Imagerie en Médecine Nucléaire

Irène Buvat

UMR 8165 CNRS
Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie
Orsay
buvat@imnc.in2p3.fr

http://www.guillemet.org/irene

Introduction

1895



Aujourd'hui



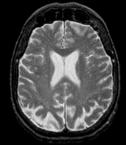






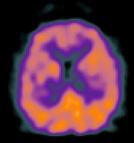
Trois types d'imagerie

• Imagerie morphologique : étude de l'anatomie



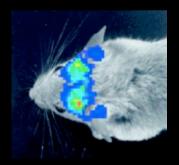
scanner, IRM, ...: haute résolution spatiale

• Imagerie fonctionnelle : étude de processus biochimiques et physiologiques



imagerie scintigraphique : résolution spatiale médiocre

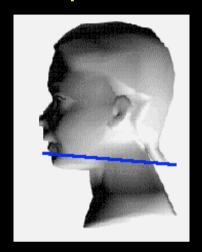
• Imagerie moléculaire : visualisation de gènes ou de protéines spécifiques, ou de signaux émanant de ces entités

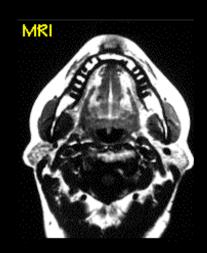


imagerie scintigraphique, imagerie optique, IRM essentiellement développée chez le petit animal

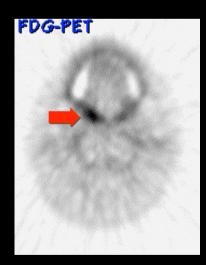
Intérêt de l'imagerie fonctionnelle

Imagerie anatomique normale





Imagerie fonctionnelle anormale



Limites de l'imagerie fonctionnelle

Imagerie fonctionnelle anormale



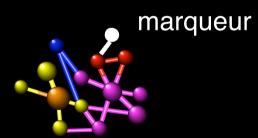
• Imagerie anatomique indispensable à la localisation de l'anomalie



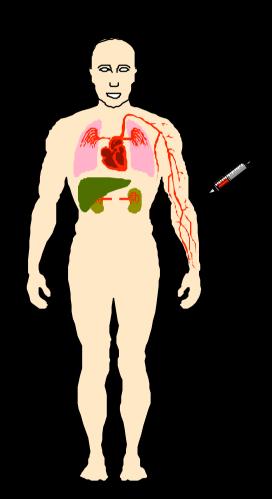
Principe général de l'imagerie fonctionnelle



 Traceur caractéristique d'une fonction métabolique ou physiologique

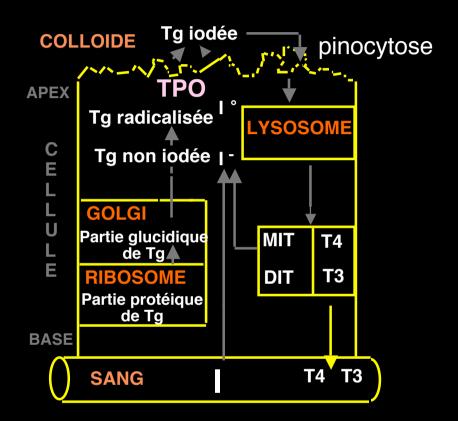


2. Marquage



3. Etude du devenir de la molécule marquée

Principe de l'imagerie fonctionnelle



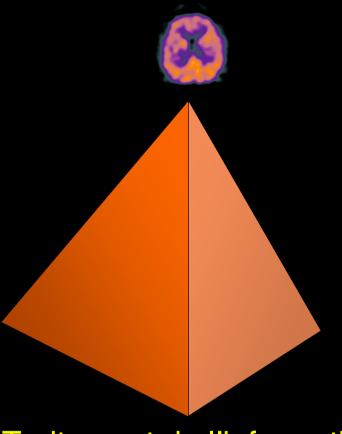
Matière première indispensable à la fabrication des hormones thyroïdiennes : lode

2. Isotope : I-123

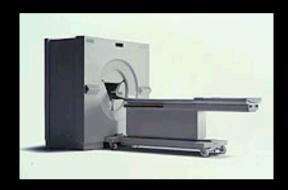


3. Etude du devenir de la molécule

Les pierres d'angle



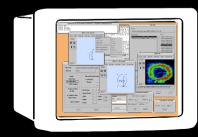
Détecteur



Radiotraceur



Traitement de l'information



Radiotraceurs: contraintes chimiques

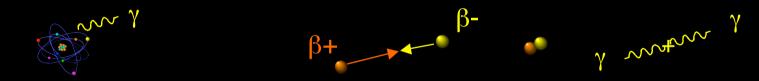


- · Administration intraveineuse : stabilité de la substance dans le sang
- Délivrance au tissu cible (passage du flux sanguin au tissu)
- Absence de modification du phénomène physiologique à observer
- « Fixation » stable à la cible et élimination du traceur n'ayant pas rencontré de cible afin d'avoir un traceur spécifique
- Liaison forte entre traceur et marqueur
- Exemples de traceur : molécules, cellules, ligands, hormones, neurotransmetteurs, anticorps, peptides, ...

Radiotraceurs



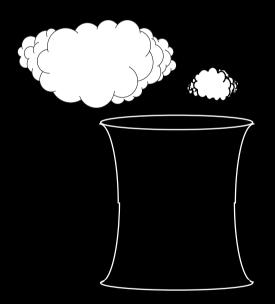
- Propriétés physiques :
 - nature du rayonnement émis :



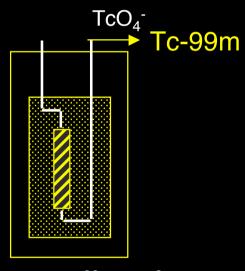
- énergie du rayonnement émis : 50 511 keV
- période du radioisotope : qq minutes à qq dizaines d'heures

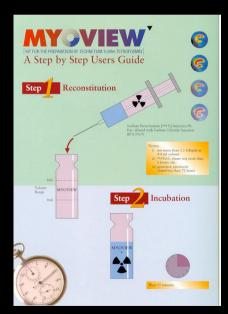
Isotope émetteur de photons γ le plus utilisé : le Tc-99m

Technétium 99m (1960): énergie = 140 keV T = 6 h







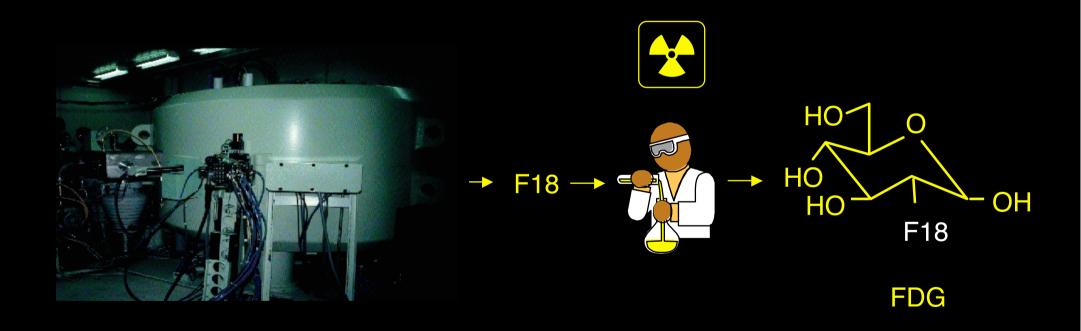


précurseur : molybdène 99 T = 66 h colonne de $^{99}\text{MoO}_4^{2^-}$ $\text{Tc}^{99\text{m}}$

T = 6h

Isotope émetteur de positons le plus utilisé : le F18

Fluor 18: T = 110 min



Isotopes utilisés en imagerie nucléaire

Isotope	Energie	Période
Emetteurs de photons γ		
Technétium 99m lode 123 Thallium 201 Emetteurs de positons β+	140 keV 159 keV 71 keV	6 heures 13 heures 73 heures
Oxygène 15 Azote 13 Carbone 11 Fluor 18 Brome 76	511 keV 511 keV 511 keV 511 keV 511 keV	2 minutes 10 minutes 20 minutes 110 minutes 978 minutes

Types d'émetteurs et techniques d'imagerie

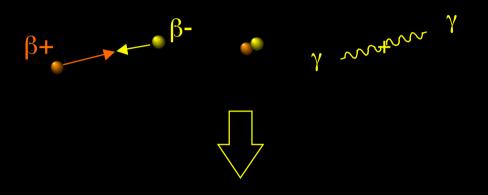
Emetteurs de γ





- scintigraphie planaire
- tomographie d'émission monophotonique : SPECT ou TEMP

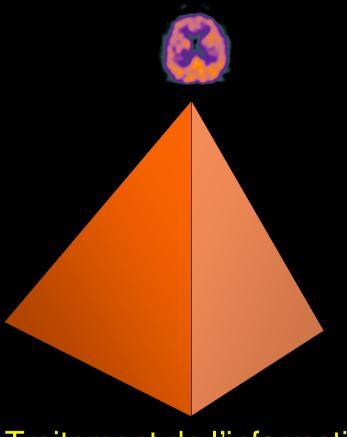
Emetteurs de positons



 tomographie par émission de positons : PET ou TEP

Les détecteurs

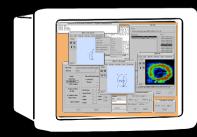
Radiotraceur



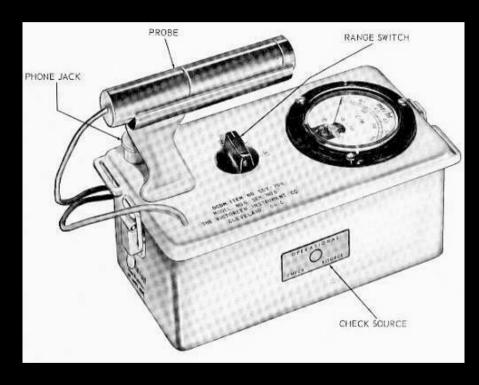
Détecteur



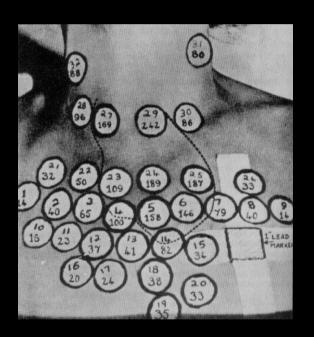
Traitement de l'information



1948 : Comptage des rayonnements gamma point par point

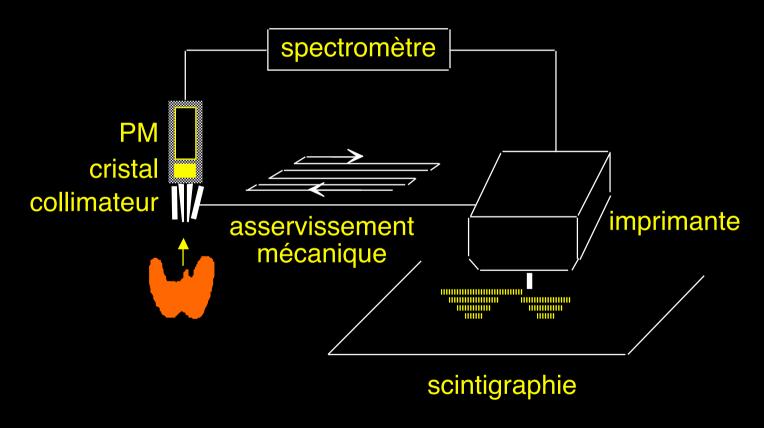


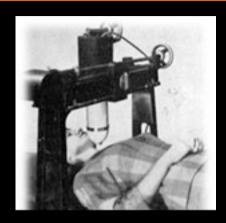
Compteur Geiger-Müller

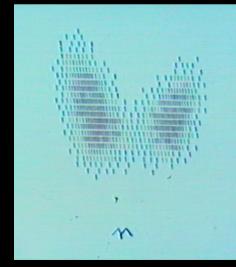


I-131

1951 : Scintigraphe à balayage

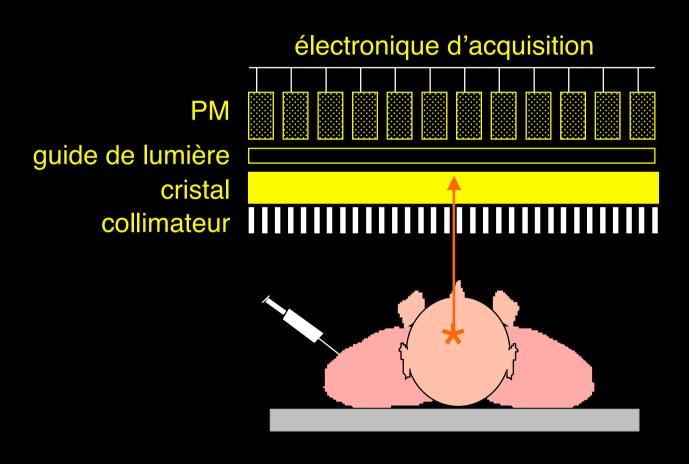






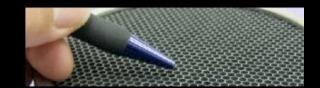
1958: Gamma caméra





Principe de la gamma caméra

PM guide de lumière cristal NaI(TI) : 8-12 mm collimateur



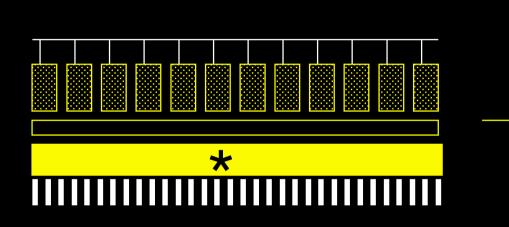
NaI(TI): $\sim 430 \text{ nm} \sim 3 \text{ eV} = \text{lumière bleue-verte}$

densité: 3,7 g/cm3

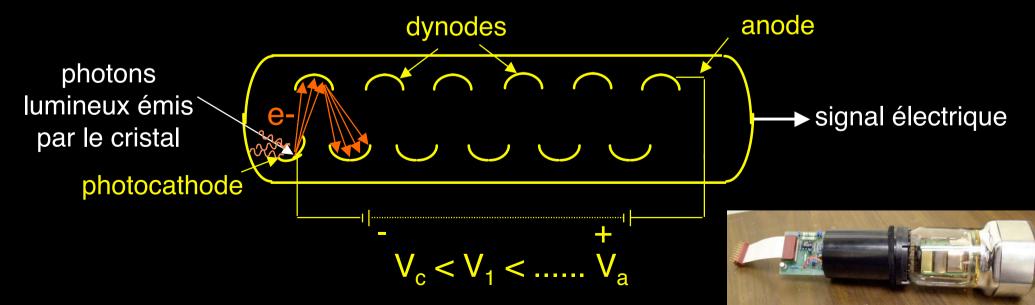
constante de décroissance : 230 ns => 2000 cps / PM

rendement lumineux: 13%

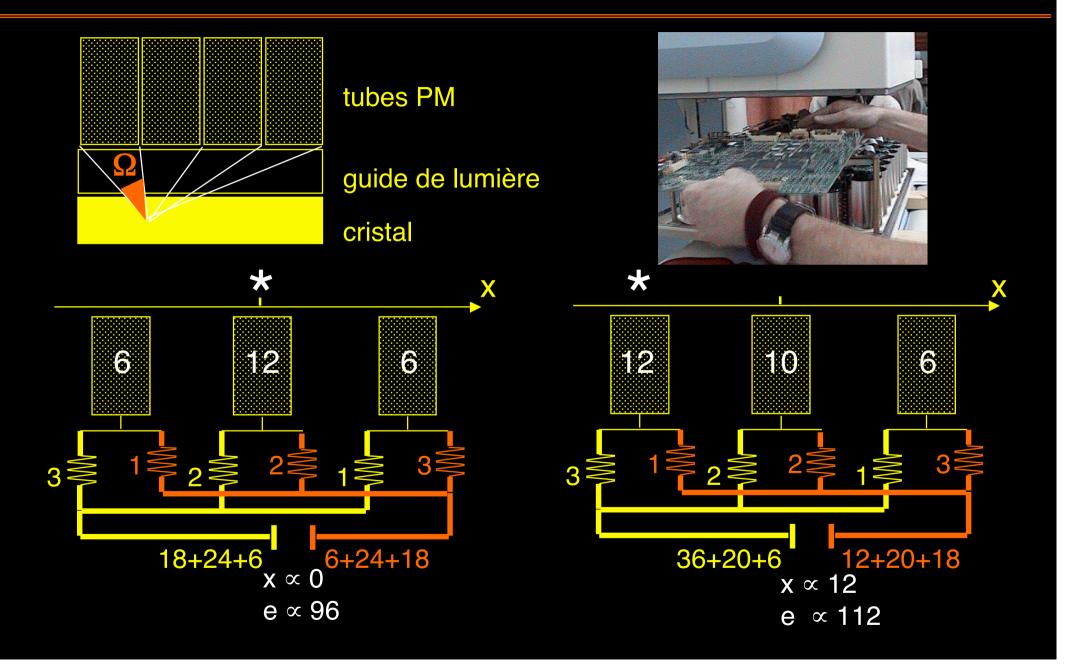
Tubes photomultiplicateurs



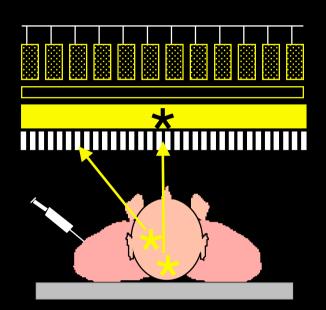


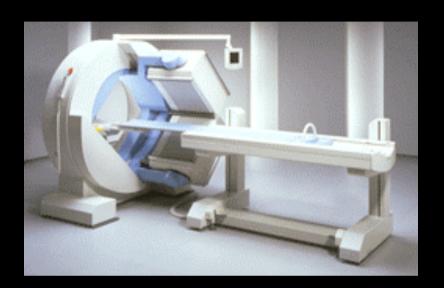


Circuit de positionnement



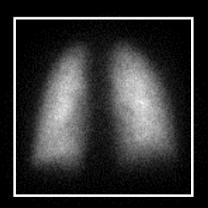
Images planaires





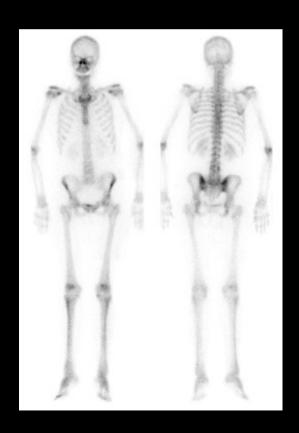




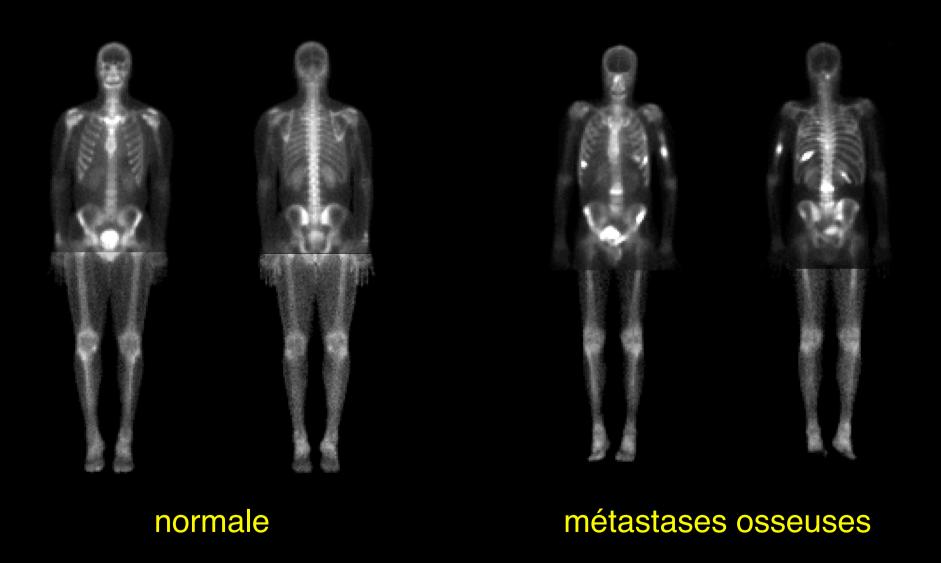


Evolution des performances des détecteurs TEMP

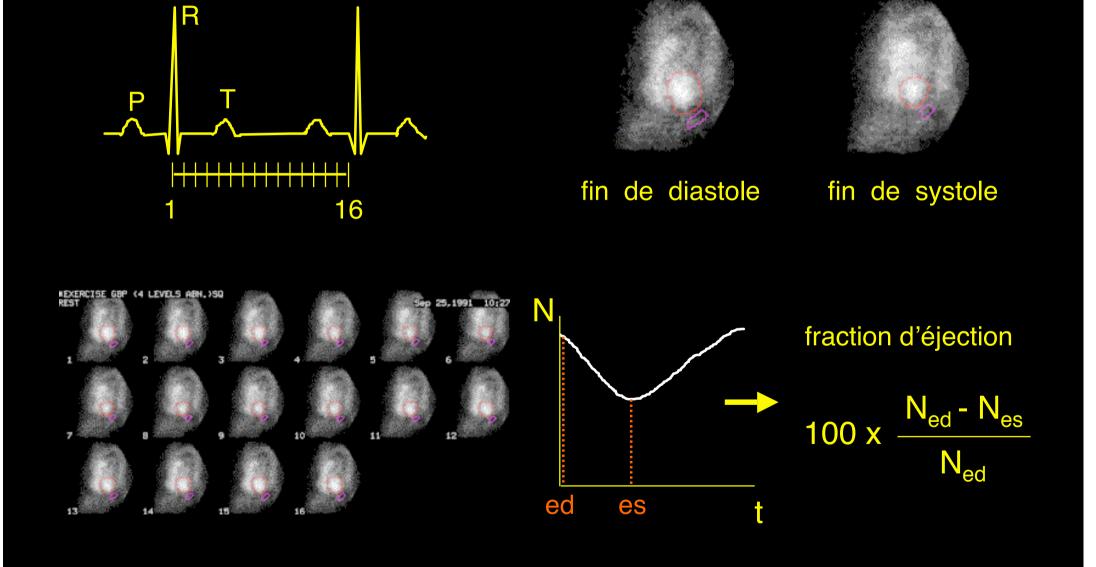
- Résolution spatiale
 - cristaux plus fins, photomultiplicateurs plus nombreux, numérisation du signal en sortie des PM
 - cristaux de 9,6 mm, 107 PM
 - résolution spatiale intrinsèque (sans collimateur) : 3 à 4,5 mm
 - résolution spatiale extrinsèque : > 6 mm
- Résolution en énergie : 8 à 11%
- Taux de comptage : 200 000 cps avec 20% de perte
- Sensibilité : 0,008%



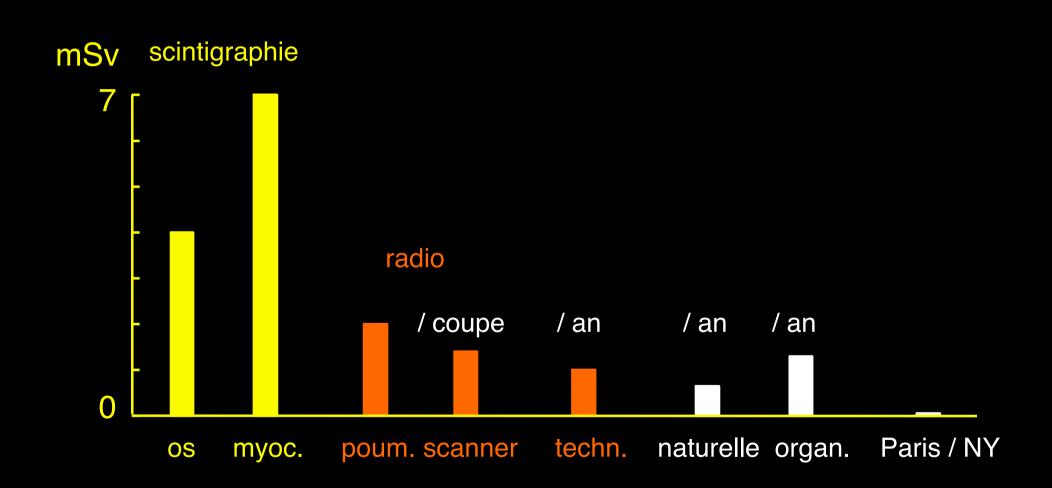
Scintigraphie osseuse au Tc-99m



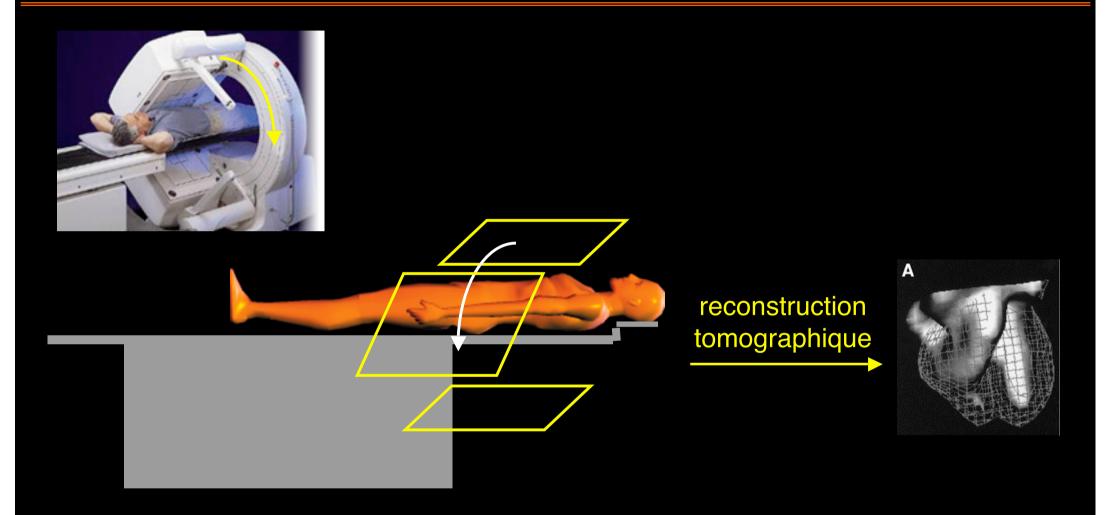
Imagerie cardiaque dynamique : scintigraphie cavitaire Tc-99m



Irradiations liées aux examens

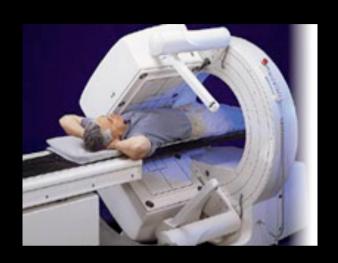


Imagerie 3D des émetteurs de photons gamma

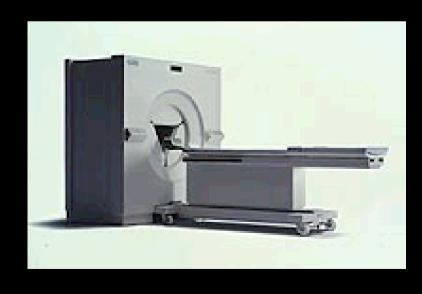


Recueil d'images sous <u>différentes incidences</u> projections

Différents types de détecteurs en SPECT

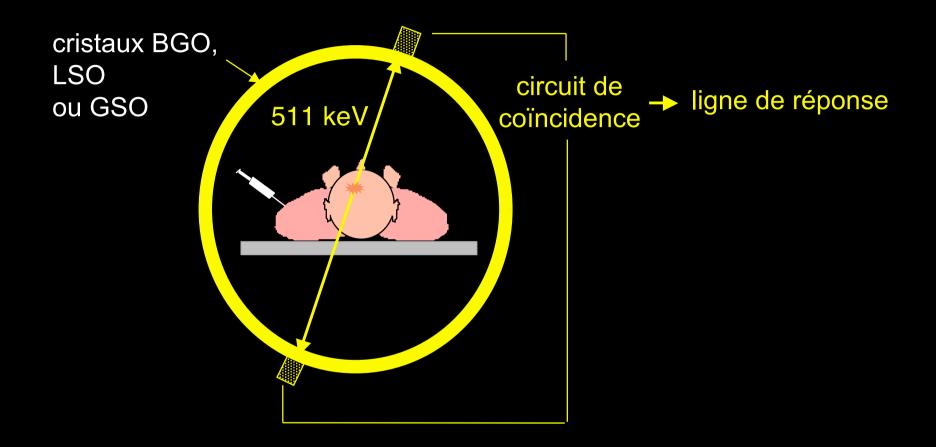








Détecteur pour la tomographie d'émission de positons (TEP)

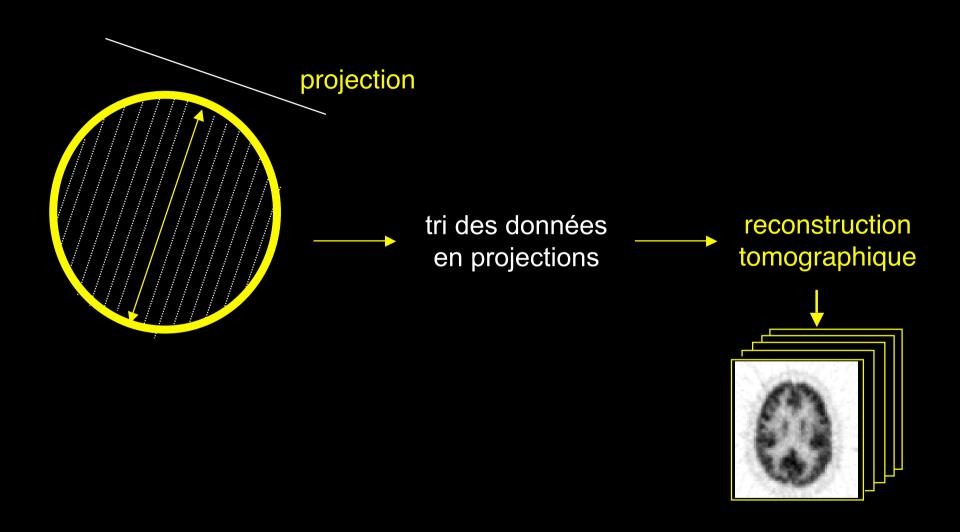


Collimation électronique : beaucoup plus grande sensibilité : ~0,4%

Cristal plus dense

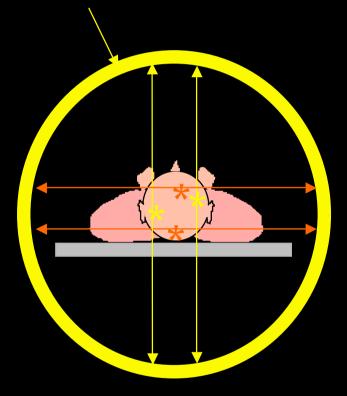
Imagerie à 511 keV seulement

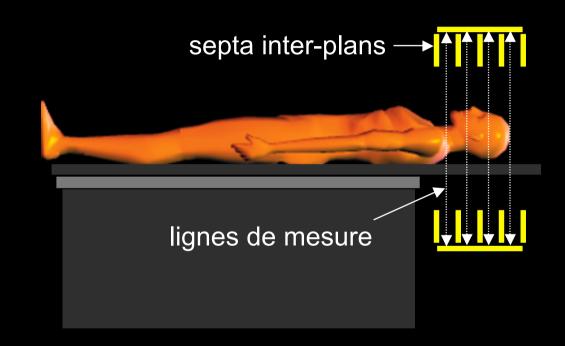
Passage des lignes de réponse aux projections



PET bidimensionnel (2D)

couronnes de détecteurs



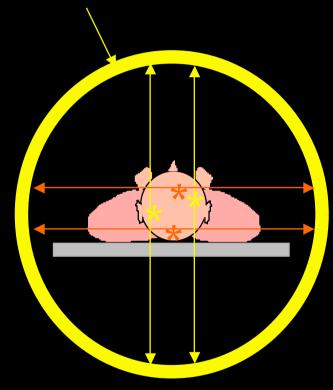


Vue transaxiale

Vue axiale

PET tridimensionnel (3D)

couronnes de détecteurs



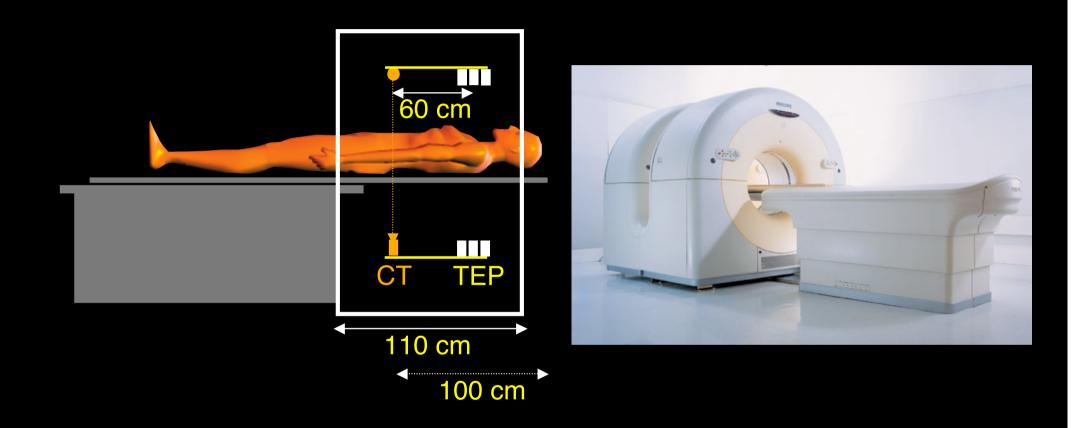
pas de septa inter-plans

lignes de mesure

Vue transaxiale

Vue axiale

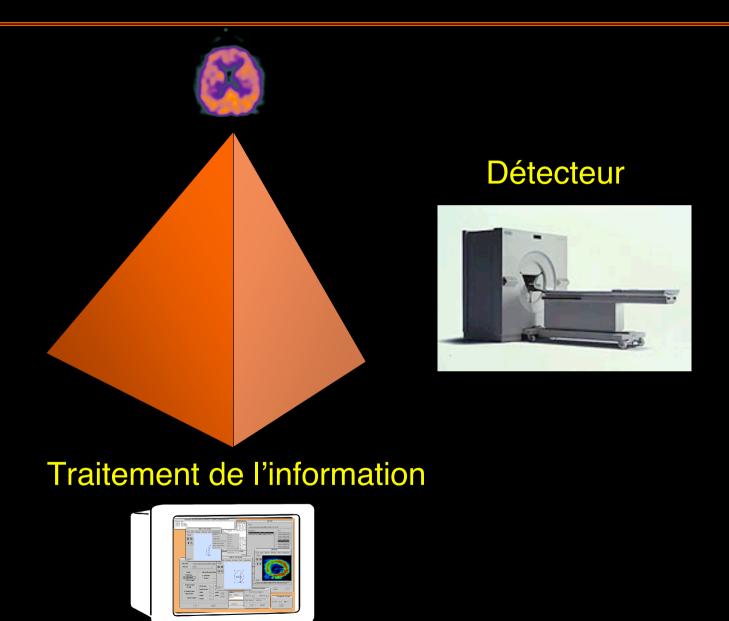
Les détecteurs TEP / CT



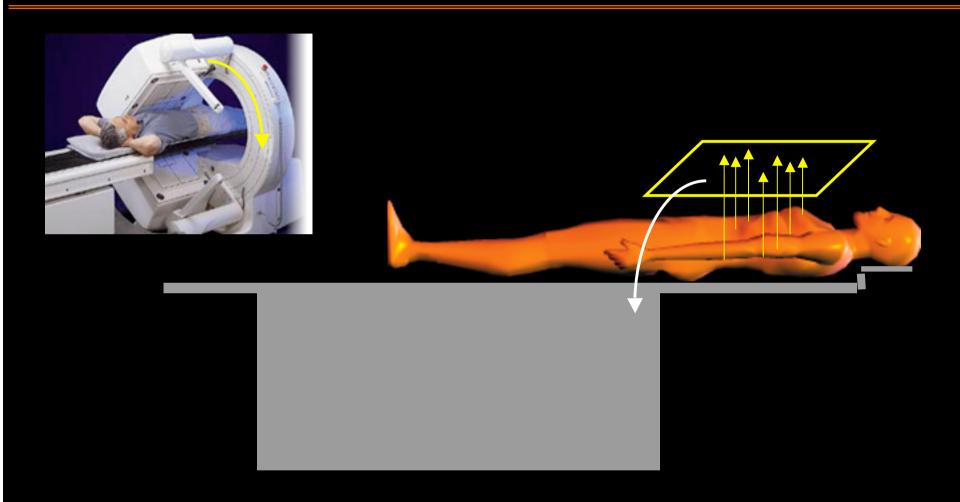
Proof of concept : 1998 (Université de Pittsburgh)

Le traitement de l'information

Radiotraceur

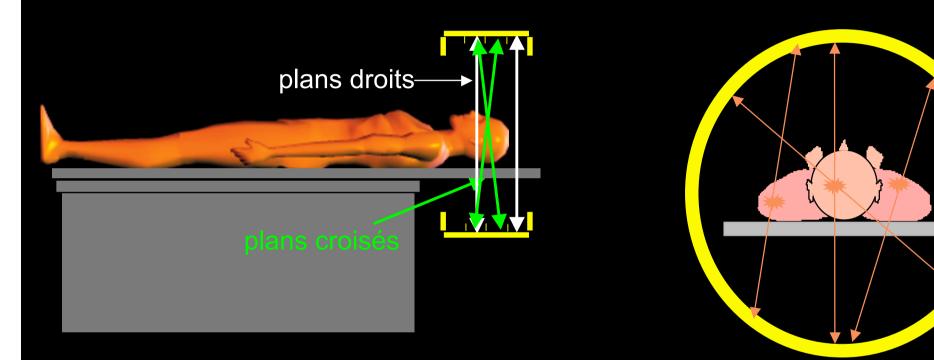


Problématique : images détectées par la gamma caméra



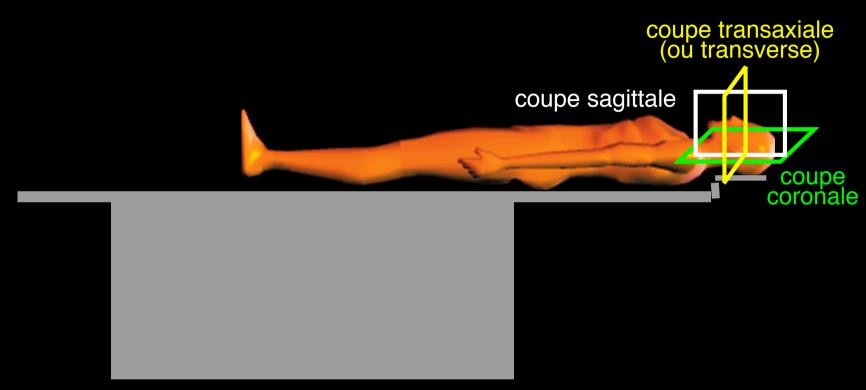
Intégrale du rayonnement γ émis dans différentes directions

Problématique : signaux détectés par le tomographe TEP



Lignes de réponse dans toutes les directions

Problématique : estimer la distribution 3D du radiotraceur

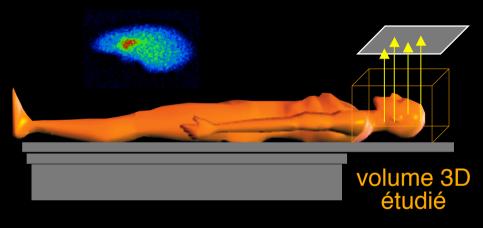


... à partir de mesures intégrales de cette distribution dans différentes directions

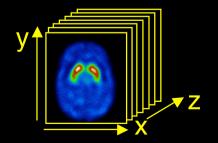
Reconstruction tomographique : factorisation du problème

Ensemble de projections 2D

une projection 2D ← détecteur en position θ

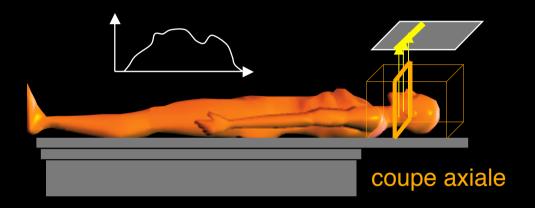


reconstruction d'un volume 3D

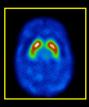


Ensemble de projections 1D

une projection 1D ← détecteur en position θ



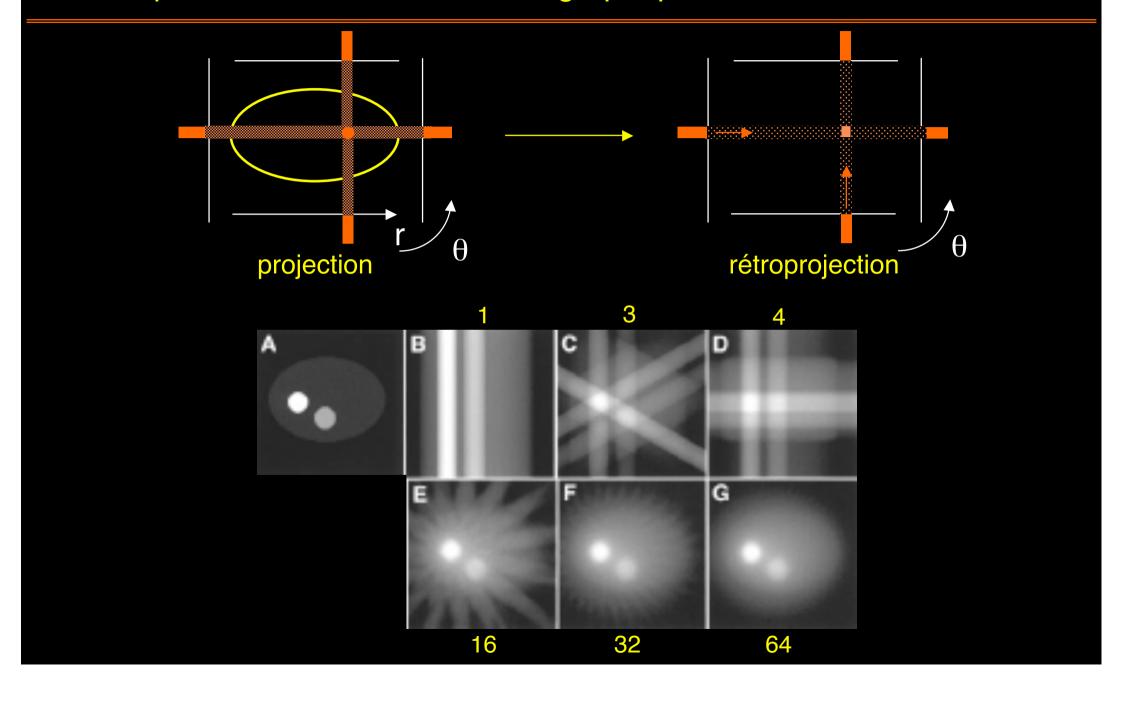
reconstruction d'une coupe 2D



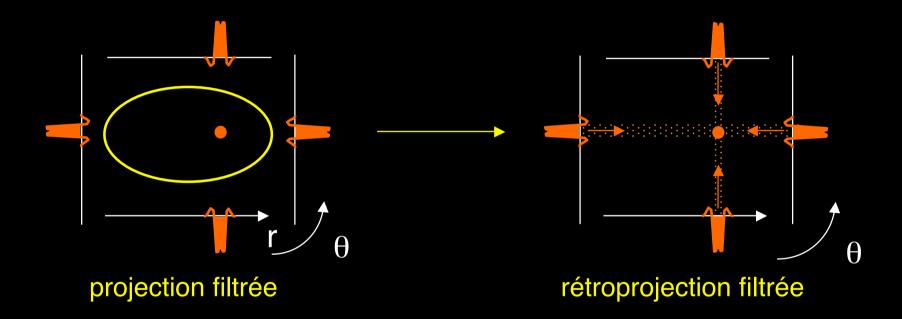
juxtaposition des coupes

→ volume 3D

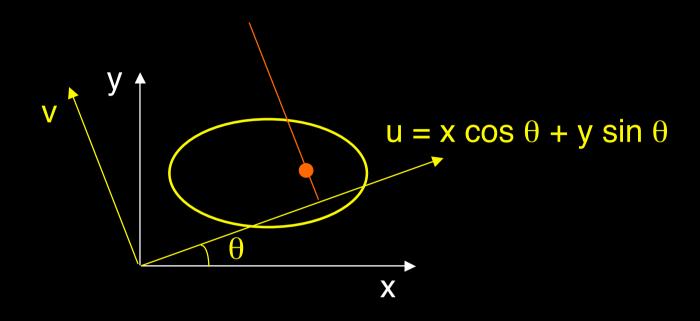
Principe de la reconstruction tomographique



Principe de la reconstruction tomographique



Opérateurs impliqués en reconstruction tomographique



projection

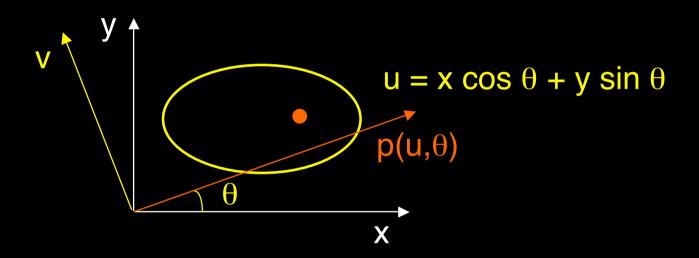
$$p(u,\theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x,y) \, dv$$

rétroprojection

$$f^*(x,y) = \int_0^{\pi} p(u,\theta) d\theta$$

Théorème de la tranche centrale

$$p(u,\theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x,y) dv \xrightarrow{\text{transform\'ee}} P(\rho,\theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} p(u,\theta) e^{-i2\pi\rho u} du$$



$$\rho_{x} = \rho \cos \theta$$

$$\rho_{y} = \rho \sin \theta$$

$$du.dv = dx.dy$$

$$P(\rho,\theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x,y) e^{-i2\pi\rho u} du.dv = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x,y) e^{-i2\pi(x\rho_x + y\rho_y)} dx.dy$$

Rétroprojection filtrée

$$\mathsf{P}(\rho,\theta) = \mathsf{F}(\rho_{\mathsf{x}},\,\rho_{\mathsf{y}})$$

$$f(x,y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\rho_x, \rho_y) e^{i2\pi(x\rho_x + y\rho_y)} d\rho_x. d\rho_y \qquad \rho_x = \rho \cos \theta$$

$$\rho_y = \rho \sin \theta$$

$$= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} P(\rho, \theta) e^{i2\pi(x\rho_x + y\rho_y)} d\rho_x. d\rho_y$$

$$\rho_{x} = \rho \cos \theta$$
$$\rho_{y} = \rho \sin \theta$$

$$\rho = \sqrt{\rho_x^2 + \rho_y^2}$$

$$d \rho_x.d \rho_y = \rho d\rho.d\theta$$

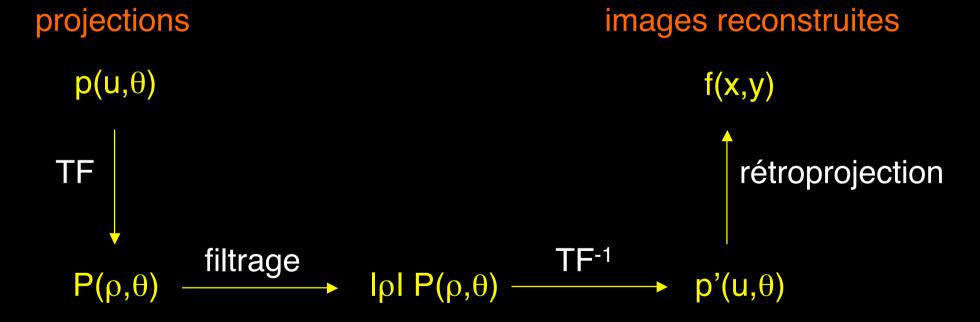
$$u = x \cos\theta + y \sin\theta$$

$$= \int_{0}^{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} P(\rho, \theta) |\rho| e^{i2\pi\rho u} d\rho. d\theta$$

$$= \int_{0}^{\pi} p'(u, \theta) d\theta \quad \text{avec} \quad p'(u, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\rho, \theta) |\rho| e^{i2\pi\rho u} d\rho$$

Algorithme de rétroprojection filtrée

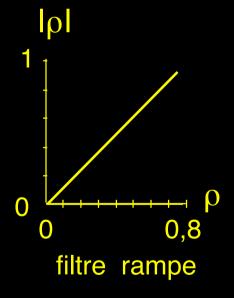
$$f(x,y) = \int_0^{\pi} p'(u,\theta) d\theta \quad \text{avec} \quad p'(u,\theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\rho,\theta) |\rho| e^{i2\pi\rho u} d\rho$$

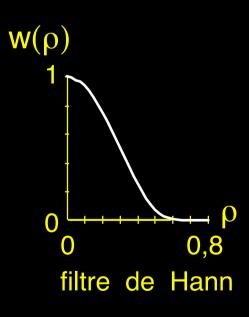


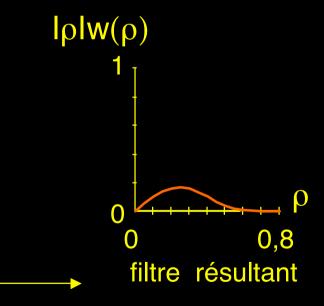
Insuffisance du filtre rampe

$$f(x,y) = \int_{0}^{\pi} p'(u, \theta) d\theta$$

$$\int_{-\infty}^{\pi} p'(u, \theta) d\theta$$
 avec $p'(u, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\rho, \theta) |\rho| e^{i2\pi\rho u} d\rho$

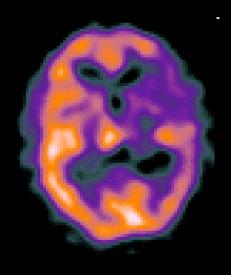


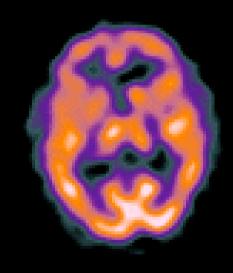




SPECT cérébral HMPAO Tc-99m

Syndrome de fatigue chronique





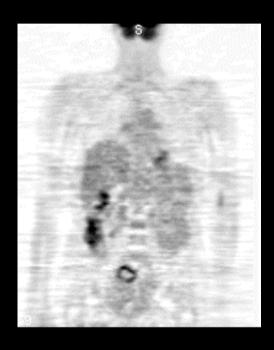


Avant traitement

Après traitement

IRM anatomique

Reconstruction analytique vs reconstruction algébrique

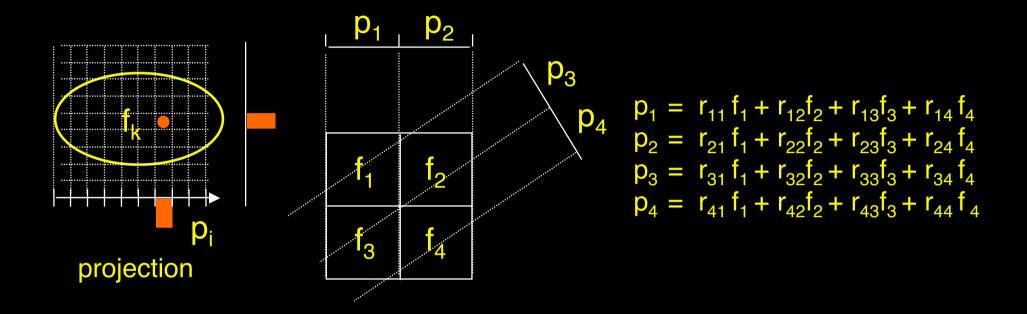


rétroprojection filtrée



reconstruction algébrique

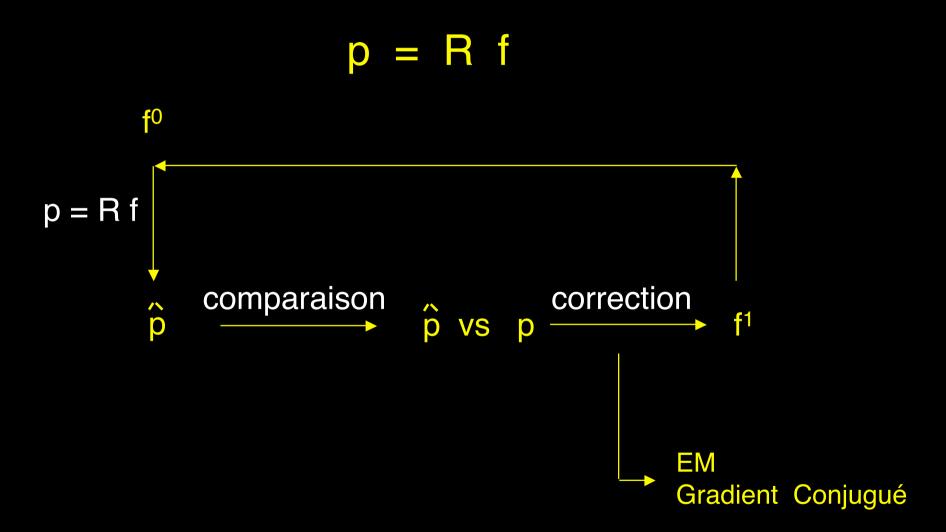
Principe des méthodes de reconstruction algébrique



$$\begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \\ p_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_{11} & r_{14} \\ f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ r_{41} & r_{44} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \end{bmatrix}$$

$$p = R f$$

Résolution du problème inverse



Algorithmes de reconstruction itérative

EM (Expectation Maximization)

$$f^{n+1} = f^n R^t \frac{p}{R f^n}$$

solution positive convergence lente

Gradient Conjugué

$$f^{n+1} = f^n + \alpha^n d^n$$

$$II p - R f II^2$$

Etude de la perfusion myocardique en TEMP

 Tl²⁰¹ (T_{1/2}=72,5 h, E=69-83 keV, 135 keV et 167 keV) analogue du potassium fixation régionale proportionnelle au flux sanguin 100 MBq

 Tc^{99m} sestamibi ou Tc^{99m} tetrofosmine (T_{1/2}=6 h, E=140 keV) fixation régionale proportionnelle au flux sanguin 370 - 740 MBq

repos

effort

normal

ischémie

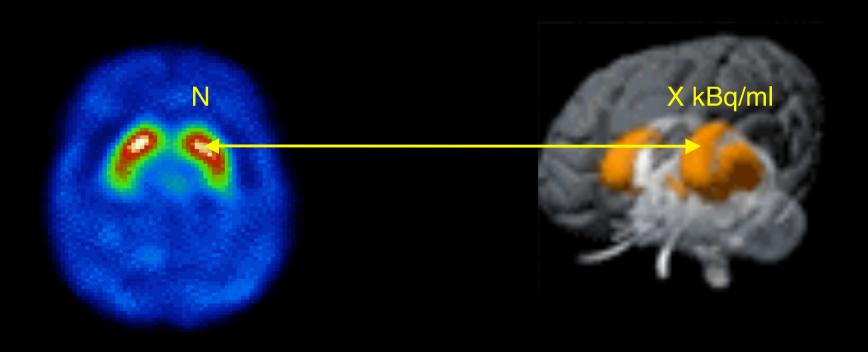
infarctus

Examen PET au FDG



Cancer du poumon non à petites cellules

Au delà des images : la quantification

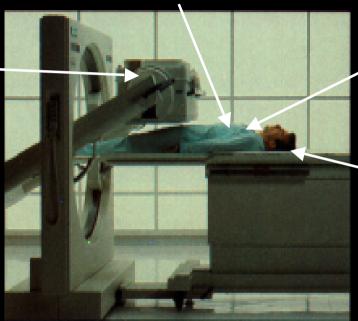


Etablir la relation entre la valeur d'un pixel et la concentration de radiotraceur dans la région correspondante

Obstacles à la quantification

Technologiques
uniformité
résolution spatiale variable
résolution spatiale limitée
bruit de mesure
temps mort

Physiques atténuation, diffusion, fortuits



Statistiques émission aléatoire des photons ou des positons

Patient mouvements

Algorithmiques reconstruction tomographique





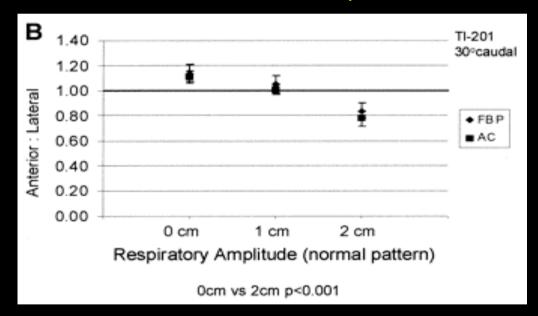
Le mouvement et ses conséquences

2 types de mouvements : fortuits

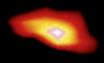
physiologiques : cardiaque, respiratoire, ...

Respiration normale: mouvement d'amplitude de 1 à 3 cm, ~18 fois/minute

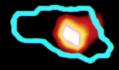
SPECT cardiaque



modification du rapport d'activité antérieure/latérale de ~25% PET FDG pulmonaire



avec flou cinétique



« sans » flou cinétique

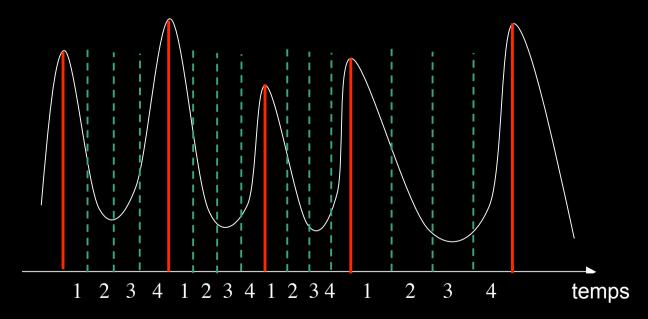
- → volume apparent des lésions augmenté de 10% à plus de 30% du fait du mouvement
- → valeur de fixation diminuée de 5% à plus de 100%

Pitman et al, J Nucl Med 2002:1259-1267

Nehmeh et al, J Nucl Med 2002:876-881

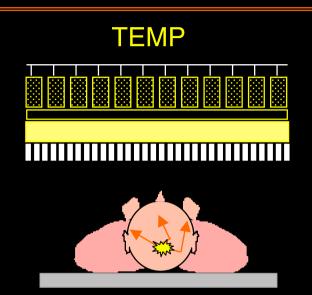
Corrections de mouvements : où en est-on ?

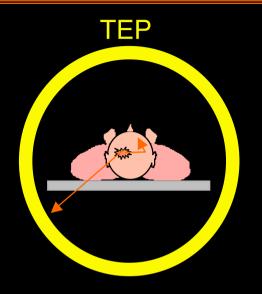
- Mouvements fortuits : tendre vers des examens plus courts
- Mouvements physiologiques :
 - pas de correction systématique
 - synchronisation cardiaque classique (TEP / TEMP)
- vers la synchronisation respiratoire (notamment TEP oncologique pulmonaire)



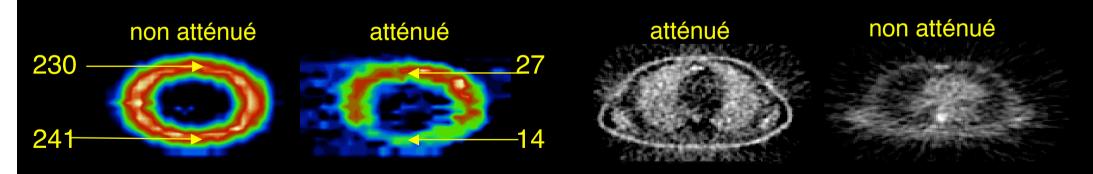
Utilisation ou non de toutes les données

L'atténuation et ses conséquences





→ sous-estimation de l'activité de plus de 70%



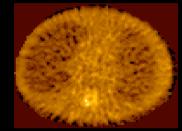
- pas de quantification absolue possible sans correction de l'atténuation
- dépend de la densité des tissus atténuants

Corrections d'atténuation

Préalable à une correction efficace : mesure de la densité des tissus atténuants par un dispositif d'acquisition en transmission ou par tomodensitométrie



$$N = N_0 \exp \int_0^d -\mu(I) dI \xrightarrow{\text{reconstruction tomo}}$$



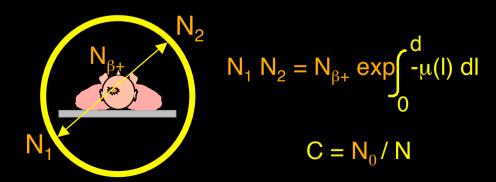
cartographie des µ

Corrections

 Modélisation de l'effet de l'atténuation dans le projecteur utilisé lors de la reconstruction et reconstruction <u>itérative</u>

$$p = \mathbf{R}_{\mu} f$$

• Multiplication des sinogrammes par des facteurs de correction C exacts avant reconstruction

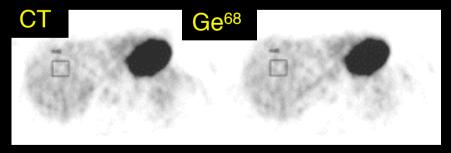


Performances et conclusions sur la correction d'atténuation

Les corrections existent, sont implémentées sur les machines TEMP et TEP, et sont efficaces

mais ...

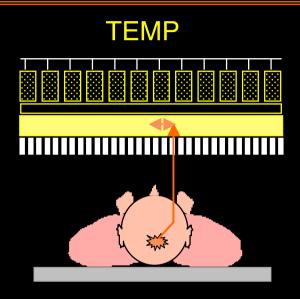
- En $\overline{\text{TEMP}}$: manque de disponibilité des dispositifs d'acquisition en transmission pour la mesure de carte des μ (les $\overline{\text{TEMP/TDM}}$ vont changer la donne)
- En TEP: travaux concernant la carte des μ:
 - pour mettre à l'échelle les valeurs des μ : segmentation, interpolation
 - pour compenser les flous cinétiques différents en TEP/CT

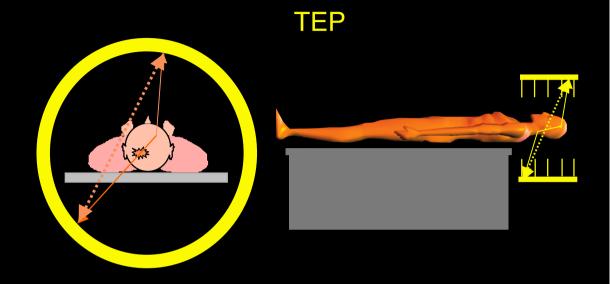


Nakamoto et al, J Nucl Med 2002:1137-1143

Concentrations d'activité environ 10% supérieure avec la correction utilisant la carte CT

La diffusion et ses conséquences





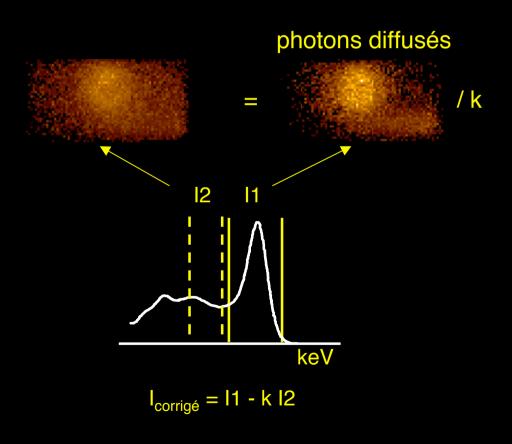
~ 30% des photons détectés dans la fenêtre spectrométrique sont diffusés (Tc99m)

PET 2D : ~30% PET 3D : > 50%

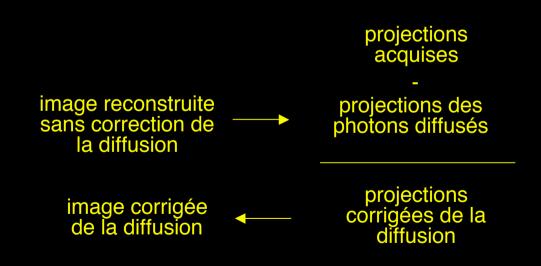
- → surestimation locale de l'activité > 10% (jusqu'à plus de 30%)
- réduction des rapports d'activité lésion / fond

La correction de la diffusion

 Approches spectrométriques empiriques (surtout en TEMP)

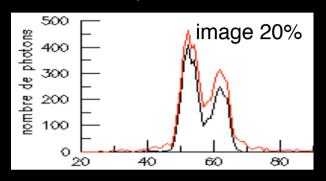


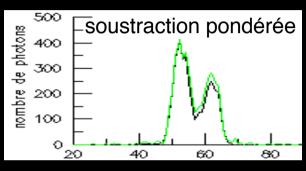
 Modélisation simplifiée de la distribution des photons diffusés à partir d'une image reconstruite sans correction de diffusion et de la cartographie de densité du milieu atténuant



Performances des corrections de diffusion

En TEMP : méthodes simples et relativement efficaces pour la quantification des images Tc99m, mais amplification du bruit





Absolute concentration (kBq/ml)

Buvat et al, J Nucl Med 1995:1467-1488

En TEP: méthodes implantées sur les systèmes améliorent la quantification, mais biais résiduels en 3D

Figure of merit

	Case/compartment	В	D
	Calibration concentration	5.88	4.86
 correction d'atténuation 	AC	7.66 ± 0.28	5.31 ± 0.17
erreurs : 9% à 30%	DEW	6.05 ± 0.23	4.62 ± 0.18
différentes servestions	CVS	6.49 ± 0.30	4.68 ± 0.23
 différentes corrections 	SRBSC	6.52 ± 0.30	4.76 ± 0.22
de diffusion :	MCBSC1	6.51 ± 0.24	4.81 ± 0.21
erreurs : -5% à 12%	MCBSC2	6.55 ± 0.27	4.78 ± 0.15

Zaidi et al, Eur J Nucl Med 2000:1813-1826

Corrections de diffusion : perspectives

Vers des approches de modélisation de la distribution des photons diffusés à partir d'une première estimée de la distribution d'activité et de la cartographie du milieu atténuant



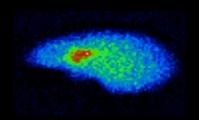
densité des tissus



modèle de la fonction de réponse « diffusé »



reconstruction tomographique itérative intégrant un modèle de la diffusion

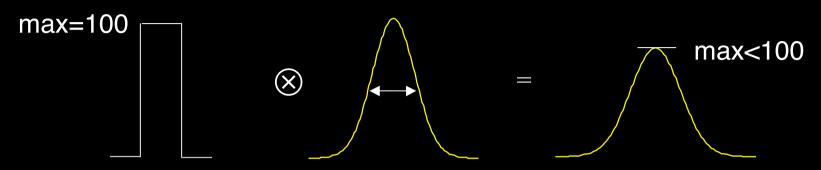


Très coûteux en temps calcul mais repositionne les photons diffusés, d'où meilleur RSB

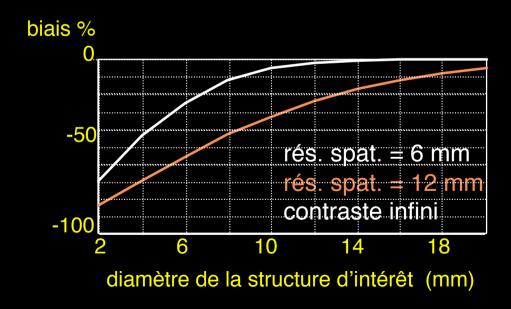
$$\rightarrow p = R_s f$$

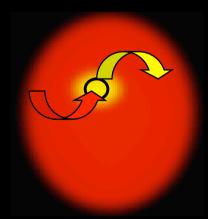
L'effet de volume partiel et ses conséquences

effet commun au TEMP et TEP



affecte les structures de taille <2-3 FWHM



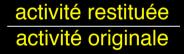


spill-in : activité extérieure contaminant la structure d'intérêt

spill-out : activité émise dans la structure détectée à l'extérieur

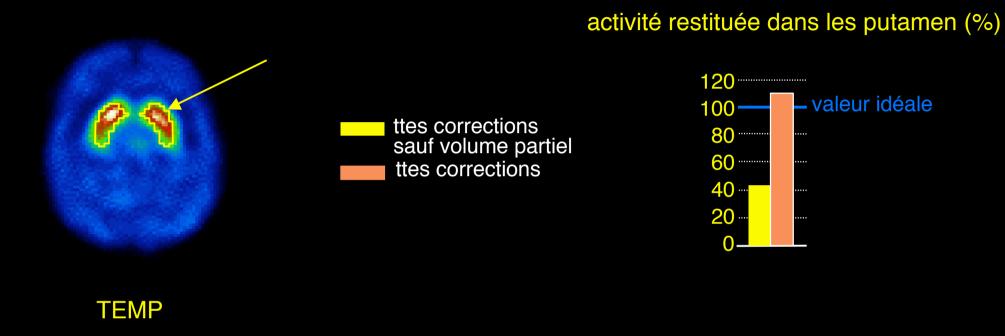
Correction d'effet de volume partiel

• Multiplication des mesures par un coefficient de recouvrement, qui dépend de la taille (et forme) de la structure, de la résolution spatiale dans les images reconstruites et du contraste à appliquer aux mesures



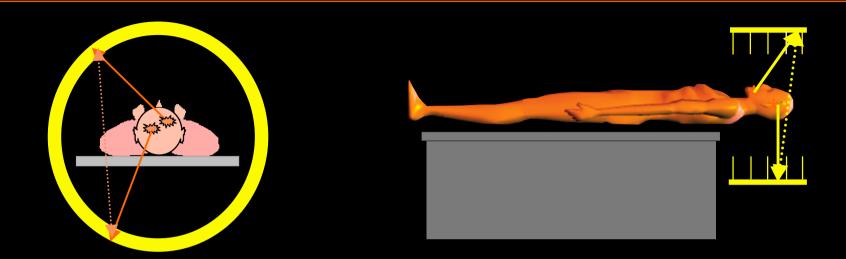


Performances et conclusions sur la correction de volume partiel



- Correction délicate, nécessitant une information anatomique haute résolution
- Correction sensible aux erreurs de segmentation et aux différences entre anomalies anatomiques et fonctionnelles
- Non disponible en routine
- Le futur : exploitation de l'information CT pour faciliter une mise en œuvre ?

Les coïncidences fortuites en TEP

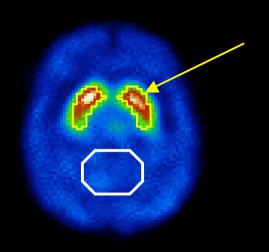


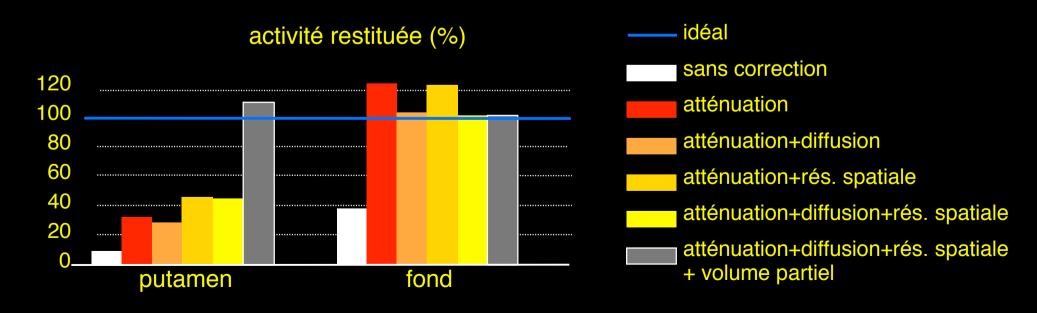
leur nombre varie comme le carré de l'activité dans le champ de vue : N = 2 τ S₁ S₂

- 2 méthodes de correction efficaces en ligne :
 - fenêtre temporelle de coïncidence décalée dans le temps
 - estimation à partir des taux d'événements simples S₁ et S₂
 - pas de biais majeur lié à la détection de coïncidences fortuites
- Augmentation du bruit consécutive à leur soustraction
 - → augmentation de la variabilité associée aux mesures

Synthèse : importance relative des différents biais

TEMP cérébral du système dopaminergique

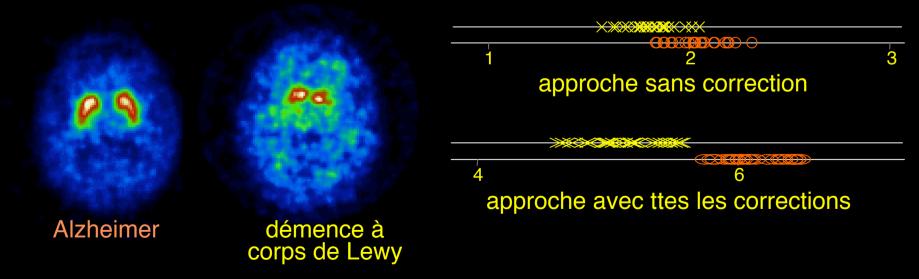




Importance des corrections, même en quantification relative



mesure du potentiel de liaison

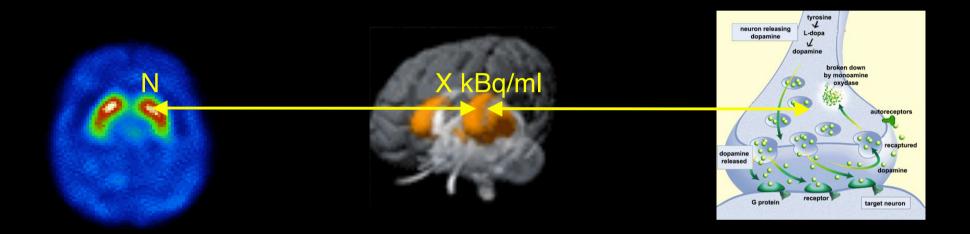


diagnostic différentiel

Conclusions sur la quantification

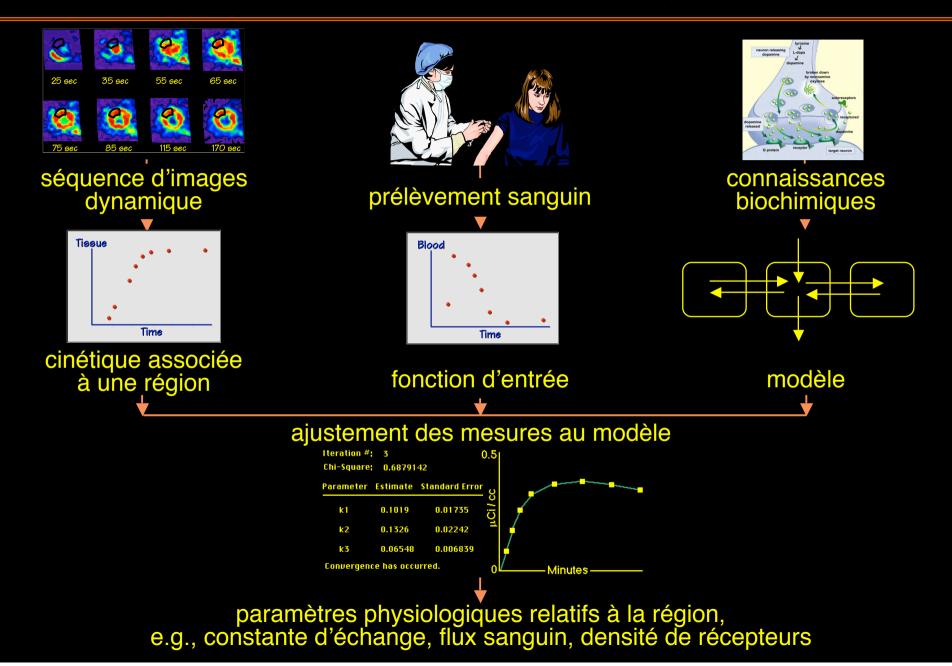
- La quantification est accessible, en TEP et en TEMP
- Une quantification absolue fiable, en TEP ou en TEMP, est un processus complexe, nécessitant une cartographie de la densité des tissus, un protocole d'acquisition et d'analyse rigoureusement contrôlé, et idéalement, une cartographie anatomique haute résolution
- La quantification fiable est plus aisée en TEP qu'en TEMP, du fait de la correction d'atténuation plus accessible et de la meilleure résolution spatiale, mais reste difficile en TEP
- Les détecteurs bimodaux TEP/CT et TEMP/CT pourraient jouer un rôle majeur pour faire de la quantification une réalité clinique
- Le problème de volume partiel reste l'obstacle majeur à la quantification des structures de petites tailles

Au delà de la mesure de « fixation » : la modélisation

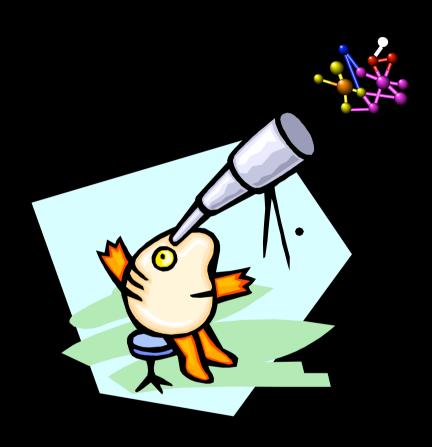


Exploiter les mesures de concentration de radiotraceur pour estimer des paramètres physiologiques caractérisant les processus étudiés

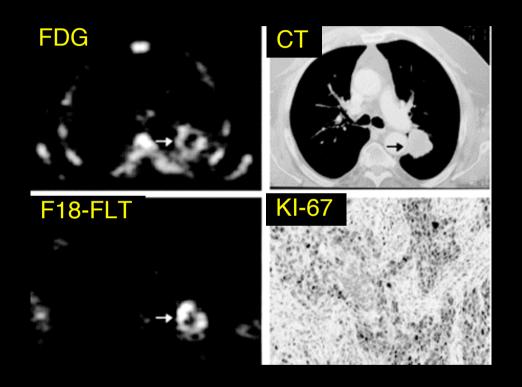
Principe de l'estimation de paramètres physiologiques

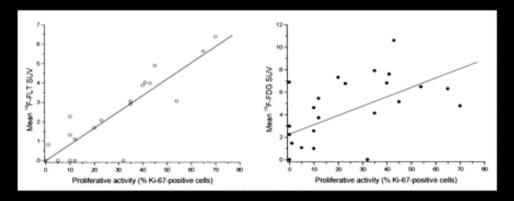


Le futur



Les challenges : radiotraceurs

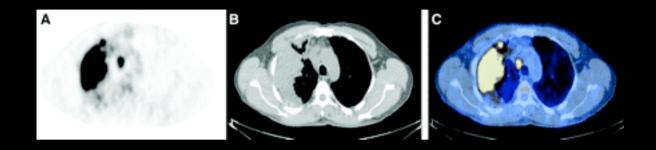




Radiotraceurs plus spécifiques...

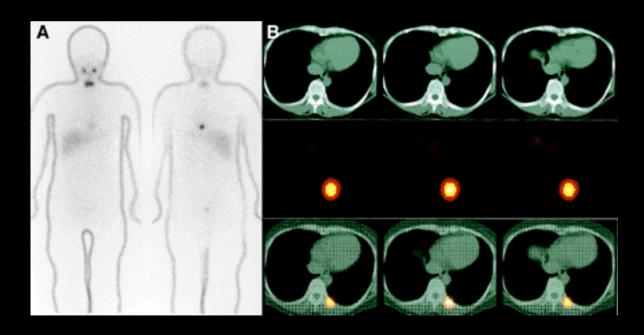
Les challenges : détecteurs

PET/CT



Wahl et al. J. Nucl. Med. 2004 45: 82S-95S.

SPECT/CT

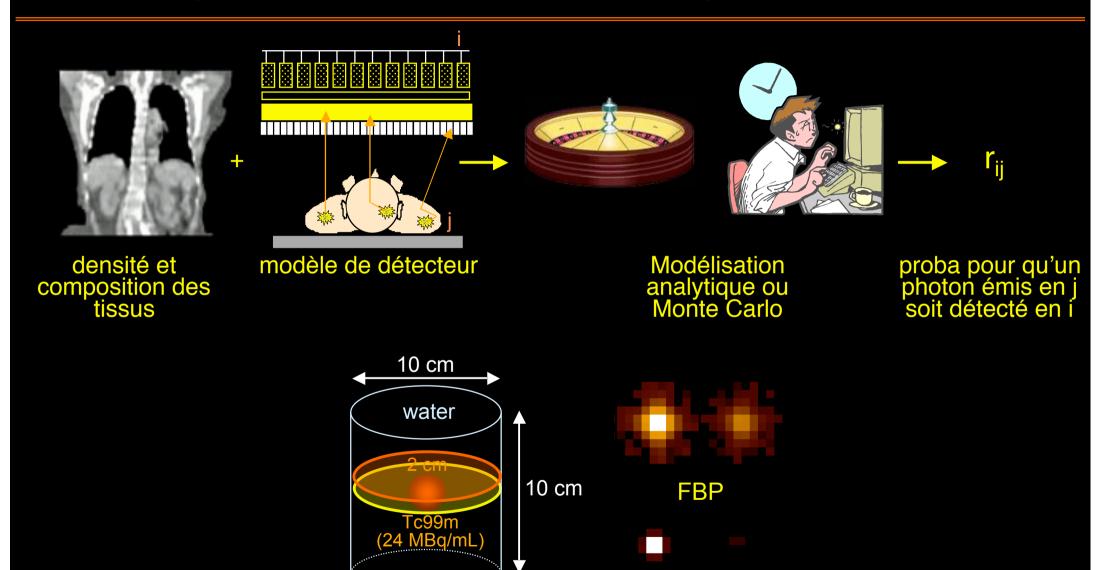


I-131

PET/IRM...

Yamamoto et al. J. Nucl. Med. 2003 44: 1905-1910.

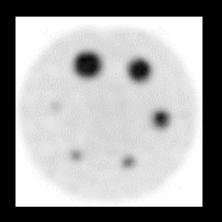
Les challenges en quantification : meilleure intégration de l'information CT

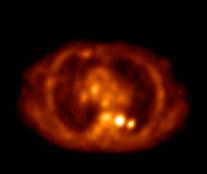


F3DMC

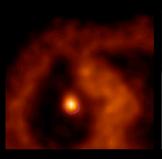
Les challenges en quantification : meilleure intégration de l'information CT

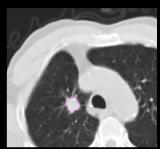
Compensation des effets de volume partiel





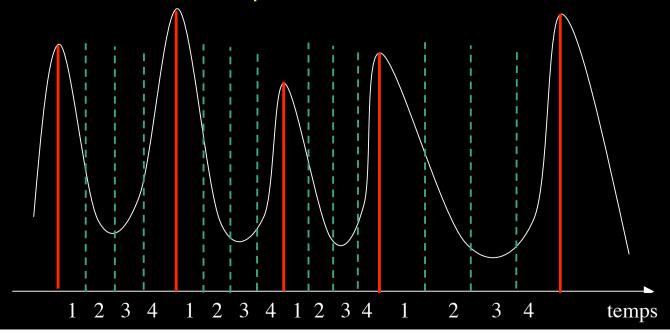






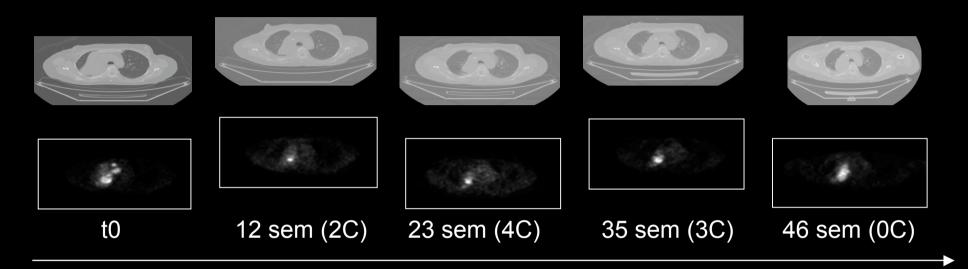
 SUV_{max} =4.9, SUV_{mean} =2.6

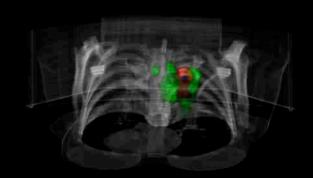
Compensation des mouvements respiratoires



Les challenges en termes d'applications

Le suivi thérapeutique en PET





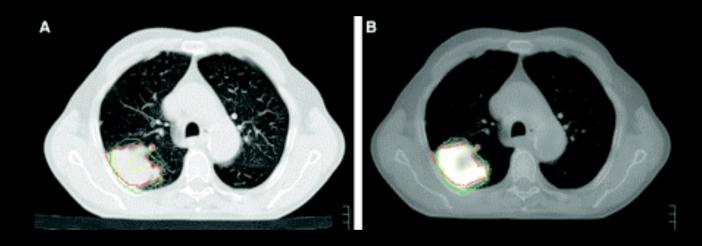


temps (semaines)

Les challenges en termes d'applications

Définition des zones à cibler en radiothérapie

Actuellement, uniquement à partir des images CT : volume « anatomique » Le futur : irradiation à partir d'un volume « fonctionnel » ?



Jaune : volume défini à partir du PET en considérant tous les pixels de valeurs > 40% SUVmax

Vert : volume défini à partir du PET avec une approche empirique dérivée d'expériences sur fantômes maximisant la corrélation entre volume PET et volume CT

Rouge : volume défini à partir du CT seulement