, plus important que le score Gleason ou le PSA, pour le diagnostic de métastase. L'IRM prostatique est aujourd'hui multiparamétrique. La perfusion permet d'étudier la microcirculation tissulaire après injection d'un produit de contraste (PdC) et donc de permettre une étude indirecte de la MVD. De plus, elle a montré dans certains tissus sa capacité de détecter des anomalies circulatoires avant que la lésion ne soit visible. L'analyse des données de perfusion peut être qualitative ou quantitative. Dans le premier cas, la méthode visuelle reste subjective et peu reproductible. L'analyse quantitative est un processus nécessitant plusieurs étapes et a pour avantage de fournir des paramètres pharmacocinétiques (coefficient d'échange ou de perméabilité, volume de distribution tissulaire) représentant les caractéristiques physiologiques du tissu. Par la suite, ces paramètres peuvent être inclus dans un logiciel d'aide au diagnostic facilitant l'interprétation.

Ce travail décrit un processus d'analyse quantitative d'IRM de perfusion. A chaque étape du processus, les techniques les plus adaptées aux contraintes techniques des images utilisées et à la physiologie du tissu prostatique ont été choisies, adaptées et optimisées. La relation linéaire la plus communément admise entre la relaxation et la concentration du Gd a été intégrée à une relation non linéaire, adaptée aux séquences en écho de gradient T_1 , reliant le signal à la relaxation. Ces deux relations forment une seule équation, fittée avec la méthode de dichotomie. La cartographie T_1 initiale, nécessaire pour convertir le signal en concentration, a été obtenue en utilisant une méthode basée sur la réalisation de trois séquences en Echo de Gradient (EG) T_1 avec un angle de bascule variable. Pour la modélisation des courbes de concentrations, nous avons utilisé le modèle bicompartimental de Tofts, qui fait référence, avec une mesure directe de l'AIF sur un vaisseau de l'image (artère iliaque externe ou obturatrice), modélisée sous forme d'une bi-exponentielle décroissante.

Les paramètres obtenus sont K_{trans} , représentant une constante d'échange entre le vaisseau et le tissu et v_e qui reflète le volume de distribution tissulaire. Ces paramètres sont calculés pour chaque voxel de la prostate et représentés sous forme de cartographie couleur.

La méthode a été évaluée sur les images de 18 patients, acquises sur une IRM 1,5T(Philips) avec séquence de perfusion en EG T_1 (après injection d'un bolus de 0,1mMol/Kg de Gadolinium), réalisée avant les ponctions biopsies écho guidées, (pour éviter les remaniements hémorragiques). Un spasmolytique était injecté en IV avant l'examen pour diminuer la motilité du rectum. Tous les patients ont été opérés par prostatectomie radicale et des cartes histopathologiques ont été réalisées selon le protocole de Stanford. L'évaluation a consisté à comparer ces cartes aux cartes paramétriques calculées.

Les résultats préliminaires montrent une bonne corrélation entre les 2 cartes avec une valeur de K_{trans} mesurée à $0,663\text{min}^{-1}$ au sein des lésions tumorales et de $0,331\text{min}^{-1}$ au niveau de la zone périphérique saine. De plus, Le nombre de lésions visibles avec la carte K_{trans} est similaire au nombre de lésions visibles en imagerie standard. Cet outil peut être utilisé en routine clinique sans ralentir le radiologue puisqu'en moyenne le temps global du processus est compris entre 15 et 20 min.

Quantitative analysis of DCE-MRI Data

AZAHAF Mustapha, TARTARE Guillaume, MAKNI Nasr, PUECH Philippe,
BETROUNI Nacim
INSERM U703 152 rue du Dr. Yersin 59120 LOOS France

In many cancers, like the prostatic cancer, when a tumor grows within a tissue, there is a neoangiogenesis. Its direct indicator is the micro vascular density (MVD), which is higher than in the healthy tissue and which is a prognostic factor correlated with the clinical and pathological stage, recurrence, metastasis and histological grade in prostate cancer. Nowadays, the prostatic MRI is multi parametric. DCE-MRI, acquired after contrast agent injection, is able to show these modifications of microcirculation physiology and then becomes a noninvasive biomarker of prostate cancer. Moreover DCE-MRI has shown its ability to detect vasculature abnormalities before that lesion appears. Data analysis can be qualitative or quantitative. In the first case, the visual method is subjective and little reproducible. Quantitative analysis has the advantage to provide pharmacokinetic parameters (constant rate of permeability-surface area product, volume of tissue distribution) reflecting physiological characteristics of a tissue. These parameters can be included in a computer aided diagnosis system.

This work describes a process of DCE-MRI data quantitative analysis. In each process step, techniques which are suited data technical constraints and prostate physiology were chosen, adapted and optimized. A worldwide accepted linear relation between the relaxation and the DTPA-Gd concentration is used. The signal is related to the relaxation with a non linear relation which suits gradient echo 3D MR pulse sequences. Quantitative 3D mapping of T_1 relaxation time before injection uses spoiled gradient echo imaging with three variable flip angles. The reference bi compartmental model of Tofts is applied to the tissue concentration curves. The AIF is directly measured on an artery (external iliac or obturator) and is fitted to a bi exponential decay form. The process was implemented voxel by voxel, and the calculated parameters are K_{trans} which is a constant of permeability between the tissue and the plasma and v_e which reflects the tissue volume distribution.

This method was evaluated on imaging of 18 patients, acquired on a 1,5T device (Philips) with DCE-T1- weighted gradient echo sequences (before and after injection of a bolus of 0,1mMol/Kg of DTPA-GD), performed before prostatic biopsies (to avoid hemorrhagic lesions). An antispasmodic is injected to reduce rectal movement artifacts. All patients were operated by radical prostatectomy and histopathological maps were drawn, according to the protocol of Stanford. The evaluation consisted in comparing these maps with calculated parametrical maps.

The preliminary results show a good correlation between the two maps, with K_{trans} average values measured in prostatic lesions and in healthy prostatic tissue respectively in $0,663\text{min}^{-1}$ and in $0,331\text{min}^{-1}$. The number of visible lesions with K_{trans} mapping is the same that with current morphological imaging. This tool can be used in clinical practice without slowing down the workflow because on average, time of the process is included between 15 and 20 min.

INITIAL EVALUATION IN HEALTHY HUMANS OF [¹⁸F]DPA-714, A POTENTIAL PET BIOMARKER FOR NEUROINFLAMMATION.

ARLICOT Nicolas, VERCOUILLIE Johnny, RIBEIRO Maria-João, TAUBER Clovis, VENEL Yann, BAULIEU Jean-Louis, MAIA Serge, CORCIA Philippe, STABIN Michael G., REYNOLDS Aaron, KASSIOU Michael, GUILLOTEAU Denis
Service de Médecine Nucléaire in vitro; CHRU de Tours, 2, bd Tonnellé, 37000

Tours, France

Résumé :

Introduction : La protéine translocatrice de 18kDa (TSPO), très faiblement exprimée dans le cerveau en conditions physiologiques, est surexprimée en cas d'agression pathologique, caractérisant le phénomène d'activation microgliale. Cette protéine apparaît par conséquent comme un biomarqueur pertinent pour étudier in vivo la neuroinflammation, impliquée dans la physiopathologie de nombreuses atteintes cérébrales. Notre objectif était d'estimer la dosimétrie d'un nouveau radioligand TEP (Tomographie d'Emission de Positons), le [¹⁸F]DPA-714, et d'en évaluer chez des volontaires sains la fixation au corps entier ainsi que la cinétique cérébrale.

Méthodes : Les données obtenues à partir d'une biodistribution d'organes réalisée chez la souris ont été utilisées pour estimer la dosimétrie du [¹⁸F]DPA-714. Chez l'homme, une acquisition TEP dynamique de 90 minutes a été réalisée chez 7 volontaires sains après injection de [¹⁸F]DPA-714 (245±45MBq). Des prélèvements artériels et veineux ont été réalisés sur 2 sujets, et chez 2 autres sujets, nous avons effectué une acquisition TEP corps entier. Les régions d'intérêt (ROI) ont été définies au niveau cérébral et des organes périphériques pour obtenir des courbes d'activité en fonction du temps et des SUV, respectivement.

Résultats : La dose effective estimée à partir de la biodistribution chez la souris était de 17.2µSv/MBq. L'analyse des données cérébrales et plasmatiques ont montré une bonne stabilité in vivo du [¹⁸F]DPA-714 chez l'homme, avec seulement 30% de la radioactivité circulante due à des métabolites 20 min après l'injection. La captation cérébrale était maximale à 5 minutes post-injection, suivie de 2 phases de décroissance : une élimination rapide (5-30min), puis une seconde phase d'élimination plus lente jusqu'au terme des 90 minutes de l'acquisition TEP. Les images corps entier ont mises en évidence une fixation privilégiée du [¹⁸F]DPA-714 au niveau du cœur, de la vésicule biliaire, de la rate et des reins.

Conclusions: Cette étude préliminaire chez l'homme a montré que le [¹⁸F]DPA-714 est un radioligand TEP prometteur présentant une excellente distribution cérébrale et une dosimétrie estimée très acceptable. Par conséquent, le [¹⁸F]DPA-714 pourrait dans un proche avenir fournir une mesure sensible des changements inflammatoires dans des investigations cliniques ultérieures.

INITIAL EVALUATION IN HEALTHY HUMANS OF [¹⁸F]DPA-714, A POTENTIAL PET BIOMARKER FOR NEUROINFLAMMATION.

ARLICOT Nicolas, VERCOUILLIE Johnny, RIBEIRO Maria-João, TAUBER Clovis, VENEL Yann, BAULIEU Jean-Louis, MAIA Serge, CORCIA Philippe, STABIN Michael G., REYNOLDS Aaron, KASSIOU Michael, GUILLOTEAU Denis
Service de Médecine Nucléaire in vitro; CHRU de Tours, 2, bd Tonnellé, 37000 Tours, France

Abstract :

Introduction: The translocator protein 18kDa (TSPO), although minimally expressed in healthy brain, is upregulated in pathological conditions, coinciding with microglial activation. It is thereby an efficient *in vivo* biomarker of neuroinflammation for detection, evaluation and therapeutic monitoring of brain diseases. We aimed to estimate the radiation dosimetry of the PET (Positron Emission Tomography) TSPO radioligand [¹⁸F]DPA-714, and we evaluated in healthy volunteers its whole-body uptake and cerebral kinetic.

Methods: Biodistribution data from mice were used for the prediction of radiation dosimetry. In human study, a 90-min dynamic PET scan was performed in 7 healthy volunteers after injection of [¹⁸F]DPA-714 (245±45MBq). Arterial and venous samples were collected from 2 subjects, and 2 additional subjects were submitted to whole-body acquisition. ROI were defined over cerebral structures and peripheral organs to obtain mean time activity curves (TAC) and SUV, respectively.

Results: The effective dose estimated from biodistribution in mice was 17.2μSv/MBq. Modeling of regional brain and plasma data showed good *in vivo* stability of [¹⁸F]DPA-714 in human, with only 20% of blood metabolites 20min post-injection (p.i.). Maximum cerebral uptake was observed 5min p.i., followed by 2 decreasing phases: a rapid washout (5-30min), followed by a slower phase for the remainder of PET acquisition. Whole-body images demonstrate high activity in gallbladder, heart, spleen and kidneys.

Conclusions: This initial study in humans shows that [¹⁸F]DPA-714 is a promising PET radioligand with excellent brain uptake and acceptable effective dose estimation. Therefore, [¹⁸F]DPA-714 could provide a sensitive measure of neuroinflammatory changes in subsequent clinical investigations.

[18F]-Fludarabine: a novel PET probe for lymphoma imaging

BARRE Louisa^a, DHILLY Martine^a, ABBAS Ahmed^a,
DUMONTET Charles^b, LEPORRIER Michel^c.

^a CEA /DSV/I2BM UMR 6232 CI-NAPS, LDM-TEP, Centre Cyceron, Boulevard Henri Becquerel, BP 5229, 14064 Caen Cedex, France ^b INSERM U590 - Lyon, France ; ^c CHU – Caen, France

Lymphoma represents a very heterogeneous pathologic disease group and its initial assessment, treatment strategy and prognosis is closely related within each histological subtype. [18F]-FDG PET a functional and metabolic imaging tool has taken a major position in the pretreatment staging, restaging, therapy monitoring as well as post-therapy surveillance of lymphoma. However, the observed results remain sometimes equivocal, depending, among other criteria, on the histological subtype of the lymphoma, leading to false negative results in low grade lymphomas (SLL, MALT). Moreover, the lack of specificity of [18F]-FDG leads to false positives in the case of increased glycolysis. The aim of our work was to develop from fludarabine, a drug used in low-grade non-Hodgkin's lymphoma treatment, a novel PET radiopharmaceutical ([18F]-fludarabine) and evaluate its potential in preclinical studies. Fludarabine was labeled with [18F]-KF. After purification and formulation of [18F]-fludarabine, a preliminary study was conducted using normal mice (control), tumor-free SCID (Severe Combined Immuno Deficient) mice and SCID mice bearing RL lymphomas. Animals were injected via the tail vein with [18F]-fludarabine and microPET imaging study was performed during 60 min. The results suggest that [18F]-fludarabine possesses specific affinity for lymphoid tissues. This is supported by the observation that this compound is preferentially localized in spleen and in tumors. The preliminary biological evaluation as a new PET tracer for lymphoma is very promising. A comparative study with [18F]-FDG will be presented.

Les lymphomes constituent un groupe de maladie très hétérogène ; son diagnostic, la stratégie de traitement et le pronostic sont étroitement liés au sous type histologique considéré. Le [18F]-FDG, un outil TEP pour l'imagerie fonctionnelle et métabolique, a pris une place de choix pour la stadification avant traitement, le suivi de la thérapie ainsi que pour la surveillance post-thérapie. Cependant, certains résultats observés en imagerie TEP sont parfois équivoques, dépendant principalement du sous-type histologique du lymphome et conduisent à de « faux négatifs » plus particulièrement dans les lymphomes mal différenciés (SLL, le MALT). De plus le manque de spécificité du [18F]-FDG conduit à de « faux positifs » résultant d'une glycolyse accrue. Le but de notre travail a été de développer, à partir de la Fludarabine utilisé dans le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens de bas grade, un outil TEP plus spécifique; après le marquage réalisé au fluor-18, suivi d'une purification et formulation, la [18F]-fludarabine a été injectée chez des souris témoins, des souris SCID et des souris SCID xénotransplantées avec un lymphome humain. L'étude a été menée par microTEP et l'acquisition des images effectuée sur une période de 60min. Les résultats obtenus ont montré une forte affinité de la [18F]-fludarabine pour les tissus lymphoïdes avec une captation importante dans la rate et la tumeur. Les résultats préliminaires de l'évaluation de ce nouvel outil d'imagerie semble très prometteurs. Une étude comparative avec le [18F]-FDG sera présentée

CARACTERISATION DE LA COMPOSANTE COURTE DU T2* MUSCULAIRE PAR IMAGERIE RMN A TEMPS D'ECHO ULTRA-COURTS (UTE): PREMIERS RESULTATS SUR MUSCLES DU MOLLET

CALDAS DE ALMEIDA ARAUJO E. ⁽¹⁾, VIGNAUD A. ⁽²⁾, DUTEIL S. ⁽¹⁾, CARLIER PG. ⁽¹⁾

(1) Institut de Myologie, Laboratoire de RMN, Hôpital de La Salpêtrière, Paris, France ; CEA, I2BM, MIRCen, Hôpital de La Salpêtrière, Paris, France ; Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

(2) Siemens Healthcare, Saint-Denis, France

INTRODUCTION: La détection de l'infiltration graisseuse tissulaire, et sa quantification dans différents organes par imagerie RMN sont aujourd'hui relativement bien maîtrisées. Néanmoins, la visualisation directe et la détermination de la fraction du tissu conjonctif restent un objectif à atteindre. Les séquences UTE (Ultra-Short TE) offrent de nouvelles perspectives pour étudier le muscle strié squelettique [1-3]. Cette méthodologie a été utilisée au cours d'une étude pilote pour détecter et caractériser la composante courte du T2* du muscle sain, et pour tenter de mieux identifier le tissu conjonctif.

METHODS: Le mollet de 2 volontaires sains a été examiné par imagerie 3D radial UTE, avec différents paramètres d'acquisition : TR 20ms, flip angle 1° or 23°, 10⁴ ou 2x10⁴ projections. Pour chaque combinaison de paramètres, les acquisitions ont été répétées afin d'obtenir 10 séries de données avec 0.1<TE<15ms. Les régions d'intérêts (ROI) ont été dessinées sur 5 muscles ; chaque ROI a ensuite été recopiée en excluant les zones d'hypo-signal pouvant refléter une zone macroscopique de tissu conjonctif. Des mesures complémentaires ont également été réalisées dans les zones d'hypo-intensité spécifiques aux fascia et aponévroses, avec extension progressive des ROIs aux muscles adjacents (figure 1).

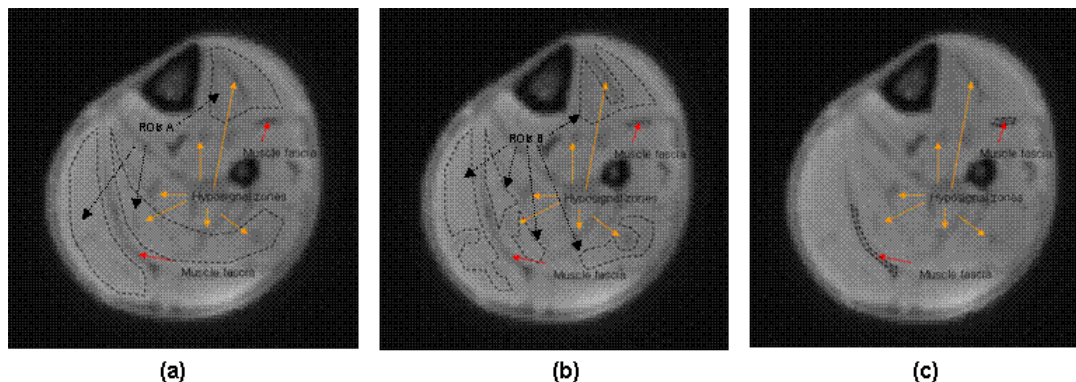


Figure 1: Illustration des ROIs tracées dans les muscles (a), dans les muscles en excluant les zones d'hypo-signal (b) et dans les fascia (c).

RESULTS: Pour chaque ROI, le meilleur ajustement à la décroissance du signal T2* était biexponentiel (figure 2). Les valeurs de la composante courte du T2* musculaire étaient de 0.39±0.10 ms chez le sujet 1 et de 0.36±0.24 ms chez le sujet 2. Les fractions du volume musculaire à T2* court étaient de 8.6±2.0 % et 10.6±5.1 % à 1° (pondération stricte en densité de protons), et de 19.4±4.7 % et 27.1±8.8 % à 23° (pondération T1). Considérant la valeur de 1400ms pour la composante longue du T2* du muscle à 3T, le T1 de la composante courte a été estimé à 547 et 427ms, respectivement chez les sujets 1 et 2. Une réduction systématique de la fraction du volume musculaire à T2* court de 10.1±26.6 % a été enregistrée lorsque les ROIs tracées dans les muscles excluaient les zones d'hypo-

signal. Concernant les ROIs centrées sur les aponévroses, la constante de temps courte du T2* restait identique ($0.34 \pm 0.02 \text{ms}$) avec l'évolution décroissante de la fraction volumique, inversement proportionnelle à l'extension progressive des ROIs aux zones musculaires adjacentes.

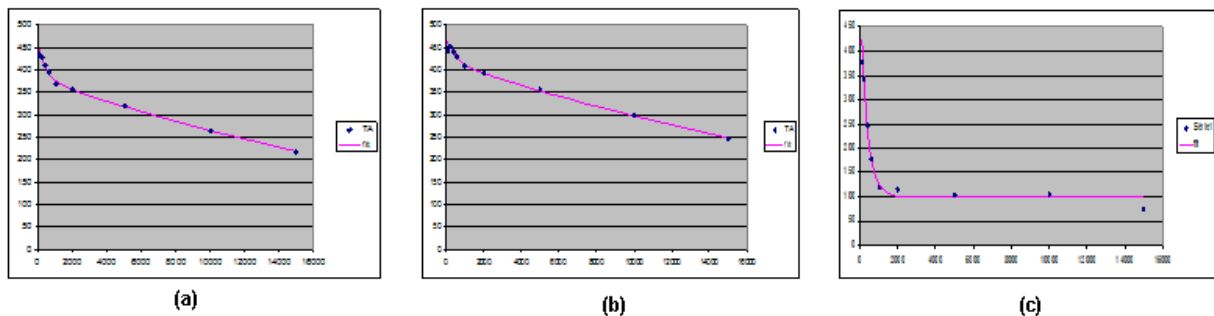


Figure 2: Courbes de décroissance T2* avec leur ajustement biexponentiel. Data acquises avec un flip angle de 23° dans le tibialis antérieur: ROI A (a), ROI B (b), et dans les fascia (c).

CONCLUSION: Une composante très courte du T2* a pu être identifiée, de façon reproductible, dans le muscle strié squelettique, avec des valeurs de T2* comparables à celles mesurées dans le tissu conjonctif et concordantes avec l'estimation des fractions volumiques correspondant au tissu conjonctif dans le muscle squelettique sain.

BIBLIOGRAPHY: 1) Robson et al. J. Comput. Assist. Tomogr. 2003; 2) Holmes & Bydder, Radiography, 2005; 3) Tyler et al. J.Magn.Res.Imag. 2007

SHORT T2* COMPONENT OF SKELETAL MUSCLE EVALUATED BY NMR IMAGING WITH ULTRA-SHORT TE (UTE): PRELIMINARY FINDINGS IN CALVES OF HUMAN VOLUNTEERS

CALDAS DE ALMEIDA ARAUJO E. ⁽¹⁾, VIGNAUD A. ⁽²⁾, DUTEIL S. ⁽¹⁾, CARLIER PG. ⁽¹⁾

(1) *Institut de Myologie, Laboratoire de RMN, Hôpital de La Salpêtrière, Paris, France ; CEA, I2BM, MIRCen, Hôpital de La Salpêtrière, Paris, France ; Université Pierre et Marie Curie, Paris, France*

(2) *Siemens Healthcare, Saint-Denis, France*

INTRODUCTION: Whilst tissue fatty infiltration can relatively easily be detected and quantified in all organs by NMR imaging, direct visualisation and evaluation of connective tissue fraction remains an unresolved challenge. Ultra short TE (UTE) sequences offer new possibilities to investigate the skeletal muscle [1-3]. This imaging technique was used in a pilot study to determine whether a short T2* component was detectable in normal skeletal muscle, to characterize this component and to collect indices as to whether it might or not reflect connective tissue content.

METHODS: 3D radial UTE imaging was performed on the calf of 2 volunteers, using different acquisitions parameters: TR 20ms, flip angle 1° or 23°, 10⁴ or 2x10⁴ projections. For each set of parameters, acquisitions were repeated in order to collect 10 data sets with TE ranging from 0.1 to 15 ms. Regions of interest (ROIs) were drawn on 5 muscles. They were first traced in the bulk of the muscles and then repeated, carefully excluding any hypo-intensity that might represent a macroscopic zone of connective tissue. Measurements were also made on the hypointense streaks, representing fascia and aponeuroses, and were repeated with progressive extension of the ROI to the adjacent muscle structures (figure 1).

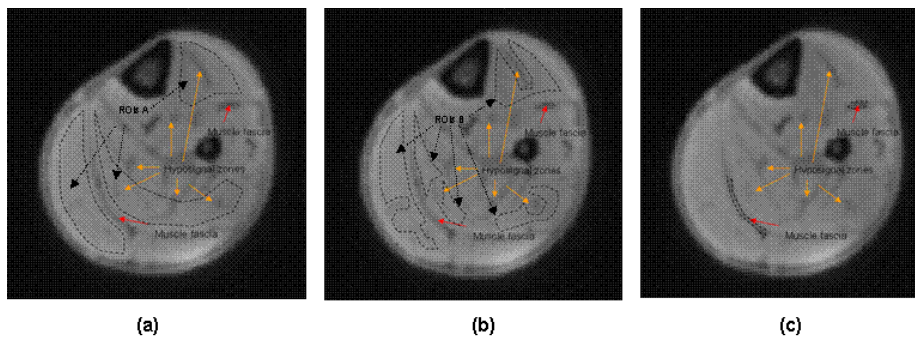


Figure 1: Illustration of drawn ROIs over entire muscle (a), muscle without hypointense zones (b) and muscle fascia (c).

RESULTS: In all ROIs, the best fit to signal decay relative to TE was biexponential (figure 2). The short T2* component of skeletal muscle was measured at 0.39±0.10 ms in subject 1 and 0.36±0.24 ms in subject 2. Muscle short T2* volume fractions were 8.6±2.0 % and 10.6±5.1 % at 1° (pure proton density weighting) and 19.4±4.7 % and 27.1±8.8 % at 23° (T1 weighting). Assuming the long T2* component of muscle to be 1400ms at 3T, the T1 of the short T2* component was estimated at 547 and 427ms, in subjects 1 and 2 respectively. The short T2* component volume fraction was systematically reduced by 10.1±26.6 % when ROIs were traced avoiding intra-muscle hypointensities. In ROIs centered on aponeurosis, the short T2* component was found to be very similar, at 0.34±0.02ms, with a volume fraction progressively decreasing as the ROIs comprised more macroscopic skeletal muscle.

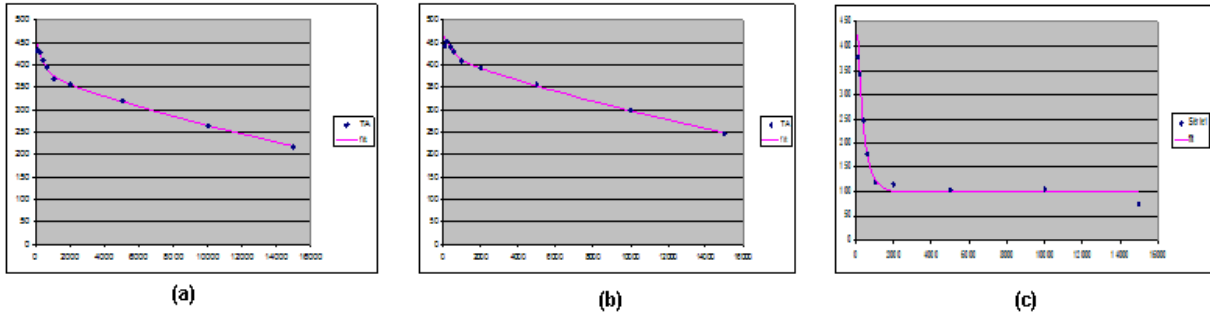


Figure 2: T2* decay curves and corresponding bi-exponential fitting of data collected with a 23° flip angle from the tibialis anterior over the ROI A (a) and ROI B (b), and over the muscle fascia (c).

CONCLUSION: A very short T2* component was reproducibly identified in skeletal muscle of volunteers, with T2* values that are similar to the ones determined in predominantly connective tissues and with estimated volume fractions that are compatible with connective tissue content in normal skeletal muscle.

BIBLIOGRAPHY: 1) Robson et al. J. Comput. Assist. Tomogr. 2003; 2) Holmes & Bydder, Radiography, 2005; 3) Tyler et al. J.Magn.Res.Imag. 2007

IMAGERIE MULTIMODALE DU VIEILLISSEMENT ARTERIEL CHEZ LE LEMURIEN MICROCEBE

CHAUVEAU Fabien¹, CANET-SOULAS Emmanuelle², SERUSCLAT André³, LANGLOIS Jean-Baptiste⁴, BOLBOS Radu⁴, BALLEST Sébastien⁵, AUJARD Fabienne⁶, PERRET Martine⁶, DHENAIN Marc⁷, NIGHOGHOSSIAN Norbert¹

¹Université de Lyon, Lyon 1 ; INSERM U1044 ; CNRS UMR5220 ; INSA-Lyon ; CREATIS, 69677 Bron

²Université de Lyon, Lyon 1 ; INSERM U1060 ; INRA 1235 ; INSA-Lyon ; CarMeN, 69621 Villeurbanne

³Département d'imagerie médicale, Hôpital Louis Pradel, 69677 Bron

⁴CERMEP Imagerie du vivant, Animage, 69003 Lyon

⁵GUERBET Group, Aulnay-sous-Bois

⁶CNRS UMR7179 ; MNHN, 91800 Brunoy

⁷URA CEA-CNRS 2210, MIRCen, 92265 Fontenay-aux-Roses

Contexte

Le lémurien microcèbe est une alternative intéressante aux modèles transgéniques pour l'étude du vieillissement normal et pathologique [1] : les animaux âgés (>5 ans) présentent spontanément et progressivement des déficits sensorimoteurs, des altérations des rythmes biologiques, de la régulation thermique, du métabolisme, du système endocrinien, ainsi qu'un déclin cognitif et une atrophie cérébrale [2]. A ce jour, les modifications vasculaires liées au vieillissement n'ont pas été caractérisées.

Matériel & Méthodes

Une étude d'imagerie multimodale *in vivo* est en cours, impliquant 15 femelles âgées de 1 à 8 ans. Sous anesthésie gazeuse, les animaux sont soumis à un double examen en échographie (Vevo 770, Visual Sonic) et en IRM (BioSpec-70/20 7T, Bruker), permettant d'explorer la crosse aortique et les carotides communes (portion proximale en échographie, distale en IRM), pour la recherche d'anomalies morphologiques des parois artérielles. Un deuxième examen IRM est réalisé 24 à 48h après l'injection intra-veineuse de nanoparticules d'oxyde de fer (P904, Guerbet : 1 mmol Fe/kg), afin de détecter une accumulation locale de macrophages. Une mesure T2* haute résolution sur les mêmes localisations est réalisée lors des deux examens IRM [3].

Résultats

Les examens en échographie ont révélé des épaississements locaux (épaisseur intima-media : 0,07-0,09 mm) de la paroi carotidienne proximale chez plus de la moitié des animaux étudiés (Fig. 1). En IRM, des épaississements distaux hyperintenses en imagerie pondérée T2 sont retrouvés chez les animaux présentant des épaississements en échographie (Fig. 2A). Certains des animaux âgés de 7-8 ans ayant reçu l'agent de contraste présentaient une perte de signal T2/T2* après l'injection des nanoparticules d'oxyde de fer (Fig. 2B).

Conclusion

Ces résultats préliminaires suggèrent une athérogénèse fréquente chez le lémurien microcèbe. Les données IRM sont compatibles avec un infiltrat macrophagique précoce.

MULTIMODAL IMAGING OF ARTERIAL AGEING IN MOUSE LEMURS

CHAUVEAU Fabien¹, CANET-SOULAS Emmanuelle², SERUSCLAT André³, LANGLOIS Jean-Baptiste⁴, BOLBOS Radu⁴, BALLEST Sébastien⁵, AUJARD Fabienne⁶, PERRET Martine⁶, DHENAIN Marc⁷, NIGHOGHOSSIAN Norbert¹

¹Université de Lyon, Lyon 1 ; INSERM U1044 ; CNRS UMR5220 ; INSA-Lyon ; CREATIS, 69677 Bron

²Université de Lyon, Lyon 1 ; INSERM U1060 ; INRA 1235 ; INSA-Lyon ; CarMeN, 69621 Villeurbanne

³Département d'imagerie médicale, Hôpital Louis Pradel, 69677 Bron

⁴CERMEP Imagerie du vivant, Animage, 69003 Lyon

⁵GUERBET Group, Aulnay-sous-Bois

⁶CNRS UMR7179 ; MNHN, 91800 Brunoy

⁷URA CEA-CNRS 2210, MIRCen, 92265 Fontenay-aux-Roses

Background

The grey mouse lemur is an interesting alternative to transgenic models for the study of normal and pathological ageing [1]: aged animals (>5 years) spontaneously and progressively develop sensorimotor deficits, alterations of biological rhythms, of thermal regulation, of metabolism, of the endocrine system, as well as cognitive decline and cerebral atrophy [2]. Up to now, aged-related vascular abnormalities have not been studied.

Material & Methods

A multimodal *in vivo* imaging study is in progress, involving 15 females of 1 to 8 year-old. Under isoflurane anesthesia, animals are submitted to both ultrasound imaging (Vevo 770, Visual Sonic) and MRI (BioSpec-70/20 7T, Bruker), in search for morphological abnormalities of arterial walls at the level of the aortic arch and common carotids (proximal portion in US imaging, distal portion in MRI). A second MRI session is performed 24 to 48 hours after an intravenous injection of iron oxide nanoparticles (P904, Guerbet : 1 mmol Fe/kg), so as to detect focal accumulations of macrophages. High-resolution T2* measurements are performed on the same localisation during the two MRI sessions [3].

Results

Ultrasound imaging revealed local thickenings (intima-media thickness: 0,07-0,09 mm) of carotidian walls at the proximal level, detected in more than half of the animals studied (Fig. 1). MRI highlighted hyperintense (T2-WI) thickenings of carotidian walls at the distal level in US-positive animals (Fig. 2A). Some aged animals (7-8 year old) injected with the P904 contrast agent exhibited focal losses of T2/T2* signals (Fig. 2B).

Conclusion

These preliminary results suggest that atherogenesis is frequent in mouse lemurs. MRI data are consistent with an early-stage inflammation involving macrophage recruitment.

IMAGERIE QUANTITATIVE T2 PAR RESONANCE MAGNETIQUE : EFFET DE LA VARIATION PHYSIOLOGIQUE DU RYTHME CARDIAQUE

DE ROQUEFEUIL Marion, VUISSOZ Pierre-André, ESCANYE Jean-Marie, FELBLINGER Jacques

Laboratoire Imagerie Adaptative, Diagnostique et Interventionnelle (IADI), CHU de Nancy-Brabois, Tour Drouet 4^e étage, 1 rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Présentation souhaitée : poster

L'imagerie dans le diagnostique précoce et le suivi thérapeutique

INTRODUCTION

En IRM cardiaque, pour acquérir des images sans artéfact de mouvement, on a recours à des apnées combinées avec la synchronisation au rythme cardiaque (HR). Mais le HR varie, en respiration libre comme en apnée. Cela implique que les séquences synchronisées sur le cœur n'ont pas un temps de répétition (TR) constant. Etant donné que TR est court par rapport à T1 (puisque TR=un cycle cardiaque RR), l'aimantation longitudinale juste avant l'impulsion RF n'est pas identique pour les différents trains d'excitation de la séquence. Cela altère les images quantitatives. Cette étude sur volontaires montre cet effet sur la quantification T2 en utilisant des acquisitions synchronisées sur l'Electrocardiogramme (ECG).

MATERIELS ET METHODES

- Base de sujets sains : 6 volontaires (3 hommes, 26,7±4,5 ans) sans antécédents cardiaques. Approuvé par un comité d'éthique.

- Les acquisitions IRM ont été faites sur un système 3T General Electric SIGNA HDxt (GE Healthcare, Milwaukee, WI). Le TR instantané et les autres paramètres de la séquence ont été enregistrés grâce à notre système dédié.

- Les images myocardiques petit axe ont été obtenues avec 9 séquences FSE, TE=14 à 62 ms, Temps d'Inversion=500 à 550 ms selon le rythme cardiaque de chaque sujet, épaisseur de coupe=5 mm, FOV=35 cm, ETL=16, matrice 256², TR=RR. Les acquisitions à différents TE ont été faites dans un ordre mélangé.

- T2 a été calculé à partir des 9 images différemment pondérées T2, selon l'expression simplifiée du signal IRM : $\text{signal} = M_0 \cdot \exp(-TE/T_2)$ [4] –en négligeant le facteur $(1 - \exp(-TR/T_1))$ – avec l'algorithme de Levenberg-Marquardt. La régression a été faite sur les valeurs moyennes du signal dans une ROI contournée manuellement par un expert (myocarde, ventricule gauche) (fig. 1).

- Chaque sujet a subi 2 mesures successives de T2.

- Nous proposons une compensation de la variation TR au cours de l'acquisition en multipliant le signal IRM de chaque image par : $(1 - \exp(-TR_{\text{eff}}/T_1))^{-1}$, où TR_{eff} est la moyenne des 2 RR correspondant au remplissage des 2 lignes centrales de l'espace k, et T1 est choisi conforme à la littérature.

- La reproductibilité de T2 a été vérifiée au cours d'une étude précédente sur fantômes ; la variabilité intrinsèque sur T2 est inférieure à 0,9%.

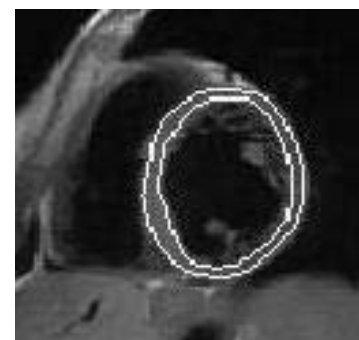


Figure 1 : Détourage de la ROI du ventricule gauche sur les images en petit axe.

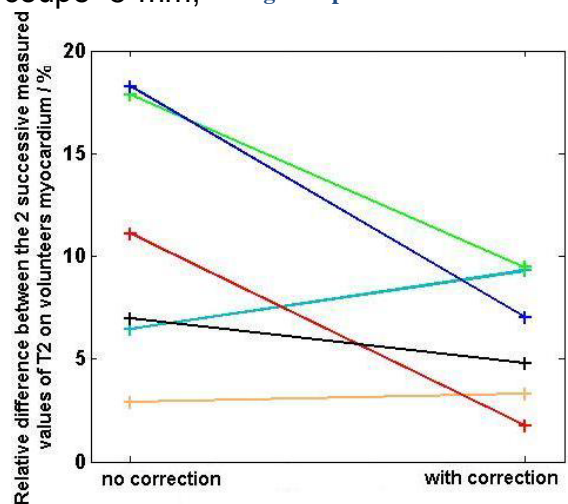


Figure 2 : Différence relative entre les 2 mesures de T2 de chaque sujet, sans et avec correction.

RESULTATS

Les résultats des données brutes et compensées TR sont présentés en *fig.2*. Les données brutes présentent une différence importante entre 2 mesures successives de T2 sur un volontaire. La compensation TR réduit la différence entre les 2 mesures successives de $10,6\% \pm 6,3\%$ à $5,9\% \pm 3,2\%$ en terme de différence relative moyenne.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Nous pouvons assurer que la variation de rythme cardiaque au cours des séquences IRM est la cause principale de l'erreur sur le T2 quantitatif, car TR est le seul paramètre modifié d'une mesure à l'autre. Cette erreur dépend de l'amplitude de la variation de HR au cours des acquisitions successives, mais aussi probablement de la position dans l'espace k de chaque ligne remplie pendant les intervalles RR. La compensation TR est relativement satisfaisante bien qu'une erreur maximum de 10% subsiste. Une meilleure modélisation de l'espace k ou une carte grossière de T1 de l'objet pourrait améliorer la méthode.

REFERENCES

- [1] Y. Wang et al., "3D coronary MR angiography in multiple breath-holds using a respiratory feedback monitor," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 34, Juil. 1995, p. 11-16.
- [2] M. de Roquefeuil et al., "Effect of physiological variation of heart rate on quantitative cardiac T2 mapping," *ISMRM Annual Meeting*, Stockholm, Sweden: 2010.
- [3] F. Odille et al., "Noise cancellation signal processing method and computer system for improved real-time electrocardiogram artifact correction during MRI data acquisition," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, 2007, p. 630-640.
- [4] E.M. Haacke et al., "Chapter 8," *Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design*, 1999.

QUANTITATIVE T2 CARDIAC-TRIGGERED MR IMAGING : EFFECT OF PHYSIOLOGICAL HEART RATE VARIATION

DE ROQUEFEUIL Marion, VUISSOZ Pierre-André, ESCANYE Jean-Marie, FELBLINGER Jacques

Laboratoire Imagerie Adaptative, Diagnostique et Interventionnelle (IADI), CHU de Nancy-Brabois, Tour Drouet 4^e étage, 1 rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Présentation souhaitée : poster

L'imagerie dans le diagnostic précoce et le suivi thérapeutique

INTRODUCTION

In cardiac MRI breath-holds are combined with synchronization to Heart Rate (HR) to acquire images without motion artifact [1]. HR varies, in free breathing as well as during breath-hold [2]. This implies that cardiac triggered sequences do not have a constant repetition time (TR). As TR is short relative to T1 (since TR=one cardiac cycle RR), the longitudinal magnetization just before the RF excitation pulse is not the same for each excitation train of the sequence. As a consequence, the quantitation of images is affected. This study on volunteers shows this effect on T2 quantification using Electrocardiogram (ECG)-triggered acquisitions.

MATERIALS AND METHODS

- Healthy subjects database: 6 volunteers (3 men, 26.7±4.5 y.o.) with no prior history of cardiac disease. Approved by an ethics committee.

- MR acquisitions were performed on a 3T General Electric SIGNA HDxt MR system (GE Healthcare, Milwaukee, WI). Instantaneous TR and other sequence parameters during acquisitions were recorded thanks to our dedicated hardware [3].

- Short axis myocardial images were obtained with 9 FSE breath-held sequences, TE=14 to 62 ms, prior inversion: Inversion Time=500 or 550 ms depending on each subject heart rate, slice thickness=5 mm, FOV=35 cm, ETL=16, matrix 256², TR=RR. TE acquisitions were made in a mixed order.

- The 9 differently T2-weighted images were used to recover T2 value thanks to the simplified expression of the MR signal: $MR_{signal} = M_0 \cdot \exp(-TE/T_2)$ [4] -neglecting the $(1 - \exp(-TR/T_1))$ factor- using the Levenberg-Marquardt algorithm. T2 computation was made on averaged values in an ROI manually selected by an expert (myocardium, left ventricle (LV)) (fig. 1).

- Two successive T2 measurements for each subject were performed.

- A compensation of TR variation during the acquisition is proposed by multiplying the MR signal of each image by: $(1 - \exp(-TR_{eff}/T_1))^{-1}$, where TR_{eff} is the mean of the two TR corresponding to the filling of the two central k-space lines and T1 is chosen according to the literature.

- The T2 reproducibility has been verified on a previous study on phantoms; intrinsic T2 variability is under 0.9% in the tested range.

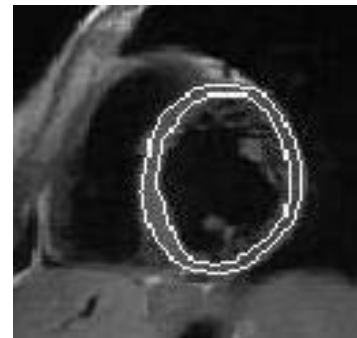


Figure 1 : ROI outline of LV in small axis MR images.

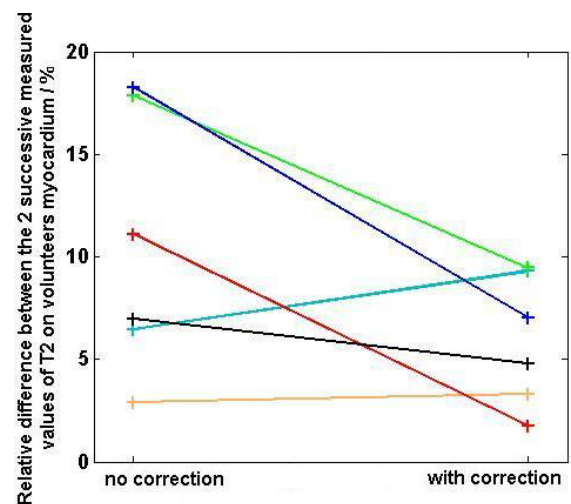


Figure 2 : Relative difference between the two T2 measurements for each subject, with no correction and with correction.

RESULTS

The results of both rough data and T_{Reff}-compensated data are presented in *fig.2*. Rough data show a strong difference between two successive T₂ measurements on a volunteer. The TR-compensation obviously reduces the difference between the two successive measurements; the average relative difference is reduced from 10.6%±6.3% to 5.9%±3.2% with the proposed method.

DISCUSSION AND CONCLUSION

We can assure that Heart Rate variation during MR cardiac-triggered sequences is the main cause of the error on quantitative T₂ measurements, because TR is the only parameter modified between the successive measurements. This error depends not only on the amplitude of HR variation within successive acquisitions but also probably on the position within k-space of the raw data filled in each RR interval. The TR-compensation is quite satisfying although a maximum error of 10% is residual. A better modelization of the k-space or an approximate T₁ map of the object could improve the TR-compensation.

REFERENCES

- [1] Y. Wang et al., "3D coronary MR angiography in multiple breath-holds using a respiratory feedback monitor," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 34, Jul. 1995, p. 11-16.
- [2] M. de Roquefeuil et al., "Effect of physiological variation of heart rate on quantitative cardiac T₂ mapping," *ISMRM Annual Meeting*, Stockholm, Sweden: 2010.
- [3] F. Odille et al., "Noise cancellation signal processing method and computer system for improved real-time electrocardiogram artifact correction during MRI data acquisition," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, 2007, p. 630-640.
- [4] E.M. Haacke et al., "Chapter 8," *Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design*, 1999.

CARACTERISATION DE L'ISCHEMIE CEREBRALE DE SOURIS IN VIVO POUR EVALUER UNE NOUVELLE STRATEGIE THERAPEUTIQUE VISANT A ANNIHILER LA POLYMERASE POLY(ADP-RIBOSE) PAR IRM.

MARGAILL Isabelle¹, COQUERAN Berard¹, EL-AMKI Mohamad¹, LEROUET Dominique¹, BERAY-BERTHAT Virginie¹, PLOTKINE Michel¹, SCHERMAN Daniel², MARCHAND-LEROUX Catherine¹, DOAN Bich-Thuy²

1- EA4475 Pharmacologie de la Circulation Cérébrale, Université Paris Descartes, Paris, 4 avenue de l'observatoire, 75270 Paris cedex 06, France

2- Unité de pharmacologie chimique et génétique, et d'Imagerie /ENSCP Chimie-Paristech, UMR 8151, U1022, 4 avenue de l'observatoire, 75270 Paris cedex 06, France

Introduction Considérant les conséquences tissulaires induites par une ischémie cérébrale créant des perturbations ioniques induisant une acidose lactique, une cascade excitotoxique, un œdème précoce cytotoxique ou cellulaire puis vasogénique, une mort par apoptose et nécrose, plusieurs modalités d'Imagerie et de Spectroscopie de RM (IRM et SRM) sont utilisées pour quantifier ces phénomènes.

Les accidents vasculaires cérébraux, accidents les plus fréquents en clinique sont en très grande majorité (80%) de type ischémique. Chez un grand nombre de patients, ces ischémies sont suivies d'hémorragies intracérébrales (encore appelées transformations hémorragiques) qui peuvent être particulièrement délétères. L'utilisation actuelle du traitement par rtPA (activateur tissulaire du plasminogène recombinant) à la phase aiguë de l'infarctus cérébral peut aggraver les hémorragies. L'objectif biologique de cette étude est de **caractériser différents modèles d'ischémies cérébrales focales réalisées chez la souris, par plusieurs modalités d'Imagerie par Résonance Magnétique in vivo**, pour caractériser les **zones hémorragiques et l'intérêt thérapeutique d'inhibiteurs de la poly(ADP-ribose)polymérase (PARP)** pour s'opposer à leur apparition. Il s'agit d'un travail méthodologique développant des techniques d'imagerie du petit animal in vivo et dédié à une problématique de santé publique sur le vieillissement.

Matériels et Méthodes Deux modèles d'ischémie cérébrale ont été réalisés sur des souris Swiss de 10 semaines (n=3 à 5, Elevage Janvier) : une ischémie par occlusion mécanique [permanente ou transitoire (1h)] de l'artère cérébrale moyenne et une ischémie par injection de thrombine dans l'artère cérébrale moyenne. Les souris ont reçu du rtPA (10 mg/kg,iv) 6 h ou 4 h après l'ischémie. Des souris naïves ont été étudiées et la région controlatérale des souris ischémisées sert de référence pour l'évaluation des hémorragies. Les expériences IRM sont réalisées 24 ou 48 heures après l'ischémie à 7T. Les souris sont anesthésiées sous isoflurane avec contention stéréotaxique de la tête. Les lésions du cerveau ont été localisées par IRM pondérée T2. Les zones hémorragiques sont détectées par IRM T2* : résolution 120x120µm² avec tranches d'épaisseur 0,5mm centrées sur l'œdème. Aussitôt après l'enregistrement des données RM, les souris anesthésiées reçoivent une perfusion intracardiaque de NaCl 0,9‰ et leur cerveau prélevé pour l'étude histologique.

Résultats et discussion Les images pondérées T2 permettent de vérifier et quantifier le volume de l'œdème consécutif à l'ischémie. Les différents modèles

induisent un œdème localisé dans l'hémisphère gauche pour le modèle d'ischémie permanente ou transitoire par occlusion de l'artère cérébrale moyenne, ou un œdème limité à la zone corticale pour le modèle par injection de thrombine. Les images pondérées T2* présentent de nettes zones hémorragiques focalisées, non diffuses en cohérence avec les coupes histologiques.

Souris avec ischémie focale permanente 48h00

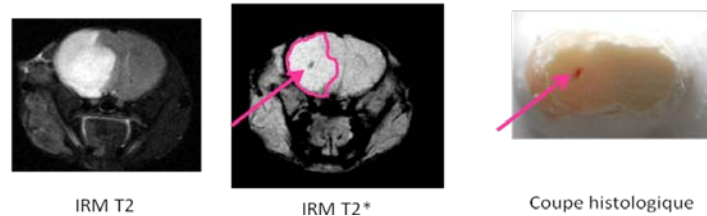


Figure : Images pondérées T2 du cerveau de souris ischémique (48H00), Images T2* correspondantes. Flèches roses : zones hémorragiques. Image histologique correspondante.

Conclusion L'IRM T2, T2* ont permis de caractériser les conséquences tissulaires de différentes ischémies chez la souris. Nous disposons de modalités IRM qui permettront notamment l'évaluation de **nouvelles stratégies protectrices reposant sur l'inhibition de la PARPⁱ pour limiter les hémorragies post-ischémiques.**

CARACTERISATION OF MOUSE CEREBRAL ISCHEMIA IN VIVO TO ASSESS A NEW THERAPEUTIC STRATEGY AIMING AT ANNIHILATING THE POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE USING MRI.

MARGAILL Isabelle¹, COQUERAN Berard¹, EL-AMKI Mohamad¹, LEROUET Dominique¹, BERAY-BERTHAT Virginie¹, PLOTKINE Michel¹, SCHERMAN Daniel², MARCHAND-LEROUX Catherine¹, DOAN Bich-Thuy²

1- EA4475 Pharmacologie de la Circulation Cérébrale, Université Paris Descartes, Paris, 4 avenue de l'observatoire, 75270 Paris cedex 06, France

2- Unité de pharmacologie chimique et génétique, et d'Imagerie /ENSCP Chimie-Paristech, UMR 8151, U1022, 4 avenue de l'observatoire, 75270 Paris cedex 06, France

Introduction: Strokes are overwhelmingly (80%) of ischemic type. In a large number of patients, these are followed by ischemic intracerebral hemorrhage (also called hemorrhagic transformations) which can be particularly harmful. Our project concerns the use of MRI for the characterization of cerebral ischemia in a mouse model of stroke(1,2), as well as for the study of a therapy based on inhibition of PARP poly (ADP-ribose) polymerase(3) and to reduce bleeding for a clinical implementation.

Subjects and Methods: Models of cerebral ischemia include occlusion of the left middle cerebral artery of Swiss mice (n = 3-5 per group, 3 models) : permanent or non permanent ischemia by endovascular way, ischemia by injection of thrombin in the middle cerebral artery. In each group, animals also received rtPA (10 mg / kg, iv, 6 h after onset of ischemia). MRI experiments were performed on a 7T spectrometer. The mice were anesthetized under isoflurane and placed in a cradle with stereotactic head restraints. The brain lesions were characterized by T2 weighted MRI with planar resolution 98µm. The hemorrhagic areas were detected by T2*w MRI: planar resolution 117µm. Quantitative Image analysis and processing were performed with ImageJ software. Histology was performed for visualization of hemorrhages and quantification of the hemorrhagic areas was computed.

Results: T2-weighted images show edema resulting from ischemia. This edema affects nearly all of the left hemisphere in the endovascular model of ischemia (Fig.1A) and is limited to the cerebral cortex in the model by injection of thrombin T2 * weighted images show clear focused hemorrhagic areas (Fig.1B) consistent with the histological sections (Fig 1C). Similar results were obtained in all models of ischemia made.

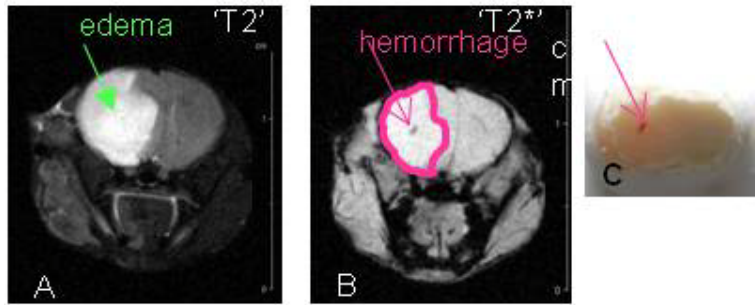


Figure 1 : Model of chronic ischemia by endovascular way
 T_2w , T_2^*w Images and corresponding histological image.

Discussion/Conclusion: MRI T_2 , T_2^* was used to characterize the effects of different types of tissue ischemia in mice. We thus have MRI procedures for evaluating new strategies developed in the laboratory aiming at annihilating the poly(ADP ribose) polymerase to limit post-ischemic bleeding.

References:

1. Moseley et al. Magn. Reson. Med. 1990, 1', 330-346. Sager et al. Brain Res. 2001, 892, 166-75. Higuchi et al. Magn. Reson. Med. 1997, 37, 81-7. Hoehn-Berlage et al. Magn. Reson. Med. 1995, 34, 824-34.
2. Li YH, et al.. J Neuroimaging. 2010, XX, 1-8.

SUIVI D'UN TRAITEMENT ANTI-ANGIOGENIQUE PAR UNE NOUVELLE
TECHNIQUE DE DCE-MRI 3D AVEC ACQUISITION D'UNE AIF INDIVIDUELLE
CHEZ UN MODELE TUMORAL MURIN

EL TANNIR EL TAYARA Nadine^{1,2}, BEN ACHOUR Nidhal^{1,2}, WALCZAK Christine^{1,2},
NEMATI Fariba³, MISPELTER Joël^{1,2}, DECAUDIN Didier³, VAUTIER Julien^{1,2}, VOLK
Andreas^{1,2}

¹Centre de Recherche, Institut Curie, Orsay, France, ²U759 INSERM, Orsay, France,
³Département de recherche translationnelle, Institut Curie, Paris, France

Introduction: Une nouvelle méthode quantitative de DCE-MRI présentée récemment entrelace une acquisition 3D de la tumeur et une acquisition 2D sur le cœur (AIF). Elle est basée sur une séquence radiale multi échos de gradient permettant une correction de la décroissance $R2^*$ [1]. Le but de ce travail est de valider cette méthode dans le contexte d'un suivi thérapeutique.

Matériels et méthodes: Des souris "nude" (n=16) avec des tumeurs colorectales (TC302, Institut Curie) xénogreffées en sous-cutané au niveau abdominal ont été étudiées. Elles étaient traitées pendant 10 jours par du Sunitinib® (*per os*, 60mg/kg, n=9) ou avec la solution véhicule (n=7). Les expériences de DCE-MRI ont été réalisées avant (jour 1) et le jour 4 après le début du traitement. Le suivi du volume tumoral par IRM anatomique a été réalisé à j=1, à j=4 et à la fin du traitement. Les expériences ont été réalisées sur un appareil d'IRM 4,7T (Bruker Biospin) avec une sonde quadrature construite au laboratoire. Des images pré-contraste couvrant toute la tumeur (séquence écho de spin multi-coupe avec synchronisation respiratoire : TR~1s, TE=10,7ms, matrice=128x128, épaisseur de coupe=0,47mm, 64coupes) ont été acquises avec le même FOV 3D que celui de la séquence radiale DCE-MRI.

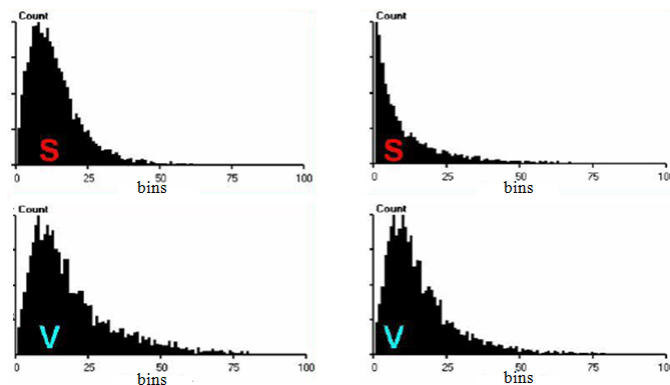
Un agent de contraste expérimental (AC) P846 (3,5 kDa, Guerbet) [2] a été utilisé (dose=0,089mmol/kg, vitesse d'injection=600 μ L/min, volume injecté 200 μ L). Pendant l'acquisition DCE-MRI, 16 jeux de données 3D (tumeur) et 1024 images 2D (AIF) ont été acquis d'une manière continue et simultanée. Paramètres de la séquences 3D [1] : TE1=0,9ms, Δ TE=1,11ms, 10 échos, matrice=64³, FOV=30³mm³, 64 points de lecture, 4096 projections, résolution temporelle=2min. Paramètres de la séquences 2D : TE1=1,9ms, Δ TE=1,11ms, 10 échos, matrice=64², FOV=30²mm², épaisseur de coupe=2mm, 64 points de lecture, 64 projections, résolution temporelle=2s, TR=31ms.

Les images ont été reconstruites avec un algorithme standard de regridding (C++) [3]. La concentration de l'AC dans les voxels (tumeur) ou ROI (cœur) a été estimée à partir du R1(t) corrigé de l'effet $R2^*$ avec $r_1=15s^{-1}mM^{-1}$. Les constantes de l'AIF ont été mesurées avec un ajustement biexponentiel décroissant de la courbe concentration-temps. Les valeurs du K^{trans} et du v_e ont été calculées voxel par voxel en utilisant le modèle pharmacocinétique de Tofts-Kermode [4].

Les histogrammes de K^{trans} et de v_e ont été générés pour la totalité de la tumeur et les valeurs moyenne, médiane et mode ont été calculées. L'évolution des paramètres a été estimée avec le test de Wilcoxon.

Résultats et discussion: La mesure du volume tumoral par IRM a montré une inhibition de la croissance tumorale uniquement dans le groupe traité avec du Sunitinib®. La comparaison des histogrammes des K^{trans} avant et après le traitement a montré un déplacement de ceux-ci vers les faibles valeurs dans le groupe traité (figure). Une diminution significative des valeurs médiane et mode K^{trans} dans le

groupe traité a été observé entre $j=1$ et $j=4$. Cependant, les valeurs moyennes K^{trans} n'étaient pas significativement différentes. Aucune différence significative n'a été observée pour les valeurs du v_e . Pour le groupe contrôle, aucun de ces paramètres n'a été modifié.



Comparaison des histogrammes de K^{trans} des groupes traités avec le Sunitinib®(haut) et le véhicule (bas) à $j=1$ (gauche) et $j=4$ (droite)

Conclusion: Le protocole de DCE MRI 3D avec l'acquisition d'une AIF individuelle a montré son intérêt dans la détection précoce des modifications du K^{trans} suite à un traitement anti-angiogénique. Cette technique pourrait devenir un outil de choix en recherche préclinique pour les études de tumeurs à des localisations arbitraires puisqu'elle est peu sensible aux mouvements physiologiques et permet d'optimiser la quantification pour des AC avec des relaxivités élevées.

Références: 1. Vautier J. *et al.* Proc ISMRM 2010 4807; 2. Casneuf VF. *et al.* Radiat Res 2010; 3. Jackson J.I. *et al.* IEEE Trans Med Imaging 1991, 10:473; 4. Tofts P.S.*et al.* MRM 1991 17:357

Remerciements: Cancéropôle IdF, INCa, ARC, Guerbet, et Pfizer.

ANTI-ANGIOGENIC THERAPY FOLLOW-UP IN A MOUSE TUMOR MODEL BY A
NOVEL 3D RADIAL MULTI-GRADIENT ECHO DCE MRI TECHNIQUE WITH
INDIVIDUAL AIF MEASUREMENT

EL TANNIR EL TAYARA Nadine^{1,2}, BEN ACHOUR Nidhal^{1,2}, WALCZAK Christine^{1,2},
NEMATI Fariba³, MISPELTER Joël^{1,2}, DECAUDIN Didier³, VAUTIER Julien^{1,2}, VOLK
Andreas^{1,2}

¹Research Center, Institut Curie, Orsay, France, ²U759 INSERM, Orsay, France,

³Translational Research Department, Institut Curie, Paris, France

Purpose: A new quantitative DCE-MRI method was recently presented, which combines 3D tumor imaging with interleaved high time resolution 2D imaging on the heart (AIF) in mice by a radial multi gradient echo T1 weighted sequence with correction for T2* decay [1]. The purpose of the present work was to validate this method in a context of treatment follow up.

Materials and methods: Male swiss nude mice (n=16) carrying a human colorectal tumor xenograft (TC302, Institut Curie, France) subcutaneously implanted at the abdominal level were investigated. Animals were treated for 10 days by single daily oral administration of Sunitinib® (60mg/kg, n=9) or Vehicle only solution (n=7). Mice underwent DCE-MRI immediately prior to (day 1) and at day 4 after therapy initiation. Volume follow up by high resolution anatomical MRI was realized at these time points and at the end of the treatment period.

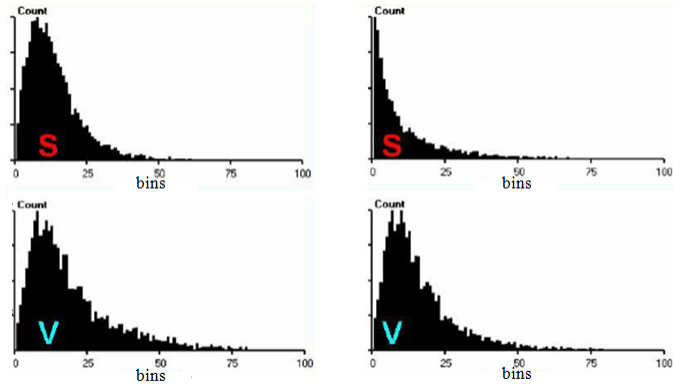
DCE MRI experiments were carried out on a 4.7T small animal MRI system (Bruker Biospin, Germany) with a home built quadrature birdcage probe. For localization purposes pre-contrast high resolution images were acquired with the same 3D FOV as in radial DCE-MRI covering the whole tumor (respiratory triggered multi-slice spin echo sequence: TR~1s, TE=10.7ms, matrix=128x128, slice thickness=0.47mm, 64slices).

An experimental contrast agent (CA) P846 (3.5 kDa, Guerbet, France) [2] was injected at a dose of 0.089mmol/kg (injection rate 600µL/min, injected volume 200µL). During DCE-MRI acquisition, 16 3D (tumor) datasets (1024 2D (AIF) datasets) were acquired continuously and simultaneously including one 3D pre-contrast image (64 2D pre contrast images). Main 3D parameters [1] were TE1=0.9ms, ΔTE=1.11ms, 10 echoes, matrix=64³, FOV=30³mm³, 64 readout points, 4096 projections, temporal resolution=2min. Main 2D parameters were TE1=1.9ms, ΔTE=1.11ms, 10 echoes, matrix=64², FOV=30²mm², STh=2mm, 64 readouts points, 64 projections, temporal resolution=2s. TR was 31ms.

Images were reconstructed using a home-written (C++) standard regridding algorithm [3]. CA concentrations in voxels (tumor) or ROI (heart) were estimated from R2* corrected R1(t) using $r_1=15s^{-1}mM^{-1}$. AIF time constants were measured by fitting a biexponential decay to the concentration-time curve. K^{trans} and v_e values were assessed voxelwise using the Tofts-Kermode pharmacokinetic model [4].

K^{trans} and v_e histograms were generated for the whole tumor and mean, median and mode values were calculated. Parameter evolution was assessed using Wilcoxon's test.

Results and discussion: Volume measurement by MRI showed tumor growth inhibition in the Sunitinib® treated group, whereas a volume increase was observed in the vehicle group already at day 4. Comparing K^{trans} histograms prior to and after therapy showed a shift of the histograms' distribution towards lower value in the Sunitinib® group (figure). Accordingly, significant decrease in K^{trans} median and mode values in the Sunitinib® treated



Comparison of representative K^{trans} histograms of Sunitinib® (upper row) and Vehicle (lower row) treated animals on day 1 (left) and on day 4 (right)

group was observed between day 1 and day 4. However, mean K^{trans} values did not change significantly. Furthermore, no significant difference was seen for v_e values. For the control group, none of these parameters did change significantly.

Conclusion: The described 3D DCE MRI protocol with individual AIF measurement proved to be a potent functional imaging tool allowing to detect early K^{trans} change under anti-angiogenic therapy. This technique is expected to become a very useful preclinical research tool for investigation of tumors at arbitrary locations as it is insensitive to physiological motion, offers whole tumor coverage with the possibility of taking into account heterogeneity, and optimizes quantification issues for new high relaxivity CA.

References: 1. Vautier J. *et al.* Proc ISMRM 2010 4807; 2. Casneuf VF. *et al.* Radiat Res 2010; 3. Jackson J.I. *et al.* IEEE Trans Med Imaging 1991, 10:473; 4. Tofts P.S. *et al.* MRM 1991 17:357

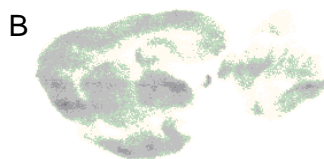
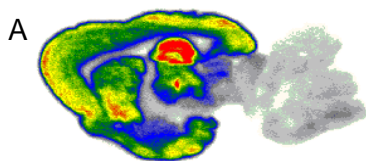
Acknowledgements: Cancéropôle IdF, INCa, ARC, Guerbet Group, and Pfizer group.

DEVELOPPEMENT POUR L'IMAGERIE TEP DE 3-[¹⁸F]FLUOROPIPERIDINES SUBSTITUEES EN 4 POUR LE MARQUAGE D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS NMDA NR2B ET SON EVALUATION BIOLOGIQUE.

KOUDIH Radouane, GILBERT Gwénaëlle, ABBAS Ahmed, DHILLY Martine, BARRÉ
Louisa, DEBRUYNE Danièle, SOBRIO Franck,
CEA/I₂BM/CI-NAPS/GDM-TEP, Centre Cyceron, Caen, France.
UMR CNRS 6232, Université de Caen Basse-Normandie, Centre Cyceron, Caen, France.

Il a été démontré que les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) de sous-type NR2B sont d'une importance cruciale dans les processus physiopathologiques. L'imagerie *in vivo* de ces récepteurs par TEP permettrait de comprendre leur implication et leur rôle lors d'une ischémie ou dans les maladies neurodégénératives. Plusieurs radiotraceurs ont été développés pour les récepteurs NMDA NR2B mais aucun ne s'est révélé utilisable en TEP.¹ Notre objectif était d'appliquer la méthode que nous avons développée pour la préparation de 3-[¹⁸F]fluoropiperidines à la radiosynthèse d'un antagoniste des récepteurs NMDA NR2B.² Ce composé, à savoir le MK-0657, est actuellement en essais cliniques.³ Nous avons développé son radiomarquage et mené son évaluation *in vivo* par μ TEP chez le rat pour la valider comme un radiotraceur pour l'imagerie des récepteurs NMDA de sous-type NR2B.^{2,3}

Méthode: Le [¹⁸F]MK-0657 a été préparé par une radiosynthèse en une étape à partir du précurseur mésylate correspondant. Des études de binding *in vitro* par autoradiographie sur des coupes de cerveaux de rats ont été menées avec le [¹⁸F]MK-0657. Les études précliniques par μ TEP ont été réalisées avec une caméra Inveon® Siemens pendant 90 min sur des rats anesthésiés. L'étude du radiométabolisme a été réalisée par analyses radioCCM et HPLC sur des échantillons de plasma.



Autoradiographies de binding *in vitro*

in vitro de: (A) [¹⁸F]trans-**1** (5nM), (B) + Ro-25.6981 (10 μ M)

Résultats: Les deux diastéréoisomères du [¹⁸F]MK-0657 ont été préparés avec un rendement radiochimique de 30% en 90 min après purification par HPLC. L'activité spécifique a été de 148 à 296 GBq/ μ mol. Les LogD_{7,4} mesurés étaient de 2,80 \pm 0,09 et 2,67 \pm 0,04 pour les composés marqués cis et trans. Les études autoradiographiques réalisées *in vitro* ont montré une captation élevée et spécifique des radiotraceurs dans les tissus riches en récepteurs NMDA NR2B, tels que l'hippocampe, le cortex, le striatum et le thalamus. Le K_d et le B_{max} ont été mesurés de 3,2 à 15,2 nM et de 0,7 à 1,65 pmol/mg de protéines pour les deux composés sur plusieurs structures cérébrales. Des études μ TEP sur des rats ont montré un passage faible au travers de la barrière hémato-encéphalique et une distribution homogène dans le cerveau. L'analyse des radiométabolites plasmatiques a montré une bonne stabilité des composés (50% présent à 50 min).

Conclusions: Nous avons développé la radiosynthèse des cis et trans [¹⁸F]MK-0657, un antagoniste des récepteurs NMDA NR2B. Les études *in vitro* ont montré une liaison spécifique forte dans les régions riches en récepteurs NMDA NR2B. Malgré une forte concentration plasmatique et une bonne stabilité *in vivo*, l'étude par μ TEP a montré un passage de la BHE trop faible pour une utilisation ultérieure de ces radiotraceurs en TEP. Un radiotraceur permettant d'imager par TEP les récepteurs NMDA NR2B reste à développer pour étudier, suivre ou diagnostiquer les pathologies impliquant ce type de récepteurs.

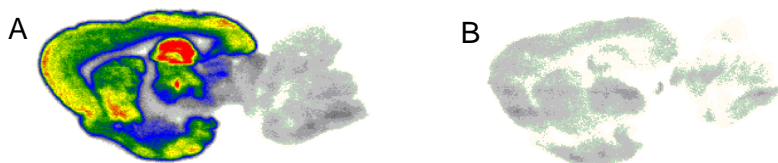
Références: [1] Sobrio *et al.*, (2010), Mini Rev Med Chem, 10, 870-886, [2] Liverton *et al.*, (2004), Patent, WO 2004/108705, [3] Addy *et al.*, (2009), J Clin Pharmacol, 49, 856-64.

DEVELOPMENT OF THE 4-SUBSTITUTED-3-[¹⁸F]FLUOROPIPERIDINE FOR THE RADIOLABELLING OF A NR2B NMDA ANTAGONIST FOR PET IMAGING.

KOUDIH Radouane, GILBERT Gwénaëlle, ABBAS Ahmed, DHILLY Martine, BARRÉ Louisa, DEBRUYNE Danièle, SOBRIO Franck,
CEA/I₂BM/CI-NAPS/GDM-TEP, Centre Cyceron, Caen, France. UMR CNRS 6232,
Université de Caen Basse-Normandie, Centre Cyceron, Caen, France.

The NR2B subtype of *N*-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptors has been demonstrated to be of importance in physiopathological processes. The imaging of those receptors *in vivo* by PET would allow understanding their involvement in stroke or in neurodegenerative disorders. Several PET radioligands have been developed to image NR2B receptors but poor brain penetration, high non-specific binding and/or fast biodegradation were observed.¹ Our goal was to apply the method we developed for the preparation of 3-[¹⁸F]fluoropiperidine moiety to the radiosynthesis of a NR2B NMDA antagonist. This compound, namely MK-0657, is currently under clinical trials for severe depression and to improve the motor symptoms in Parkinson's disease patients.³ We develop its radiolabelling and *in vivo* evaluation by μ PET in rats to validate it as a radiotracer for imaging the NR2B NMDA receptors.^{2,3}

Methods: [¹⁸F]MK-0657 was prepared by a one-step radiosynthesis from the corresponding mesylate precursor. Autoradiographic *in vitro* studies performed with [¹⁸F]MK-0657 on rat brain slices permitted to measure the B_{max} and K_d of the compound. Small animal PET experiments were performed with an Inveon® Siemens in anesthetized rats during 90 min. The radiometabolite study was realized by radioTLC and HPLC analyses of plasma samples.



In vitro autoradiography of (A) [¹⁸F]trans-**1** (5nM) in brain slices (B) + Ro-25.6981 (10 μ M)

Results: Both diastereoisomers of the [¹⁸F]MK-0657 compound were prepared from the corresponding precursors. Radiolabelling was performed with a radiochemical yield of 30% within 90 min after HPLC purification. The specific activity was 148-296 GBq/ μ mol and the radiochemical purity more than 99%. The LogD_{7.4} was 2.80 \pm 0.09 and 2.67 \pm 0.04 for the cis and trans compounds respectively. Autoradiographic *in vitro* studies performed on rat brain slices showed a high and specific uptake of the both radiotracers in rich NR2B NMDA receptor tissues, such as hippocampus, cortex, striatum and thalamus. The K_d and B_{max} were measured for both compounds in several brain structures varying from 3.2 to 15.2 nM and 0.7 to 1.65 pmol/mg proteins, when no specific binding were found in the reference region (cerebellum). μ PET studies in rats demonstrated a weak passage through the blood brain barrier and a homogeneous brain distribution. Plasmatic radiometabolite studies showed good stability of the parent compounds (50% at 50 min).

Conclusions: We have developed the radiosynthesis of the cis and trans [¹⁸F]MK-0657, a NR2B NMDA receptor antagonist. The *in vitro* binding experiment showed high specific uptakes in NR2B NMDA receptors rich regions of the [¹⁸F]MK-0657. Despite a high plasmatic concentration and a good *in vivo* stability, the *in vivo* study by μ PET showed a too weak brain uptake to use further these radiotracers for μ PET studies.

A radiotracer to image the NR2B NMDA receptor stays to be developed for studying, staging, prognostic or diagnostic in pathology involving such receptors.

References: [1] Sobrio *et al*, (2010), *Mini Rev Med Chem*, 10, 870-886, [2] Liverton *et al*, (2004), Patent, WO 2004/108705, [3] Addy *et al*, (2009), *J Clin Pharmacol*, 49, 856-64.

Imagerie du mouvement incohérent intravoxel A 3.0T : Comparaison AVEC la détermination du coefficient de diffusion apparent à partir de 2 valeurs de B

Benjamin LEPORQ¹; Frank PILLEUL^{1,2}; Olivier BEUF¹

¹Université de Lyon ; CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; Université Lyon 1; VILLEURBANNE, France

²Hospices Civils de Lyon; Department of digestive imaging; CHU Edouard Herriot; LYON, France

Présentation souhaitée : poster

L'imagerie dans le diagnostic précoce et le suivi thérapeutique

Objectif

Déterminer les erreurs dans la détermination des coefficients de diffusion entre les méthodes d'imagerie de diffusion intra-voxel du mouvement incohérent [1] et d'imagerie de diffusion classique par mesure du Coefficient de Diffusion Apparent (CDA) in-vivo sur le foie ainsi que sur des fantômes tests.

Matériel et Méthode

Les acquisitions ont été réalisées à 3.0T (MR750, GE HeathCare, Milwaukee, USA), en respiration libre, sur 15 volontaires sains puis sur des fantômes constitués de gel d'agar à 2,5% dopés avec 0,5 mmol.L⁻¹ de gadolinium (Dotarem, Guerbet, France) afin de réduire les temps de relaxation. Le choix de la respiration libre est justifié par le fait que dans des travaux préliminaires, nous avons montré qu'il n'y avait pas de différence significative sur les paramètres de diffusion mesurés avec et sans synchronisation respiratoire. La séquence eDWI a été utilisée avec les paramètres d'acquisition suivants : 11 facteur de diffusion b : 0,20,40,60,80,100,200,300,400,600,800 s.mm⁻²; TR de 2000 ms; TE minimal de 48 ms (ajusté en fonction de l'amplitude maximale des gradients et du facteur b maximum) ; 21 coupes axiales d'une épaisseur de 8 mm; FOV de 400x300mm²; matrice d'acquisition de 128x96 pixels reconstruite en 256²; 9 accumulations (NEX). Le signal a été acquis avec une antenne torse constituée de 32 canaux de réception et une bande passante de réception de 250 KHz. Pour obtenir le temps d'écho le plus court possible, le gradient de diffusion appliqué est obtenu à partir de la combinaison des gradients orthogonaux appliqués simultanément sur les trois axes physiques du système. Le coefficient de diffusion pure (D_{slow}), le coefficient de diffusion lié à la perfusion (D_{fast}) ainsi que la fraction de perfusion (f) ont été obtenus à partir d'un ajustement des données sur le modèle bi-exponentiel de diffusion incohérente par la méthode des moindres carrés non linéaires. Le CDA a été également calculé en utilisant un modèle de diffusion simple, mono-exponentiel, avec deux paires de facteur b: 0/600 et 40/600.

Résultats

Les paramètres de diffusion moyens calculés sur les 15 sujets sont suivants: D_{Slow} = 1.12 ± 0.10 × 10⁻³ mm.s⁻²; D_{Fast} = 71.6 ± 26.3 × 10⁻³ mm.s⁻²; f = 16.9 ± 6.20 %. Pour le CDA: D = 1.66 ± 0.26 × 10⁻³ mm.s⁻². Une forte corrélation entre l'écart absolu (D-D_{Slow}) et la fraction de perfusion (f) est observé (coefficient de Pearson = 0.86; p<0.001). Le biais entre D et D_{Slow} augmente lorsqu'un facteur b nul est simplement utilisé pour la quantification du CDA (37.3% et 4.85% pour des paires de facteur b de 0/600 s.mm⁻² et 40/600 s.mm⁻² respectivement). La quantification réalisée à partir des acquisitions sur les fantômes donne des valeurs identiques pour D et D_{Slow}

($2.0 \times 10^{-3} \text{mm.s}^{-2}$). Par ailleurs, la décroissance du signal liée à la diffusion suivait une décroissance mono-exponentielle (Fig.1).

Conclusion

Ces résultats confirment que le comportement bi-exponentiel de la diffusion rencontrée dans le foie est lié au phénomène de perfusion puisque sur fantôme, dépourvu de perfusion, la diffusion suivait une décroissance mono-exponentielle. (Fig.2). Ceci explique également le biais observable entre les valeurs de CDA mesuré avec une approche conventionnelle et le coefficient de diffusion pure issue d'une modélisation bi-exponentielle englobant diffusion cohérente (lié à la perfusion) et diffusion incohérente (liée au mouvement brownien). L'importance de ce biais augmentant avec la fraction de perfusion. Le CDA mesuré avec une méthode conventionnelle utilisant deux facteur b pourrait être une alternative pour la mesure de la diffusion incohérente (D_{Slow}) en choisissant un facteur b initial non nul (par exemple 40s.mm^{-2}).

Références

[1] D.LeBihan *et al.* Radiology 1988;168:497-505.

Fig.1: Data fitting to both bi-exponential IVIM (*red curve*) and mono-exponential ADC (*green curve*) model with data extracted from agar gel phantom acquisition illustrating the mono-exponential pattern of signal decay encountered with phantom acquisition. / Ajustement des données issues des acquisitions sur fantômes sur deux modèle de diffusion: un modèle bi-exponentiel (*courbe rouge*) et mono-exponentiel (*courbe verte*) illustrant l'allure mono-exponentielle de la diffusion dans ce cas.

Fig.2: Data fitting using IVIM modeling (*red curve*) and conventional dual b-value ADC modeling (*green curve*) from imaging on a healthy volunteer illustrating the differences between ADC and D_{Slow} values. / Ajustement des données sur deux modèles de diffusion : mono-exponentiel (*courbe verte*) et bi-exponentiel (*courbe rouge*) issue d'une acquisition sur un des volontaires sain illustrant les différences pouvant être observées entre valeurs de CDA et valeur de diffusion pure (D_{Slow}). Liver intravoxel incoherent motion imaging at 3.0T : Comparison with conventional dual b-values method

Imagerie du mouvement incoherent intravoxel A 3.0T : ComparAlson AVEC la détermination du coefficient de diffusion apparent à partir de 2 valeurs de B

Benjamin LEPORQ¹; Frank PILLEUL^{1,2}; Olivier BEUF¹

¹Université de Lyon ; CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; Université Lyon 1; VILLEURBANNE, France

²Hospices Civils de Lyon; Department of digestive imaging; CHU Edouard Herriot; LYON, France

Purpose

To report our experience about Intra-Voxel Incoherent Motion (IVIM) imaging [1] on human liver and phantom to compare the bi-exponential diffusion pattern with the conventional dual-b values ADC method.

Methods

Acquisitions were performed at 3T, in free breathing, on fifteen healthy volunteers then on phantom made with tube filled with 2.5% agar gel and doped with 0.5 mM of Gd³⁺ (*Dotarem, Guerbet, France*) to decrease relaxation times using eDWI sequence (MR750, *GE HeathCare, Milwaukee, USA*) with 50 mT.m⁻¹ gradient amplitude. Signal was collected using a 32 channels torso coil.

Parameters were: 11 b-values (0-20-40-60-80-100-200-300-400-600-800 s.mm⁻²); 2000ms TR; minimal TE according to maximum gradient amplitude and maximum b-value : 48 ms; 21 axial slices; 400x300mm² FOV; 128x96 acquisition matrix and 256² reconstruction matrix; 8 mm slice thickness, 9 NEX, 250 KHz bandwidth. Three perpendicular diffusion gradients were applied simultaneously. Pure molecular diffusion coefficient (D_{slow}), perfusion-related coefficient (D_{fast}) and perfusion fraction (f) were obtained by a non-linear least-square fit to the bi-exponential IVIM model. ADC was computed using conventional mono-exponential method with two pair of b-values: 0/600 and 40/600.

Results

Mean IVIM parameters were $D_{\text{Slow}} = 1.12 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$; $D_{\text{Fast}} = 71.6 \pm 26.3 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$; $f = 16.9 \pm 6.20 \%$; Mean ADC was $D = 1.66 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$. A strong correlation was found between absolute ($D - D_{\text{Slow}}$) value and perfusion fraction (Pearson's coefficient 0.86; $p < 0.001$). Bias between D and D_{Slow} increased when zero b-value was used for ADC quantification (37.3% and 4.85% for 0/600 s.mm⁻² and 40/600 s.mm⁻² respectively). Quantification from phantom acquisition gave the same values for D and D_{Slow} ($2.0 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$) and diffusion followed a simple mono-exponential pattern (Fig.1).

Conclusion

The bi-exponential pattern of diffusion encountered in liver was linked to perfusion-related diffusion and explained the bias between ADC measured with mono-exponential approach and pure molecular diffusion coefficient extracted from IVIM modeling (Fig.2). Dual b-values method for ADC measurement could be an alternative method to assess the D_{Slow} component choosing appropriate pair of b-values (>40 s.mm⁻²).

References

[1] D.LeBihan *et al.* Radiology 1988;168:497-505.

LE CENTRE D'IMAGERIE DU PETIT ANIMAL (CIPA) DU CNRS D'ORLEANS
(TAAM UPS44) AU CŒUR DE L'EXPERTISE EN GENETIQUE MOLECULAIRE ET
ZOOTECHE DE LA SOURIS : DES MODALITES D'IMAGERIE AVANCEES POUR
LA RECHERCHE BIOMEDICALE ET L'INNOVATION THERAPEUTIQUE

LERONDEL Stéphanie, SOBILO Julien, LE MEE Marilyne, RETIF Stéphanie, LE
PAPE Alain

Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA), TAAM-UPS44, CNRS Orléans

Le Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA) de l'UPS 44 TAAM du CNRS d'Orléans constitue une structure pilote du secteur public en France avec une **mission exclusive de service et de R&D en imagerie in vivo** dédiée aux besoins de la communauté scientifique.

Les modalités mises en œuvre au CIPA permettent une exploration **anatomique** (microscanner X), **fonctionnelle** ou **moléculaire** (bioluminescence, fluorescence dans l'infra rouge, Tomographie d'Emission de Positons, Tomographie d'Emission Mono Photonique) des rongeurs sous statut sanitaire contrôlé. Il est par ailleurs exploité sous Système de Management de la Qualité et certifié ISO9001 : 2000 depuis janvier 2008.

En partenariat étroit depuis sa création avec de nombreuses équipes et organismes de l'inter-région Grand Ouest, le CIPA a développé une expertise scientifique pour l'exploration in vivo de modèles murins de pathologies tumorales, inflammatoires et infectieuses. Il s'est notamment spécialisé dans les domaines suivants :

- induction de modèles orthotopiques de tumeurs pulmonaires ou osseuses sous imagerie interventionnelle,
- imagerie de la croissance tumorale (volume, activité proliférative) et de biomarqueurs : apoptose, intégrines, protéases,
- biodistribution et évaluation de l'activité de nanovecteurs d'agents thérapeutiques, d'anticorps monoclonaux et de molécules administrées par inhalation (aérosols)

La plupart de ces stratégies d'imagerie in vivo mises en œuvre chez le rongeur étant directement transposables chez le moyen animal ou chez l'homme dans les essais cliniques, le CIPA se positionne comme un acteur important de la démarche translationnelle qui permet d'accélérer le transfert vers des applications diagnostiques et thérapeutiques.

THE SMALL ANIMAL IMAGING CENTER OF CNRS-TAAM ORLEANS (CIPA) : A UNIQUE RESSOURCE DEDICATED TO SERVICING SCIENTIFIC COMMUNITY FOR IN VIVO IMAGING OF ANIMAL MODELS

LERONDEL Stéphanie, SOBILO Julien, LE MEE Marilyne, RETIF Stéphanie, LE PAPE Alain.

Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA), TAAM-UPS44, CNRS Orléans

The CIPA is a pilot organization of CNRS in France to provide service and R&D in *in vivo* imaging to the scientific community, more especially for the innovation and development of new therapeutical strategies in oncology, immunology and infectiology. CIPA is operated under Quality Management System and is certified ISO 9001:2008 since 2008 for all the imaging modalities used : bioluminescence, scintigraphy and X ray radiology. It is specialized in the imaging of mice that are models of human pathologies and perform for research teams basic studies, proof of concept and preclinical assessments before clinical research studies. A large part of its activity is committed to the needs of the Cancerpole Grand Ouest operating as a network with Faculty of Medicine and INSERM teams from Tours, Angers, Nantes, Rennes and Brest

The Small Animal Imaging Center, (CIPA) is a department of TAAM-CNRS and Transgenose Institute in Orleans. This structure is dedicated to the service to the scientific community as part of the Intragene national interorganisms plateform. It performs advanced multimodal *in vivo* explorations by high resolution 2D X ray, 3D Computed tomography with respiratory gating for high resolution imaging, bioluminescence and infra red fluorescence, SPECT/CT and Positron Emission Tomography. This Department is specialized in exploring animals with strict preservation of the sanitary status, even during imaging, to prevent contaminations between studies and to avoid artifacts in tumor and immunological responses. Animal are housed in controled ventilated rack then managed under class2 microbiological safety cabinets and confined into sterile container dedicated to imaging. During imaging strict immobilization is required, so animals are anesthetized with 1.5% gaseous isoflurane

CIPA has developed and validated special expertise for induction of orthotopic tumours in lung, colon, bones and for lymphoma. More especially, experimental pulmonary cancerology includes interventional imaging (X rays and scintigraphy) for induction of bronchial orthotopic tumours and intrapulmonary administration of aerosols (Penn Century nebulizer). Functional explorations of tumours include *in vivo* quantitative bioluminescence of luc+ tumor cells or assessment of the bioluminescence response of light emitting transgenic mice associated to the activation of a specific promoter.

Thanks to the variable energy cyclotron of CEMTHI-CNRS and on site radiochemistry facilities for ¹⁸F and ⁶⁴Cu, main PET molecular imaging can be performed to target tumor metabolism (¹⁸FDG), apoptosis (¹⁸F annexin), angiogenesis (¹⁸F RGD), hypoxia (⁶⁴Cu-ATSM) and a variety of biomarkers with ⁶⁴Cu Mabs.

All the *in vivo* experiments performed require prior agreement of the protocol by the Regional Interorganism Ethical Committee. The CIPA is fully compliant for following agreements: animal experimentation, housing including transgenic mice and Genetically Modified Organisms up to A2 confinement level, use of radioisotopes.

IN VIVO ASSESSMENT OF CORNEAL SHEAR ANISOTROPY USING SUPERSONIC SHEAR IMAGING

NGUYEN Thu-Mai, AUBRY Jean-François, TOUBOUL David, TANTER Mickaël

thu-mai.nguyen@espci.fr

Les propriétés élastiques des tissus sont gouvernées par leur microstructure. La cornée, par exemple, est principalement composée de fibres de collagène de type I. L'organisation de ces fibres assure la transparence de la cornée et détermine ses propriétés biomécaniques. Avec le développement des techniques de chirurgie réfractive, la compréhension de la biomécanique cornéenne est devenue un enjeu crucial pour éviter les complications post-opératoires. Nous proposons d'appliquer l'élastographie par Supersonic Shear Imaging (SSI) pour évaluer l'anisotropie de cisaillement de la cornée *in vivo*.

Le module de cisaillement d'un tissu peut être déterminé grâce à la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement traversant ce milieu. La méthode SSI consiste à appliquer au tissu une force de radiation ultrasonore transitoire en utilisant une sonde ultrasonore. L'onde de cisaillement qui en résulte a une direction de propagation transverse au faisceau ultrasonore. La même sonde est ensuite utilisée pour imager la propagation de l'onde de cisaillement à très haute cadence (30000 images/sec). Cela permet une estimation locale de la vitesse de propagation. Nous avons implémenté la méthode SSI avec une sonde linéaire haute-fréquence (15MHz, 128 éléments) en rotation pour estimer l'anisotropie de cisaillement de la cornée. Nous avons réalisé des scans en 3D sur des yeux porcins *in vivo*.

Nous avons obtenu des cartes d'élasticité de la surface de la cornée avec une bonne répétabilité (écart-type < 6% du module de cisaillement). Sur les cornées de porc, nous avons observé que la vitesse de cisaillement est significativement plus élevée le long du méridien horizontal de la cornée ($8,7 \pm 0,3$ m/s) que le long des directions verticales et diagonales ($6,6 \pm 0,2$ m/s). La zone rigide s'étend sur un secteur de $50^\circ \pm 5^\circ$ autour du méridien horizontal.

Des travaux de diffraction RX *ex vivo* [1] ont montré que les fibres de collagène des cornées porcines sont alignées préférentiellement selon des directions comprises dans un secteur de 45° autour du méridien horizontal de la cornée. Les cartes d'élasticité que nous avons obtenues par SSI sont cohérentes avec les résultats *ex vivo* reportés dans la littérature. Nous avons donc démontré la sensibilité de SSI à l'orientation des fibres de collagène dans les cornées porcines *in vivo*.

[1] S. Hayes et al., "Comparative Study of Fibrillar Collagen Arrangement in the Corneas of Primates and Other Mammals", *The Anat. Rec.*, 2007, 290: 1542-1550

Figure – Shear wave speed as a function of the propagation direction for an *in vivo* porcine cornea. The standard deviation corresponds to the spatial heterogeneity.

IN VIVO ASSESSMENT OF CORNEAL SHEAR ANISOTROPY USING SUPERSONIC SHEAR IMAGING

NGUYEN Thu-Mai, AUBRY Jean-François, TOUBOUL David, TANTER Mickaël

thu-mai.nguyen@espci.fr

The elastic behavior of soft tissues is known to be linked to their microstructure. For instance, the cornea is mainly composed of collagen (type I). The organization of those fibers ensures the cornea transparency and determines its biomechanical properties. Understanding these properties has become a crucial issue in ophthalmology to predict the cornea response to refractive surgery procedures and to avoid post-treatment complications. In this work, we proposed the Supersonic Shear Imaging (SSI) elastography as a method for the *in vivo* assessment of the cornea elastic anisotropy.

The tissue shear modulus can be retrieved from the speed of a shear wave propagating in this tissue. In the SSI method, the shear wave is induced using a linear ultrasonic array to apply a transient ultrasound radiation force in the tissue. The resulting shear wave propagates transversally to the ultrasound beam axis. The probe is then switched to an ultrafast imaging mode (30000 frames/sec) to image the shear wave propagation and thus evaluate its local speed. We implemented SSI with high-frequency rotating arrays (15 MHz, 128 elements) to estimate the tissues elastic anisotropy. We performed 3D scans *in vivo* on porcine eyes.

Elasticity maps of the cornea surface were obtained with a good repeatability (standard deviation < 6% of the shear modulus). Porcine corneas exhibited a significantly higher shear wave speed along the horizontal meridian of the cornea (8.7 ± 0.3 m/s) than along the diagonal and vertical directions (6.6 ± 0.2 m/s). The stiffer area extends to a 50°-wide sector ($\pm 5^\circ$) around the horizontal meridian of the cornea.

Ex vivo X-ray diffraction measurements [1] have shown that the collagen fibers are mainly oriented along one preferential direction in porcine corneas within a 45°-wide sector. The elasticity maps that we obtained *in vivo* using SSI are consistent with the *ex vivo* results reported in literature. Thus, we can conclude that SSI is sensitive to the collagen fibers orientation in *in vivo* porcine corneas.

[1] S. Hayes et al., "Comparative Study of Fibrillar Collagen Arrangement in the Corneas of Primates and Other Mammals", *The Anat. Rec.*, 2007, 290: 1542-1550

Cartographie T2 : un outil d'analyse quantitative des pathologies musculaires

MATTEI Jean Pierre ^{*°}, LE FUR Yann^{*}, CUGE Nathalie^{*}, GUIIS Sandrine^{*°}, COZZONE Patrick^{*}, BENDAHAN David^{*}

^{*}CRMBM (Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale) CNRS UMR 66 12
Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille France

[°]Service de Rhumatologie, Hôpital Sainte Marguerite, Bd de Sainte Marguerite, 13009
Marseille

L'imagerie par résonance magnétique est largement utilisée pour le diagnostic des maladies musculaires. Cependant, les approches sont majoritairement qualitatives et malgré une bonne sensibilité sa spécificité reste faible. Plusieurs approches quantitatives, basées essentiellement sur les différences de contraste, ont été proposées afin d'améliorer la puissance diagnostique. Nous avons exploré dans cette étude si l'utilisation d'une variable quantitative i.e. le temps de relaxation transversale (T2) pouvait être une bonne méthode diagnostique dans le cadre des pathologies neuromusculaires..

Nous avons mesuré les valeurs de T2 dans un groupe de 54 patients atteints de maladies musculaires diverses (myosites, myopathies, rhabdomyolyses) et 37 sujets contrôles. Des cartes T2 ont été obtenues sur des coupes musculaires axiales à l'aide d'une séquence spin-écho pondérée en T2 (16 écho variables, TE= 22,5ms, TR= 2000ms, FOV= 300 mm, matrice 256-256). Une méthode précédemment décrite (1) de segmentation automatique a été employée pour séparer les signaux des muscles et de la graisse (fig1). Nous avons retenu deux variables d'intérêt i.e. la valeur la plus fréquente de T2 ($T2_{mf}$) et le nombre de valeurs de T2 ($NT2_{60-75ms}$) comprises entre 60 ms (limite supérieure du signal musculaire) et 75 ms (limite inférieure du signal graisseux).

Nous avons observé de fortes variations de T2 sur les cartes T2 des patients et des sujets contrôles. Le temps T2 augmente clairement avec l'âge mais n'est pas affecté par le sexe. Il est également fortement augmenté chez les patients. Si le temps le plus fréquemment observé sur une coupe ($T2_{mf}$) permet de séparer les patients des contrôles, le $NT2_{60-75ms}$ est le paramètre le plus puissant pour différencier les différents groupes (fig 2). Ainsi, le T2 augmente progressivement des rhabdomyolyses aux myopathies via les myosites.

Comparées à la seule analyse visuelle, les cartes T2 sont d'autant plus informatives que les images paraissent normales. Les zones musculaires ayant un T2 compris entre 60 et 75 ms sont vraisemblablement le siège de processus pathologiques et la quantification de ces zones permet une séparation claire entre les patients atteints de maladies musculaires et les sujets témoins.

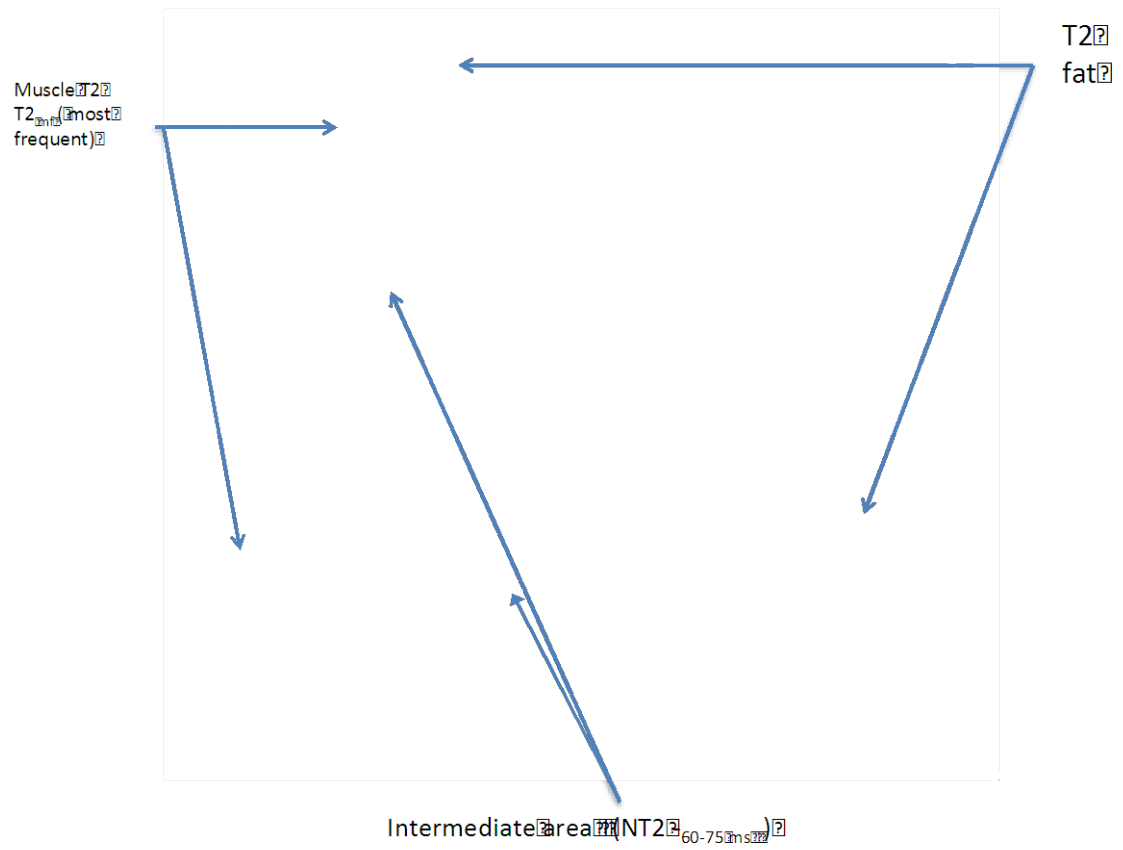


Figure 2 map of control displaying the three main areas studied

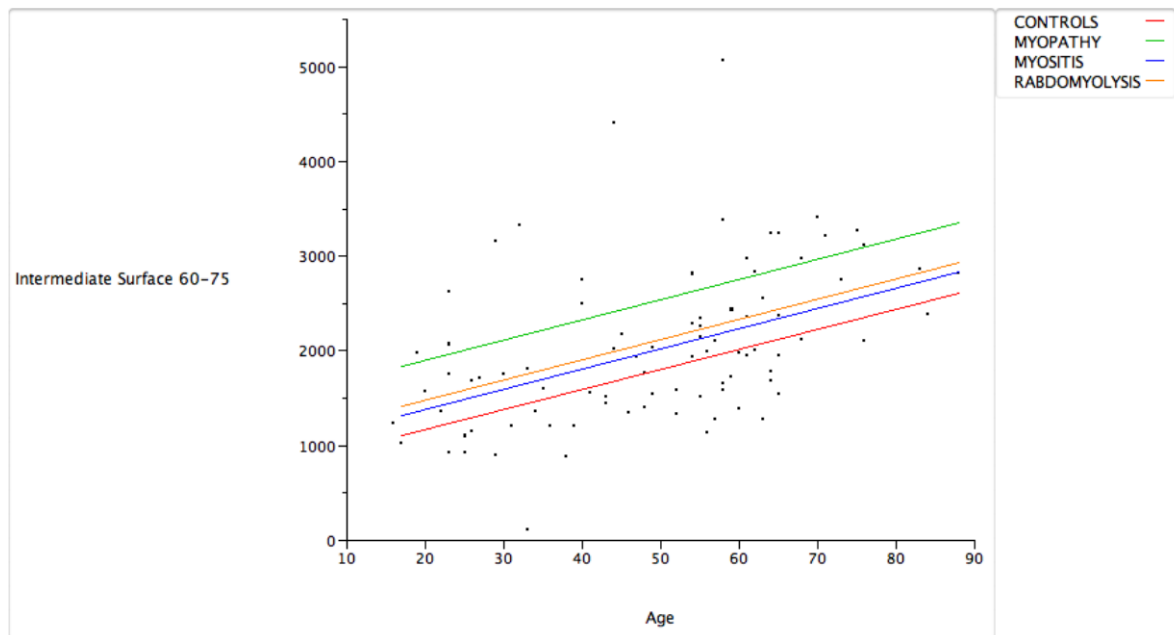


Fig 2 : Intermediate Area NT2_{60-75 ms} while taking into account different diagnosis, after adjustment by age. $P < 0.001$

1. **Mattei JP, Fur YL, Cuge N, Guis S, Cozzone PJ, and Bendahan D.** Segmentation of fascias, fat and muscle from magnetic resonance images in humans: the DISPIMAG software. *Magma* 19: 275-279, 2006.
2. **Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, and Muntoni F.** Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging* 25: 433-440, 2007.
3. **Positano V, Christiansen T, Santarelli MF, Ringgaard S, Landini L, and Gastaldelli A.** Accurate segmentation of subcutaneous and intermuscular adipose tissue from MR images of the thigh. *J Magn Reson Imaging* 29: 677-684, 2009.

Muscle T2 Mapping : a quantitative analytical tool In Muscle Diseases

MATTEI Jean Pierre *°, LE FUR Yann*, CUGE Nathalie*, GUISS Sandrine*°, COZZONE Patrick*, BENDAHAN David*

*CRMBM (Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale) CNRS UMR 66 12
Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille France

°Service de Rhumatologie, Hôpital Sainte Marguerite, Bd de Sainte Marguerite, 13009
Marseille

Although Magnetic resonance imaging has been widely used as a diagnostic tool in neuromuscular disorders, the reported results have been mainly qualitative with scores related to muscle fatty infiltration (2). In addition, despite a good sensitivity the corresponding specificity remains low so that a few quantitative approaches have been reported with the aim of improving the diagnostic power (1-3). However, the corresponding results have been related to image contrast and we investigated in the present study whether the utilisation of T2 relaxation time, a quantitative index of fat and muscle physical characteristics can provide reliable information regarding fatty infiltration in neuromuscular disorders.

T2 mapping (axial slices, FOV = 300 mm, 256-256 matrix size, 16 echo times starting from 22.5ms with a 22.5ms increment, repetition times = 2000ms) has been obtained from the dominant thigh of 54 patients with various muscle diseases (myositis, myopathies, rhabdomyolysis) and 37 control subjects. A previously described (1) automatic segmentation method has been used in order to distinguish muscle from fat on the basis of T2 values (fig 1). Two distinct variables have been used i.e. the most frequent T2 values ($T2_{mf}$) and the numbers of T2 values ranging between 60 ms (the upper limit of normal muscle) and 75 ms (the lower limit of fat) ($NT2_{60-75ms}$).

We observed large T2 variations in patients and controls while T2 values clearly increased with age and were independent of sex. We also determined that T2 values were significantly affected by muscle diseases. Both $T2_{mf}$ and $NT2_{60-75ms}$ allowed a clear distinction between patients from controls while $NT2_{60-75ms}$ was the most powerful discriminating tool (fig 2). In addition, T2 values gradually increased from rhabdomyolysis to myositis and to myopathies.

We reported for the first time a segmentation method based on T2 mapping. This quantitative method is with no doubt more robust than a visual inspection inasmuch as T2 changes are not clearly visible on conventional images. Muscle regions with T2 ranging from 60 to 75 ms are larger in patients with neuromuscular disorders. They might be prone to pathological processes which should warrant further investigations.

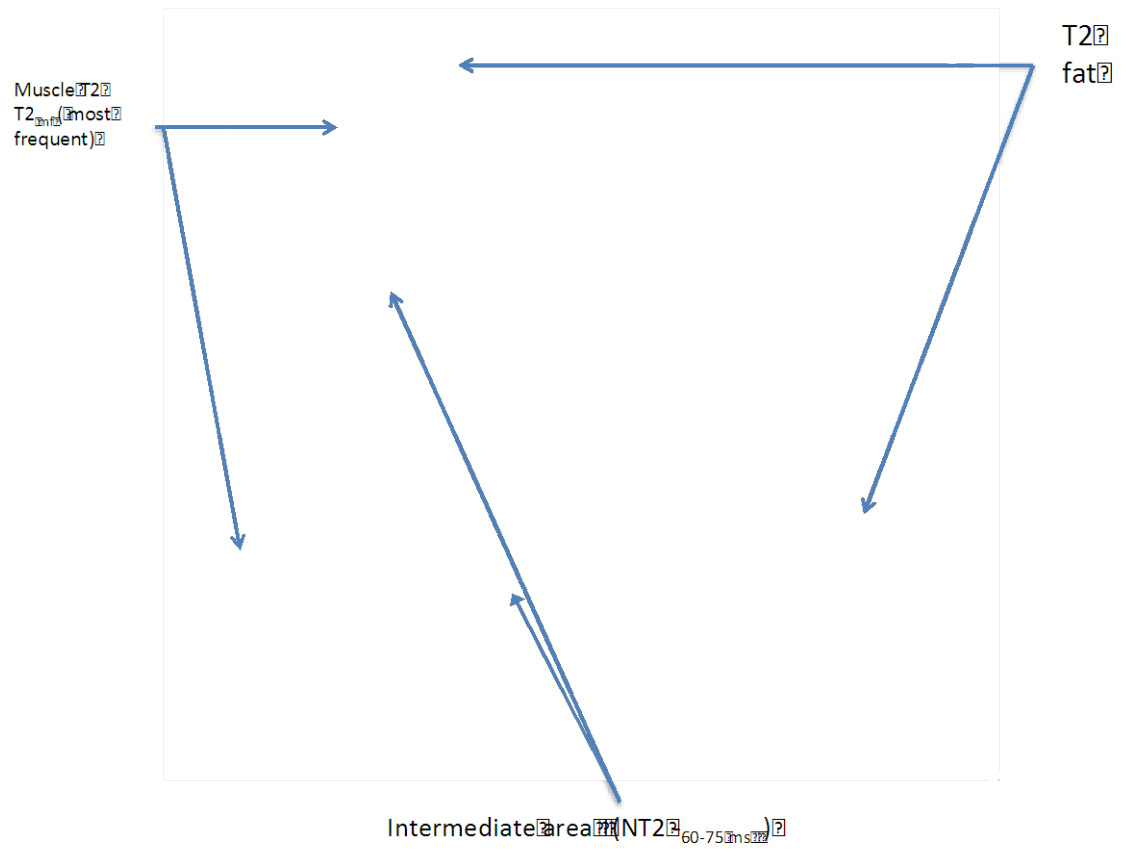


Figure 2 map of control displaying the three main areas studied

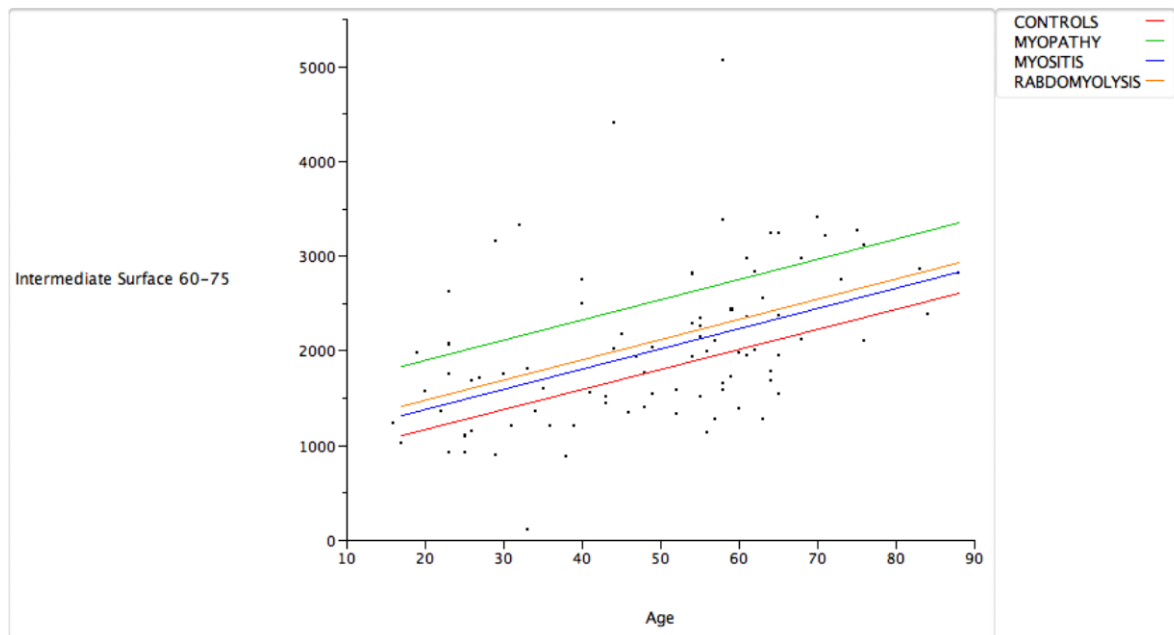


Fig 2 : Intermediate Area NT2_{60-75 ms} while taking into account different diagnosis, after adjustment by age. P < 0.001

1. **Mattei JP, Fur YL, Cuge N, Guis S, Cozzone PJ, and Bendahan D.** Segmentation of fascias, fat and muscle from magnetic resonance images in humans: the DISPIMAG software. *Magma* 19: 275-279, 2006.
2. **Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, and Muntoni F.** Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging* 25: 433-440, 2007.
3. **Positano V, Christiansen T, Santarelli MF, Ringgaard S, Landini L, and Gastaldelli A.** Accurate segmentation of subcutaneous and intermuscular adipose tissue from MR images of the thigh. *J Magn Reson Imaging* 29: 677-684, 2009.

PET imaging with [18F]-AV45 in APP/PS1-21 murine model of amyloid plaque deposition

POISNEL Géraldine ^{a*}, MOUSTIE Olivier ^b, DHILLY Martine ^a, DELAMARE Jérôme ^a,
ABBAS Ahmed ^a, GUILLOTEAU Denis ^c, BARRE Louisa ^a

^a CEA /DSV/I2BM UMR 6232 CI-NAPS, LDM-TEP; ^b UMR 6232 CI-NAPS, PSY, Centre
Cycon, Boulevard Henri Becquerel, BP 5229, 14064 Caen Cedex, France

^c UMR INSERM 930-CNRS ERL3106-Université de Tours, UFR des Sciences
Pharmaceutiques, 31 avenue Monge, 37200 Tours, France

Présentation Oral

Thème : L'imagerie dans le diagnostic précoce et le suivi thérapeutique

Alzheimer's disease (AD), the most common age-related neurodegenerative disorder, is characterized by the cerebral accumulation of β -amyloid peptide. In human, [18F]-AV45 with PET is currently studied and used to track the *in vivo* amyloid accumulation. Here, [18F]-AV45 and PET were used to visualize amyloid deposition in a transgenic murine model of amyloidosis (APP/PS1-21). Studies were performed *ex vivo* by autoradiography and *in vivo* by microPET. Autoradiograms of the brain sections highlighted an increase of [18F]-AV-45 uptake in APP/PS1-21 mice compared to age-matched with control mice. At 8 months, an intense labeling was observed in cortical regions, hippocampus and striatum. The marked accumulation of radiotracer was found in close association with thioflavin-S-positive amyloid plaques. The microPET study demonstrated an increased [18F]-AV45 uptake in APP/PS1-21 compared to control mice. The elevated tracer uptake was increased in a correlation tight with age and density of amyloid plaques. This longitudinal assessment has shown the ability of [18F]-AV45 coupled with microPET to visualize and quantitatively measure progressive amyloid accumulation in the brains of living APP/PS1 mice.

La maladie d'Alzheimer, démence la plus fréquente liée à l'âge, est caractérisée entre autre par l'accumulation du peptide β -amyloïde (plaques séniles) dans le cerveau. Chez l'homme, le radiopharmaceutique [18F]-AV45 est actuellement étudié pour suivre en TEP l'accumulation *in vivo* des plaques. Le but de notre travail a été d'utiliser le [18F]-AV45 chez un modèle murin transgénique d'amyloïdose (APP/PS1-21). L'intérêt de ces modèles pour la recherche préclinique thérapeutique réside essentiellement dans l'évaluation des stratégies anti-amyloïdes.

Les études ont été menées *ex vivo* par autoradiographie et *in vivo* par micro-TEP après injection du radiopharmaceutique. Les autoradiographies des sections cérébrales ont montré une augmentation très nette de la captation du [18F]-AV45 chez les souris APP/PS1-21 par rapport aux souris témoins appariées en âge. A 8 mois un marquage intense a été observé dans les régions corticales, l'hippocampe et le striatum. L'accumulation du radiopharmaceutique est en parfaite corrélation avec le marquage réalisé avec la thioflavine-S sur ces mêmes coupes. L'étude microTEP a montré une captation du [18F]-AV45 plus élevée chez les souris APP/PS1-21 par rapport aux souris témoins avec une accumulation du traceur qui augmente en fonction de l'âge et de la densité des plaques amyloïdes. Cette étude longitudinale a montré la capacité du [18F]-AV45 après son injection chez la souris APP/PS1-21, à pouvoir visualiser et mesurer quantitativement au cours du temps l'accumulation progressive des plaques séniles dans le cerveau des souris APP/PS1-21.

LA DENSITE CELLULAIRE – UN FACTEUR IMPORTANT LORS D'UNE REPONSE A UN TRAITEMENT ANTI-TUMORAL. UNE ETUDE, PAR IRM DU SODIUM ET DU PROTON, DE RETINOBLATOMES HUMAINS HETEROGREFFES SUR DES SOURIS « NUDE ».

POYER Florent^{1,2,3}, THOMAS Carole D.^{1,2,3}, MAILLARD Philippe^{1,2,4}, ASSAYAG Franck^{1,5}, CHAUVIN Benoit^{1,2,4}, LUPU Mihaela^{1,2,3}, MISPELTER Joel^{1,2,3}

1- Institut Curie, Centre de Recherche, Centre Universitaire, Bat. 112, 91405 Orsay cedex

2- Université Paris IX, 91405 Orsay cedex

3- Inserm U759, Centre Universitaire, Bat. 112, 91405 Orsay cedex

4- CNRS UMR 176, Centre Universitaire, Bat. 112, 91405 Orsay cedex

5- Institut Curie, Département de Transfert, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris

La densité cellulaire représente un facteur important qui doit être pris en compte pour l'efficacité d'un traitement antitumoral, dont le but ultime est la destruction des cellules cancéreuses. L'induction de la mort cellulaire implique de nombreux processus biochimiques et physiologiques qui déterminent le résultat final. L'évaluation rapide de l'issue d'un traitement devient un outil de décision important concernant la stratégie du traitement (développement, changement ou même arrêt du traitement).

Le but de cette étude est de moduler les protocoles de traitement en fonction de la densité tumorale initiale. Le suivi (monitoring) de l'évolution tumorale a été réalisé au moyen d'une modalité d'imagerie complètement non-invasive, l'IRM du ²³Na. Le ²³Na est une sonde endogène idéale qui permet de cartographier le compartiment extracellulaire ceci étant dû au gradient de concentration naturel existant entre les compartiments intra et extra – cellulaires (jusqu'à 15mM –intra cellulaire/ jusqu'à 150 mM – extracellulaire). Dans les tissus ayant une faible densité cellulaire, le compartiment extracellulaire est important et par conséquent le contenu local en sodium est élevé. A l'inverse, dans les régions où la densité cellulaire est élevée, l'espace extracellulaire est limité et le contenu local en sodium y est faible. L'imagerie par résonance magnétique du sodium (²³Na IRM) détecte les variations de la concentration en sodium de façon non invasive, celle-ci peut être utilisée pour suivre la réponse tumorale à une thérapie depuis son début, pendant et jusqu'à la fin du traitement. Nous avons utilisé cette technique d'imagerie pour suivre un traitement antitumoral non mutagène, la photo thérapie dynamique (PDT).

La PDT utilise une molécule photosensible (i.e: molécule de la famille de porphyrines) activée par une illumination à une longueur d'onde appropriée. L'absorption de la lumière initie des réactions photochimiques qui génèrent des produits cytotoxiques. Ces derniers sont responsables de l'effet thérapeutique sur les tissus cibles (nécrose et/ou apoptose). Dans un article précédent nous avons mis en évidence la possibilité que la PDT déclençait un processus de signalisation cellulaire apoptotique dans la majorité du volume tumoral par un effet de voisinage ou effet « bystander » [1]. La mort cellulaire, initiée par la PDT, se propage ainsi à l'ensemble du tissu tumoral par un processus purement biologique qui dépend fortement de la densité cellulaire initiale du rétinoblastome ainsi que des différentes quantités de débris cellulaires produits [2]. Différentes lignées cellulaires humaines de rétinoblastomes, caractérisées par différentes densités cellulaires ont été hétérogréffées sur des souris « nude ».

Les différentes lignées de rétinoblastome ayant des densités cellulaires plus faibles ont nécessité un double traitement par PDT pour arrêter la croissance tumorale alors que les lignées caractérisées par des densités cellulaires plus importantes n'ont nécessité qu'un simple traitement. Ce résultat suggère que l'effet bystander nécessite une quantité minimum de débris cellulaires pour être initié.

[1] Lupu M, Thomas CD, Maillard P, *et al.* ²³Na MRI longitudinal follow-up of PDT in a xenograft model of human retinoblastoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2009;6:214-220.

[2] Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2005;2:1-23.

CELLULAR DENSITY – A MAJOR FACTOR IN THE ANTITUMORAL TREATMENT RESPONSE. A $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ MRI STUDY ON RETINOBLASTOMA XENOGRAFTED MICE.

POYER Florent^{1,2,3}, THOMAS Carole D.^{1,2,3}, MAILLARD Philippe^{1,2,4}, ASSAYAG Franck^{1,5}, CHAUVIN Benoit^{1,2,4}, LUPU Mihaela^{1,2,3}, MISPELTER Joel^{1,2,3}

1- Institut Curie, Centre de Recherche, Centre Universitaire, Bat. 112, 91405 Orsay cedex

2- Université Paris IX, 91405 Orsay cedex

3- Inserm U759, Centre Universitaire, Bat. 112, 91405 Orsay cedex

4- CNRS UMR 176, Centre Universitaire, Bat. 112, 91405 Orsay cedex

5- Institut Curie, Département de Transfert, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris

Cellular density represents an important factor to be taken into consideration for an antitumoral treatment outcome. The final goal of an antitumoral treatment being eventually the destruction of the cancerous cells, the induced cellular death implies numerous biochemical and biophysical processes that determines the final result. The fast evaluation of the treatment outcome becomes an important decision marker concerning the treatment strategy (development, changing or stopping).

The aim of this study is to modulate the treatment protocols on terms of the tumors initial density. The monitoring of the tumoral evolution was performed via ^{23}Na MRI, a complete non-invasive imaging modality. ^{23}Na is an ideal endogenous probe to map the extracellular compartment and to characterize cell density due to the natural sodium concentration gradient existing between the intra- and extra-cellular compartments (up to 15 mM – intracellular/up to 150 mM – extracellular). In tissues with low cell density, the extra-cellular compartment is larger and, as a consequence, the local sodium content is higher. Conversely, in areas with high cell density, the extra-cellular space is limited and the local sodium content is low. Since sodium magnetic resonance imaging (^{23}Na MRI) directly monitors variations of sodium content in a non-invasive way, it can be used to follow the tumor response to therapy from the very beginning and throughout the treatment. To match the non-invasive imaging technique we have used a non-mutagen antitumoral treatment, the photodynamic therapy (PDT).

PDT uses a photosensitive molecule (i.e. porphyrin family) activated by a specific wavelength illumination. Absorption of light initiates the photochemical reactions generating cytotoxic products. The latter are responsible of the therapeutic effects on the targeted tissues (necrosis or apoptosis). In a previous paper we put into evidence the possibility that the direct PDT killing effect triggers off an apoptotic cellular signaling that propagates into the majority of tumor volume, the bystander effect [1]. This effect that represents the biological continuation of the cellular death initiated by PDT is strongly dependent on the cellular density of the treated retinoblastoma due to the different amounts of cellular debris that are generated at the tumor site within the time interval of PDT treatment [2]. Different human tumor cellular lines of retinoblastoma, characterized by different cellular densities were xenografted on nude mice. The lines with sparser densities required a double PDT treatment in order to arrest the tumoral growth while those characterized by higher densities required a single treatment. This result suggests that the bystander effect needs a certain amount of initial cellular debris in order to be promoted.

[1] Lupu M, Thomas CD, Maillard P, *et al.* ^{23}Na MRI longitudinal follow-up of PDT in a xenograft model of human retinoblastoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2009;6:214-220.

[2] Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2005;2:1-23.

ANALYSE DE LA CONNECTIVITE ANATOMIQUE DU RESEAU MOTEUR DANS LES SYNDROMES PARKINSONIENS

Auteurs:

RIFF Olivier ^{1*}, LONGO DOS SANTOS Clarisse ^{1,2,8*}, EWENCZYK Claire ^{2,7,9}, YELNIK Jérôme ^{3,7,10}, GAUDEBOUT Cécile ^{2,7,9}, BARDINET Eric ^{2,3,6,8}, MARRAKCHI-KACEM Linda ^{1,2}, FERNANDEZ VIDAL Sara ^{2,3,6}, FRANCOIS Chantal ^{2,7,10}, WELTER Marie Laure ^{2,7,9}, GAYMARD Bertrand ^{2,7,9}, GALLEA Cécile ^{2,7,8}, MESMOUDI Salma ⁵, LECOMTE Sophie ¹, BENALI Habib ⁵, LEHERICY Stéphane ^{2,3,6,7,8}, VIDAILHET Marie ^{2,6,7,9}, POUPON Cyril ¹

*Co-First Author

¹ *NeuroSpin, CEA, Saclay, France,*

² *CR-ICM, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière,*

³ *UPMC—Univ. Paris 6*

⁴ *INSERM UMR_S975*

⁵ *INSERM, UMR_S 678, LIF, Paris F-75013, France*

⁶ *CNRS UMR 7225, France*

⁷ *AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Faculté de Médecine, Paris, France*

⁸ *Centre de Neuroimagerie de Recherche—CENIR, Service de Neuroradiologie, France*

⁹ *Centre d'Investigation Clinique, Fédération des Maladies du Système Nerveux, France*

¹⁰ *INSERM U289*

Introduction

La maladie de Parkinson (PD) est une affection neurodégénérative chronique, lentement évolutive, avec une prévalence de 1% de la population âgée de plus de 60 ans¹. La Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP) se caractérise par un trouble de la marche, des troubles de l'adaptation posturale, l'apathie, et des troubles cognitifs². La stimulation cérébrale profonde du noyau pédonculopontin (PPN) résulte en une diminution des symptômes de trouble de la marche (freezing)³. Il existe peu de données chez l'humain dans la littérature sur le rôle de la région du PPN dans la locomotion. La majorité des études sont consacrées au singe, chat et rongeur^{4,5}. Ces dernières suggèrent que le PPN serait une région importante dans le circuit qui contrôle les fonctions de locomotion⁶.

L'imagerie par diffusion est une méthode non-invasive qui permettrait de préciser *in vivo* le rôle de la région du PPN dans le contrôle postural chez l'homme⁷.

Dans cette étude, l'imagerie par résonance magnétique structurale et celle pondérée en diffusion (DW) ont été combinées afin de caractériser la connectivité de la région du PPN dans les syndromes parkinsoniens (PD et PSP).

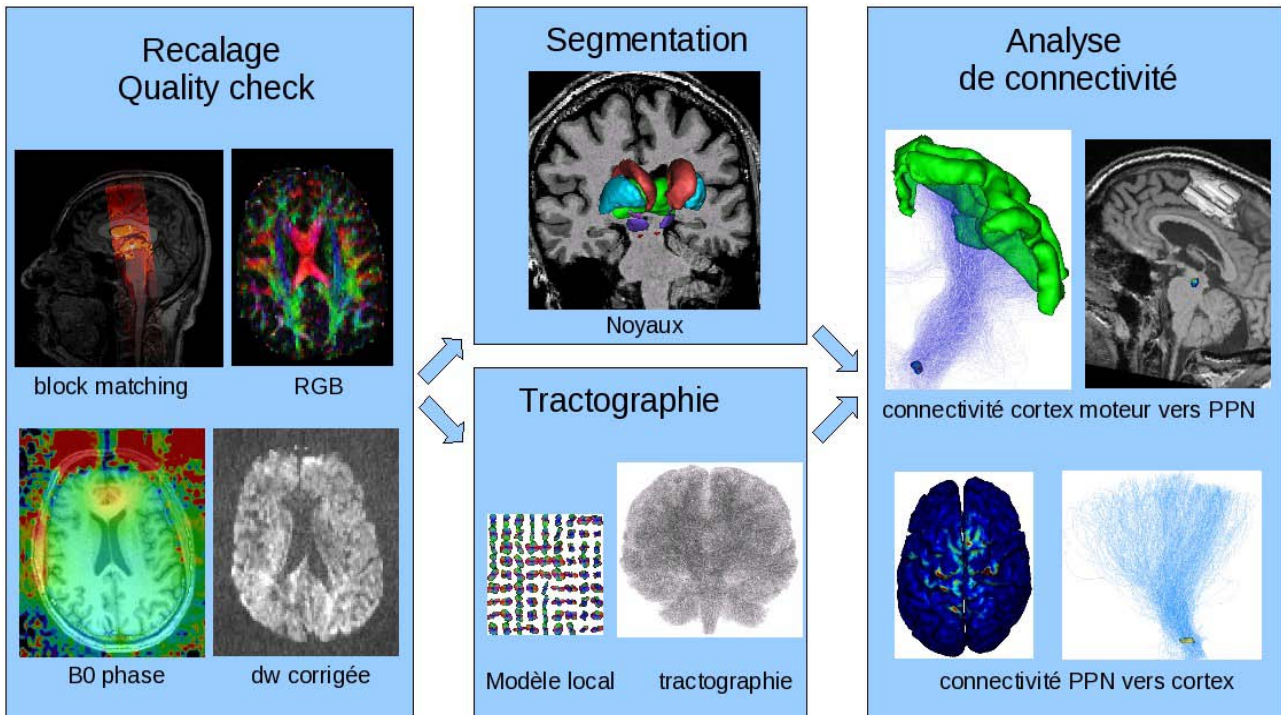
L'étude a également pour objectif d'élaborer des outils pour l'aide au diagnostic de certains signes cliniques invalidants (troubles de la marche, du sommeil...) dès la phase précoce de la maladie. Ils pourront ainsi guider les choix thérapeutiques, comme par exemple l'indication d'une cible pour la stimulation cérébrale profonde.

Méthodes

Les participants à cette étude ont été recrutés comme suit : 45 patients PD, 12 patients PSP et 30 contrôles. Quant au protocole clinique, il se fait en 3 étapes : tests moteur (analyse des troubles de la marche), IRM à 3T (Trio Siemens) de l'ensemble du cerveau (images T1 1x1x1mm³, T2 1x1x1mm³, diffusion 60 directions b-value 1500s/mm²) et enfin d'une IRM haute résolution à 7T (Trio Siemens) du tronc cérébral (images T2* 0.6x0.6x0.6mm³)

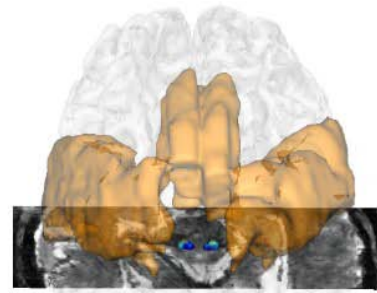
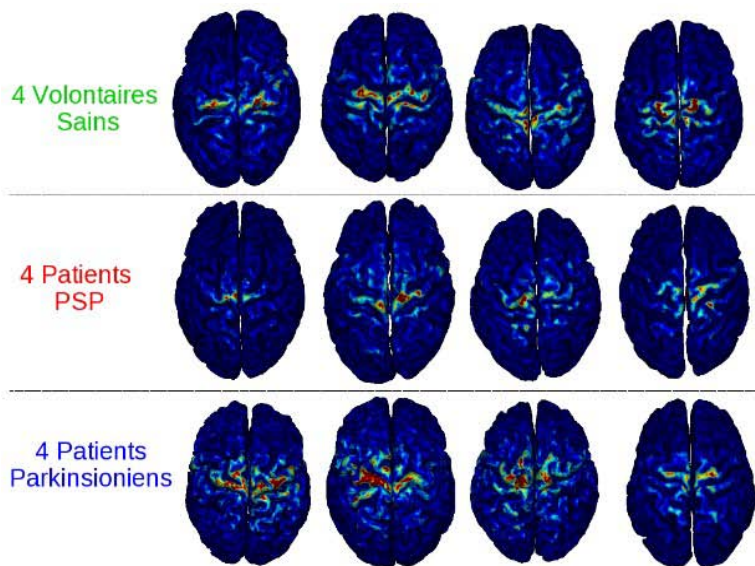
Outils d'analyse

L'analyse des données a été réalisée à l'aide des outils BrainVISA/Connectomist-2.0 et FreeSurfer. Les données structurales et DW ont été recalées et les artefacts de susceptibilité ont été éliminés. La segmentation des noyaux gris centraux et des noyaux du tronc cérébral a été réalisée de façon semi-automatique suivant un atlas⁸ avec une validation par 2 experts en neuroanatomie. La tractographie du cerveau entier a été réalisée à partir d'une méthode streamline probabiliste basée sur un modèle "Q-ball analytic". Enfin, une analyse de la connectivité entre les régions segmentées et le cortex a été réalisée.



Présentation de résultats préliminaires

La figure ci-dessous montre les résultats d'une analyse de connectivité pour les 3 populations étudiées entre le PPN et l'ensemble du cortex. Les zones apparaissant en rouge indiquent un nombre de connexions plus élevées. Les résultats corroborent l'hypothèse que le PPN ferait partie du circuit impliqué dans le contrôle de la motricité. Cette hypothèse validée, nous avons investigué la possible représentation topographique de la connectivité entre le cortex moteur et le PPN (figure de droite), permettant de mieux localiser une éventuelle cible à stimuler.



Vue axiale
connectivité du cortex moteur (orange) vers le PPN
gauche et droit projeté sur une image 7T

Conclusion et travaux futurs

Cette méthode se montre pertinente pour représenter topographiquement les connexions du PPN. Actuellement nous appliquons ces méthodes à l'analyse des connexions entre le PPN et le cervelet, le thalamus et le pallidum. Ultérieurement, les résultats obtenus par l'examen clinique (échelles de la marche, posture...) seront corrélés avec les mesures de connectivité entre les structures décelées par l'analyse IRM.

Cette étude est financée par le projet ANR-NucleiPark

Références

- 1- Lewis SJ, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009
- 2 - Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 1964
- 3 - Ferraye MU, Debu B, Pollak P. Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Mov Disord*, 2008
- 4 - Kobayashi Y, Inoue Y, Isa T, Yamamoto M, Aizawa H. Contribution of pedunculo-pontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. *J Neurophysiol*, 2002
- 5- Martinez-Gonzalez C, Bolam JP, Mena-Segovia J. Topographical organization of the pedunculo-pontine nucleus. *Front Neuroanat*, 2011
- 6 - Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringelbach ML, Jenkinson N, Voets NL, Johansen-Berg H, Stein JF, Aziz TZ. Connectivity of the human pedunculo-pontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. *J Neurosurg*. 2007
- 7 - Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000
- 8 - Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Cornu P, Agid Y. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *Neuroimage*. 2007

STRUCTURAL CONNECTIVITY ANALYSIS OF THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS REGION IN PARKINSONIAN SYNDROMES

Authors:

RIFF Olivier ^{1*}, LONGO DOS SANTOS Clarisse ^{1,2,8*}, EWENCZYK Claire ^{2,7,9}, YELNIK Jérôme ^{3,7,10}, GAUDEBOUT Cécile ^{2,7,9}, BARDINET Eric ^{2,3,6,8}, MARRAKCHI-KACEM Linda ^{1,2}, FERNANDEZ VIDAL Sara ^{2,3,6}, FRANCOIS Chantal ^{2,7,10}, WELTER Marie Laure ^{2,7,9}, GAYMARD Bertrand ^{2,7,9}, GALLEA Cécile ^{2,7,8}, MESMOUDI Salma ⁵, LECOMTE Sophie ¹, BENALI Habib ⁵, LEHERICY Stéphane ^{2,3,6,7,8}, VIDAILHET Marie ^{2,6,7,9}, POUPON Cyril ¹
*Co-First Author

¹ NeuroSpin, CEA, Saclay, France,

² CR-ICM, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière,

³ UPMC—Univ. Paris 6

⁴ INSERM UMR_S975

⁵ INSERM, UMR_S 678, LIF, Paris F-75013, France

⁶ CNRS UMR 7225, France

⁷ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Faculté de Médecine, Paris, France

⁸ Centre de Neuroimagerie de Recherche—CENIR, Service de Neuroradiologie, France

⁹ Centre d'Investigation Clinique, Fédération des Maladies du Système Nerveux, France

¹⁰ INSERM U289

Introduction:

Parkinsonian syndromes such as Parkinson's disease (PD) and Progressive supranuclear palsy (PSP) are neurodegenerative movement disorders. PD is the most common, being present in about 1% of the population above the age of 60 years¹. PSP is rarer, and is characterized by gait and postural disturbance, gaze palsy, apathy, and dysexecutive symptoms². Deep brain stimulation (DBS) of the pedunculopontine nucleus (PPN) has shown to be an effective therapy for gait palsy³. It has been shown that the PPN region plays an important role in locomotion in rodents, primates and cats^{4,5}. Only few studies have investigated this issue in humans. These studies suggest that the PPN region would be an important relay in circuitry that controls locomotor function⁶.

Diffusion weighted imaging is a noninvasive method of brain imaging that would allow the characterization in vivo of the role of the PPN in locomotion in humans⁷.

In the present study, we have combined structural and diffusion magnetic resonance imaging to investigate the connectivity of the PPN region in the Parkinsonian syndromes (PD and PSP).

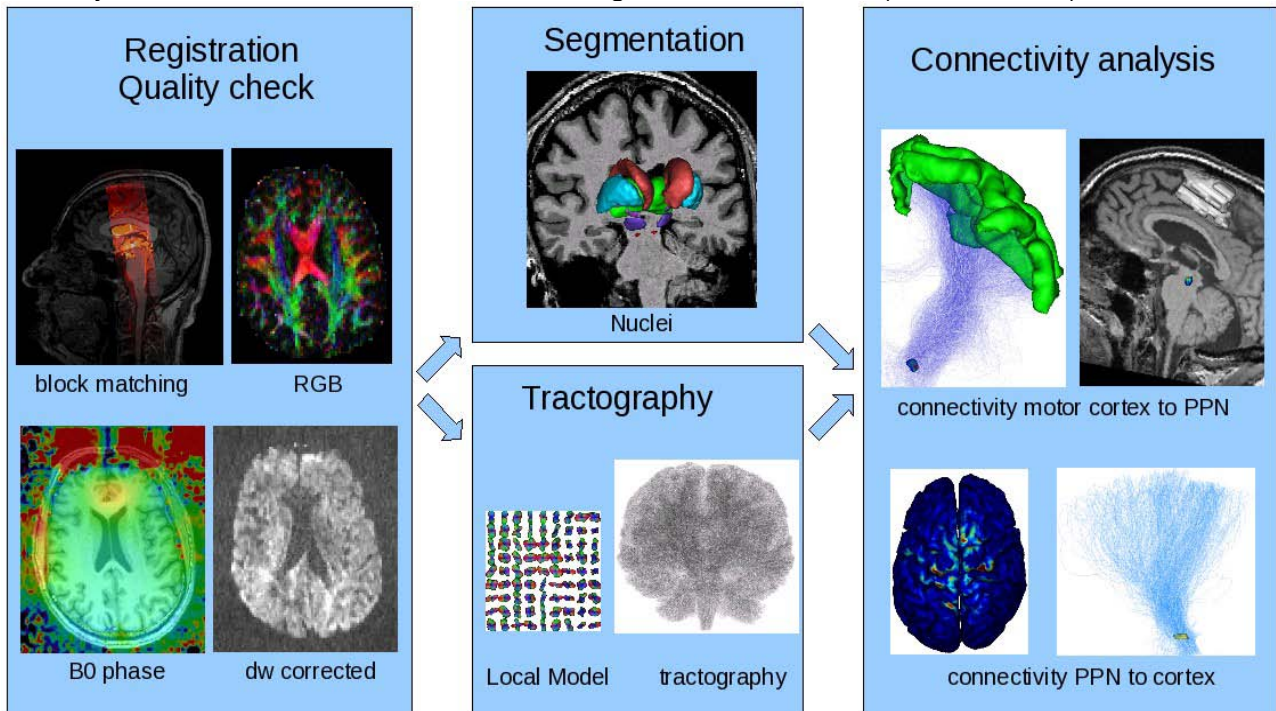
Methods

A total of 87 participants were recruited, including 45 patients PD, 12 patients PSP and 30 age-matched controls. The severity of gait and postural disturbance was assessed using clinical motor scales. Images were acquired using a 3T system (Trio Siemens) of the whole brain (images T1 1x1x1mm³, T2 1x1x1mm³, diffusion 60 directions b-value 1500s/mm²) and a high resolution 7T (Trio Siemens) of the brainstem (images T2* 0.6x0.6x0.6mm³).

Data analysis

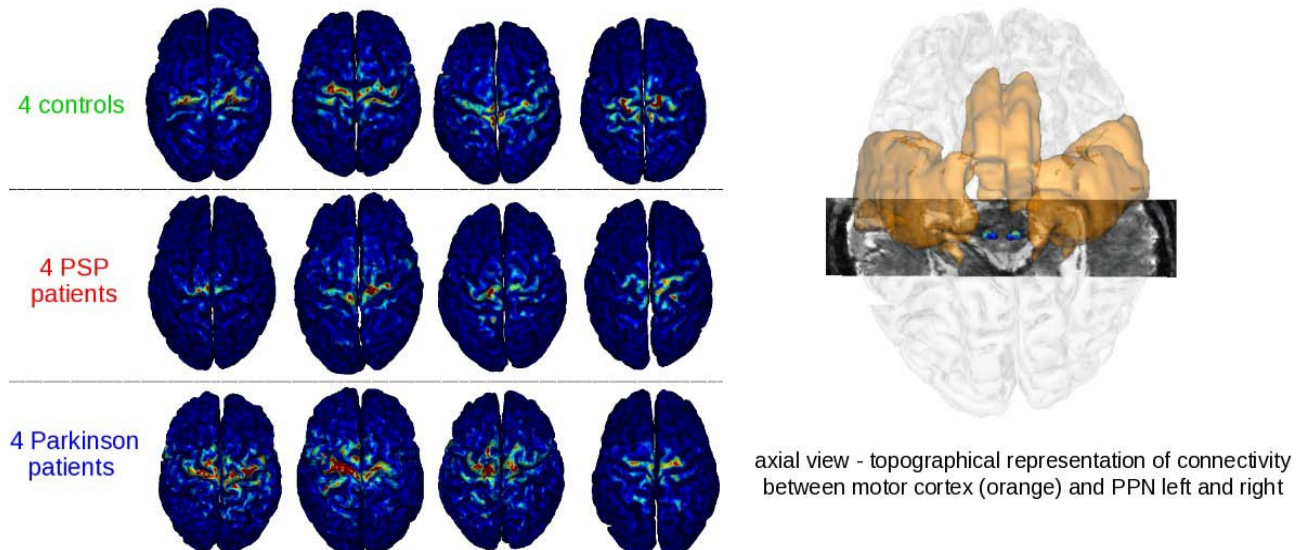
Data analysis was performed using BrainVISA/Connectomist-2.0 and FreeSurfer tools. Structural and diffusion-weighted data were coregistered, and corrected for susceptibility artifacts. The segmentation of the PPN region was done automatically⁸ and validated by two independent experts in neuroanatomy. Whole brain tractography was obtained from a

probabilistic streamline method based on an analytical Q-ball model. Finally, connectivity analysis between the cortex and the PPN region was carried out (Connectomist).



Preliminary results

The figure below depicts the connectivity analysis results for the 3 groups of subjects, between the cortex and the PPN. The most connected regions are presented in red. These results corroborate the hypothesis that the PPN would be involved in the circuitry that controls locomotor function. Furthermore, we explored the possible topographical representation of the connectivity between the motor cortex and the PPN, which can help improving target localization in further DBS, for example.



Conclusion and future work

Preliminary results suggest that the method used in the present study can effectively show the topographical representation of the connections between PPN and the motor cortex. Currently, the same methods are applied to investigate the connectivity between the PPN

and the cerebellum, thalamus and globus pallidus. Subsequently, correlation analyses will be carried out between the clinical data and the connectivity measures.

This project received financial support from ANR-NucleiPark

References

- 1- Lewis SJ, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009
- 2 - Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 1964
- 3 - Ferraye MU, Debu B, Pollak P. Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Mov Disord*, 2008
- 4 - Kobayashi Y, Inoue Y, Isa T, Yamamoto M, Aizawa H. Contribution of pedunculopontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. *J Neurophysiol*, 2002
- 5- Martinez-Gonzalez C, Bolam JP, Mena-Segovia J. Topographical organization of the pedunculopontine nucleus. *Front Neuroanat*, 2011
- 6 - Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringelbach ML, Jenkinson N, Voets NL, Johansen-Berg H, Stein JF, Aziz TZ. Connectivity of the human pedunculopontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. *J Neurosurg*. 2007
- 7 - Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000
- 8 - Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Comu P, Agid Y. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *Neuroimage*. 2007

COMPARASON, PAR IRM MULTIPARAMETRIQUE DE LA MORPHOLOGIE
CEREBRALE DES SOURIS C57Bl/6 ET DES SOURIS OBOB(+/-)
: ETUDE PRELIMINAIRE A 7T.

SEBRIE Catherine ⁽¹⁾, SEZILLE Caroline ⁽²⁾, PO Chrystelle⁽¹⁾, GURDEN Hirach ⁽²⁾,
GILLET Brigitte ⁽¹⁾, DARRASSE Luc ⁽¹⁾

(1) : IR4M-CNRS-UMR 8081- Université Paris sud-91405 Orsay

(2) IMNC-CNRS-UMR 8165- Université Paris sud-91405 Orsay

Introduction : Les souris ObOb (-/-), obtenues sur un fond génétique C57Bl/6, sont communément utilisées comme modèle dans l'étude de l'obésité et du diabète. Seules les souris homozygotes pour la mutation ponctuelle Lep^{ob} (les ObOb(-/-)) sont obèses et sont phénotypiquement différentes des contrôles vers l'âge de 4 semaines. Ces souris contrôles peuvent être hétérozygotes (Lep^{ob}/Lep⁺) ou (ObOb(-/+)) ou sauvages (Lep⁺/Lep⁺) (comme les C57Bl/6). Dans la plupart des études publiées jusqu'à présent, la souris C57Bl/6 est utilisée comme témoin, à la place de la souris hétérozygote Ob/Ob(-/+): mais ces deux souches sont-elles réellement identiques ?

Nous avons utilisé l'IRM à haut champ (7T) pour répondre à cette question en examinant les différences phénotypiques potentielles entre les souris ObOb(-/+) et des souris C57Bl/6 qui synthétisent normalement la leptine : nous présentons ici les résultats obtenus sur le cerveau de ces animaux.

Méthodes : Des images pondérées T2 (TurboRARE ; TR/TE = 5000/40 ms; facteur RARE=8, orientation des coupes=axial/sagittale/coronal, résolution 78*78µm² pour une épaisseur de tranches de 500/250/250 µm respectivement) et de l'angiographie (FLASH 3D, TR/TE = 15/2.5 ms; α=20 °) sont réalisées à 7T. Elles sont suivies des expériences de MEMRI réalisées avec une séquence 3D MP-RAGE (TR/TE=15/4.5ms, α=20°; Ti=1s) après injection de manganèse. Afin de permettre une superposition ultérieure des images, les différentes IRM sont réalisées avec des résolutions similaires.

Les logiciels ImageJ, FSL et AMIRA 4.1.1 sont utilisés pour la co-registation, l'élaboration de cartes de déformation et la reconstruction 3D/mesure de volumes.

Résultats : Les images IRM, acquises avec différentes pondérations donnent accès à des paramètres anatomiques et physiologiques distincts. La reconstruction 3D et le mélange des informations obtenus à partir de ces différentes IRM permet l'identification et la délimitation précise de 19 zones du cerveau avec la mise en évidence de différences entre les deux lignées étudiées. Ce fait est confirmé par la comparaison des cartes de déformation élaborées sur les deux lignées.

Conclusion: En utilisant l'IRM multiparamétrique à haut champ, nous montrons que, au moins en ce qui concerne le cerveau, les lignées C57Bl/6 et ObOb(-/+) ne sont pas identiques et que, de ce fait, elles ne sont pas interchangeables comme contrôles dans un suivi thérapeutique.

MULTIPARAMETRIC BRAIN IRM COMPARISON BETWEEN C57Bl/6 AND OBOB (+/-) MICE: 7T PRELIMINARY STUDY.

SEBRIE Catherine ⁽¹⁾, SEZILLE Caroline ⁽²⁾, PO Chrystelle⁽¹⁾, GURDEN Hirach ⁽²⁾, GILLET Brigitte ⁽¹⁾, DARRASSE Luc ⁽¹⁾

(1) : IR4M-CNRS-UMR 8081- Université Paris sud-91405 Orsay

(2) IMNC-CNRS-UMR 8165- Université Paris sud-91405 Orsay

Introduction:

ObOb(-/-) mice, obtained on C57Bl / 6 genetic background, are usually used for obesity and diabetes studies. Only homozygous mice for the punctual mutation, Lep^{ob} (the ObOb (-/-)) are obese and have phenotypic difference compared to controls mice towards the age of 4 weeks. These mice controls could be heterozygous (Lep^{ob} / Lep⁺) or (ObOb (-/+)) or wild (Lep⁺ / Lep⁺) (such as C57Bl / 6). To date, in most of the studies published, the C57Bl / 6 mouse is used as wild type, in place of the heterozygote mouse Ob/Ob(-/+): but are these two mice type really identical?

We used the high field MRI (7T) to answer this question by examining differences between ObOb (-/+) and C57Bl / 6 mice. Here, we present results obtained on the brain of these animals.

Methods:

10 adult males (5 C57Bl/6 and 5 ObOb(-/+)) were imaged using MEMRI (3D MP-RAGE; TR/TE=15/4.5ms, $\alpha=20^\circ$; Ti=1s; $78*78*250\mu\text{m}^3$ resolution) , 2D-spin echo T2W images (TurboRARE: TR/TE = 5000/40 ms; RARE factor=8; space directions= axial/sagittal/coronal; in plane resolution: $78*78\mu\text{m}^2$; slice thickness=500/250/250 μm respectively) and angiography (FLASH 3D; TR/TE= 15/2.5 ms; $\alpha=20^\circ$). ImageJ, FSL and AMIRA 4.1.1 software are used for co-registration , maps of deformation elaboration and 3D reconstruction /volume measurements.

Results:

The MR images, acquired with different weightings, gave access to distinct anatomical and physiological parameters. Brain structures identification and delineation for each mouse genotype have been done using superimposed 3D reconstructions of the different weighted images. The 19 areas delineates in those conditions, reveal differences between C57Bl/6 and ObOb(-/+). This result was confirmed by the comparison of deformation maps elaborated on both lineages.

Conclusion:

Using high field multiparametric MRI, we show that, at least considering the brain, C57Bl6 and ObOb (-/+) mice are not identical. Therefore, they are not exchangeable as controls in a physiopathological follow-up of the ob/ob obesity model.

ELABORATION D'UNE METHODE DE SEGMENTATION CEREBRALE COMPATIBLE AVEC L'ETUDE DE TOUTE SOUCHE DE SOURIS (TRANSGENIQUE OU NON)

SEBRIE Catherine⁽¹⁾, Po Chrystelle⁽¹⁾, VAILLEND Cyrille⁽²⁾, DUPONT Damien⁽¹⁾, GILLET
Brigitte⁽¹⁾, DARRASSE Luc⁽¹⁾

⁽¹⁾ : IR4M-CNRS-UMR 8081- Université Paris sud-91405 Orsay

⁽²⁾ : Laboratoire de Neurobiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la communication-
CNRS-UMR 8620 - Université Paris sud-91405 Orsay

Introduction : A l'heure actuelle, de nombreuses pathologies cérébrales sont étudiées sur des souris génétiquement modifiées. Avant d'utiliser ces animaux dans le cadre d'un suivi thérapeutique ou de l'étude d'une maladie, il est nécessaire de bien les caractériser par rapport à la souche originelle, en particulier d'un point de vue anatomique. L'IRM est une technique de choix pour observer l'anatomie du cerveau de manière non-invasive, sans permettre toutefois (pour des raisons très diverses) de distinguer nettement toutes les structures cérébrales: Pour compenser ce problème, les équipes travaillant sur ce thème ont individuellement défini des aires d'intérêt toutes basées sur les atlas de référence existants, mais globalement très différentes les unes des autres. De ce fait, les données publiées restent difficilement comparables entre elles, même pour des souches aussi communément étudiées que la souche C57Bl/6 (Ma et al. 2008/2005 ; Sharief et al. 2008). Par ailleurs, les temps d'acquisition publiés sont généralement assez longs (> 1 heure) ce qui les rend difficilement utilisables dans des études interaction génotype-phénotype (animaux fragiles et chers).

Notre travail, a eu pour but l'élaboration d'un protocole universel rapide pour la segmentation de différentes aires cérébrales pour toutes les souches de souris à partir d'images IRM

Méthodes : Sur des souris C57Bl/6 mâles adultes (n=10), des expériences de MEMRI sont enregistrées 48h après injection de 100mM d'une solution isotonique de manganèse, (Mn²⁺ : 90mg/kg ; injection IP) avec une séquence 3D MP-RAGE (TR/TE=15/4.5ms, $\alpha=20^\circ$; Ti=1s ; résolution 78*78*250 μm^3). Des images pondérées T2 (T2Wi) (séquence TurboRARE :TR/TE = 5000/40 ms; facteur RARE= 8) sont également réalisées dans les 3 directions de l'espace (axiale/sagittale/coronale) avec une résolution plan 78*78 μm^2 et des épaisseurs de tranches de 500/250/250 μm respectivement. Les logiciels ImageJ, FSL et AMIRA 4.1.1 sont utilisés pour la coregistration et les reconstructions 3D/mesures de volumes.

Résultats: Dans un premier temps, les structures cérébrales facilement identifiables sur les images T2Wi axiales (par exemple le cortex ou le striatum) sont délimitées en accord avec les atlas de référence (Franklin et Paxinos, 1997 ; Hof et al, 2000). Puis un découpage plus précis (19 zones) est effectué en utilisant à la fois les informations données par les autres clichés (RARE sagittale/coronale et MEMRI) et des repères anatomiques externes tels que la fissure rhinale. Les volumes des zones ainsi délimitées sont mesurés sur tous les animaux.

Conclusion: Au final, nous proposons un protocole rapide d'un nouveau genre pour la segmentation du cerveau, basé essentiellement sur des repères géométriques du cerveau, compatibles avec les données anatomiques connues (atlas souris, Franklin et Paxinos, 1997) et transposable à tout modèle murin, favorisant de par la même la comparaison de différentes souches de souris mutantes entres elles.

Références:

Ma et al., *Neuroscience* ; **135** (2005) 1203-1215

Ma et al., www.frontiersin.org **2** (2008) 1-10

Sharief et al., *Neuroimage*. **39** (2008)136-45

Paxinos and Franklin. *New York: Academic Press*(2001)

Hof et al.,*Amsterdam, Elsevier* (2000)

NEW BRAIN SEGMENTATION METHOD , COMPATIBLE WITH THE STUDY OF ALL MOUSE (TRANSGENIC OR NOT)

SEBRIE Catherine⁽¹⁾, Po Chrystelle⁽¹⁾, VAILLEND Cyrille⁽²⁾, DUPONT Damien⁽¹⁾,
GILLET Brigitte⁽¹⁾, DARRASSE Luc⁽¹⁾

⁽¹⁾ : IR4M-CNRS-UMR 8081- Université Paris sud-91405 Orsay

⁽²⁾ : Laboratoire de Neurobiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la communication- CNRS-UMR 8620 - Université Paris sud-91405 Orsay

Introduction:

Actually, several cerebral pathologies are studied using genetically modified mice. Before using these animals in a therapeutic follow-up or in the study of a disease, it is necessary to characterize them, especially concerning anatomy. MRI is a technique of choice to observe brain anatomy in a non-invasive way, without allowing however (for several reasons) to discriminate all brain structures: to resolve this problem, each teams working on MRI brain mice anatomy, defined areas of interest based on existing reference atlas, but globally very different from each other. Therefore, the comparison of the published results remains very difficult, even for C57Bl/6 (Ma and al. 2008/2005; Sharief and al. 2008). Besides, acquisition times published are generally rather long (> the 1 hour) what makes them difficult to use in interaction genotype-phenotype studies (fragile and expensive animals).

The aim of this study was to design an universal protocol for a fast segmentation of various brain areas for all mouse type.

Methods:

10 adults males C57Bl/6 were imaged with MEMRI experiments (3D MP-RAGE; TR/TE=15/4.5ms, $\alpha=20^\circ$; $T_i=1s$; resolution: $78*78*250\mu m^3$) 48h before 100mM Mn isotonic solution injection (Mn^{2+} : 90mg/kg ; injection IP). T2W images (T2Wi) (TurboRARE: TR/TE = 5000/40 ms; rare factor=8) are also realized, in each space direction (axial/sagittal/coronal) with $78*78\mu m^2$ in plane resolution and 500/250/250 μm slice thickness, respectively. ImageJ, FSL and AMIRA 4.1.1 software's are used for corregistraton, 3D reconstruction and volume measurements.

Results:

Initially, cerebral structures, easily identified on axial T2Wi (for example: cortex and striatum), were demarcated in harmony with the reference atlas (Franklin and Paxinos, 1997; Hof and al., 2000). Then, based on this decomposition, 19 zones were identified and demarcated according to external anatomic marks, as the rhinal fissure and information given by other pictures (Coronal/sagittal-RARE and MEMRI). The volumes of these various structures so bounded are measured on all the animals: for every zone, an average reference volume is determined.

Conclusion:

We propose a new kind of fast protocol for cerebral structures segmentation, essentially based on external anatomic. We hope that this method, compatible with the anatomical data (mouse atlas, Franklin and Paxinos, 1997) and transferable to any mouse, will permit a real comparison of the cerebral anatomy in various mice mutants.

References:

Ma et al., *Neuroscience* ; **135** (2005) 1203-1215

Ma et al., www.frontiersin.org **2** (2008) 1-10

Sharief et al., *Neuroimage*. **39** (2008)136-45

Paxinos and Franklin. *New York: Academic Press*(2001)

Hof et al.,*Amsterdam, Elsevier* (2000)

CARACTERISATION DE MODELES MURINS DE CARCINOME DE COLON PAR IMAGERIE

SEGUIN Johanne¹, DOAN Bich-thuy¹; GENNISSON Jean-Luc²; LATORRE-OSSA Helmuth²; MARCHIOL Carmen³; OGRIS Manfred⁴; SCHERMAN Daniel¹; BESSODES Michel¹; MIGNET Nathalie¹

1- UPCI Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique et d'Imagerie U1022 INSERM /UMR 8151 CNRS, Université Paris Descartes, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 4 avenue de l'Observatoire 75006, Paris

2- Institut Langevin, ESPCI ParisTech, 10 rue Vauquelin, 75005 Paris, France

3- Plateforme d'imagerie du petit animal - Paris Descartes; Institut Cochin, 22 rue Méchain, 75014 Paris, France.

4- Pharmaceutical Biotechnology, Center for System-based Drug Research, Department of Pharmacy, LMU; Butenandtstraße 5-13 (Haus D), 81377 München, Germany.

Résumé :

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent en France avec 40 000 nouveaux cas estimés en 2010, derrière le cancer de la prostate et le cancer du sein (71 500 et 52 500 respectivement). En terme de mortalité, le cancer colorectal se situe au deuxième rang, après le cancer du poumon, avec 17 400 décès estimés en 2010[*]. C'est pourquoi il est important d'avoir au sein du laboratoire un modèle de souris qui mime ce cancer et sa progression afin de trouver des méthodes permettant le diagnostic ou le traitement. Le carcinome murin CT26 (colon tumeur 26) a été choisi pour nos études. Les cellules tumorales ont été implantées selon 3 voies différentes pour une meilleure prédictibilité. Une implantation en sous cutanée (ectopique), une implantation sur le site originel de la tumeur (orthotopique) et enfin une implantation par injection dans la rate (intrasplénique). Le modèle ectopique facile d'utilisation permet de réaliser des études de régression tumorale par mesure directe. En revanche, pour les modèles orthotopique et intrasplénique l'imagerie est nécessaire. Nous avons exploré différentes techniques (IRM, échographie et imagerie optique) afin de visualiser la croissance tumorale et les métastases formées ; dans le but dans un premier temps de les caractériser, dans un deuxième temps d'effectuer des tests de régression tumorale. L'IRM semble plus adaptée pour suivre la croissance tumorale ainsi que sa régression suite à un traitement. L'échographie sous-estime le volume tumoral et ne permet pas une détection aisée des métastases de par l'hypoéchogénicité de la tumeur. L'imagerie optique pourrait permettre de détecter plus précocement la croissance tumorale ainsi que la détection des métastases dans les modèles ectopique et intrasplénique. De nouvelles techniques telles que l'élastographie par résonance magnétique et par échographie sont actuellement évaluées. Ces modalités d'imagerie pourraient non seulement permettre d'obtenir des informations sur les propriétés visco-élastiques des tumeurs en fonction du temps, mais également de visualiser l'effet d'un traitement.

[*] ©La situation du cancer en France en 2010. Collection Rapports & synthèse, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2010

CHARACTERISATION OF COLON CARCINOMA MODELS BY VARIOUS IMAGING TECHNIQUES

SEGUIN Johanne¹, DOAN Bich-thuy¹; GENNISSON Jean-Luc²; LATORRE-OSSA Helmuth²; MARCHIOL Carmen³; OGRIS Manfred⁴; SCHERMAN Daniel¹; BESSODES Michel¹; MIGNET Nathalie¹

1- *UPCGI Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique et d'Imagerie U1022 INSERM /UMR 8151 CNRS, Université Paris Descartes, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 4 avenue de l'Observatoire 75006, Paris*

2- *Institut Langevin, ESPCI ParisTech, 10 rue Vauquelin, 75005 Paris, France*

3- *Plateforme d'imagerie du petit animal - Paris Descartes; Institut Cochin, 22 rue Méchain, 75014 Paris, France.*

4- *Pharmaceutical Biotechnology, Center for System-based Drug Research, Department of Pharmacy, LMU; Butenandtstraße 5-13 (Haus D), 81377 München, Germany.*

Abstract :

Colorectal cancer is the third leading cancer in France, after prostate and breast cancers (respectively 71 500, 52 500 and 40 000 new cases identified in 2010). In terms of mortality it takes the second place after lung cancer with 17 400 deceased in 2010[*]. Therefore, it is important to have in hands predictive murine models closely reflecting the human pathology to find diagnostic methods or to predict treatment efficiency. The colon tumor carcinoma CT26 has been chosen in our studies. The tumor cells were implanted in 3 different sites: subcutaneous (ectopic), on the original site of the tumor (orthotopic) and finally in the spleen (intrasplenic). The ectopic model allows studies of tumor regression by measurement of tumor volume using a simple manual measure with a caliper, which is not possible for the other models. For the orthotopic and intrasplenic models, we investigated various techniques (MRI, echography and optical imaging) to visualize the tumor growth and metastasis formation. For this purpose, we first characterized the murine models and secondly evaluated tumor regression. The MRI seems more adapted to follow the tumor growth and tumor regression, but showed a late detection of metastases. Echography tends to under estimate the tumor growth and did not allow an easy detection of the metastases due to the hypoechogenicity of this tumor. The optical imaging could allow detecting more prematurely tumor growth and metastases spreading in ectopic and intrasplenic models. Alternative forefront techniques such as magnetic resonance elastography (MRE) and sonography (ultrasound Shear Wave elastography) bringing informations on the visco-elastic properties of the tumor are currently evaluated.

[*] ©La situation du cancer en France en 2010. Collection Rapports & synthèse, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2010

RADIOSYNTHESE ET EVALUATION PAR μ TEP DU [18 F]RGH-896, UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS NMDA NR2B ET L'ETUDE METABOLIQUE PAR LC/MS DE LA 4-(4-FLUOROBENZYL)PIPERIDINE.

SOBRIO Franck, GILBERT Gwénaëlle, LABAS Romain, DHILLY Martine, ABBAS Ahmed, DEBRUYNE Danièle, BARRÉ Louisa
CEA/I₂BM/CI-NAPS/GDM-TEP, Centre Cyceron, Caen, France. UMR CNRS 6232,
Université de Caen Basse-Normandie, Centre Cyceron, Caen, France.

Il a été démontré que les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) de sous-type NR2B sont d'une importance cruciale dans les processus physiopathologiques. L'imagerie *in vivo* de ces récepteurs par TEP permettrait de comprendre leur implication et leur rôle lors d'une ischémie ou dans les maladies neurodégénératives. Plusieurs radiotraceurs TEP ont été développés pour les récepteurs NMDA NR2B mais aucun ne s'est révélé utilisable en TEP.¹ Le RGH-896 est un antagoniste de type N-oxamide, spécifique des récepteurs NMDA contenant la sous-unité NR2B (IC₅₀ = 6 ± 1 nM dans l'essai liaison avec la [3 H] Ro-25, 6981).² Ce composé a présenté des propriétés analgésiques *in vivo* chez la souris. Le RGH-896, également nommé radiprotil, est actuellement en essais cliniques.³ Nous avons développé son radiomarquage et son évaluation *in vivo* afin de valider son utilisation comme radiotraceur pour l'imagerie TEP.

Méthode: Le [18 F]RGH-896 a été préparé par une radiosynthèse en deux étapes à partir du précurseur 4-nitrobenzoyle. Les études par μ TEP ont été réalisées avec une caméra Inveon® Siemens pendant 90 min sur des rats anesthésiés. L'étude des radiométabolites a été menée par analyses radioCCM et HPLC des échantillons de plasma. L'étude *in vivo* du métabolisme de la 4-(4-fluorobenzyl)pipéridine a été réalisée après injection chez le rat. Les échantillons d'urine et de plasma ont été analysés par LC / MS.

Résultats: Le radiofluoruration du [18 F]RGH-896 a fourni un mélange contenant 40% de l'intermédiaire [18 F]-fluorobenzoylpipéridyle avec un rendement radiochimique après extraction en phase solide C18 de 15 ± 9%. La réduction du composé benzoyle et une purification par HPLC ont conduit au [18 F]RGH-896. Les études par μ TEP sur des rats ont montré une absence de passage au travers de la barrière hémato-encéphalique et une captation élevée de la radioactivité dans le foie ainsi que dans les os, la mâchoire et les cartilages, distribution typique lors d'un phénomène de radiodéfluoration. Les études de radiométabolisme ont montré la présence de la molécule mère (75% à 20 min, 50% à 50 min et 29% à 120 min) et de composés polaires. Pour évaluer la défluoration *in vivo* du motif 4-(4-[18 F]-fluorobenzyl)pipéridyle, le comportement de la 4-(4-[18 F]-fluorobenzyl)pipéridine a été étudiée *in vivo* par μ TEP. Le composé non-radioactif, 4-(4-fluorobenzyl)pipéridine, a également été injecté chez le rat et l'analyse LC/MS du plasma et de l'urine a permis d'identifier des métabolites correspondant à deux hydroxylations sur le cycle aromatique suivie d'une glucuronation. Ces résultats confirment la radiodéfluoration qui a conduit à l'accumulation de la radioactivité dans les os et les articulations.

Conclusions: Les données préliminaires *in vivo* obtenues par μ TEP sur des rats ont montré une très faible captation dans le cerveau et la métabolisation du [18 F]RGH-896 menant à une forte accumulation dans les os, la mâchoire et les articulations. La radiodéfluoration a été confirmée par l'étude en μ PET de la 4-(4-[18 F]-fluorobenzyl)pipéridine et par l'étude par LC / MS après injection de la 4-(4-fluorobenzyl)pipéridine chez le rat. L'utilisation du motif radiomarké, 4-(4-[18 F]-fluorobenzyl)pipéridine pour développer des radiotraceurs TEP doit être évitée. Un radiotraceur permettant d'imager par TEP les récepteurs NMDA NR2B reste à développer pour étudier, suivre ou diagnostiquer les pathologies impliquant ces récepteurs.

Références: [1] Sobrio *et al*, (2010), *Mini Rev Med Chem*, 10, 870-886, [2] Barta-Szala *et al*, (2004), *Bioorg Med Chem Lett*, 14, 3953-3956, [3] Mony *et al*, (2009), *Br J Pharmacol*, 157, 1301-1317.

RADIOSYNTHESIS AND PET EVALUATION OF THE ¹⁸F-LABELLED RGH-896, A NR2B NMDA RECEPTOR ANTAGONIST AND METABOLISM STUDY BY LC/MS OF THE 4-(4-FLUOROBENZYL)PIPERIDINE MOIETY.

SOBRIO Franck, GILBERT Gwénaëlle, LABAS Romain, DHILLY Martine, ABBAS Ahmed, DEBRUYNE Danièle, BARRÉ Louisa
CEA/I₂BM/CI-NAPS/GDM-TEP, Centre Cyseron, Caen, France. UMR CNRS 6232,
Université de Caen Basse-Normandie, Centre Cyseron, Caen, France.

The NR2B subtype of *N*-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptors has been demonstrated to be of importance in physiopathological processes. The imaging of those receptors *in vivo* by PET would allow understanding their involvement in stroke or in neurodegenerative disorders. Several PET radioligands have been developed to image NR2B receptors but poor brain penetration, high non-specific binding and/or fast biodegradation were observed.¹ The RGH-896 is an *N*-oxamide antagonist specific for the NR2B subunit containing NMDA receptor ($IC_{50} = 6 \pm 1$ nM in binding assay with [³H]Ro-25,6981).² This compound presented *in vivo* analgesic activities in the mouse formalin test. RGH-896 also named radiprodil, is currently under clinical trials.³ We develop its radiolabelling and *in vivo* evaluation in rats to validate its use as a radiotracer for imaging the NR2B NMDA receptors by PET.

Methods: [¹⁸F]RGH-896 was prepared by a two steps radiosynthesis from the corresponding 4-nitrobenzoyl precursor. Small animal PET experiments were performed with an Inveon® Siemens in anesthetized rats during 90 min. The radiometabolite study was realized by radioTLC and HPLC analyses of plasma samples. The metabolism study of the 4-(4-fluorobenzyl)piperidine was performed after *in vivo* injection in rats. The urine and plasma samples were analyzed by LC/MS.

Results: The radiofluorination of [¹⁸F]RGH-896 gave a mixture composed of 40 % of the [¹⁸F]-fluorobenzoylpiperidyl intermediate and another product in 15 ± 9% radiochemical yield after C18 solid phase extraction. Quantitative reduction into the benzylic compound and HPLC purification led to the [¹⁸F]RGH-896 with a radiochemical purity >99%. μ PET studies in rats demonstrated no passage through the blood brain barrier and high uptake in liver as well as in bones, jaw and cartilage. Plasmatic radiometabolite studies showed the presence of the parent compound (75% at 20 min, 50% at 50 min and 29% at 120 min) and polar compounds. To assess the *in vivo* defluorination of the 4-(4-[¹⁸F]-fluorobenzyl)piperidine moiety, the behavior of the 4-(4-[¹⁸F]-fluorobenzyl)piperidine was studied *in vivo* by μ PET. The non-radioactive 4-(4-fluorobenzyl)piperidine was also injected in rats and the LC/MS analysis of plasma and urine samples showed metabolites corresponding to two hydroxylations on the aromatic ring and subsequent glucuronidation confirming the radiodefluorination which led to the accumulation in bones and articulations.

Conclusion: Preliminary *in vivo* PET scans on rats demonstrated poor brain uptake and metabolisation of the [¹⁸F]RGH-896 leading to high accumulation in bones, jaw and articulations. Defluorination was confirmed by μ PET study of the 4-(4-[¹⁸F]-fluorobenzyl)piperidine and by LC/MS study after 4-(4-fluorobenzyl)piperidine injections in rats. The use of the radiolabeled pattern, 4-(4-[¹⁸F]-fluorobenzyl)piperidine, to develop PET radiotracers have to be made cautiously. A radiotracer to image the NR2B NMDA receptor stays to be developed for studying, staging, prognostic or diagnostic in pathology like stroke.

References: [1] Sobrio *et al*, (2010), *Mini Rev Med Chem*, 10, 870-886, [2] Barta-Szala *et al*, (2004), *Bioorg Med Chem Lett*, 14, 3953-3956, [3] Mony *et al*, (2009), *Br J Pharmacol*, 157, 1301-1317.

COMPARAISON DE LA MATURATION CEREBRALE A TERME CHEZ LE FETUS ET LE NOUVEAU-NÉ PREMATURÉ

VIOLA Angèle,¹ CONFORT-GOUNY Sylviane,¹ SCHNEIDER Jacques F.² LE FUR Yann,¹ VIOUT Patrick,¹ CHAPON Frédérique,³ PINEAU Sandrine,³ COZZONE Patrick J.,¹ GIRARD Nadine^{1,3}

1-Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale UMR-CNRS 6612 de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France. 2-Department of Pediatric Radiology, University Children's Hospital UKBB, Basel, Switzerland. 3-Service de Neuroradiologie Hôpital la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille, France.

Résumé :

Une meilleure connaissance de la maturation cérébrale chez le fœtus et le nouveau-né prématuré est absolument cruciale pour la détection précoce des pathologies. Elle pourrait aussi permettre de vérifier l'hypothèse selon laquelle les données issues de cerveaux prématurés pourraient être utilisées dans l'évaluation de la maturation fœtale. Nous présentons ici une étude comparant la microstructure cérébrale et le neurométabolisme chez des fœtus *in utero* et des nouveau-nés prématurés explorés à terme au moyen des techniques d'IRM de diffusion et de spectroscopie de résonance magnétique du proton (SRM-¹H). Quarante huit sujets ont été investigués : 24 fœtus *in utero* (âge gestationnel moyen : 37±1 semaines) ainsi que 24 nouveau-nés prématurés (âge post-conceptionnel moyen : 37±1 semaines). Les valeurs d'ADC ont été mesurées dans le cervelet, le pont, la substance blanche, le tronc cérébral, les noyaux gris centraux, et le thalamus. Une étude métabolique de la substance blanche profonde a été réalisée par SRM-¹H. L'analyse de la microstructure tissulaire par IRM de diffusion a montré que les valeurs moyennes du coefficient apparent de diffusion de l'eau (ADC) obtenus chez les fœtus et les prématurés étaient comparables pour toutes les régions cérébrales à l'exception du pont et de la substance blanche pariétale. Les prématurés présentaient en effet des valeurs d'ADC plus faibles dans le pont que celles observées chez les fœtus, en revanche ils montraient des valeurs plus élevées dans la substance blanche pariétale. L'étude du neurométabolisme par SRM-¹H a révélé des taux plus élevés de *N*-acétylaspartate (NAA/H₂O), de glutamine+glutamate (Glx/H₂O), de créatine+phosphocréatine (tCr/H₂O), et de *myo*-inositol (*myo*-Ins/H₂O) chez les prématurés. Notre étude démontre l'existence d'anomalies subtiles de la substance blanche pariétale chez les sujets prématurés sains. De plus, la diminution des valeurs d'ADC dans le pont et l'augmentation des taux de NAA/H₂O, tCr/H₂O et Glx/H₂O dans le centre semi-ovale suggèrent une maturation plus avancée dans certaines régions du cerveau prématuré. Nos résultats démontrent que les données d'IRM obtenues chez le sujet prématuré sont inappropriées pour l'évaluation de la maturation cérébrale *in utero* (1).

1-A. Viola, S. Confort-Gouny, J.F. Schneider, Y. Le Fur, P. Viout, F. Chapon, S. Pineau, P.J. Cozzone, N. Girard. Is Brain Maturation Comparable in Fetuses and Premature Neonates at Term Equivalent Age? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, sous presse.

BRAIN MATURATION IS DIFFERENT IN FETUSES AND PREMATURE NEONATES AT TERM EQUIVALENT AGE

VIOLA Angèle,¹ CONFORT-GOUNY Sylviane,¹ SCHNEIDER Jacques F.² LE FUR Yann,¹ VIOUT Patrick,¹ CHAPON Frédérique,³ PINEAU Sandrine,³ COZZONE Patrick J.,¹ GIRARD Nadine^{1,3}

1-Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale UMR-CNRS 6612 de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France. 2-Department of Pediatric Radiology, University Children's Hospital UKBB, Basel, Switzerland. 3-Service de Neuroradiologie Hôpital la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille, France.

Abstract :

Improved knowledge of brain maturation in fetuses and premature newborns is crucial for the early detection of pathologies and would help determine whether MR data from the premature brain might be used to evaluate fetal maturation. Using DWI and ¹H-MRS, we compared cerebral microstructure and metabolism in normal *in utero* fetuses imaged near term and premature neonates imaged at term equivalent.

Forty-eight subjects were investigated: 24 *in utero* fetuses (mean gestational age: 37±1 weeks) and 24 premature newborns (mean post-conceptual age: 37±1 weeks). ADC values were measured in cerebellum, pons, white matter, brainstem, basal ganglia and thalamus. MRS was performed in deep white matter.

Mean ADC values from fetuses and premature neonates were comparable except for the pons and the parietal white matter. ADC values were lower in the pons of premature neonates, whereas greater values were found in their parietal white matter compared to fetuses. Proton MRS showed higher levels of NAA/H₂O, Glx/H₂O, tCr/H₂O, and *myo*-Ins/H₂O in premature neonates compared to fetuses.

Our study provides evidence of subtle anomalies in the parietal white matter of healthy premature newborns. In addition, the reduced ADC values in the pons together with the increased levels of NAA/H₂O, tCr/H₂O and Glx/H₂O in the centrum semiovale suggest a more advanced maturation in some white matter regions. Our results indicate that MR data from the premature brain are not appropriate for the assessment of the fetal brain maturation (1).

1-A. Viola, S. Confort-Gouny, J.F. Schneider, Y. Le Fur, P. Viout, F. Chapon, S. Pineau, P.J. Cozzone, N. Girard. Is Brain Maturation Comparable in Fetuses and Premature Neonates at Term Equivalent Age? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, sous presse.
