

Université de Sherbrooke

**Modélisation pharmacocinétique combinée IRM-TEP**

Par

Éric Poulin

Département de médecine nucléaire et radiobiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine  
et des sciences de la santé en vue de l'obtention du grade de  
maître ès sciences (M.Sc.) en sciences des radiations et imagerie biomédicale

Sherbrooke, Québec Canada  
Juin 2012

Évaluateurs

Kevin Whittingstall, Radiologie Diagnostique  
Maxime Descoteaux, Informatique  
M'hamed Bentourkia, Sciences des radiations et imagerie biomédicale  
Martin Lepage, Sciences des radiations et imagerie biomédicale

© (Éric Poulin, 2012)



Library and Archives  
Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file Votre référence*

*ISBN: 978-0-494-93318-3*

*Our file Notre référence*

*ISBN: 978-0-494-93318-3*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

## **Modélisation pharmacocinétique combinée IRM-TEP**

Par

Éric Poulin

Département de médecine nucléaire et radiobiologie

Mémoire présenté à la faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences des radiations et imagerie biomédicale, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

### Résumé

Au cours des dernières années, des modalités d'imagerie comme la tomographie d'émission par positrons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été utilisées pour caractériser le microenvironnement tumoral et prédire la réponse au traitement durant la thérapie. La TEP est reconnue pour sa fonctionnalité et elle est utilisée avec une multitude de radiotraceurs. Par contre, sa résolution spatiale est limitée. L'IRM apporte une localisation anatomique précise et une information sur la perfusion des tissus. La modélisation pharmacocinétique augmente le potentiel de ces deux modalités en permettant des études quantitatives. Cependant, ces analyses quantitatives nécessitent l'acquisition de plusieurs images successives afin de suivre la distribution d'un agent de contraste (AC) en IRM et d'un radiotraceur en TEP. Plusieurs types d'analyse pharmacocinétique en IRM et en TEP requièrent la concentration de l'agent en fonction du temps dans le sang, nommée fonction d'entrée artérielle (AIF). Toutefois, cette dernière est difficile à mesurer. En IRM, pour la modélisation, il existe un compromis à faire entre la résolution spatiale et la résolution temporelle. Dans ce mémoire, une approche pour convertir l'AIF d'une modalité à l'autre est proposée pour le petit animal. L'AC gadolinium-acide diéthylène-triamine penta-acétique (Gd-DTPA) en IRM et le radiotraceur  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose (FDG) en TEP ont été utilisés. Un modèle mathématique a été développé pour effectuer la conversion et comparer les AIFs. Afin d'évaluer l'efficacité de la méthode, les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés pour l'AIF obtenue par prélèvements sanguins et par notre méthode de conversion. Aucune différence statistique n'a été trouvée entre les paramètres des deux méthodes. Ces résultats suggèrent donc qu'une seule AIF serait nécessaire pour faire la modélisation dans les deux modalités. Une méthode qui optimise le temps d'acquisition d'images de même que la résolution spatiale en IRM a été proposée afin d'obtenir une quantification tumorale plus juste. Le temps d'acquisition a été réduit d'un facteur 3,2 avec une perte négligeable (1,5%) de résolution spatiale. Il a également été démontré qu'il est possible d'utiliser la méthode de région de référence combinée avec notre méthode de conversion d'AIF afin de faire la modélisation dans les deux modalités. Il s'agit, à notre connaissance, du premier travail évaluant la synergie entre les acquisitions IRM et TEP combinées. Ce travail pourrait donc avoir un impact significatif sur l'exploitation des deux modalités d'imagerie.

Mots clés : IRM-TEP, modélisation pharmacocinétique, AIF

---

**TABLES DES MATIÈRES**


---

<b>Résumé</b> .....	II
<b>Tables des matières</b> .....	III
<b>Liste des tableaux</b> .....	IV
<b>Liste des Figures</b> .....	V
<b>Liste des abréviations</b> .....	IX
<b>Chapitre 1 : Introduction</b> .....	1
1.1 Introduction, problématique et objectifs.....	1
1.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	4
1.3 Formation des images en IRM.....	6
1.4 Images pondérées en T1.....	10
1.5 Calcul de T1 et de la concentration.....	11
1.6 Modélisation pharmacocinétique en IRM.....	15
1.7 Séquence Keyhole.....	20
1.8 Tomographie d'émission par positrons (TEP).....	22
1.9 Applications de l'imagerie TEP.....	24
1.10 Le radiotracteur FDG.....	27
1.11 La modélisation pharmacocinétique du FDG en TEP.....	28
<b>Chapitre 2 : Quantification du Gd dans le sang par la spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS)</b> .....	32
<b>Chapitre 3 : article #1</b> .....	35
<b>Chapitre 4 : article #2</b> .....	62
<b>Chapitre 5 : Discussion et conclusion</b> .....	89
<b>Remerciements</b> .....	94
<b>Bibliographie</b> .....	95
<b>Annexe</b> .....	102

---

**LISTE DES TABLEAUX**

---

**Tableau 1 :** Liste des principaux radionucléides utilisés en TEP avec leur demi-vie et l'énergie des  $\beta^+$  correspondants ..... 24

**Tableau 2 :** Évaluation de différentes méthodes de préparation des échantillons de Gd..... 33

**Chapitre 3 : article #1**

**Table 1 :** Parameters from the AIF model, for both  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA, for the seven rats used in the correspondence study..... 47

**Table 2 :** Mean value of  $K^{\text{trans}}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$  for the ten rats for the different AIFs as well as the average deviation from manual sampling for each parameter..... 52

**Chapitre 4 : article #2**

**Table 1 :** Mean and standard deviation (sd) values of  $K^{\text{trans}}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$  for the ten rats and different AIFs as well as the average (absolute) deviation from manual sampling for each parameter..... 77

---

**LISTE DES FIGURES**


---

- Figure 1** : Production du signal en IRM et effet du pulse RF..... 5
- Figure 2** : Sélection d'un plan de coupe avec l'application d'un gradient de sélection de coupe  $G_z$ . Le gradient incrémente la fréquence angulaire de  $\Delta\omega$  tous les 5 mm. Pour sélectionner la coupe  $\omega_0$ , une impulsion RF à la fréquence  $\omega_0$  devra être utilisée pour l'excitation des protons..... 6
- Figure 3** : Le remplissage de l'espace-K. Pour une même valeur d'amplitude de  $G_y$ , on peut remplir une ligne (L). Puis, durant l'application de  $G_x$ , les différentes colonnes sont remplies. Pour une autre valeur de  $G_y$ , une ligne différente est remplie..... 7
- Figure 4** : Influence de l'espace-K et de la transformée de Fourier sur l'image. a) Utilisation de l'espace-K complet. b) Utilisation de la périphérie de l'espace-K. c) Utilisation de la partie centrale de l'espace-K..... 8
- Figure 5** : a) Décomposition d'un signal carré en ses différentes fréquences. b) Les basses fréquences représentent bien la forme ou le contraste de l'onde carrée, alors que l'ajout des hautes fréquences améliore le contour pour s'approcher de plus en plus de l'onde carrée initiale..... 9
- Figure 6** : Séquence d'un écho de gradient utilisé pour générer des images pondérées en  $T_1$  lorsque TR et TE sont bien choisis..... 11
- Figure 7** : La valeur de  $T_1$  pour chaque voxel de l'image peut être calculée en utilisant plusieurs angles d'excitation, pour générer des images pondérées  $T_1$ , avec l'Eq. [3]..... 12
- Figure 8** : Modèle à deux compartiments décrivant le passage de l'AC du compartiment sanguin au compartiment tissulaire et *vice versa*. L'échange entre les compartiments est régi par leur concentration respective ( $C_p(t)$  et  $C_t(t)$  [mM]) ainsi que par le taux de transfert transcapillaire ( $K^{trans}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]) et la fraction de volume extravasculaire extracellulaire ( $v_e$ ). La fraction de volume sanguin dans le tissu ( $v_p$ ) est également incluse..... 15
- Figure 9** : Modèle à deux compartiments avec région de référence. La concentration présente dans le muscle est utilisée pour contourner la mesure de  $C_p(t)$ ..... 18
- Figure 10** : Les hautes fréquences obtenues d'une image de référence avec un espace-K complet (à gauche) sont ajoutées aux basses fréquences d'une image Keyhole avec un espace-K restreint aux lignes centrales (milieu). Ensemble, ils forment un espace-K

complet avec un contraste provenant des images Keyholes et le contour de l'image de référence..... 21

**Figure 11 :** Espace-K complet versus espace-K Keyhole où  $N_L$  est le nombre de lignes centrales pour l'image Keyhole et  $N$  est le nombre de lignes pour une image complète..... 21

**Figure 12 :** Principe de la TEP. L'acquisition TEP débute après ou pendant l'injection d'un radiotracer. Le radioisotope produit des positrons qui s'annihilent pour produire deux photons d'annihilation colinéaires. Ces photons sont détectés en coïncidence par un anneau de détecteurs..... 24

**Figure 13 :** Modèle à trois compartiments de Phelps décrivant le passage du FDG entre les différents compartiments.  $K_1$  représente la perfusion ou le taux de transfert de FDG du sang au tissu [ml/min/g],  $k_2$  représente le taux de retour de FDG dans le sang [ $\text{min}^{-1}$ ],  $k_3$  représente le taux de phosphorylation du FDG [ $\text{min}^{-1}$ ],  $k_4$  représente le taux de déphosphorylation du FDG-6- $\text{PO}_4$  [ $\text{min}^{-1}$ ].  $C_{\text{TEP}}$  représente la mesure d'une région d'intérêt sur une image TEP..... 29

### Chapitre 3 : article #1

**Figure 1 :** Diagram of the conversion method..... 41

**Figure 2 :** Normalized measured concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA as a function of time along with a) the corresponding fitted curve using the AIF model, b)  $\text{cAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and  $\text{cAIF}_{\text{FDG} \rightarrow \text{Gd}}$  for the population..... 47

**Figure 3 :** AUC for different  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA curves (\* :  $p < 0.05$ ). The three left columns represent the AUC calculated for  $\text{AIF}_{\text{FDG}}$ , the fitted  $\text{AIF}_{\text{FDG}}$  and  $\text{cAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$ , respectively. These three AUC are not statistically different. The three right columns are the corresponding values for the Gd-DTPA AUC. These three values are not statistically different from each other but are different from the  $^{18}\text{F}$ -FDG AUC..... 48

**Figure 4 :** Maximum value of the AIF as a function of the injected dose normalized by the rat weight. a)  $^{18}\text{F}$ -FDG b) Gd-DTPA..... 49

**Figure 5 :** Calculated MMRGlc with  $\text{AIF}_{\text{FDG}}$ , fitted  $\text{AIF}_{\text{FDG}}$ ,  $\text{AIF}_{\text{Gd}}$ ,  $\text{cAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and  $\text{ncAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  curves for the 3-compartmental and Patlak analyses (\* :  $p < 0.05$ )..... 49

**Figure 6 :** Co-registered axial PET image superimposed on the corresponding MR image of a rat brain ( $\text{FOV}: 35 \times 35 \text{ mm}^2$ ). Note that the position of the glioblastoma in the right hemisphere correspond to the light region with FDG uptake  $> 0.22 \text{ kBq}/\mu\text{L}$  (The arrow is pointing to the tumor region while the red line delineates the ROI used for analysis)..... 50

**Figure 7 :** Values of a)  $K^{\text{trans}}$ , b)  $v_e$ , c)  $v_p$ , d) TMRGlc for 3-compartment and e) Patlak analysis..... 51

**Figure 8 :**  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  maps superimposed on  $T_1$ -weighted images (FOV:  $35 \times 35 \text{ mm}^2$ ) for the fitted AIF<sub>Gd</sub> (a, d, g), for the cAIF<sub>FDG→Gd</sub> (b, e, h) and for the ncAIF<sub>FDG→Gd</sub> (c, f, i)..... 53

#### Chapitre 4 : article #2

**Figure 1 :** Keyhole acquisition scheme for a 3.2 time reduction factor with  $128 \times 128$  matrix size. a) k-space interval for the acquisition with  $N_L$  the keyhole size (A: 32 lines, B-M: 4 lines). b) Example of the dynamic acquisition scheme for 12 frames (half of the k-space, other half is symmetric). c) The reconstruction of the missing lines is done using the interpolation method of Bishop *et al.* (28) with updated pre and post contrast k-space, shown here for the fifth and ninth image (one half is shown, the other half is symmetric). d) The weighted coefficient of the interpolation are calculated for each of the outer and keyhole lines and then average before reconstruction of the missing lines, here for the fifth and ninth image..... 67

**Figure 2 :** Representative axial slice through the two subcutaneous tumors reconstructed using a) the complete k-space acquired in 51 s, b) the optimal keyhole method using only 40 lines, reducing the acquisition time to 16 s. Also shown are c) the residuals, d) the residuals superimposed on the complete k-space image to highlight the regions of discrepancy, and e) comparison of the signal intensities between the complete k-space acquisition (symbols) and the proposed k-space sampling strategy (solid lines). No difference can be observed in these tissues of interest..... 74

**Figure 3 :** a) Image of the phantom with a complete k-space sampling. b) Image of the phantom with our optimal keyhole sampling strategy. c) Line profile over the smallest cylinder (0.75 mm) for the complete and keyhole acquisition for measurement of the FWHM..... 75

**Figure 4 :** Comparison between RRAIF and AIF<sub>Gd</sub> and correction of the RRAIF. a) Manual sampling and RR AIF to show the region of discrepancy, b) relation between the ratio of the AIF<sub>Gd</sub> over the RRAIF and AIF<sub>Gd</sub> for concentration at the peak, c) relation used for correcting RRAIF values around the peak area as well as AIF<sub>Gd</sub> plot against RRAIF, d) AIF<sub>Gd</sub> and cRRAIF..... 76

**Figure 5 :** Values of a)  $K^{trans}$ , b)  $v_e$ , c)  $v_p$  for the different AIF used (\*:  $p < 0.05$ )..... 78

**Figure 6 :**  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  maps superimposed on  $T_1$ -weighted images for the manual Gd-DTPA AIF (a, d, g), for the RRAIF (b, e, h) and for the cRRAIF (c, f, i)..... 79

**Figure 7 :** TMRGlc values for a) 3-Compartment analysis, and b) Patlak analysis..... 80



**Figure 8** : Bland-Altman plot for the 3-Compartmental analysis with a) the  $cRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  and b) the  $ccRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$ , and for the Patlak analysis with c) the  $cRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  and d) the  $ccRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$ . (mean  $\pm$  sd)..... 81

**Figure 9** : Relation between the TMRGlc values calculated with a) the  $cRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$ , b) the  $ccRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  and the fitted  $AIF_{FDG}$ ..... 81

---

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

---

AC :	Agent de contraste
AIF :	Fonction d'entrée artérielle (Arterial input function) [mM ou kBq/ $\mu$ L]
$B_0$ :	Champ magnétique primaire d'un appareil de résonance magnétique [T]
C :	Concentration
$C_f$ :	Concentration dans le compartiment libre
$C_m$ :	Concentration dans le compartiment métabolique
$C_p$ :	Concentration plasmatique
$C_{TEP}$ :	Concentration dans une région d'intérêt sur une image TEP
EEE :	Espace extravasculaire extracellulaire
FDG :	$^{18}$ F-fluorodésoxyglucose
Gd-DTPA :	Gadolinium-acide diéthylène-triamine penta-acétique
gl :	Glycémie
Gz :	Gradient de sélection de coupe
Gx :	Gradient de codage de fréquence
Gy :	Gradient de codage de phase
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
ICP-MS :	Spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif
$K_1, k_2, k_3, k_4$ :	Constantes de transfert du modèle standard du FDG
$k_s$ :	Fraction de volume sanguin dans le tissu
$K^{trans}$ :	Taux de transfert transcapillaire [ $\text{min}^{-1}$ ]

LC :	Ratio de la fraction artérioveineuse extraite de FDG sur celle du glucose en condition d'équilibre (lumped constant)
$M_0$ :	Magnétisation à l'équilibre
$M, M_z, M_{xy}$ :	Magnétisation ainsi que magnétisation longitudinale et transversale respectivement
MMRGlc :	Taux de métabolisme du glucose pour le myocarde (Myocardial metabolic rate of glucose)
N :	Nombre de lignes
r :	Relaxivité de l'agent de contraste [ $s^{-1} \text{ mM}^{-1}$ ]
$R_1$ :	Taux de relaxation longitudinale ( $1 / T_1$ ) [ $s^{-1}$ ]
RF :	Radiofréquence
RR :	Région de référence
S :	Signal de l'appareil de résonance magnétique [u.a.]
$S_0$ :	Paramètre relié au signal potentiel d'un voxel [u.a.]
$T_1$ :	Temps de relaxation longitudinale [s]
$T_2$ :	Temps de relaxation transversale [s]
$T_2^*$ :	Temps de relaxation transversale incluant l'inhomogénéité de $B_0$
TDM :	Tomodensitomètre
TEP :	Tomographie d'émission par positrons
TE :	Temps d'écho [ms]
TMRGlc :	Taux de métabolisme du glucose pour une tumeur (Tumor metabolic rate of glucose)
TR :	Temps de répétition [ms]
$v_e$ :	Fraction de volume extravasculaire extracellulaire [sans unité]
$v_p$ :	Fraction de volume sanguin dans le tissu [sans unité]
$\alpha$ :	Angle de bascule de la magnétisation [ $^\circ$ ]

## **CHAPITRE 1 : Introduction**

---

### **1.1 : Introduction, problématique et objectifs**

L'imagerie médicale est basée sur différents moyens pour produire de façon non invasive des images du corps humain ou des animaux de laboratoire en utilisant divers phénomènes physiques tels que l'absorption des rayons X, la résonance magnétique nucléaire et la radioactivité. Différentes technologies sont apparues, à partir du début du 20<sup>e</sup> siècle, utilisant ces différents phénomènes physiques ce qui a complètement révolutionné la médecine en permettant de visualiser l'anatomie et la physiologie. Ces technologies ont été principalement développées pour le diagnostic, mais également pour la recherche afin de mieux comprendre le fonctionnement de l'organisme. La tomographie d'émission par positrons (TEP) a été proposée en 1961 par James Robertson et ses associés du Brookhaven National Laboratory (Ter-Pogossian, 1992). La TEP nous permet ainsi d'obtenir des images de processus fonctionnels (p. ex. métabolisme du glucose et des cétones) du corps après l'injection d'un radiotracteur. En 1973, le premier tomodensitomètre (TDM) commercial a été introduit par Sir Godfrey Hounsfield au EMI Central Research Laboratories (Beckmann, 2006). La TDM permet d'obtenir des images volumiques d'un corps en utilisant l'absorption des rayons X. La même année, Paul Lauterbur a obtenu la première image de résonance magnétique nucléaire (Lauterbur, 1973), mais ce n'est qu'en 1980 que le terme imagerie par résonance magnétique (IRM) naissait. L'IRM permet d'obtenir des images anatomiques des tissus mous à très haute résolution et sans radiation ionisante.

Au cours des dernières années, des modalités d'imagerie comme la TEP et l'IRM ont été utilisées pour caractériser le microenvironnement tumoral, pour étudier la pharmacocinétique de drogues antinéoplasiques et pour évaluer la réponse au traitement durant la thérapie (Weber, 2006; Yankeelov *et al.*, 2007) dans l'espoir de pouvoir prédire la réponse au traitement le plus rapidement possible. La modélisation pharmacocinétique, qui consiste en l'application de modèles mathématiques afin de représenter la dynamique d'un agent de contraste (AC) ou d'un radiotracteur, augmente l'utilité de ces deux modalités. La modélisation de l'AC gadolinium-acide diéthylène-triamine penta-acétique (Gd-DTPA) en

IRM et du radiotracteur  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose (FDG) en TEP, permet d'extraire de l'information précieuse, comme le taux de perfusion et le métabolisme, en oncologie (Haris *et al.*, 2008; Awasthi *et al.*, 2011; Kimura *et al.*, 2009). Jacobs *et al.* ont suggéré que l'imagerie multimodale devrait être utilisée pour étudier les tumeurs cérébrales dans leur ensemble (p. ex. migration, formation) de même que pour le développement de nouvelles thérapies guidées par l'imagerie (Jacobs *et al.*, 2005). Un simple recalage des images TEP et IRM augmente de façon significative la justesse du diagnostic, permettant ainsi de révéler plus clairement la différence entre la nécrose et les métastases cérébrales récurrentes (Chao *et al.*, 2001). La combinaison IRM-TEP lors de la modélisation pharmacocinétique pourrait être un atout important pour les cliniciens et les scientifiques pour le développement de nouveaux outils diagnostiques et pour le suivi des traitements.

L'intégration technique de systèmes TEP et IRM a déjà été accomplie (Raylman *et al.*, 2006; Raylman *et al.*, 2006; Pichler *et al.*, 2006; Cho *et al.*, 2007) et il est attendu que son impact sera majeur en clinique (Seemann *et al.*, 2005). On s'attend à ce que ces systèmes hybrides deviennent de meilleurs outils quantitatifs que les deux modalités séparées et qu'ils pourraient affecter positivement tous les aspects des soins aux patients (de Kemp *et al.*, 2010). En 2010, Pichler *et al.* ont proposé un synergisme entre les deux modalités (Pichler *et al.*, 2010). Cependant, dans le même article, ils ont souligné que cette nouvelle technologie multimodale novatrice n'entrera pas en routine clinique avant que son impact n'ait été validé. En parallèle, von Schulthess *et al.* ont conclu que la combinaison des systèmes IRM et TEP est une voie intéressante pour la recherche, mais avec des résultats incertains (von Schulthess *et al.*, 2009). Donc, actuellement, une amélioration dans la précision du diagnostic et dans la gestion des patients suite à l'utilisation d'un appareil IRM-TEP nécessite une validation. La combinaison TEP-TDM est maintenant établie comme un outil diagnostique puissant en oncologie (Townsend *et al.*, 2008), de la même façon la valeur d'un appareil IRM-TEP doit être évaluée. Par conséquent, pour atteindre le plein potentiel d'un tel système hybride, de nouvelles méthodologies qui utilisent les avantages d'une modalité pour compenser les limites de l'autre devront être trouvées afin de l'exploiter en clinique. La neuroscience pourrait particulièrement bénéficier de systèmes IRM-TEP. En effet, l'obtention simultanée de la fonction cérébrale, du métabolisme, de la

consommation en oxygène ou de la perfusion pourrait apporter de nouvelles informations importantes pour la compréhension des différentes maladies neurologiques (Heiss, 2009).

Récemment, Semple *et al.* ont rapporté une corrélation entre les caractéristiques vasculaires et métaboliques des tumeurs mammaires primaires. Ils ont montré qu'en utilisant le FDG et le Gd-DTPA, l'activité métabolique tumorale est en partie contrôlée par les caractéristiques vasculaires de la tumeur (Semple *et al.*, 2004). C'était le tout premier travail démontrant une relation entre les paramètres pharmacocinétiques obtenus en IRM et en TEP d'une importance toute particulière pour la planification et le suivi de traitement. Ces résultats suggèrent que la combinaison de ces deux modalités pourrait servir au développement d'outils diagnostiques et de traitements novateurs. Plusieurs méthodes d'analyse pharmacocinétique en IRM et en TEP requièrent la connaissance de la concentration de l'agent de contraste et du radiotracer dans le sang en fonction du temps, aussi nommée la fonction d'entrée artérielle (AIF, en anglais *arterial input function*), qui est utilisée dans les modèles pharmacocinétiques afin de calculer les paramètres cinétiques. Toutefois, cette dernière est difficile à mesurer, plus particulièrement chez les petits animaux. Dans ce mémoire, une approche pour convertir l'AIF d'une modalité en celle de l'autre est proposée pour le petit animal.

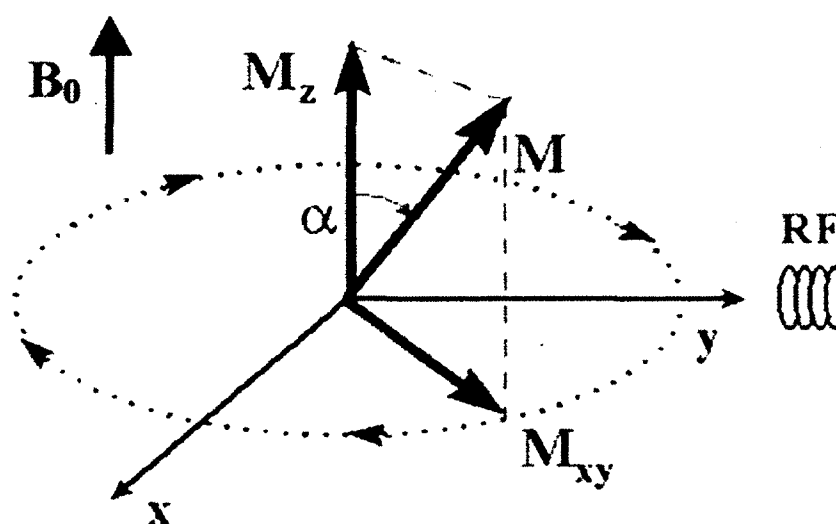
Dans un premier temps, la théorie associée à la formation des images, de même que la transformation en carte de concentration en IRM est abordée. Ensuite, le modèle utilisé en IRM-dynamique pour la modélisation est résumé. Dans un deuxième temps, la théorie associée aux images TEP est abordée et les détails sur la modélisation pour le FDG le sont également. Étant donné le compromis entre la résolution spatiale et la résolution temporelle en IRM, le choix de la qualité de l'image influence grandement le temps d'acquisition. De plus, en modélisation pharmacocinétique, le temps d'acquisition d'une image est particulièrement important pour permettre de suivre le comportement de l'AC. En effet, pour la modélisation les images doivent être obtenues très rapidement, en moins de 15 s. (Faranesh et Yankeelov, 2008), sans pour autant affecter de façon importante la qualité des images. Une modification est donc apportée à la méthode « keyhole » afin de satisfaire les besoins en résolution spatiale et temporelle de la modélisation pharmacocinétique.

Étant donné la difficulté de mesure de l'AIF, une méthode basée sur la convolution entre une fonction bi-exponentielle et une fonction carrée a été développée, pour le rat, dans le but de convertir l'AIF d'une modalité en celle de l'autre. L'étude a calculé, dans un premier temps, le métabolisme cardiaque et dans un deuxième temps la perfusion, en IRM, et le métabolisme, en TEP, au niveau de tumeurs implantées dans le cerveau de rats. La méthode de conversion est évaluée à l'aide d'une co-injection de Gd-DTPA et de FDG pour l'obtention des valeurs de consommations du glucose dans le myocarde (MMRGlc). L'efficacité de la méthode est évaluée à l'aide d'une expérience IRM-TEP combinée, où la consommation du glucose dans la tumeur (glioblastome) est calculée. L'ensemble des résultats sur la méthode de conversion est exposé dans une publication reportée en totalité dans le chapitre 3 de ce mémoire. Par la suite, la possibilité d'utiliser la région de référence (RR) en combinaison avec la méthode de conversion pour faire la modélisation dans les deux modalités est évaluée. Une modification à la RR est également proposée et ces résultats sont exposés dans une publication reportée en totalité dans le chapitre 4 de ce mémoire.

## **1.2 : Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM est basée essentiellement sur la mesure du magnétisme des noyaux d'hydrogène de la molécule d'eau puisque l'atome d'hydrogène est très abondant dans le corps et son noyau possède un moment magnétique intrinsèque élevé. Il est à noter qu'un moment magnétique possède une fréquence angulaire  $\omega$ . En présence d'un champ magnétique statique ( $B_0$ ), les noyaux d'hydrogènes possèdent deux états quantiques possibles du spin. De plus, dans cette configuration, il y a un léger surplus de protons dont le spin est orienté parallèlement à  $B_0$  ce qui produit une magnétisation ( $M$ ) dans les tissus biologiques. Cette magnétisation est alors exploitée afin de produire des images d'une très grande précision et le signal associé à cette magnétisation est d'autant plus important que le champ  $B_0$  est intense et que la densité de protons est élevée. Le champ  $B_0$  est orienté dans l'axe d'un aimant cylindrique, soit l'axe z par convention, et la magnétisation peut avoir des composantes le long de z de même que dans le plan xy qui est perpendiculaire à l'axe z (voir figure 1). Pour générer ce signal, une onde de radiofréquence ou pulse (RF) est utilisée pour basculer la

magnétisation dans le plan transverse ( $M_{xy}$ ). Juste après la fin du pulse RF, la magnétisation transverse est maximale alors que la magnétisation longitudinale (parallèle à  $B_0$ ,  $M_z$ ) est nulle. Par la suite,  $M_z$  va augmenter progressivement alors que  $M_{xy}$  va diminuer relativement rapidement. Le temps de relaxation transverse ( $T_2$ ) est la constante de temps qui caractérise la perte exponentielle de  $M_{xy}$ , alors que le temps de relaxation longitudinale ( $T_1$ ) est la constante de temps pour le retour exponentiel à l'équilibre de  $M_z$ . Le signal en IRM est produit par l'induction d'un champ magnétique, conséquence de la précession de la composante transverse de  $M$ . Il est à noter que chaque tissu possède ses propres valeurs de  $T_1$  et  $T_2$ .



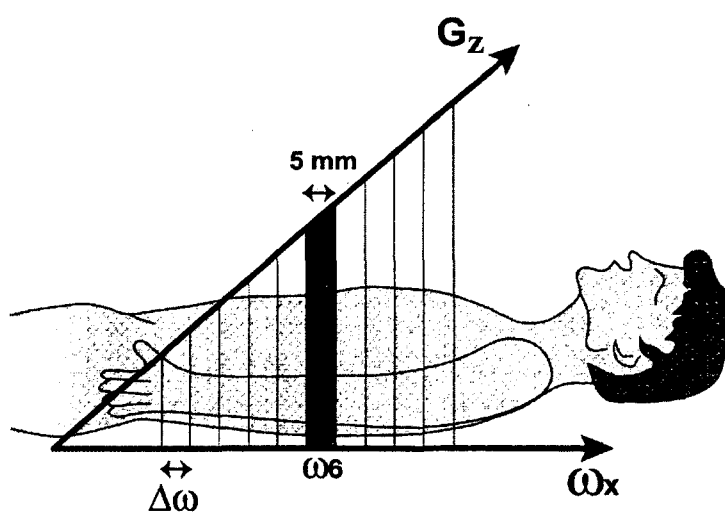
**Figure 1 :** Production du signal en IRM et effet du pulse RF.

L'IRM exploite donc les propriétés intrinsèques des tissus pour former le contraste dans les images. Il existe plusieurs types de pondération en IRM (p. ex.  $T_1$ ,  $T_2$ , densité protonique). On choisit généralement le type de pondération selon le tissu ou le phénomène à observer. De plus, certains agents de contraste peuvent être utilisés afin de mettre l'emphase sur différentes pathologies. Ces agents agissent localement en diminuant les temps de relaxation des spins environnants et par le fait même le signal. Les sections suivantes vont aborder plusieurs sujets importants en IRM (p. ex formation des images), mais pour une description complète du fonctionnement de l'IRM, veuillez-vous référer au livre de Kastler *et al*, 2006.



### 1.3 : Formation des images en IRM

La méthode de formation des images en IRM se distingue des autres modalités d'imagerie. Brièvement, il existe 3 étapes dans la formation d'une image : la sélection de coupe, le remplissage de l'espace des fréquences ou espace-K et la transformation de Fourier. La localisation spatiale du signal fait appel à des gradients de champ magnétique qui sont linéaires et symétriques. Un gradient de champ magnétique va varier, localement, de façon progressive l'intensité du champ magnétique dans un espace donné. Dans le cas présent, ces gradients de champ magnétique se superposent au champ magnétique principal  $B_0$  et ainsi contribuent à augmenter de façon linéaire la fréquence angulaire  $\omega$  des moments magnétiques dans une certaine direction. Pour l'étape 1, soit la sélection de coupe, le gradient incrémente de  $\Delta\omega$  la fréquence angulaire sur une certaine épaisseur de coupe telle qu'illustrée à la Figure 2. Cette coupe est d'autant plus épaisse que l'intensité du gradient est petite. La sélection de la coupe se fait par le choix de la fréquence, ou plutôt par la gamme de fréquences, de l'onde RF imposée pour exciter les protons. Par exemple, on pourrait choisir  $\omega_6$  pour la fréquence de l'impulsion RF afin de sélectionner uniquement cette coupe (Figure 2).

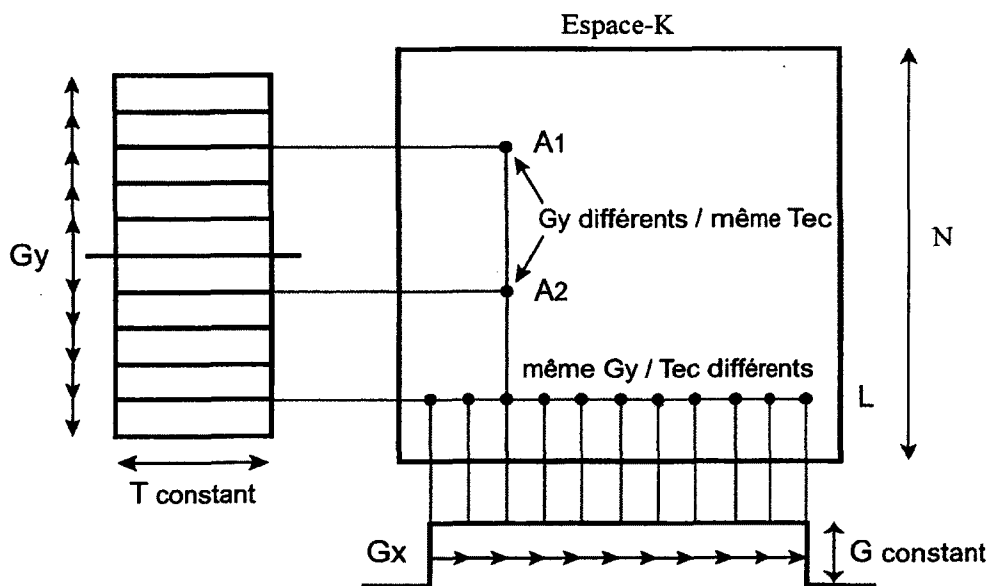


**Figure 2 :** Sélection d'un plan de coupe avec l'application d'un gradient de sélection de coupe  $G_z$ . Le gradient incrémente la fréquence angulaire de  $\Delta\omega$  tous les 5 mm. Pour sélectionner la coupe  $\omega_6$ , une impulsion RF à la fréquence  $\omega_6$  devrait être utilisée pour l'excitation des protons. (Cette figure est issue de Kastler *et al.*, 2006; avec permission)

L'étape 2 consiste à remplir l'espace-K. Celui-ci est l'espace de Fourier ou l'espace des déphasages (reliés à la fréquence) qui contient l'information sur le signal enregistré par l'expérience IRM. En fait, l'intensité dans une image est enregistrée, dans l'espace-K, en IRM sous différentes fréquences. L'espace-K est échelonné dans une matrice selon un certain nombre de lignes et de colonnes. Afin d'encoder l'information dans l'espace-K, deux gradients de champ supplémentaires sont utilisés. Le codage des lignes est obtenu par le gradient de codage de phase ( $G_y$ ) et le codage des colonnes par le gradient de codage de fréquence ( $G_x$ ).  $G_y$  est appliqué durant un temps constant, mais avec différente amplitude afin de remplir différentes lignes de l'espace-K (plusieurs excitations). De son côté,  $G_x$  est appliqué durant un certain temps, donc chaque colonne a un temps d'échantillonnage ( $T_{ec}$ ) différent, afin de remplir toutes les colonnes voulues d'une même ligne (voir Figure 3). Le temps d'acquisition  $T_{acq}$  d'une image ou d'un espace-K complet est alors défini comme suit :

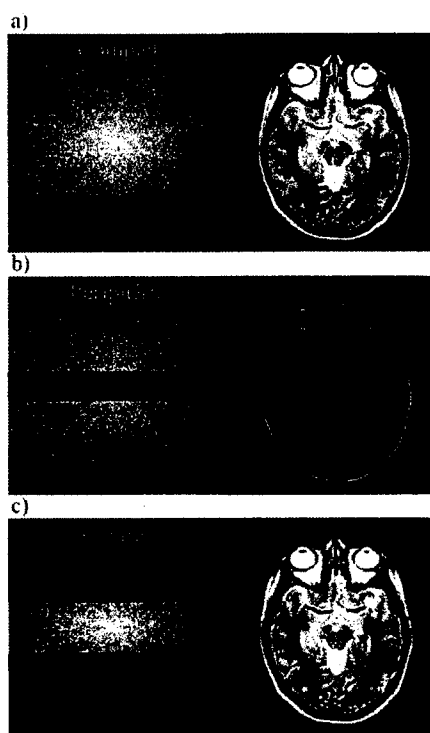
$$T_{acq} = TR \times N, \quad [1]$$

où  $TR$  est le temps de répétition et  $N$  le nombre de lignes.



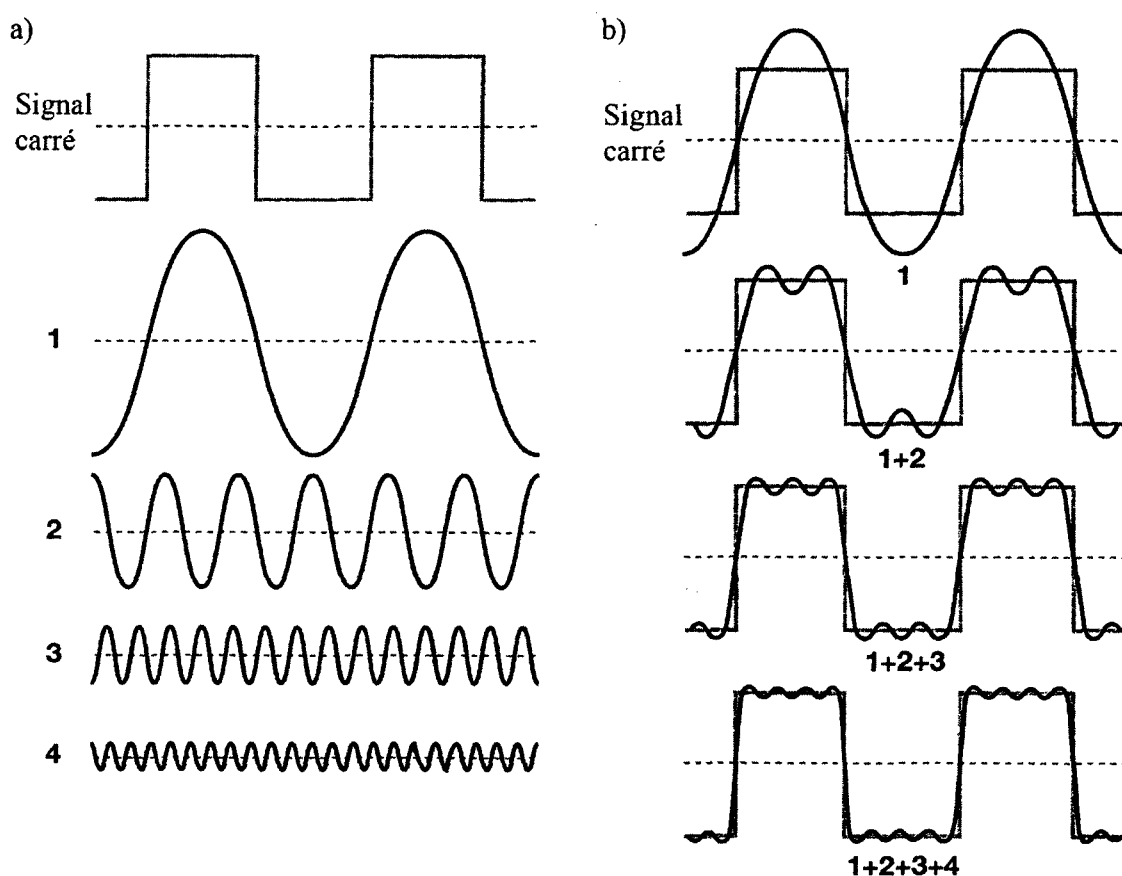
**Figure 3 :** Le remplissage de l'espace-K. Pour une même valeur d'amplitude de  $G_y$ , on peut remplir une ligne ( $L$ ). Puis, durant l'application de  $G_x$ , les différentes colonnes sont remplies. Pour une autre valeur de  $G_y$ , une ligne différente est remplie. (Cette figure est issue de Kastler *et al.*, 2006; avec permission)

L'étape 3 permet d'obtenir l'image finale en faisant la transformée de Fourier inverse de l'espace-K. Lorsque l'espace-K contient typiquement plus de 128 lignes et 128 colonnes, la transformation de Fourier inverse fournit une très belle image de haute résolution (Figure 4a). Les hautes fréquences sont situées en périphérie de l'espace-K et elles contribuent au contour de l'image ainsi qu'aux détails fins. Alors, l'utilisation de la périphérie de l'espace-K pour la reconstruction donne une image où les contours sont bien délimités et bien visibles. Toutefois, la plupart des grandes structures ne sont pas visibles (Figure 4b). Les basses fréquences, pour leur part, sont situées au centre de l'espace-K et elles contribuent à la forme ou au contraste de l'image, ainsi qu'aux grandes structures. Alors, l'utilisation du centre de l'espace-K pour la reconstruction donne une image avec les grandes structures bien visibles, mais avec des contours peu définis et une image plus floue. La majorité de l'information se situe donc au centre du plan de Fourier (Figure 4c).



**Figure 4 :** Influence de l'espace-K et de la transformée de Fourier sur l'image. a) Utilisation de l'espace-K complet. b) Utilisation de la périphérie de l'espace-K. c) Utilisation de la partie centrale de l'espace-K. (Figure tirée de e-MRI, Dr Hoa D., <http://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/Bases-physiques/frequence-spatiale-resolution-contraste>; avec permission)

C'est la transformée de Fourier qui explique pourquoi les basses fréquences définissent le contraste, et les hautes fréquences définissent les détails fins de l'image. La figure 5 explique bien le concept en tentant de représenter une fonction carrée à l'aide d'une fonction sinusoïde de différentes fréquences. La première harmonique (1), avec sa grande amplitude et sa faible fréquence, permet de représenter assez grossièrement la variation du signal de l'onde carrée (contraste). En ajoutant une à une les harmoniques, c'est-à-dire de plus en plus de hautes fréquences, on s'approche de plus en plus de l'onde carrée et son contour est de plus en plus précis.



**Figure 5 :** a) Décomposition d'un signal carré en ses différentes fréquences. b) Les basses fréquences représentent bien la forme ou le contraste de l'onde carrée, alors que l'ajout des hautes fréquences améliore le contour pour s'approcher de plus en plus de l'onde carrée initiale. (Cette figure est issue de Kastler *et al.*, 2006; avec permission). (En réalité on ne peut obtenir de telle ajustement de la fonction carrée, des artefacts apparaissent sur les bords de la fonction: phénomène de Gibbs).

#### 1.4 : Images pondérées en $T_1$

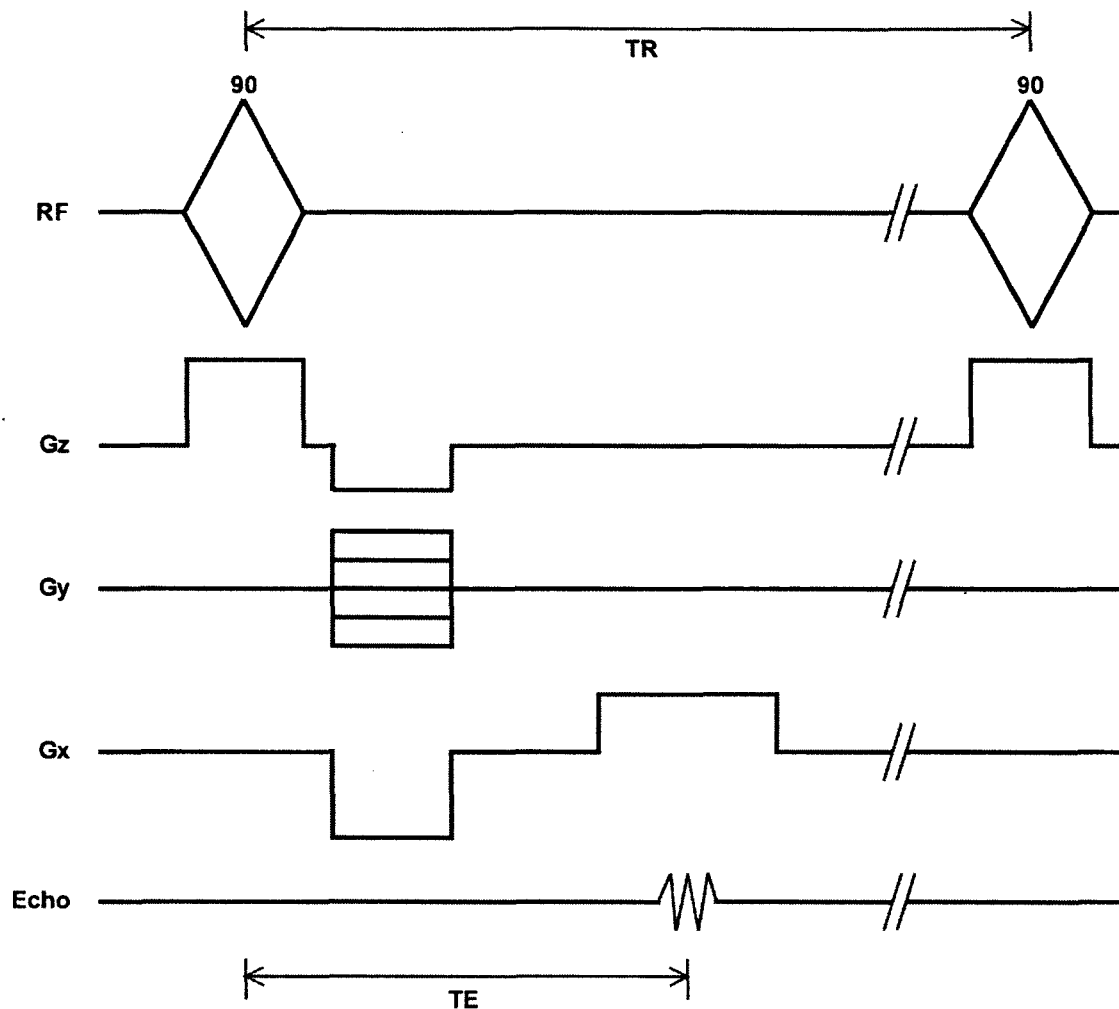
Il existe plusieurs types de contraste en IRM :  $T_1$ ,  $T_2$ , la densité de protons, la diffusion apparente de l'eau, et d'autres. Les deux premiers sont les plus couramment utilisés en clinique. Essentiellement, le signal en IRM est proportionnel à l'amplitude de la magnétisation transverse donnée par :

$$M_{xy} = M_0(1 - e^{-TR/T_1})e^{-TE/T_2}, \quad [2]$$

où  $M_{xy}$  est la magnétisation perpendiculaire au champ  $B_0$ ,  $M_0$  est l'amplitude maximale de la magnétisation à l'équilibre,  $TR$  est le temps de répétition et  $TE$  est le temps d'écho ou temps de mesure du signal (voir figure 6). La pondération d'une image est donc déterminée par le choix de  $TR$  et  $TE$ . L'utilisation d'un  $TR$  court par rapport à la valeur  $T_1$  des tissus mesurés indique que les impulsions RF sont répétées plus rapidement que le temps nécessaire à la magnétisation longitudinale pour retrouver sa valeur maximale. L'utilisation d'un  $TE$  court par rapport à la valeur  $T_2$  des tissus indique que l'acquisition du signal est lancée avant qu'il y ait une perte importante de la magnétisation transverse. Ainsi, le temps n'est pas assez long pour qu'une différence entre les  $T_2$  des différents tissus ait un impact. Donc, l'utilisation d'un  $TR$  court avec un  $TE$  court permet de mettre l'emphasis sur la différence entre les  $T_1$  des tissus et de minimiser l'influence de  $T_2$ , ce qui crée une image pondérée  $T_1$ . La figure 6 illustre un exemple de séquence, l'écho de gradient, avec les paramètres  $TR$  et  $TE$ . En utilisant les équations de Bloch et en suivant le développement dans le livre de Haacke *et al.* (Haacke *et al.*, 1999), on retrouve l'équation suivante pour le signal détecté :

$$S = S_0 \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cos(\alpha)} \sin(\alpha), \quad [3]$$

où  $S_0$  inclut la densité de protons, le gain de l'appareil, la configuration spatiale de l'échantillon et  $\alpha$  est l'angle auquel la magnétisation est basculée par l'excitation RF. On remarque que le signal a perdu l'influence de  $T_2$  des tissus puisque  $TE$  a été choisi très petit. D'après l'équation, les tissus qui ont une valeur courte de  $T_1$  ont un signal plus intense que ceux avec une valeur de  $T_1$  longue.



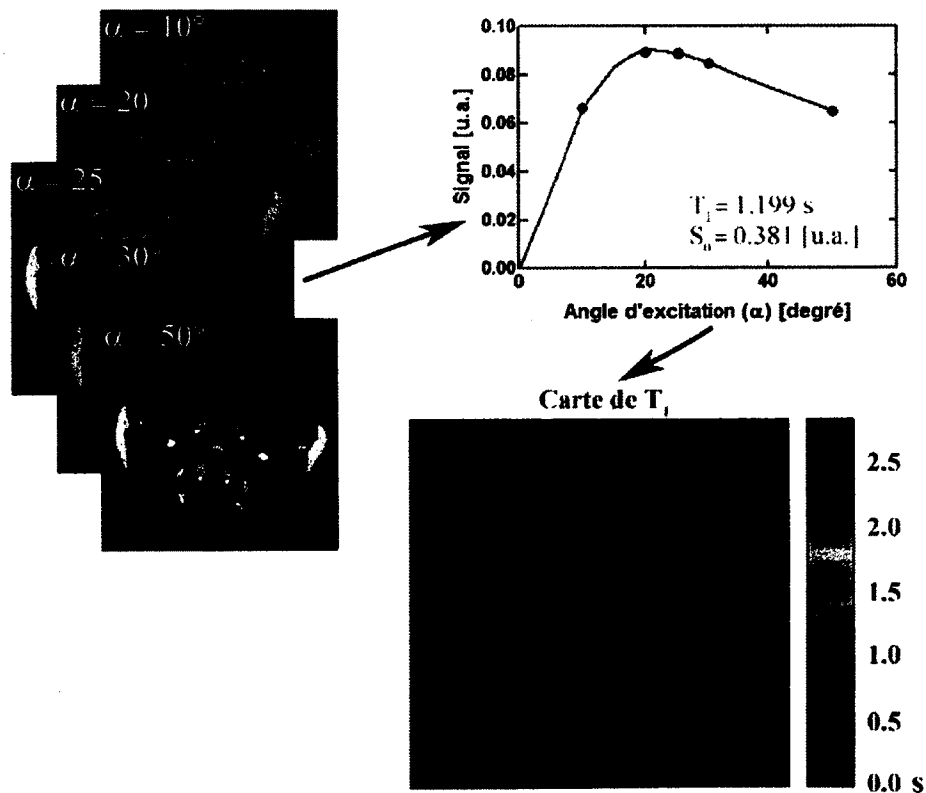
**Figure 6 :** Séquence d'un écho de gradient utilisé pour générer des images pondérées en  $T_1$  lorsque TR et TE sont bien choisis.

### 1.5 : Calcul de $T_1$ et de la concentration

Il existe plusieurs méthodes différentes (p. ex. « Bookend method », approche avec angle de bascule multiple) pour déterminer la valeur de  $T_1$  pour chaque voxel de l'image. Toutefois, une des approches les plus couramment utilisées est la méthode utilisant plusieurs angles d'excitation. Plusieurs images pondérées en  $T_1$  avec différents angles d'excitation sont utilisées avec l'Eq. [3] afin d'obtenir une carte des valeurs de  $T_1$  de

l'image (Figure 7). Cette carte est par la suite utilisée pour transformer le signal en valeur de concentration.

Malgré le fait que l'IRM sans AC soit très utile pour le diagnostic de plusieurs pathologies, il est toutefois souvent utile d'injecter un AC, qui agit sur la magnétisation en diminuant la valeur de  $T_1$ , afin de mettre mieux en évidence certaines caractéristiques tissulaires importantes pour le diagnostic, le suivi et la réponse au traitement. Ces agents contiennent des atomes fortement paramagnétiques comme le Gd qui diminuent le  $T_1$  dans les tissus où ils se trouvent et ainsi rehausser ou diminuer le signal selon la pondération utilisée. Un des principaux agents, agissant sur  $T_1$ , est le Gd-DTPA (Magnevist<sup>TM</sup>, Berlex), mais d'autres sont également utilisés comme le Gadovist<sup>TM</sup> (Schering) et le Vasovist<sup>TM</sup> (Epix). Les oxydes de fer superparamagnétiques vont de leur côté diminuer la valeur de  $T_2$  des tissus. Ces agents sont principalement utilisés avec des séquences pondérées en  $T_2$ , le Feridex<sup>TM</sup> (Berlex) en est un exemple.



**Figure 7:** La valeur de  $T_1$  pour chaque voxel de l'image peut être calculée en utilisant plusieurs angles d'excitation pour générer des images pondérées  $T_1$  avec l'Eq. [3].

La valeur de  $T_1$ , dans le cadre d'une injection de Gd-DTPA, est déterminée par l'équation linéaire suivante (TOFTS, 1997) :

$$\frac{1}{T_1(t)} = R_1(t) = R_{1,0} + r_1 C(t) , \quad [4]$$

où  $r_1$  est la relaxivité de l'agent ( $r_1 = 3,6 \text{ [mM}^{-1}\text{s}^{-1}]$  à 7 Tesla pour le Magnevist<sup>TM</sup> (Lebel *et al.*, 2008)),  $R_{1,0}$  est la valeur du taux de relaxation longitudinale avant l'injection de l'AC, et  $C(t)$  est la concentration de l'AC. Il existe d'autres formes pour cette équation qui selon quelques articles seraient plus appropriées (Morkenborg *et al.*, 2003). Cependant, c'est la forme linéaire de Tofts qui est la plus utilisée et qui continue d'être employée par la grande majorité des groupes. Sachant que le Gd-DTPA a pour effet de diminuer la valeur de  $T_1$  et que l'Eq. [3] stipule qu'un  $T_1$  court produit un signal plus intense, l'accumulation de Gd-DTPA dans un tissu produit un rehaussement du signal lors d'acquisition d'images pondérées en  $T_1$ . Ces régions apparaissent alors plus blanches.

Le Gd-DTPA est administré de façon intraveineuse et se distribue dans l'organisme grâce à la perméabilité des vaisseaux sanguins (distribution d'une durée moyenne de  $12,0 \pm 7,8$  min chez l'humain. Extrait de la fiche technique du Magnevist<sup>TM</sup>). C'est par l'intermédiaire des capillaires sanguins que le Gd-DTPA passe dans l'espace extravasculaire extracellulaire (EEE), mais il ne pénètre toutefois pas dans la cellule (Tofts, 1997). Une fois dans l'EEE, il retourne dans la circulation sanguine et son élimination de l'organisme se fait dès le premier passage principalement par les reins (demi-vie moyenne d'élimination de  $1,60 \pm 0,13$  h chez l'humain. Extrait de la fiche technique du Magnevist<sup>TM</sup>) pour se retrouver par la suite dans la vessie. Cet AC est principalement utilisé en clinique pour la détection de tumeurs. L'angiogénèse, processus permettant aux tumeurs d'étendre leur réseau vasculaire, crée une nouvelle vascularisation à partir de vaisseaux déjà présents ou spontanément créés. Ces derniers sont déficients et très perméables. En outre, ce processus crée une augmentation de la fraction de volume extravasculaire extracellulaire. Ces deux caractéristiques ont pour effet d'augmenter l'accumulation de Gd-DTPA dans le milieu tumoral pour ainsi diminuer de façon



importante la valeur de  $T_1$ , et par le fait même augmenter la valeur du signal vers une couleur plus blanche dans les images pondérées en  $T_1$ .

L'injection d'AC est utilisée en parallèle avec l'acquisition d'images dynamiques (DCE-MRI), c'est-à-dire une prise d'images répétées dans le temps afin d'observer le rehaussement des tissus. L'objectif d'une acquisition dynamique avec AC est de pouvoir décrire l'échange entre le milieu vasculaire et l'EEE avec comme but principal de caractériser le milieu tumoral. C'est au niveau de la modélisation pharmacocinétique que ces informations sont extraites. Avant de procéder à la modélisation pharmacocinétique, le signal dans l'image doit être transformé en concentration d'AC. La première étape consiste à obtenir une carte des valeurs de base de  $T_1$  (relié à  $R_{1,0}$  par l'Eq. [4]), avant l'administration d'AC, selon la méthode décrite ci-dessus. Ensuite, une série d'images est acquise avec les mêmes paramètres et la valeur de  $\alpha$  fixe. Les images obtenues avant l'injection de l'AC servent à obtenir le niveau de base du signal tandis que les images suivantes servent à suivre la variation de la concentration d'AC dans les tissus. Cette concentration est déterminée à partir de l'Eq. [4], décrite en détail par Landis *et al.* en 2000 (Landis *et al.*, 2000). En voici le développement, en négligeant la partie sur le temps de relaxation transversale qui inclut les inhomogénéités de  $B_0$  ( $T_2^*$ ), sachant que TE a été choisi très petit :

$$S(t)(1 - e^{-TR/T_1} \cos(\alpha)) = S_0(1 - e^{-TR/T_1}) \sin(\alpha), \quad [5]$$

$$S(t) - S_0 \sin(\alpha) = (S(t) \cos(\alpha) - S_0 \sin(\alpha)) e^{-TR/T_1}, \quad [6]$$

$$\frac{-TR}{T_1} = \ln \left( \frac{S(t) - S_0 \sin(\alpha)}{S(t) \cos(\alpha) - S_0 \sin(\alpha)} \right), \quad [7]$$

$$R_1(t) = \frac{1}{TR} \ln \left( \frac{S_0 \sin(\alpha) - S(t) \cos(\alpha)}{S_0 \sin(\alpha) - S(t)} \right), \quad [8]$$

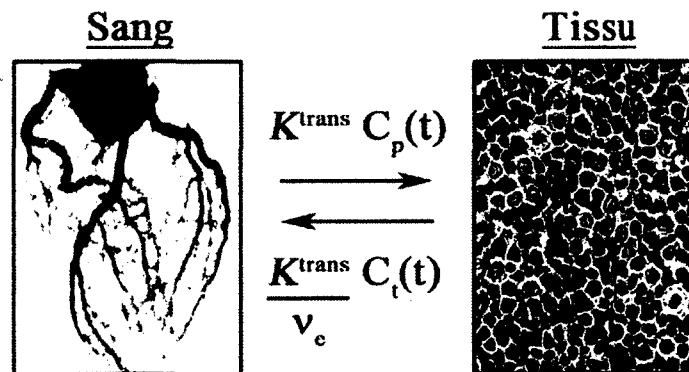
où nous avons utilisé la première égalité de l'Eq. [4]. En se servant de la deuxième égalité, nous obtenons :

$$C(t) = \frac{1}{r_1} \left( \frac{1}{TR} \ln \left( \frac{S_0 \sin(\alpha) - S(t) \cos(\alpha)}{S_0 \sin(\alpha) - S(t)} \right) - R_{1,0} \right) \quad [9]$$

Dans cette équation,  $S_0$  est déterminé à partir du signal moyen des images sans AC ( $S(0)$ ), de la carte de  $T_1$  et de l'Eq. [3].

### 1.6 : Modélisation pharmacocinétique en IRM

La modélisation pharmacocinétique en IRM fait l'étude d'un AC dans le temps (DCE-MRI). Elle tente de décrire l'état de la vascularisation dans les tissus en modélisant les échanges entre le sang et l'EEE. L'objectif est donc d'obtenir des informations physiologiques pour aider au diagnostic et permettre la quantification des caractéristiques tumorales. Le modèle est donc composé de paramètres représentant les caractéristiques à étudier. Dans le cas présent, vu l'absence d'interactions biochimiques et pharmacologiques, le comportement de l'AC peut être décrit par un modèle à deux compartiments (Figure 8).



**Figure 8 :** Modèle à deux compartiments décrivant le passage de l'AC du compartiment sanguin au compartiment tissulaire et *vice versa*. L'échange entre les compartiments est régi par leur concentration respective ( $C_p(t)$  et  $C_t(t)$  [mM]) ainsi que par le taux de transfert transcapillaire ( $K^{\text{trans}}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]) et la fraction de volume extravasculaire extracellulaire ( $v_e$ ). La fraction de volume sanguin dans le tissu ( $v_p$ ) est également incluse.

Plusieurs autres modèles ont été développés (Larsson *et al.*, 1990, Brix *et al.*, 1991, Hayton *et al.*, 1997, Tofts *et al.*, 1999) malgré tout la majorité d'entre eux utilise les hypothèses émises par Tofts en 1997 (Tofts *et al.*, 1997). De nos jours, la majorité des

groupes utilise la notation qu'ils ont également développée en 1997, ainsi que le modèle généralisé qu'ils ont proposé en 1999 (Tofts *et al.*, 1999) afin d'englober les différents modèles utilisés à ce moment. La Fig. 7 représente le modèle qu'ils ont proposé. Son modèle comporte un paramètre général,  $K^{\text{trans}}$  (taux de transfert transcapillaire), qui en englobe plusieurs autres comme le flux sanguin et la perméabilité des capillaires sans pour autant faire la distinction entre ces derniers. Il a donc inclus tous les paramètres influençant le taux de transfert transcapillaire en un seul. La variation de l'AC dans le temps se décrit donc comme suit :

$$\frac{d}{dt} C_t(t) = K^{\text{trans}} \left( C_p(t) - \frac{C_t(t)}{v_e} \right). \quad [10]$$

où  $v_e$  est la fraction de volume extravasculaire extracellulaire. La concentration de l'AC dans le tissu en fonction du temps peut donc être décrite par la solution de cette équation différentielle :

$$C_t(t) = K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(T) e^{-(t-T)K^{\text{trans}}/v_e} dT. \quad [11]$$

Cette équation a par la suite été modifiée pour inclure la présence de sang dans le tissu d'intérêt. Un paramètre tenant compte de la fraction de volume sanguin dans le tissu ( $v_p$ ) a donc été ajouté pour mieux représenter la concentration tissulaire (Tofts *et al.*, 1999):

$$C_t(t) = K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(T) e^{-(t-T)K^{\text{trans}}/v_e} dT + v_p C_p(t). \quad [12]$$

En utilisant les données expérimentales et l'Eq. [9], les valeurs de  $C_t(t)$  peuvent être calculées. Ainsi, on obtient une valeur pour  $K^{\text{trans}}$ ,  $v_e$  et  $v_p$  en ajustant la valeur de ces derniers dans l'Eq. [13] afin d'être le plus près possible des valeurs de concentration extraites des données expérimentales du signal.

Le calcul de ces paramètres est réalisé en supposant que la concentration dans le plasma sanguin ( $C_p(t)$ ) est connue pour toute la durée de l'expérience. Cette concentration sanguine est nommée fonction d'entrée artérielle (« Arterial input function ou AIF »). Cependant, cette AIF est difficile à mesurer et plus particulièrement chez les petits animaux (Laforest *et al.*, 2005). En effet, le volume partiel rend difficile la tâche de trouver un voxel

ne comportant que du sang artériel et c'est d'autant plus vrai que le sujet est petit. La méthode de référence, autant pour l'humain que pour le petit animal, repose sur des prélèvements sanguins qui sont principalement effectués par l'intermédiaire d'un cathéter inséré dans une artère. Toutefois, cette méthode est très invasive et ne possède pas la résolution temporelle nécessaire pour une modélisation juste. De plus, chez le petit animal, cette méthode nécessite souvent l'euthanasie de l'animal après l'expérience, empêchant par le fait même toute étude longitudinale. Plusieurs approches ont donc été tentées afin de remédier à la situation. Certains groupes ont proposé d'utiliser une AIF générique (Parker *et al.*, 2006), mais d'autres ont démontré qu'une telle fonction n'est pas appropriée (Port *et al.*, 2001). Yankeelov *et al.* ont proposé, en 2005, un modèle utilisant une région de référence, un muscle, afin de résoudre le problème de la détermination de  $C_p(t)$  (Figure 9) (Yankeelov *et al.*, 2005). La variation de l'AC dans le temps pour le tissu et la RR se décrit donc comme suit :

$$\frac{d}{dt} C_{tissu}(t) = K_{tissu}^{trans} \left( C_p(t) - \frac{C_{tissu}(t)}{v_{e,tissu}} \right), \quad [13]$$

$$\frac{d}{dt} C_{RR}(t) = K_{RR}^{trans} \left( C_p(t) - \frac{C_{RR}(t)}{v_{e,RR}} \right). \quad [14]$$

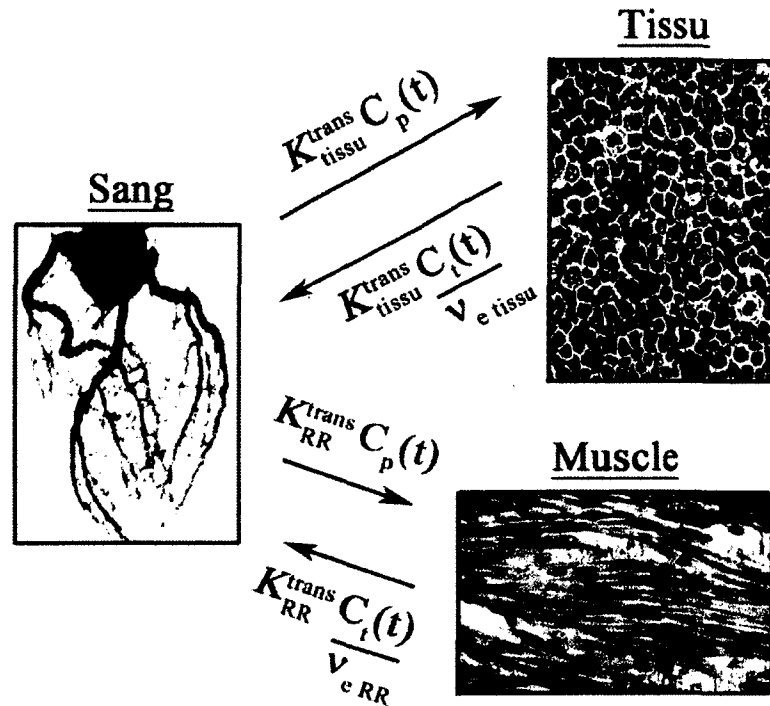
où tissu et RR représentent le tissu étudié et une région de référence, respectivement. La valeur de  $C_p(t)$  peut être isolée de l'Eq [15] et insérée dans l'Eq [14] :

$$\frac{d}{dt} C_{tissu}(t) = K_{tissu}^{trans} \left( \frac{1}{K_{RR}^{trans}} \left( \frac{dC_{RR}(t)}{dt} + K_{RR}^{trans} \frac{C_{RR}(t)}{v_{e,RR}} \right) - \frac{C_{tissu}(t)}{v_{e,tissu}} \right). \quad [15]$$

La concentration de l'AC dans le tissu en fonction du temps peut donc être décrite par la solution de cette équation différentielle :

$$C_{tissu}(t) = \frac{K_{tissu}^{trans}}{K_{RR}^{trans}} C_{RR}(t) + \frac{K_{tissu}^{trans}}{K_{RR}^{trans}} \left( \frac{K_{RR}^{trans}}{v_{e,RR}} - \frac{K_{tissu}^{trans}}{v_{e,tissu}} \right) \int_0^t C_{RR}(T) e^{-(t-T) \frac{K_{tissu}^{trans}}{v_{e,tissu}}} dT. \quad [16]$$

En utilisant cette équation au lieu de l'Eq [13], on obtient directement les valeurs de  $K^{trans}$  et  $v_e$  pour les tissus étudiés sans avoir à mesurer l'AIF. Toutefois, les valeurs de  $K_{RR}^{trans}$  et  $v_{e,RR}$  doivent être fixées selon le muscle choisi. Les valeurs retenues par Yankeelov *et al.* pour ces paramètres sont  $K_{RR}^{trans} = 0.1 \text{ min}^{-1} = 0.1$  et  $v_{e,RR} = 0.1 = 0.1$  (Yankeelov *et al.*, 2005).



**Figure 9 :** Modèle à deux compartiments avec région de référence. La concentration présente dans le muscle est utilisée pour contourner la mesure de  $C_p(t)$ .

Il est raisonnable de fixer ces paramètres à ces valeurs, toutefois une petite erreur peut influencer grandement la validité du résultat obtenu. Il est donc important de comprendre que selon le muscle utilisé, ces valeurs peuvent changer. Une validation de ces valeurs est donc souhaitable.

En 2008, Faranesh et Yankeelov ont modifié leur équation pour inclure la présence du plasma sanguin dans le tissu d'intérêt, c'est-à-dire en ajoutant le terme  $v_p$  (Faranesh et Yankeelov, 2008). Brièvement, en utilisant le modèle à deux compartiments de Tofts avec le terme  $v_p$  et une transformée de Laplace lors de la résolution de l'équation différentielle, ils obtiennent l'équation suivante pour l'AIF :

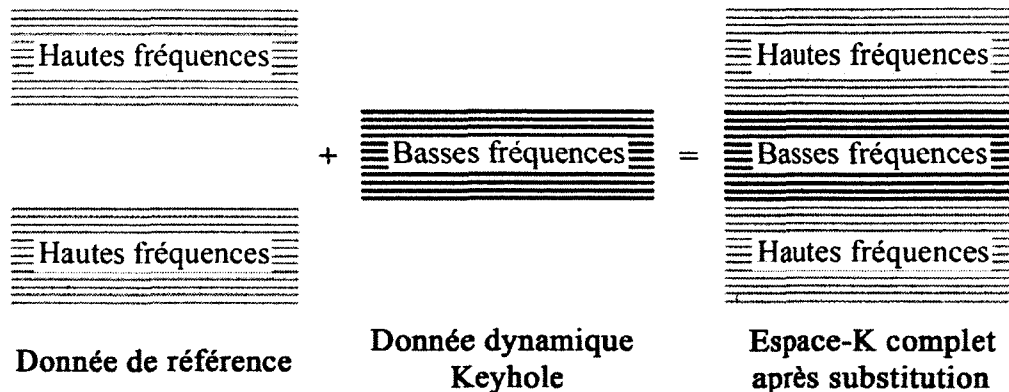
$$C_p(t) = \frac{C_{RR}(t)}{v_{p,RR}} - \left( \frac{K_{RR}^{trans}}{(v_{p,RR})^2} \right) \int_0^t C_{RR}(T) e^{-K_{RR}^{trans} \left( \frac{1}{v_{p,RR}} - \frac{1}{v_{e,RR}} \right) (t-T)} dT \quad [17]$$

Les valeurs de  $K_{RR}^{trans}$ ,  $v_{e,RR}$  et  $v_{p,RR}$  doivent être fixées à des valeurs provenant de la littérature comme proposé par Yankeelov *et al.* (Yankeelov *et al.*, 2005). Alternativement, ces valeurs sont préalablement fixées en faisant une expérience où l'AIF est obtenue à partir des prélèvements sanguins afin d'ajuster les paramètres avec l'équation ci-haut. La valeur de la fonction d'entrée peut ensuite être utilisée avec l'Eq [13] afin d'extraire les paramètres  $K_{tissu}^{trans}$ ,  $v_{e,tissu}$  et  $v_{p,tissu}$  du tissu d'intérêt. Le fait de devoir fixer les valeurs des paramètres de la région de référence peut apporter de grandes erreurs sur les résultats de la modélisation si le muscle visé se comporte différemment, c'est-à-dire que le taux de transfert transcapillaire et la fraction de volume extravasculaire extracellulaire sont différents de la valeur de référence. C'est pour cette raison que d'autres groupes ont développé des approches alternatives. Fluckiger *et al.* ont développé une approche dans laquelle aucune estimation des paramètres du muscle n'est nécessaire (Fluckiger *et al.*, 2009). Ils utilisent plutôt la moyenne d'une population d'AIF comme valeur initiale afin de trouver les paramètres d'un tissu d'intérêt. En parallèle au groupe de Yankeelov, Yang *et al.* ont développé une méthode avec deux régions de référence sur deux muscles possédant deux cinétiques différentes (Yang *et al.*, 2004). Un des deux tissus de référence a comme caractéristique un flux sanguin rapide tandis que le deuxième a plutôt un flux sanguin faible. Cette méthode nécessite de maintenir fixe seulement le paramètre  $v_e$  d'un seul des deux muscles, celui qui possède le moins de variabilité comme le foie. Il est à noter que le foie ou un autre organe similaire doit être dans le champ de vue pour que cette méthode soit applicable. Yang *et al.* ont par la suite apporté une modification à leur modèle (Yang *et al.*, 2007). En effet, ils ont appelé leur méthode la région de référence multiple. Ce nouveau modèle permet d'inclure le terme  $v_p$  dans le modèle pharmacocinétique et de tenir compte des effets non-linéaires pour le calcul de la concentration. Chacun des trois modèles décrits précédemment possède ses forces et ses faiblesses, toutefois le modèle développé par Yankeelov *et al.* est celui qui est le plus simple et le plus facile à utiliser. Dans le but d'obtenir une modélisation juste, il est nécessaire d'avoir une bonne résolution temporelle. Pour cette raison, la prochaine section va aborder une technique pour accélérer l'acquisition d'images.

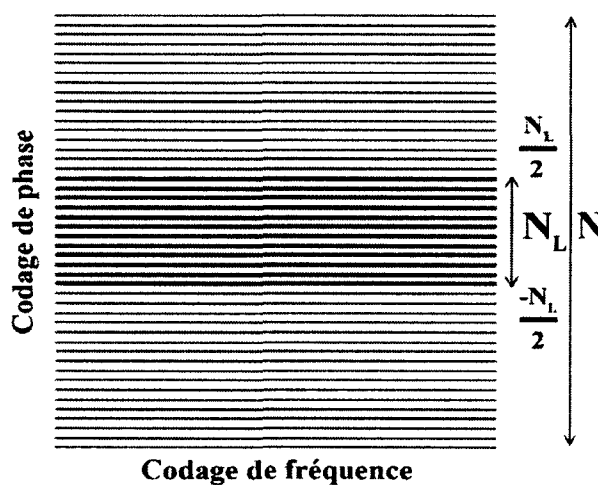
### 1.7 : Séquence Keyhole

Pour plusieurs applications comme l'IRM dynamique, il est nécessaire d'avoir une très bonne résolution temporelle sans pour autant diminuer la résolution spatiale. La modélisation pharmacocinétique nécessite une bonne résolution temporelle ainsi qu'une bonne résolution spatiale afin de réaliser une quantification adéquate des caractéristiques tumorales. En IRM, lors de l'acquisition d'image, il existe un compromis entre la résolution temporelle et la résolution spatiale. En effet, le fait de choisir un grand nombre de lignes, c'est-à-dire une très bonne résolution spatiale, va automatiquement diminuer la résolution temporelle, c'est-à-dire augmenter le temps pour obtenir une image. La séquence Keyhole a donc été développée dans cette optique. Elle exploite le fait que le contraste se situe dans les basses fréquences (voir Formation des images en IRM) et peut permettre d'obtenir un facteur d'accélération jusqu'à un ordre de cinq. Dans cet ordre d'idée, seulement les lignes centrales de l'espace-K sont acquises et par la suite les lignes extérieures manquantes y sont substituées à partir d'une image de référence, obtenue avant l'injection d'agent de contraste, où toutes les lignes de l'espace-K ont été remplies. Cette méthode est représentée à la figure 10. La méthode Keyhole, avec reconstruction utilisant une image de référence, a été utilisée pour la première fois en 1993 par van Vaals *et al.* afin d'accélérer l'acquisition d'image en IRM pour mieux suivre l'accumulation de l'AC dans l'image (van Vaals *et al.*, 1993). Les résultats de van Vaals *et al.* suggèrent que l'espace-K peut être réduit d'environ 70% avant que le signal d'une région de l'image soit affecté de façon importante. Étant donné que les contours dans l'image peuvent être modifiés durant la dynamique, l'utilisation des informations de l'image de référence pour tous les espaces-K de la dynamique n'est pas adéquate puisque dans le cas présent le contour reste identique.

Bishop *et al.* ont suggéré une autre approche pour la reconstruction de l'image (Bishop *et al.*, 1997). La méthode proposée nécessite une image haute résolution avant l'injection de l'agent de contraste (pré) et une autre à la fin de la dynamique (post) ainsi qu'une dynamique Keyhole suivant la méthodologie de van Vaals *et al.* entre les images pré et post. L'espace-K complet a N lignes tandis qu'un espace-K Keyhole a  $N_L$  lignes centrales (voir Figure 11).



**Figure 10 :** Les hautes fréquences obtenues d'une image de référence avec un espace-K complet (à gauche) sont ajoutées aux basses fréquences d'une image Keyhole avec un espace-K restreint aux lignes centrales (milieu). Ensemble, ils forment un espace-K complet avec un contraste provenant des images Keyhole et le contour de l'image de référence.



**Figure 11 :** Espace-K complet versus espace-K Keyhole où  $N_L$  est le nombre de lignes centrales pour l'image Keyhole et  $N$  est le nombre de lignes pour une image complète.

La reconstitution des lignes manquantes de la dynamique se fait avec une interpolation linéaire du signal entre les acquisitions pré et post. En effet, le signal des hautes fréquences est estimé en évaluant le changement qui s'est produit au niveau du signal de la dynamique entre les lignes centrales des acquisitions complètes. Ce changement est évalué, ligne par ligne, par l'intermédiaire de deux coefficients  $v_0$  et  $v_1$  en résolvant le système suivant :



$$S_{key}(m) = \nu_0 S_{pre}(m) + \nu_1 S_{post}(m) \quad \text{pour} \quad \frac{-N_L}{2} \leq m < \frac{N_L}{2}, \quad [18]$$

où  $m$  est le numéro de la ligne,  $S_{key}$  est le signal correspondant de l'espace-K Keyhole,  $S_{pre}$  est le signal correspondant de l'espace-K pré et  $S_{post}$  est le signal correspondant de l'espace-K post. Après avoir déterminé  $\nu_0$  et  $\nu_1$  pour chacune des lignes, ces paramètres sont moyennés sur tout l'espace-K et ensuite appliqués à chacune des lignes manquantes afin de reconstituer un espace-K complet pour la dynamique. Par la suite, une transformée de Fourier inverse est appliquée pour reconstruire les images. Cette méthode permet de recouvrer des images de bonne qualité dans un temps moindre en utilisant l'information acquise avant et après la dynamique. Les résultats de Bishop *et al.* en parallèle avec ceux de van Vaals *et al.* suggèrent que le nombre de lignes de l'espace-K peut être réduit d'environ 75% sans qu'un effet important sur les images soit mesurable. Un avantage important de la méthode Keyhole est qu'elle peut être jumelée à d'autres techniques d'accélération comme l'écho planaire afin d'atteindre la résolution temporelle nécessaire pour différentes applications comme l'IRM fonctionnelle (Zaitsev *et al.*, 2001).

### 1.8 : Tomographie d'émission par positrons (TEP)

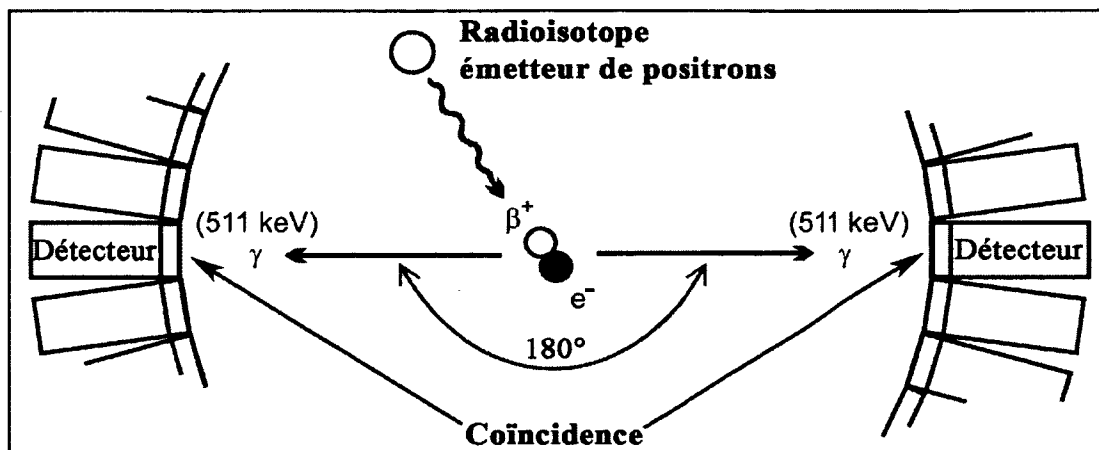
La TEP est une modalité d'imagerie médicale qui mesure la distribution des radiotraceurs dans l'organisme, plus spécifiquement de molécules marquées par un émetteur de positrons. Cette technologie d'imagerie moléculaire permet donc d'étudier différents processus biologiques se déroulant dans un organisme afin d'identifier des dysfonctions au niveau moléculaire pour le développement de thérapies novatrices (Phelps, 2000). Dans le but de produire des images, cette modalité nécessite des radioisotopes émetteurs de positrons ( $\beta^+$ ). Ces derniers sont produits à l'aide d'un cyclotron, par bombardement de cibles d'éléments stables, comme le nickel, à l'aide de protons ou de deutérons. Dans un cyclotron, ces particules chargées sont accélérées dans une voie circulaire par un champ électromagnétique jusqu'à ce qu'elles soient assez énergétiques (de quelques dizaines de MeV) afin d'induire une réaction nucléaire. Lorsqu'elles atteignent une énergie suffisante, elles sont dirigées sur la cible, ce qui permet de produire l'élément radioactif nommé radioisotope. Ensuite, le radioisotope est intégré par radiochimie à une molécule afin de

créer un radiotracer qui est utilisé lors d'un examen TEP. L'atome radioactif présent dans le radiotracer subit une désintégration en émettant un positron. Ce dernier parcourt une courte distance selon son énergie cinétique, et une fois son énergie perdue il s'annihile avec un électron présent dans le tissu. Cette annihilation se traduit par une émission simultanée de deux photons de 511 keV chacun à 180° l'un de l'autre (voir Figure 12). Ensuite, la mesure est réalisée en comptant le nombre de photons, provenant de l'annihilation, qui arrivent en coïncidence dans deux détecteurs opposés du champ utile du tomographe. La détection de la trajectoire des photons par les détecteurs de même que l'acquisition d'un grand nombre d'événements permet, avec des techniques de reconstruction tomographique comme le maximum de vraisemblance (*maximum likelihood expectation maximization algorithm*) (Lange *et al.*, 1984), de reconstituer la distribution du radiotracer à l'intérieur de l'organisme à l'étude, formant les images TEP (Lecomte *et al.*, 2002).

Les images TEP sont obtenues après l'injection intraveineuse d'un radiotracer dont on connaît la cinétique et les propriétés biologiques afin d'obtenir de l'information sur l'endroit où il s'accumule. La TEP permet de visualiser l'activité cellulaire, donc de faire de l'imagerie fonctionnelle. Le tableau 1 résume les principaux radionucléides émetteurs de positrons utilisés avec leur demi-vie ( $t_{1/2}$ ) respective et l'énergie des  $\beta^+$  correspondants. La demi-vie est le temps pour lequel la quantité de radioactivité initiale est réduite de moitié. La courte demi-vie de certains isotopes est une limitation de l'utilisation de la TEP puisque leur distribution à un site distant de l'endroit de fabrication est difficile et parfois impossible. Vu la durée de vie de la plupart des radioisotopes, la présence d'un cyclotron à même le centre est souvent une nécessité pour les études pré-cliniques ou cliniques (Aboagye *et al.*, 2003; Lecomte *et al.*, 2002). La distribution locale est toutefois possible, lorsque les centres ne sont pas trop loin les uns des autres, pour différents isotopes comme le fluor 18 et le cuivre 64.

L'énergie cinétique des positrons est une autre limitation en TEP puisque plus l'énergie est grande et plus la portée des positrons est importante ce qui entraîne une perte de la résolution spatiale. Cette perte s'explique par le fait que la TEP localise la position de l'annihilation du positron et non la position du radiotracer. Donc, plus la portée du

positron est grande et plus l'erreur sur la position du radioisotope est grande. Cependant, cette erreur sur la localisation de l'isotope est de moins d'un millimètre pour les isotopes usuels. De plus, des corrections pour cet effet sont appliquées aux images.



**Figure 12 :** Principe de la TEP. L'acquisition TEP débute après ou pendant l'injection d'un radiotracer. Le radioisotope produit des positrons qui s'annihilent pour produire deux photons d'annihilation colinéaires. Ces photons sont détectés en coïncidence par un anneau de détecteurs. (Figure adaptée de VEREL *et al.*, 2005)

**Tableau 1 :** Liste des principaux radionucléides utilisés en TEP avec leur demi-vie et l'énergie des β<sup>+</sup> correspondants.

	Fluor	Azote	Oxygène	Carbone	Rubidium	Gallium	Cuivre
	18	13	15	11	82	68	64
$t_{1/2}$ (min)	109,8	10	2,03	20,4	1,27	68	762
$E_{\beta^+}$ (MeV)	0,64	1,2	1,7	0,96	3,4	1,9	0,65

### 1.9 : Applications de l'imagerie TEP

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant une visualisation au niveau moléculaire dans les tissus. Des changements peuvent donc être détectés avant même qu'une modification au niveau anatomique soit observée. La TEP trouve son utilité autant en recherche qu'en clinique en permettant de recueillir d'importantes informations

physiologiques et biochimiques dans le but d'établir un diagnostic précis et de développer des thérapies novatrices. La TEP comporte toutefois une limitation structurelle puisque pratiquement aucune information au niveau anatomique n'est disponible. Des repères anatomiques doivent donc être ajoutés afin de faciliter l'analyse des images et c'est pourquoi Beyer *et al.* ont développé un appareil TEP-TDM où la technologie TDM est couplée à la TEP dans le but de fournir des images de l'anatomie (Beyer *et al.*, 2000). De nos jours, les cliniciens et les chercheurs veulent plus que de simples repères anatomiques. L'IRM a donc été couplée à la TEP (Raylman *et al.*, 2006) dans le but de combiner l'information moléculaire et fonctionnelle des deux modalités dans l'espoir de découvrir une synergie créant de nouvelles possibilités pour le diagnostic et le suivi thérapeutique. Chaque radiotracer possède une cinétique différente qui peut être décrite par un modèle mathématique. Les modèles ainsi créés permettent d'extraire des paramètres physiologiques renseignant sur divers processus biologiques à l'intérieur de l'organisme incluant la consommation de glucose ou d'oxygène, la perfusion sanguine et le taux d'occupation de récepteurs spécifiques (Shoghi, 2009). Un grand nombre de radiotraceurs sont disponibles en TEP créant ainsi un nombre d'applications presque illimité. La neurologie, la cardiologie et l'oncologie sont des secteurs où la TEP est particulièrement utile (Schnockel *et al.*, 2010). L'imagerie de petits animaux joue maintenant un rôle important en médecine afin de créer un lien entre la science fondamentale et la clinique autant pour la recherche que pour les applications quotidiennes en clinique (Phelps, 2000).

Les applications en oncologie de la TEP sont diversifiées et jouent un rôle prépondérant dans le diagnostic et le suivi d'un traitement. En effet, auparavant, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement se faisait par l'intermédiaire des changements morphologiques comme la dimension et la composition des tumeurs. Toutefois, ces changements anatomiques surviennent la plupart du temps tardivement dans le processus de cancérogenèse et il est donc difficile de déterminer rapidement l'efficacité d'un traitement (Sugiyama *et al.*, 2004). Dans ce sens, la TEP est très utile, car elle permet de détecter la réponse au traitement beaucoup plus rapidement par l'intermédiaire de la physiologie et du métabolisme tumoral qui eux changent suffisamment rapidement pour obtenir en temps réel l'efficacité de la thérapie. Le succès ou l'échec d'un traitement donné peut donc être

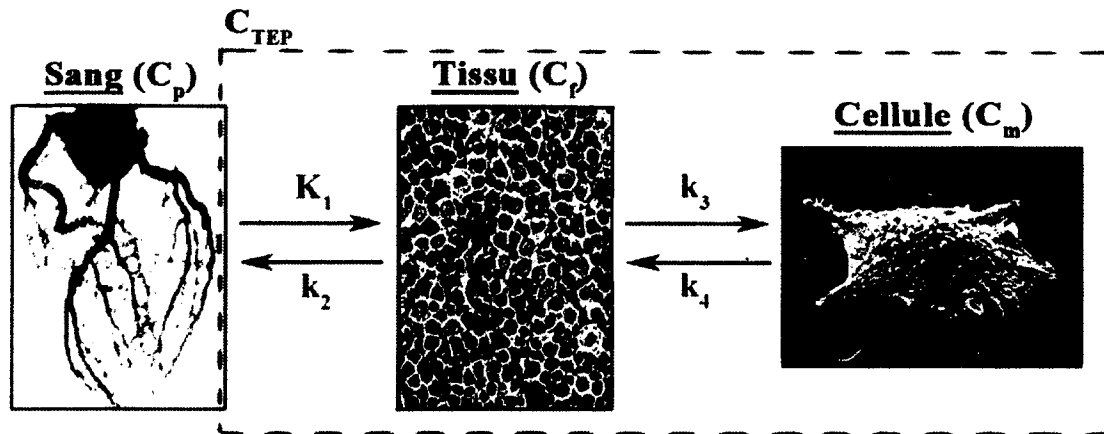
observé rapidement (Weber *et al.*, 2000). Le FDG est le plus utilisé en oncologie. Par exemple, il a été utilisé chez des souris afin de vérifier l'effet de séances de radiothérapie ou de chimiothérapie. Une diminution de la captation du FDG a été observée dans les deux cas et il a été démontré que le calcul de la captation du FDG est plus efficace pour vérifier l'effet d'un traitement, que de mesurer la réduction en dimension des tumeurs puisqu'il est possible de prévoir plus précocement le résultat (Abe *et al.*, 1986; Yoshioka *et al.*, 1997). Les tumeurs cérébrales, les glioblastomes, sont un cas spécial en TEP avec le FDG puisque le cerveau capte plus ou autant que la tumeur lorsque cette dernière est de faible grade (Santra *et al.*, 2011). Donc, la caractérisation des gliomes peut être difficile avec le FDG et c'est pourquoi d'autres traceurs ont été mis au point. En effet, le O-(2-18Ffluoroethyl)-L-tyrosine ( $^{18}\text{F}$ -FET) et le L-méthyl-11C-méthionine ( $^{11}\text{C}$ -MET), entre autres, sont maintenant de plus en plus utilisés puisqu'ils permettent de mieux définir la tumeur ce qui est utile pour la planification du traitement et d'avoir un meilleur pronostic (Pauleit *et al.*, 2009; Nishii *et al.*, 2004). D'autres radiotraceurs ont été produits afin de détecter l'apoptose (Murakami *et al.*, 2004; Faust *et al.*, 2007).

Les applications cardiaques sont également importantes. En effet, plusieurs paramètres cardiaques peuvent être évalués incluant la fraction d'éjection, le volume ventriculaire, la consommation du glucose et d'oxygène par le myocarde. Ces paramètres sont par la suite utilisés pour le diagnostic de différentes pathologies. La perfusion, à l'aide du  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ , et le métabolisme myocardique, à l'aide du FDG, sont utilisés afin de différencier entre une cardiomyopathie ischémique et une non-ischémique (Mody *et al.*, 1991). Les risques de mortalité sont réduits de 80% lorsque les patients démontrent une viabilité myocardique, à l'aide de l'imagerie TEP, suite à une thérapie de revascularisation (Allman *et al.*, 2002). Le diabète est une autre cause de dérèglement cardiaque pouvant réduire l'espérance de vie et l'imagerie TEP a permis de mieux comprendre les changements biologiques liés à la maladie. Herrero *et al.* ont rapporté, en utilisant le [ $^{11}\text{C}$ ] glucose et le [ $^{11}\text{C}$ ] palmitate, dans le cas du diabète de type I, la consommation myocardique de glucose était diminuée et les acides gras remplaçaient le glucose comme carburant métabolique (Herrero *et al.*, 2006). Toutefois, ces derniers sont moins efficaces que le glucose et réduisent donc les fonctions cardiaques.

Il existe également de nombreuses applications en neurologie. Par exemple, la TEP, à l'aide du FDG, permet de diagnostiquer environ 2,5 années plus tôt la maladie d'Alzheimer que toutes les autres méthodes de diagnostic clinique comme les tests sanguins (Silverman *et al.*, 2001). En fait, la consommation du glucose de différentes régions du cerveau est réduite dans un cas d'Alzheimer (Cunnane *et al.*, 2011).

### **1.10 : Le radiotracteur FDG**

C'est au début des années 1970 que Tatsuo Ido and Al Wolf ont décrit pour la première fois la synthèse du FDG. Une avancée majeure puisqu'il est le radiotracteur le plus utilisé de nos jours. Pour le produire, le groupe hydroxyle (OH) à la position 2 dans la molécule de glucose est remplacé par l'isotope radioactif  $^{18}\text{F}$  qui possède une demi-vie de 109,8 min. Le FDG, un analogue du glucose, est transporté par le sang et distribué dans les tissus. Par la suite, grâce aux transporteurs GLUT, il pénètre dans la cellule et est phosphorylé en  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate par les enzymes hexokinases. Ce dernier emprunte le même chemin que le glucose, toutefois il ne peut pas subir de glycolyse et être transformé davantage par la cellule puisqu'il ne possède plus son groupement OH en position 2. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate reste donc piégé à l'intérieur de la cellule sans pouvoir entrer dans le cycle de Krebs. Il existe théoriquement une réaction inverse afin que le FDG ressorte de la cellule, cependant elle est pour la plupart du temps négligeable. Il est donc possible d'affirmer que le radiotracteur FDG représente bien la captation et la phosphorylation du glucose par les cellules dans le corps. Dans les tumeurs, l'expression des transporteurs GLUT est augmentée ce qui a pour effet d'augmenter la captation du glucose et du FDG (Smith, 1998). Sachant que le FDG s'accumule de façon accrue dans les tumeurs et que celui dans les tissus environnants est éliminé rapidement, les images ont donc un contraste favorisant la visualisation et la quantification des tumeurs. Il est à noter que la quantité nécessaire de FDG pour réaliser des images TEP de bonne qualité est significativement inférieure à la limite pour produire des effets pharmacologiques (Phelps, 2000).



**Figure 13** : Modèle à trois compartiments de Phelps décrivant le passage du FDG entre les différents compartiments.  $K_1$  représente la perfusion ou le taux de transfert de FDG du sang au tissu [ml/min/g],  $k_2$  représente le taux de retour de FDG dans le sang [ $\text{min}^{-1}$ ],  $k_3$  représente le taux de phosphorylation du FDG [ $\text{min}^{-1}$ ],  $k_4$  représente le taux de déphosphorylation du FDG-6- $\text{PO}_4$  [ $\text{min}^{-1}$ ].  $C_{TEP}$  représente la mesure d'une région d'intérêt sur une image TEP.

Les constantes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  sont des combinaisons des constantes de temps  $k_2$ ,  $k_3$  et  $k_4$  et sont définies comme suit :

$$\alpha_1 = \frac{k_2 + k_3 + k_4 - \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4}}{2}, \quad [23]$$

$$\alpha_2 = \frac{k_2 + k_3 + k_4 + \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4}}{2}. \quad [24]$$

La mesure TEP est formée de la somme des compartiments tissulaire et cellulaire. Un terme supplémentaire ( $k_5C_p(t)$ ) est ajouté afin de tenir compte de la présence de sang dans le tissu.

La mesure TEP,  $C_{TEP}$ , est donc définie comme suit :

$$C_{TEP}(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left[ (k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right] \otimes C_p(t) + k_5 C_p(t). \quad [25]$$

La valeur de  $C_p(t)$  doit être mesurée soit par des prélèvements sanguins manuels, automatiques ou à partir de l'image. Connaissant  $C_{TEP}(t)$  et  $C_p(t)$ , il est alors possible d'évaluer les constantes de temps en ajustant les valeurs dans l'Eq [26]. Par la suite, le taux de métabolisme du glucose est calculé pour le myocarde (MMRGlc) ou une tumeur (TMRGlc) selon suivant l'équation suivante :

### 1.11 : La modélisation pharmacocinétique du FDG en TEP

La modélisation pharmacocinétique du FDG en TEP est l'étude de la concentration d'un radiotraceur dans un tissu d'intérêt en fonction du temps. Elle tente de décrire le métabolisme du glucose des cellules en modélisant les échanges entre le sang, le tissu et les cellules. L'objectif est donc d'obtenir des informations physiologiques pour aider au diagnostic et permettre la quantification des caractéristiques tumorales. Ces informations sont obtenues par l'intermédiaire des paramètres inclus dans le modèle comme la consommation du glucose. Le modèle du FDG est décrit par trois compartiments : le compartiment sanguin, le compartiment tissulaire ou extravasculaire extracellulaire, et le compartiment métabolisé (cellulaire). L'échange entre les compartiments est régi par des constantes d'échange appelées les constantes de temps (voir Figure 13). Il est à noter que la fraction de volume sanguin dans le tissu est également considérée ( $k_5$ ). Ce modèle a été développé par Phelps *et al.* (Phelps *et al.*, 1979). La variation de la concentration du radiotraceur entre les différents compartiments dans le temps est décrite par les équations différentielles suivantes :

$$\frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_m(t), \quad [19]$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t). \quad [20]$$

Les solutions sont :

$$C_f(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left[ (k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right] \otimes C_p(t), \quad [21]$$

$$C_m(t) = \frac{K_1 k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} (e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}) \otimes C_p(t). \quad [22]$$

L'AIF est  $C_p(t)$  et est la concentration de la radioactivité dans le plasma. Le symbole  $\otimes$  représente une convolution.



$$TMRGlc \text{ et } MMRGlc \left( \frac{\mu\text{moles}}{100\text{g min}} \right) = \frac{gl}{LC \times 0,18 \left( \frac{mg}{\mu\text{moles}} \right)} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}, \quad [26]$$

où  $gl$  est la glycémie [mg glucose/100mL plasma],  $LC$  est la « lumped constant » représentant la fraction artérioveineuse extraite de FDG sur celle du glucose en condition d'équilibre. Le facteur 0,18 permet d'exprimer les valeurs pour le taux de métabolisme du glucose en  $\mu\text{moles}/100\text{g}/\text{min}$  et provient de la conversion de 1  $\mu\text{mole}$  de FDG en mg.

Une simplification du modèle a été apportée par Patlak *et al.* en 1983 (Patlak *et al.*, 1983). Il a développé une méthode graphique, qui suppose que la constante de temps  $k_4$  est nulle, et qui est couramment nommée la méthode de Patlak. Sa méthode suit le modèle décrit précédemment, donc les équations [20] à [23] sont toujours valides. Sachant que  $k_4$  est nulle, les équations [24] et [25] sont modifiées de la façon suivante :

$$\alpha_1 = 0, \quad [27]$$

$$\alpha_2 = k_2 + k_3, \quad [28]$$

et l'équation [26] devient, en omettant le dernier terme :

$$C_{TEP}(t) = \frac{K_1}{k_2 + k_3} \left[ k_3 + k_2 e^{-(k_2+k_3)t} \right] \otimes C_p(t). \quad [29]$$

Maintenant, si on applique la définition de la convolution et que l'on considère que  $C_p(t)$  est constant par rapport à l'exponentielle, on obtient :

$$C_{TEP}(t) = \frac{K_1}{k_2 + k_3} \left[ k_3 \int_0^t C_p(T) dT + \frac{k_2}{k_2 + k_3} C_p(t) \right], \quad [30]$$

qui devient, en divisant par  $C_p(t)$  :

$$\frac{C_{TEP}(t)}{C_p(t)} = \frac{1}{C_p(t)} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t C_p(T) dT + \frac{K_1 k_2}{(k_2 + k_3)^2}. \quad [31]$$

Cette équation est de la forme linéaire  $y = ax + b$ , où la pente est donnée par l'expression suivante :

$$\frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}, \quad [32]$$

Cette pente est obtenue en ajustant les valeurs dans l'Eq [32] au temps les plus longs (c'est-à-dire temps après 3 min). Le résultat de l'Eq [33] est ensuite introduit dans l'Eq [27] pour obtenir les valeurs de TMRGlc ou MMRGlc.

## **CHAPITRE 2 : Quantification du Gd dans le sang par la spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS)**

---

La technique ICP-MS a été utilisée afin d'obtenir la concentration de Gd-DTPA dans le plasma sanguin (AIF). Cette technique permet de déterminer la concentration (en partie par milliard, ppb) de différents métaux et non-métaux. L'analyse des échantillons se fait en quatre étapes : introduction-nébulisation, ionisation, séparation en masse, détection. Le plasma sanguin est tout d'abord mis en solution avec du HCl et la méthode utilisée est expliquée dans le prochain paragraphe. La solution est introduite dans l'appareil à l'aide d'une pompe et par la suite vaporisée par le nébuliseur en micro-gouttelettes de quelques  $\mu\text{m}$ . L'aérosol formé est envoyé dans une torche à plasma d'argon à très haute température (entre 6 000 et 10 000 °C), suffisante pour vaporiser, dissocier, atomiser et ioniser complètement la plupart des éléments. Le plasma est par la suite transporté vers le système de spectroscopie de masse qui sépare les éléments en fonction de leur charge et de leur masse. Un filtre de masse quadripolaire est utilisé afin de laisser passer les ions présentant un rapport masse sur charge particulier, déterminé par la fréquence appliquée au quadripôle. Un nombre précis d'ions, relié à la concentration de l'échantillon, peut donc être mesuré par l'appareil.

La préparation de la solution doit être effectuée d'une façon très spécifique. En effet, on doit connaître exactement le facteur de dilution du plasma dans la solution afin de pouvoir obtenir la concentration de Gd dans l'échantillon, en mM. La conversion de ppb en mM s'effectue de la façon suivante :

$$C = \frac{c}{M * F * 10^6} , \quad [34]$$

où c est la concentration de Gd dans l'échantillon (en ppb), M est la masse atomique du Gd (157,25), F est le facteur de dilution et  $10^6$  est un facteur pour convertir les unités. La solution doit avoir une concentration finale de 0,5% de HCl lorsqu'envoyé à l'ICP-MS. Le complexe Gd-DTPA peut coller à la tubulure et ainsi influencer les résultats obtenus. Plusieurs méthodes de préparation et de calibration de l'appareil ont donc été testées afin

d'éviter des résultats erronés. Dans ce but, des échantillons de Gd (plusieurs concentrations connues) ont été mis en solution selon 4 méthodes différentes. La première (M #1) consiste en une solution de Gd-DTPA avec 0,5% de HCl. La deuxième (M #2) consiste à laisser la solution de Gd-DTPA dans 10% de HCl pour une nuit et ensuite la diluer pour atteindre 0,5%. La troisième (M #3) consiste à préparer une solution de  $GdCl_3$  dans 0,5% de HCl. Pour terminer (M #4), une digestion de la solution de Gd-DTPA (0,5% HCl) a été effectuée par micro-ondes avant d'être analysée par ICP-MS. Voici les résultats obtenus :

Tableau 2 : Évaluation de différentes méthodes de préparation des échantillons de Gd

		Valeur attendue 2000ppb	Valeur attendue 1000ppb	Valeur attendue 750ppb	Valeur attendue 200ppb	Valeur attendue 100ppb	Valeur attendue 37,5ppb	Valeur attendue 10ppb
Moyenne (ppb)	M #1	1217		704	189			
	M #2	1210		692	185			9,91
	M #3	1230		650	188			
	M #4		645			99,9	37,6	10,48
SD (ppb)	M #1	15		9	4			
	M #2	6		3	2			0,2
	M #3	23		44	3			
	M #4		13			1	0,2	0,9
% différence	M #1	-39		-6	-6			
	M #2	-39		-8	-7			-0,9
	M #3	-38		-13	-6			
	M #4		-35			-0,1	0,3	4

De ce tableau, on peut conclure que la méthode de digestion est la plus précise et devrait être employée. Toutefois, cette méthode exige un temps de préparation beaucoup plus long et peut donc plus difficilement être réalisée pour un très grand nombre d'échantillons. La méthode de préparation #2 pourrait être un bon compromis. Il serait toutefois avantageux d'augmenter la concentration de HCl à 20 ou 30% pour la nuit afin de dissocier davantage

le complexe Gd-DTPA. On peut également conclure que les échantillons doivent être suffisamment dilués afin de rester dans la zone linéaire de l'appareil et des échantillons de calibration, soit une concentration de moins de 200 ppb.

## **Conversion of arterial input functions for dual pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA/MRI and $^{18}\text{F}$ -FDG/PET**

**Auteurs** : Eric Poulin, Réjean Lebel, Etienne Croteau, Marie Blanchette, Luc Tremblay, Roger Lecomte, M'hamed Bentourkia, Martin Lepage

Article accepté le 11 avril 2012: Magnetic Resonance in Medicine (MRM-11-12913)

### **Avant-propos:**

J'ai majoritairement effectué la conception et l'élaboration des recherches ainsi que les expériences. J'ai procédé à l'analyse et à la présentation des résultats rapportés dans cet article. J'ai conçu, élaboré et rédigé cet article sous la supervision de mes directeurs de recherche et la consultation de mes co-auteurs.

Dans le but d'atteindre le plein potentiel des systèmes bimodaux IRM-TEP, de nouvelles méthodologies basées sur la quantification des images devraient être développées. Dans cet article, une méthode est proposée afin de convertir une AIF obtenue avec du Gd-DTPA en IRM, en du FDG pour la TEP, et vice-versa. Les AIFs des deux modalités ont été obtenues à partir de prélèvements sanguins manuels faits sur des rats Fishers possédant un gliome (modèle de gliome syngénique Fischer/F98). Elles ont par la suite été ajustées par un modèle mathématique. Les paramètres du modèle ont été trouvés statistiquement différents entre l'IRM et la TEP. Les paramètres pharmacocinétiques en IRM,  $K^{\text{trans}}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$ , calculés à partir de l'AIF obtenue avec les prélèvements sanguins en IRM, et avec celle convertie à partir de l'AIF en TEP, ne sont pas statistiquement différents. Réciproquement, les valeurs de TMRGlc calculées à partir de l'AIF obtenue avec les prélèvements sanguins en TEP, et avec celle convertie à partir de l'AIF en IRM, n'ont pas été trouvées statistiquement différentes. En conclusion, une seule AIF serait nécessaire pour faire la modélisation pharmacocinétique combinée IRM-TEP.

**Abstract**

Reaching the full potential of MRI-PET dual modality systems requires new methodologies in quantitative image analyses. In this study, methods are proposed to convert an arterial input function (AIF) derived from Gd-DTPA in MRI, into a  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF in PET, and *vice versa*. The AIFs from both modalities were obtained from manual blood sampling in a F98-Fisher glioblastoma rat model. They were well fitted by a convolution of a rectangular function with a bi-exponential clearance function. The parameters of the bi-exponential AIF model were found statistically different between MRI and PET. Pharmacokinetic MRI parameters such as the volume transfer constant ( $K^{\text{trans}}$ ), the extravascular-extracellular volume fraction ( $v_e$ ) and the blood volume fraction ( $v_p$ ) calculated with the Gd-DTPA AIF and the Gd-DTPA AIF converted from  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF normalized with or without blood sample were not statistically different. Similarly, the tumor metabolic rates of glucose (TMRGlc) calculated with  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF and with  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF obtained from Gd-DTPA AIF were also found not statistically different. In conclusion, only one accurate AIF would be needed for dual MRI-PET pharmacokinetic modeling in small animal models.

**Keywords:** Combined MRI-PET, pharmacokinetic modeling, arterial input function, rats, MRI, PET.

## Introduction

Non-invasive imaging modalities such as positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) have been applied to characterize the tumor micro-environment, to study the pharmacokinetics of anticancer drugs, and to monitor and assess early treatment response during therapy (1-2) in an attempt to predict treatment response as early as possible. Pharmacokinetic modeling of dynamically-acquired images increases the usefulness of these imaging modalities by extracting physiological and functional information. For example, perfusion information extracted from gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-DTPA) dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) and metabolism information derived from  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET) are particularly useful in oncology to help grade brain gliomas (3-5). A review by Jabobs *et al.* has suggested that multimodal imaging should play a role in the management of brain tumor diseases and in the development of improved imaging-guided therapies (6). MRI-PET image coregistration has been shown to increase the sensitivity of FDG PET, more clearly revealing differences between radiation necrosis and recurrent brain metastasis (7). The potential for the combination of pharmacokinetic measurements using both modalities is well beyond simple image registration as it would be an asset to clinicians and scientists in the design of new diagnostic tools and to provide better monitoring of treatment response.

The physical integration of PET and MRI systems has already been achieved (8-11) and is predicted to have a major clinical impact (12). For instance, the combination of PET and MRI information may serve as guide in the development of novel drugs and therapies (13). Neurosciences may particularly benefit from MRI-PET systems, since they could provide new insights into different neurologic disorders by simultaneously assessing brain function, metabolism, oxygen consumption and perfusion (14). In 2010, Pichler and co-workers speculated on the synergy of both modalities; they also pointed out that this novel multimodality technology might not enter clinical routine before its impact has been validated (15). In parallel, von Schulthess and Schlemmer concluded that combining MRI and PET is an interesting research endeavour with an uncertain outcome (16). Similarly to PET-CT imaging, which has been extensively validated as a powerful diagnostic tool in



oncology during the last decade (17), the value of MRI-PET systems will likely require proper and extensive assessment. MRI has multiple uses in the clinic and can readily provide information on vascular integrity, vascular permeability and other vascular functional characteristics. It may therefore be envisaged that the optimal integration of MRI-PET information will exploit the advantages of each modality and will more readily assess key tumoral features.

A correlation between the vascular and metabolic characteristics of primary breast tumors has been reported (18). Using  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA, it was shown that the tumor metabolic activity determined by PET is partly correlated to the delivery of contrast agent, which is controlled by the tumor vascular characteristics. To the best of our knowledge, this was the first work demonstrating a relationship between MRI and PET pharmacokinetic parameters of particular importance for treatment planning and monitoring of response.

The AIF is commonly used for several types of MRI and PET pharmacokinetic analyses, but its measurement remains a challenge for both modalities (19-20). One of the most commonly used MRI contrast agent, Gd-DTPA, and the most common PET radiotracer,  $^{18}\text{F}$ -FDG, are both relatively low molecular weight compounds and, as such, may be expected to be characterized by comparable extravasation from blood vessels, diffusion into the interstitium, and excretion. A major difference, however, is the cell internalization of  $^{18}\text{F}$ -FDG, which is expected to result in longer retention times for the radiotracer (21-23). It has been concluded from a retrospective study that tumor perfusion assessed by  $^{15}\text{O}$ -water perfusion and DCE-MRI was correlated, but that  $^{18}\text{F}$ -FDG provided independent information (24).

Inaccuracies in AIF measurements can lead to significant errors in fitted pharmacokinetic parameters (25). Obviating the need for the measurement of an AIF is therefore desirable. As a first step, we investigate in this study the correspondence between the AIFs derived from MRI and PET, using Gd-DTPA and  $^{18}\text{F}$ -FDG in a rat model excluding concomitant systemic diseases. A method is proposed to convert the AIF

obtained for one compound into the AIF for the other compound. The accuracy of converted AIFs was assessed with gold standard manual AIF sampling measurements, and with dual MRI-PET experiments, using a F98-Fisher glioblastoma rat model. Such a conversion was particularly useful for pharmacokinetic modeling of data acquired with both imaging modalities, moreover only one accurate AIF was needed for dual pharmacokinetic modeling. The proposed methodology may be particularly useful in combined or serial MRI-PET quantitative imaging of small animal models.

## Materials and methods

### *AIF model and conversion method*

The AIF curves were first normalized to their maximum value (to a peak value of 1), and then fitted with a rectangular function representing the injection convoluted with a 4-parameter bi-exponential representing the elimination (26). This was implemented in Matlab, using the function `lsqcurvefit`, and we refer to this fitting function as the “AIF model”. The parameters of the bi-exponential function of the AIF model describe a fast and a slow exponential decay representing extravasation and excretion, respectively, each with an independent weight. The excretion (slow) rate and weight constants are defined as  $r_s$  and  $w_s$ , respectively, while the extravasation (fast) rate and weight constants are  $r_f$  and  $w_f$  ( $w_f e^{-r_f t} + w_s e^{-r_s t}$ ). The parameters of the rectangular function represent the delay before arrival of the contrast agent or radiotracer in blood, the duration and concentration (amplitude) of the injection. The amplitude was initially fitted and the mean value was then fixed. This was possible since all curves had a maximum concentration intensity of 1 arbitrary unit (A.U.) (see step 1). The amplitude (mean  $\pm$  sd) of the rectangular signal, over all rats, was fixed to  $0.0201 \pm 0.0010$  and  $0.0176 \pm 0.0008$  A.U. for  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA, respectively. These values are lower than 1 but they are convoluted with the exponentials having weighting factors  $w_f$  and  $w_s$ . The delay was the time at which 2% of the maximum value of the AIF was reached (approximately 20.4 s). The threshold of 2% was deduced from observations in the experimental AIFs. The parameter representing the duration of the injection was calculated from the time difference between 2% and 100% of the maximum value of the AIF (approximately 46.8 s).

Briefly, the conversion model consists in three steps (Fig. 1):

1. The AIFs are normalized to their maximum concentration value and then fitted with the AIF model.
2. The appropriate ratios between MRI and PET parameters are applied to convert the parameters of the bi-exponential curve to those expected for the AIF of the other modality.
3. The converted AIF is corrected to recover curves in mM or kBq/ $\mu$ L, either by a) using a single blood sample (at the maximum concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG/Gd-DTPA), or b) using a pre-established normalization factor calculated from the injected dose as described in the next section.

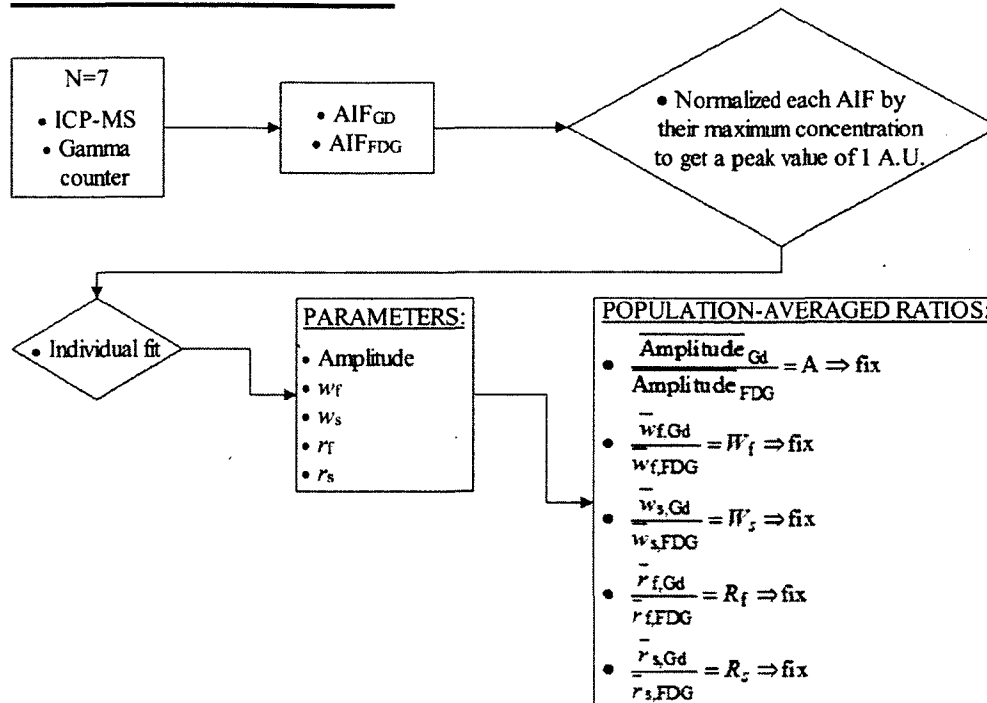
The conversion model is thus based on a cohort, but subsequently, each AIF was fitted by the AIF model and corrected to recover the proper units of mM or kBq/ $\mu$ L for MRI and PET AIFs, respectively (step 3), on an individual basis. We introduce a special notation. When a blood sample is used in step 3a, the Gd-DTPA AIF calculated from the conversion applied to the  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF is called  $c\text{AIF}_{\text{FDG}\rightarrow\text{Gd}}$ . Similarly,  $c\text{AIF}_{\text{Gd}\rightarrow\text{FDG}}$  represents the  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF calculated from the conversion of a Gd-DTPA AIF. Another strategy consists in using a pre-set normalization factor (step 3b). In that case, the notation becomes  $nc\text{AIF}_{\text{FDG}\rightarrow\text{Gd}}$  and  $nc\text{AIF}_{\text{Gd}\rightarrow\text{FDG}}$ . Finally, the manually sampled AIFs are simply noted  $\text{AIF}_{\text{Gd}}$  and  $\text{AIF}_{\text{FDG}}$ .

$^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA AIF curves were compared with an unpaired Student's  $t$ -test for each fitting parameter and the area under the curve (AUC). AUC were calculated using the trapezoidal rule implemented in Matlab. Root mean square differences (RMSD) were calculated to compare fitted and converted AIF as well as  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA curves using the following equation:

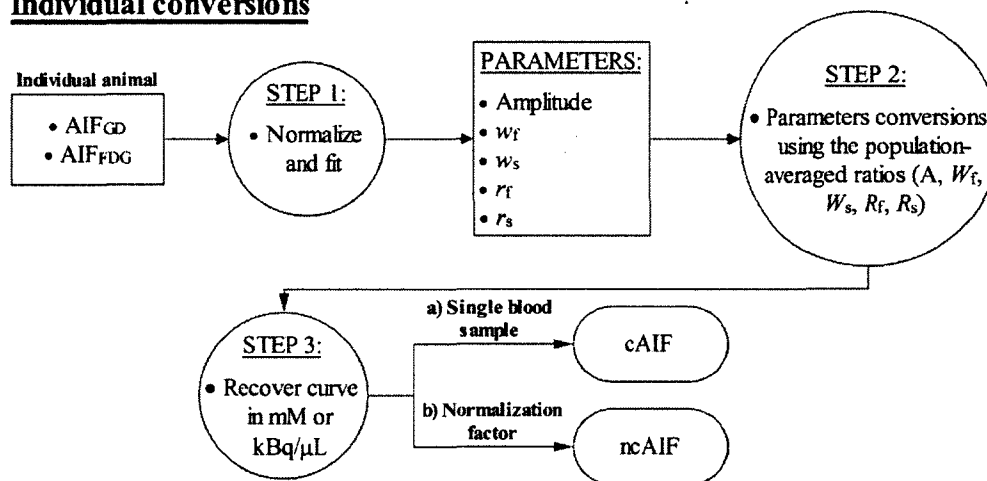
$$\text{RMSD}(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left( \frac{C_{1,i} - C_{2,i}}{C_{1,i}} \right)^2}{n}} \times 100 \quad [1]$$

where  $C_1$  and  $C_2$  are the concentration values of two different AIFs under comparison.

### Conversion ratios evaluation



### Individual conversions



**Figure 1.** Diagram of the conversion method.

A paired Student's *t*-test was performed on RMSD values to determine whether differences were significant. Myocardial metabolic rate of glucose (MMRGlc) were calculated with both Patlak graphical analysis (27) and the three-compartment kinetic model (28) and used to validate the conversion method. A dual MRI and PET study was performed where MRI

pharmacokinetic parameters, i.e., the volume transfer constant ( $K^{\text{trans}}$ ), the extravascular-extracellular volume fraction ( $v_e$ ) and the blood volume fraction ( $v_p$ ) were calculated using the fitted  $\text{AIF}_{\text{Gd}}$ ,  $\text{cAIF}_{\text{FDG} \rightarrow \text{Gd}}$  and  $\text{ncAIF}_{\text{FDG} \rightarrow \text{Gd}}$ . Results were compared with a paired Student's *t*-test. Further, tumor metabolic rates of glucose (TMRGlc) were calculated using both experimental and converted AIFs and a paired Student's *t*-test was applied.

#### *Correspondence study*

Animal experiments were conducted in accordance with the recommendations of the Canadian Council on Animal Care and of the in-house Ethics Committee for Animal Experiments. Healthy Fisher rats ( $240 \pm 30$  g;  $n=7$ ; Charles River Laboratories, Saint-Constant, Canada) were prepared and imaged under isoflurane anesthesia (1.5 % volume and 1 L/min oxygen flow). A 23 G venous catheter with PE50 (Becton Dickinson) was installed into the distal caudal vein for the simultaneous administration of contrast agent and radiotracer.

PET imaging was performed with a LabPET4 PET scanner (Gamma Medica / GE Healthcare) having a transaxial and axial field of view (FOV) of 11 cm and 3.75 cm, respectively, and a nearly isotropic resolution of 1.35 mm. A solution of  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $41 \pm 8$  MBq) and Gd-DPTA (142.9 mM Magnevist, Berlex) in 420  $\mu\text{L}$ , considering the 20  $\mu\text{L}$  catheter dead volume, was administered at a rate of 400  $\mu\text{L}/\text{min}$  using an automatic injection pump (Harvard Scientific, Holliston, Massachusetts). A 50 min ECG-gated list-mode acquisition was initiated just before injection. The heart and breathing rates as well as the temperature were monitored throughout the imaging experiment with a dedicated ECG and respiration monitor (SA Instruments, Inc., Stony Brook, NY). The temperature around the animal was maintained constant during the experiment, using a heater and a fan module (SA Instruments, Inc., Stony Brook, NY), at 32°C. A dynamic series of 27 frames was sorted from the list-mode data, using the following sequence:  $12 \times 10$  s,  $6 \times 30$  s,  $6 \times 150$  s,  $2 \times 5$  min and 20 min. Image slices were reconstructed with a  $0.5 \times 0.5 \times 1.175$  mm<sup>3</sup> voxel size using the maximum likelihood expectation maximization algorithm with 15 iterations. Tissue time-activity curves (TACs) were generated from a region of interest (ROI) drawn

manually on the myocardium of the last frame and then copied to all frames in the image series.

To assess the comparison between the AIFs, blood samples were collected at several time points (0.0, 15.0, 25.0, 35.0, 45.0, 52.5, 57.5, 62.5, 67.5, 72.5, 90.0, 150.0, 210.0 s, and 5, 10, 20, 30 min) via a PE50 tube (Becton Dickinson) inserted into the femoral artery, and the blood glucose level was measured halfway through the experiment with a glucometer (Precision Xtra, Abbott Diabetes Care inc., Alameda, California). The blood and plasma concentrations of  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA were determined with a Packard Cobra II Auto-Gamma counter and by induced coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS), respectively. The concentrations of  $^{18}\text{F}$ -FDG were measured in whole blood and in plasma. The concentration of Gd-DTPA was determined in plasma. AIFs determined by manual blood sampling were considered as the gold standard.

The relationship between the maximum concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG/Gd-DTPA in blood and the injected dose normalized by the weight of the rat was investigated. Such a relationship, if it exists, would imply that the need for blood samples could be removed by using step 3b of the proposed conversion method. Thus, it would be possible to calculate the value of the maximum concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG/Gd-DTPA in blood from the injected dose. To investigate this possibility, 25 Fisher rats were injected with  $2.30 \times 10^{-3}$  to  $3.68 \times 10^{-1}$  MBq/g of  $^{18}\text{F}$ -FDG while 14 Fisher rats were injected with  $3.82 \times 10^{-3}$  to  $2.66 \times 10^{-1}$   $\mu\text{mol/g}$  of Gd-DTPA, using the protocol described above. The fit was forced to 0 since no background radioactivity or no trace of Gd could be detected by the gamma counter and by ICP-MS, respectively.

#### *Dual MRI and PET study*

Dual MRI-PET experiments were conducted with a F98-Fisher glioma rat model. F98 glioma cells were inoculated in the right hemisphere of Fischer male rats ( $264 \pm 30$  g;  $n=10$ ; Charles River Laboratories, Saint-Constant, Canada) (29) and images were acquired 14 days after implantation. Animals were prepared and imaged under isoflurane anesthesia

as described above. A 22 G needle attached to a PE50 was installed in the mid-ventral tail artery (middle segment) prior to the MRI experiment for blood sampling without a surgical procedure (30). The rats were reproducibly and securely positioned on a home-made bed adapted for dual MRI-PET experiments.

MRI studies were conducted with a 210-mm small animal 7T scanner (Varian Inc. Palo Alto, CA, USA) and a 63-mm volume RF coil. DCE-MRI studies included the acquisition of a pre-contrast  $T_1$  ( $T_{1,0} = 1/R_{1,0}$ ) map using a multiple flip angle approach ( $\alpha = 10, 20, 25, 35, 50^\circ$ ), and a gradient echo sequence with TR: 100 ms, TE: 2.49 ms, matrix:  $128 \times 128$ , FOV:  $35 \times 35 \text{ mm}^2$ , NA: 4, 10 slices 1.5 mm thick. Sets of  $T_1$ -weighted images were acquired continuously using an optimal keyhole sequence with  $\alpha = 30^\circ$ , TR: 100 ms, TE: 2.49 ms, matrix:  $40 \times 128$ , FOV:  $35 \times 35 \text{ mm}^2$ , NA: 1, 10 slices 1.5 mm thick before, during and after injection of Gd-DTPA with a temporal resolution of 4 s. The size of reconstructed images was  $128 \times 128$  and the total scan time was  $\sim 48$  min. The injected dose and injection volume of Gd-DTPA were identical to those of the correspondence study. Tumor concentration curves were assessed in an ROI drawn manually on the tumor in the set of multislice images acquired 4 min after injection.

PET studies were performed on the scanner previously described and were initiated 30 min after the end of the MRI experiment. The injection protocol was the same as in the correspondence study. Blood was manually sampled via the caudal artery following the time points listed in the last section. Blood sugar levels, blood concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA were determined as above. PET images were manually co-registered on the MRI images using the Harderian glands as an anatomic landmark. Then, tissue TACs were generated using an MRI-guided ROI drawn manually on the tumor. The Gd-DTPA AIF was determined from this second injection and used for pharmacokinetic modeling in MRI.

#### *MRI pharmacokinetic modeling*

$K^{\text{trans}}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  can be obtained for each voxel from the extended Tofts model (31):

$$C_t(t) = K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(u) e^{-(K^{\text{trans}}/v_e)(t-u)} du + v_p C_p(t) \quad [2]$$

where  $C_p$  is the plasma concentration or AIF. Values were obtained on a pixel-by-pixel.

### *PET pharmacokinetic modeling*

The MMRGlc and TMRGlc values were obtained using both the Patlak graphical analysis and a three-compartment kinetic model. The Patlak graphical analysis approximates the transfer rate of  $^{18}\text{F}$ -FDG from plasma to an irreversible compartment ( $K_i$ ) at equilibrium (27):

$$C_t(t)/C_p(t) = K_i \int_0^t C_p(u) du / C_p(t) \quad [3]$$

where  $C_t$  is the tissue TAC and  $C_p$  is the AIF. Then, MMRGlc and TMRGlc values were obtained using this equation:

$$\text{MMRGlc and TMRGlc} = \frac{gl}{LC} K_i \quad [4]$$

where  $gl$  is the blood glucose level,  $LC$  is the lumped constant. Here,  $LC$  was set to 1 for MMRGlc and 0.96 for TMRGlc approximately twofold the value of normal brain (32).

The standard three-compartment model used the following equation to estimate the rate constants  $K_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  and  $k_4$ , and blood volume  $k_5$  (28):

$$C_t(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left[ (k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right] \otimes C_p(t) + k_5 C_p(t) \quad [5]$$

where  $K_1$  and  $k_2$  are the forward and reverse rate constants between the blood and the interstitial space,  $k_3$  and  $k_4$  are the forward and reverse rate constants between the interstitial space and the phosphorylated state in the cellular space,  $C_t$  is the TAC,  $C_p$  is the AIF and  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  are combinations of the rate constants. Then, MMRGlc and TMRGlc values were obtained using:

$$\text{MMRGlc and TMRGlc} = \frac{gl}{LC} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \quad [6]$$



where  $gl$  is the blood glucose level,  $LC$  is the lumped constant.

### *Statistical analysis*

All statistical analyses were performed with GraphPad Prism 5 and  $p$  values (two-tailed)  $< 0.05$  for Student's  $t$ -test and Pearson correlation were considered as statistically different and statistically correlated, respectively.

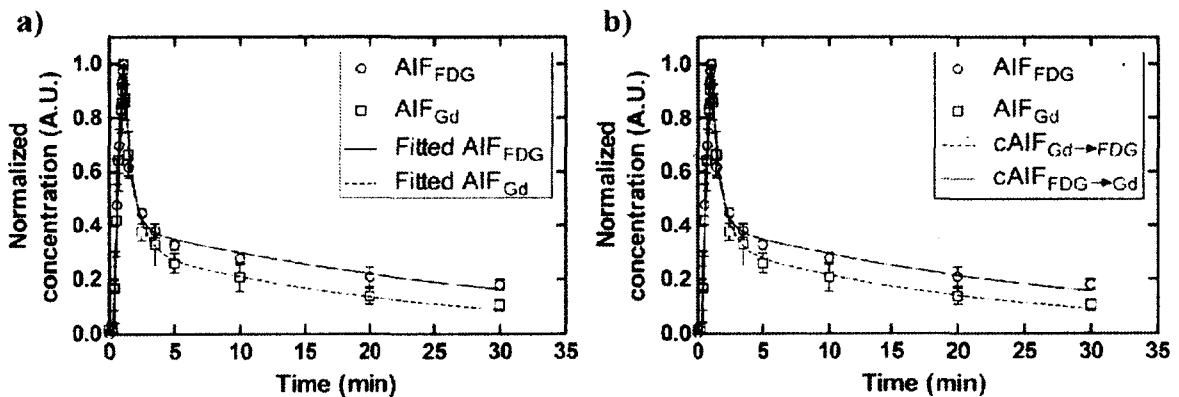
## **Results**

### *Correspondence study*

Parameters of the AIF model are reported in Table 1 while the normalized population curves are shown in Fig. 2a for  $AIF_{FDG}$ ,  $AIF_{Gd}$ , fitted  $AIF_{FDG}$  and fitted  $AIF_{Gd}$ . The concentration of both  $^{18}F$ -FDG and Gd-DTPA increased until approximately 4 s after the end of injection. The amplitude of the fitted rectangular signal was found statistically different (unpaired  $t$ -test,  $p = 0.005$ ) between  $^{18}F$ -FDG and Gd-DTPA. The AIF model reliably fitted both  $^{18}F$ -FDG and Gd-DTPA curves for all rats in this study. The sharp concentration increase due to injection is followed by a sharp decrease characterized by  $r_f$  and  $w_f$ . An unpaired  $t$ -test between  $^{18}F$ -FDG and Gd-DTPA was performed for the extravasation rate and weight parameters, which resulted in  $p$ -values of 0.01 and 0.008, respectively. Then, a slow elimination is characterized by  $r_s$  and  $w_s$  constants. An unpaired  $t$ -test between  $^{18}F$ -FDG and Gd-DTPA was performed for the excretion rate and weight parameters, which resulted in  $p$ -value of 0.29 and 0.009, respectively. The ratios between MRI and PET AIF parameters were found to be similar in all rats. The concentration values of  $^{18}F$ -FDG and Gd-DTPA, relative to their respective maxima, began to diverge approximately at 3 min after injection. After this time, the normalized concentration of  $^{18}F$ -FDG was constantly higher than that of Gd-DTPA. Using the conversion method and the calculated ratios, parameters from  $AIF_{FDG}$  could be converted to the corresponding parameters for  $AIF_{Gd}$  and *vice versa*. Fig. 2b shows the normalized population curves for the experimental AIF and converted AIF for both  $^{18}F$ -FDG and Gd-DTPA. A remarkable agreement between converted curves and experimental data points was noted for this rat as well as for all animals ( $n=10$ ).

**Table 1:** Parameters from the AIF model, for both  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA, for the seven rats used in the correspondence study.

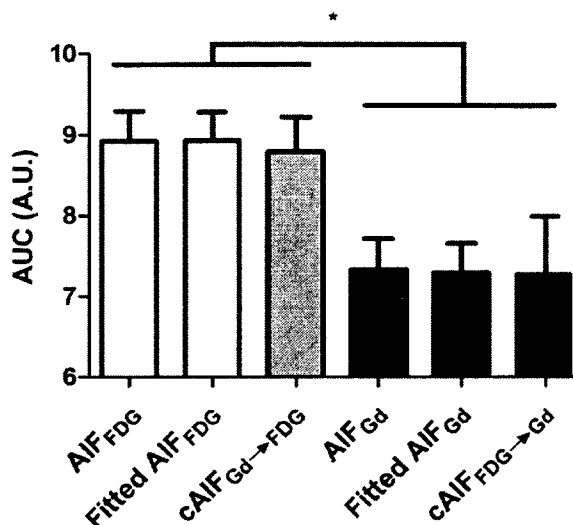
	Amplitude (A.U.) mean $\pm$ sd	$w_f$ (A.U.) mean $\pm$ sd	$w_b$ (A.U.) mean $\pm$ sd	$r_f$ ( $s^{-1}$ ) mean $\pm$ sd	$r_b$ ( $s^{-1}$ ) mean $\pm$ sd
$^{18}\text{F}$ -FDG AIF	0.020 $\pm$ 0.001	0.032 $\pm$ 0.014	0.016 $\pm$ 0.007	1.56 $\pm$ 0.26	0.029 $\pm$ 0.006
Gd-DTPA AIF	0.018 $\pm$ 0.001	0.012 $\pm$ 0.004	0.005 $\pm$ 0.003	1.08 $\pm$ 0.30	0.039 $\pm$ 0.015



**Figure 2.** Normalized measured concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA as a function of time along with a) the corresponding fitted curve using the AIF model, b)  $\text{cAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and  $\text{cAIF}_{\text{FDG} \rightarrow \text{Gd}}$  for the population.

The accuracy of the conversion method was tested by comparing the AUC calculated for experimental, fitted and converted AIF for both  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA, using the same time interval as the experimental curve. Fig. 3 compares AUC values for different  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA curves. No statistical difference was found between AUC values for experimental, fitted and converted AIF for both  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA curves (paired  $t$ -test;  $p \gg 0.05$ ). As expected from the results presented in Table 1, the AUC values for the Gd-DTPA AIFs are lower and statistically different from those for  $^{18}\text{F}$ -FDG (unpaired  $t$ -test,  $p = 0.01$ ). RMSD values were calculated for fitted  $\text{AIF}_{\text{FDG}}$  vs fitted  $\text{AIF}_{\text{Gd}}$ , fitted  $\text{AIF}_{\text{FDG}}$  vs  $\text{cAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and fitted  $\text{AIF}_{\text{Gd}}$  vs  $\text{cAIF}_{\text{FDG} \rightarrow \text{Gd}}$ . Without conversion (i.e., fitted

AIF<sub>FDG</sub> vs fitted AIF<sub>Gd</sub>), the RMSD was  $38 \pm 16$  %. After conversion, this value decreased significantly to  $16 \pm 7$  and  $20 \pm 12$  % (paired *t*-test;  $p < 0.01$ ).

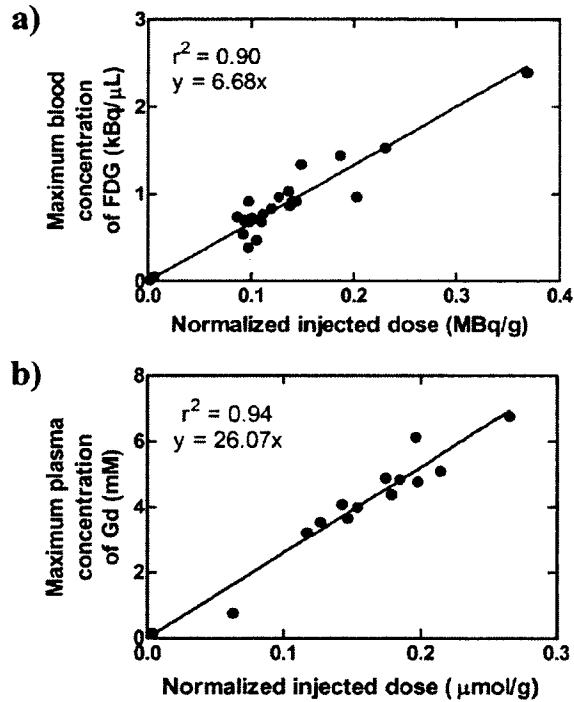


**Figure 3.** AUC for different <sup>18</sup>F-FDG and Gd-DTPA curves (\* :  $p < 0.05$ ). The three left columns represent the AUC calculated for AIF<sub>FDG</sub>, the fitted AIF<sub>FDG</sub> and cAIF<sub>Gd→FDG</sub>, respectively. These three AUC are not statistically different. The three right columns are the corresponding values for the Gd-DTPA AUC. These three values are not statistically different from each other but are different from the <sup>18</sup>F-FDG AUC.

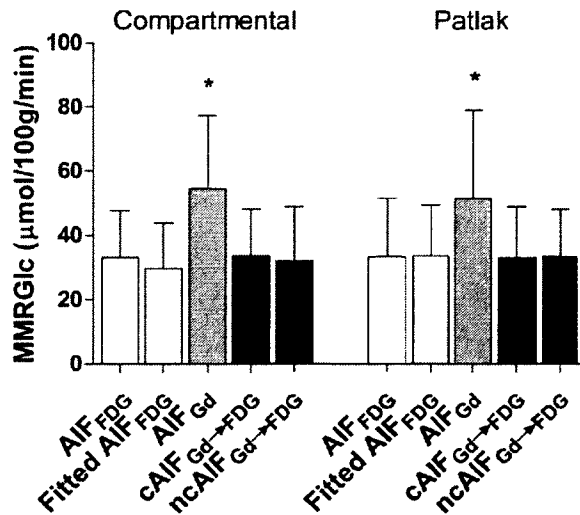
In an attempt to perform the conversion without a blood sample (step 3b of the conversion method), we assessed whether the injected dose normalized by the animal weight and the maximum value of the AIF were correlated. Indeed, a linear relationship was found (Fig. 4) with a Pearson correlation coefficient of 0.95 for <sup>18</sup>F-FDG ( $p < 0.0001$ , Fig. 4a) and 0.97 for Gd-DTPA ( $p < 0.0001$ , Fig. 4b). The <sup>18</sup>F-FDG and Gd-DTPA maximum concentration values were related to their respective normalized injected dose by the slope  $(6.68 \pm 0.22) \times 10^{-3} \text{ g } \mu\text{L}^{-1}$  and  $26.07 \pm 0.73 \text{ g mM } \mu\text{mol}^{-1}$ , respectively. This relationship can therefore serve to calculate the renormalization factor required in step 3b of the conversion.

The proposed conversion method was tested with the three-compartment model and the Patlak analysis for myocardial glucose consumption. We compared MMRGlc calculated with AIF<sub>FDG</sub>, the fitted AIF<sub>FDG</sub>, AIF<sub>Gd</sub>, the cAIF<sub>Gd→FDG</sub> and the nAIF<sub>Gd→FDG</sub>. The results, for both kinetic models, are presented in Fig. 5. Statistical difference was found

only for MMRGlc values obtained with the  $AIF_{Gd}$  curve without conversion for both kinetic analysis (paired  $t$ -test;  $p = 0.006$ ,  $p = 0.02$ ). Thus, MMRGlc values calculated from  $AIF_{FDG}$ , the fitted  $AIF_{FDG}$  and with a converted AIF obtained from the Gd-DTPA AIF ( $cAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  or the  $ncAIF_{Gd \rightarrow FDG}$ ) are not statistically different.



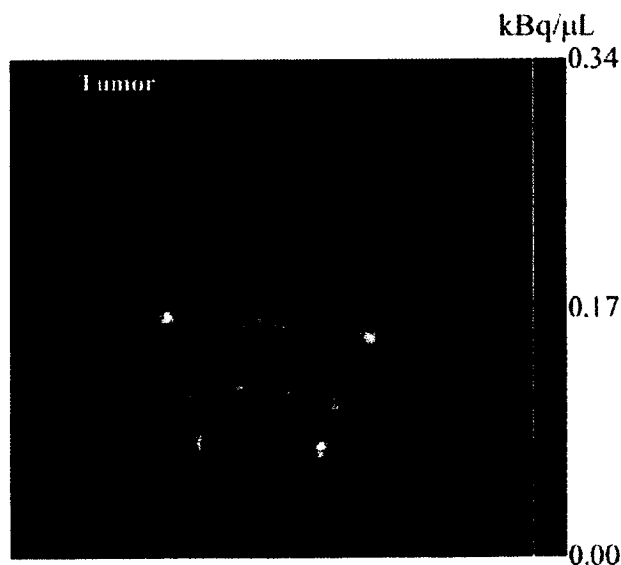
**Figure 4.** Maximum value of the AIF as a function of the injected dose normalized by the rat weight. a)  $^{18}F$ -FDG b) Gd-DTPA.



**Figure 5.** Calculated MMRGlc with  $AIF_{FDG}$ , fitted  $AIF_{FDG}$ ,  $AIF_{Gd}$ ,  $cAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  and  $ncAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  curves for the 3-compartmental and Patlak analyses (\* :  $p < 0.05$ ).

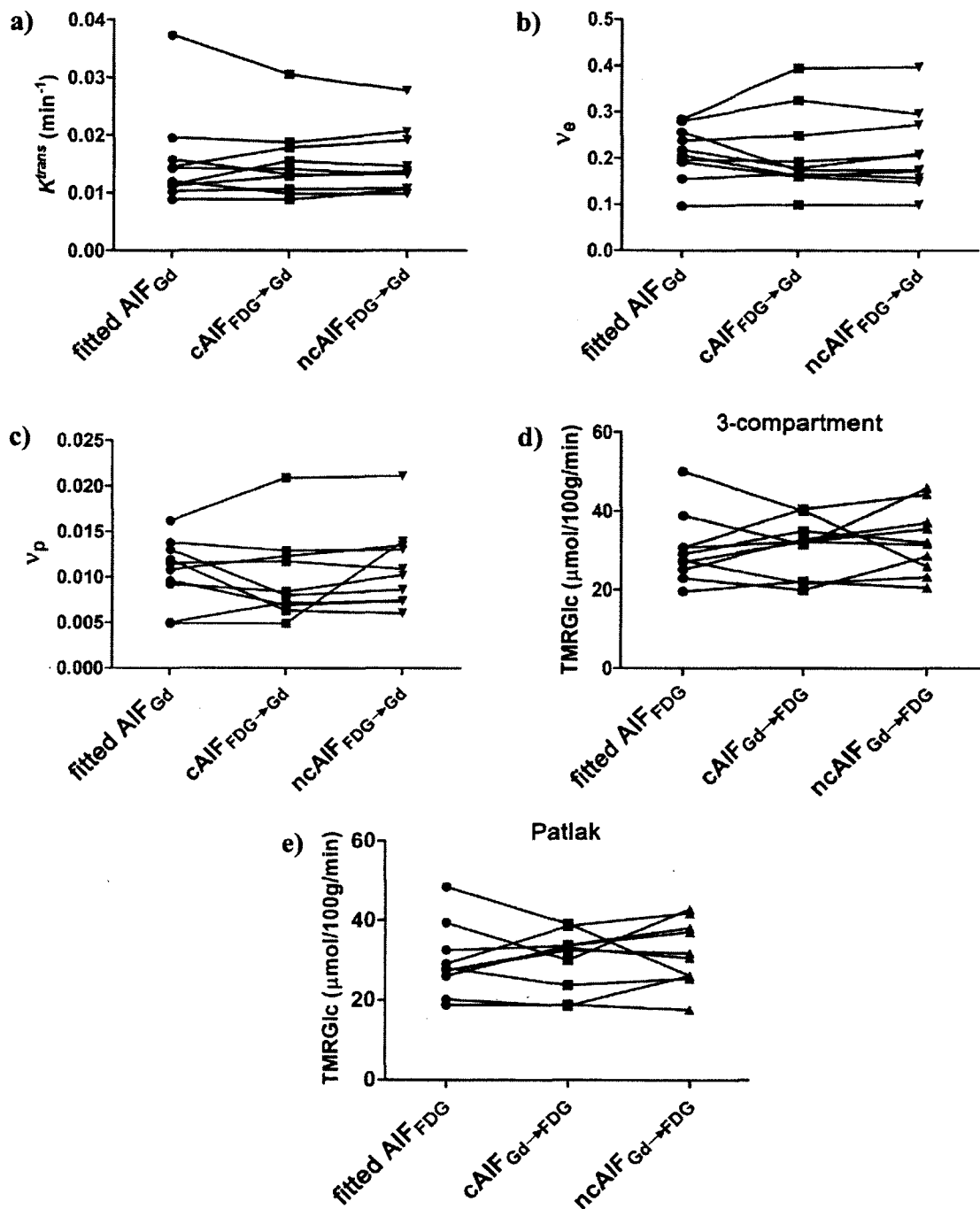
### Combined MRI and PET experiment

In dual MRI-PET experiments, PET images were co-registered on MRI images as shown in Fig. 6 such that an MRI-guided ROI could be drawn on the corresponding PET images, alleviating a possible bias due to background brain metabolism. TMRGlc were calculated from the averaged signal and fitted  $AIF_{FDG}$ ,  $cAIF_{Gd \rightarrow FDG}$ , and  $ncAIF_{Gd \rightarrow FDG}$ . Maps of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  were calculated with fitted  $AIF_{Gd}$ ,  $cAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  and  $ncAIF_{FDG \rightarrow Gd}$ . Average values of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  for ROIs drawn over the tumor area for each of the ten rats are presented in Fig. 7. It is observed that the values are relatively constant for nine out of the ten animals (Fig. 7a-c).  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  mean values over the ten rats for the different AIFs as well as the average (absolute) deviation from manual sampling are presented in Table 2. No statistical difference was found between the values of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  for the different curves used (paired  $t$ -test;  $p \gg 0.05$ ), which indicates that the conversion method is accurate for pharmacokinetic modeling in MRI and that the two renormalization options yield no difference on the fitted MRI parameters. TMRGlc values were respectively calculated for the three-compartment model and the Patlak analysis (Fig. 7d and 7e). The results of  $30 \pm 9$ ,  $31 \pm 7$ ,  $33 \pm 8$   $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$  and  $30 \pm 9$ ,  $30 \pm 7$ ,  $32 \pm 8$   $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$  were not statistically different ( $p \gg 0.05$ ), which indicates that the conversion method is accurate for pharmacokinetic modeling in PET and that the two renormalization options yield no difference in TMRGlc values.



**Figure 6.** Co-registered axial PET image superimposed on the corresponding MR image of a rat brain (FOV:  $35 \times 35$   $\text{mm}^2$ ). Note that the position of the glioblastoma in the right

hemisphere correspond to the light region with FDG uptake  $> 0.22 \text{ kBq}/\mu\text{L}$  (The arrow is pointing to the tumor region while the red line delineates the ROI used for analysis).



**Figure 7.** Values of a)  $K^{trans}$ , b)  $v_e$ , c)  $v_p$ , d) TMRGlc for 3-compartment and e) Patlak analysis.

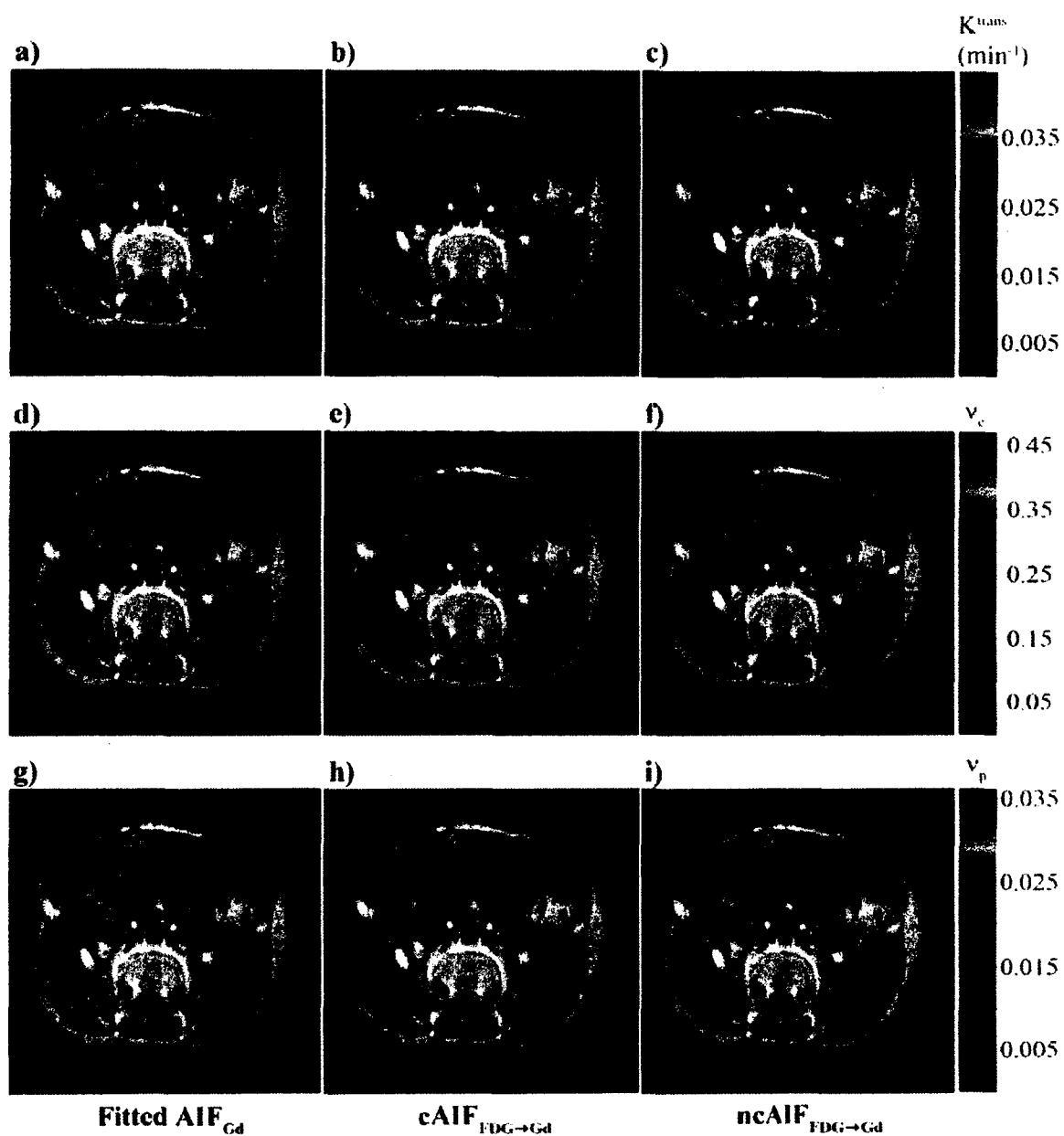
**Table 2:** Mean value of  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$  for the ten rats for the different AIFs as well as the average deviation from manual sampling for each parameter.

	$K^{trans}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) Mean $\pm$ sd	$v_e$ (dimensionless) Mean $\pm$ sd	$v_p$ (dimensionless) Mean $\pm$ sd	Average (absolute) deviation $\pm$ sd		
				$K^{trans}$ (%)	$v_e$ (%)	$v_p$ (%)
Fitted AIF <sub>Gd</sub>	0.016 $\pm$ 0.009	0.212 $\pm$ 0.058	0.011 $\pm$ 0.004	Reference		
cAIF <sub>FDG→Gd</sub>	0.015 $\pm$ 0.007	0.210 $\pm$ 0.089	0.010 $\pm$ 0.005	14 $\pm$ 12	16 $\pm$ 13	22 $\pm$ 18
ncAIF <sub>FDG→Gd</sub>	0.015 $\pm$ 0.006	0.213 $\pm$ 0.087	0.011 $\pm$ 0.005	18 $\pm$ 10	14 $\pm$ 13	41 $\pm$ 52

Maps of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  calculated from the fitted AIF<sub>Gd</sub>, cAIF<sub>FDG→Gd</sub> and ncAIF<sub>FDG→Gd</sub> are shown in Fig. 8 for a representative rat. For  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$  an overall percentage difference, in the tumor, of -4% and 6%, 4% and 14%, 14% and 25% was respectively observed for cAIF<sub>FDG→Gd</sub> and ncAIF<sub>FDG→Gd</sub> when compared with the fitted AIF<sub>Gd</sub>. For the same rat, when the fitted AIF<sub>Gd</sub> was compared with the cAIF<sub>FDG→Gd</sub> and ncAIF<sub>FDG→Gd</sub>, all parameters were significantly correlated with  $r^2=0.995$  ( $p<0.0001$ ),  $r^2=0.996$  ( $p<0.0001$ ),  $r^2=0.991$  ( $p<0.0001$ ), for  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$ , respectively. The slopes of the regression lines were 0.98, 1.07, 1.08 when the cAIF<sub>FDG→Gd</sub> was compared to the fitted AIF<sub>Gd</sub> while they were 1.07, 1.17, 1.18 when the ncAIF<sub>FDG→Gd</sub> was used for comparison, for  $K^{trans}$ ,  $v_e$ , and  $v_p$ , respectively.

## Discussion

During injection, the concentrations of <sup>18</sup>F-FDG and Gd-DTPA follow a similar steep rise, which can be explained by a standardized and reproducible injection protocol. The distribution and elimination of both compounds is however different. Indeed, Fig. 2a and Table 1 reveal that, after the maximum concentration value is reached, the normalized concentration of Gd-DTPA is lower than that of <sup>18</sup>F-FDG in all animals (i.e., 5 – 30 min). Our results showed that this is reflected in the parameters of the AIF model (Fig. 2b). The average rate constants for the fast decay were different but the average rate constants for the slow decays were not different.



**Figure 8.**  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  maps superimposed on  $T_1$ -weighted images (FOV:  $35 \times 35 \text{ mm}^2$ ) for the fitted  $AIF_{Gd}$  (a, d, g), for the  $cAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  (b, e, h) and for the  $ncAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  (c, f, i).

However, the weight factors associated with the slow and fast washout components of Gd-DTPA were significantly lower than their corresponding counterparts. This could be explained by an accumulation of phosphorylated  $^{18}\text{F}$ -FDG, which essentially remains trapped in tissue cells, compared to Gd-DTPA, which is not thought to be internalised into cells (33). Our data do not provide a full understanding of the mechanism responsible for



these observations. Glucose transporters are expected to favour the rapid extravasation of  $^{18}\text{F}$ -FDG as compared with Gd-DTPA, which relies on passive transport alone. Whether intact  $^{18}\text{F}$ -FDG or metabolites return to the vasculature is not clear, but both could contribute to the measured blood concentration. In any case, the results undoubtedly highlight that dual pharmacokinetic modeling cannot be attempted without AIF conversion. Several approaches have been suggested to represent AIFs. Parker *et al.* have used a combination of Gaussian and sigmoid functions (34), while Horsfield *et al.* have used gamma-variate function (35). These models used several fitting parameters and succeeded in representing high temporal resolution AIF including diverse effects such as blood volume, recirculation, dispersion and excretion via different pathways of the contrast agent or radiotracer. McGrath *et al.* recently concluded that the bi-exponential model was particularly successful to obtain accurate pharmacokinetic parameters compared to other models (36). These authors pointed out that care must be exercised before applying any human model on small animal data, since the inclusion of recirculation effects are not readily observable in animals and can significantly affect the results. The ratios between the two amplitudes and decays parameters of the AIF model found in the present work (i.e., 2.47 and 29.7) are comparable to those obtained with the bi-exponential model of McGrath *et al.* (36) for Gd-DTPA (i.e., 1.88 and 30). A bi-exponential model has also been used in PET to obtain cerebral metabolic rates of glucose (37). The simple bi-exponential model thus appears to fit AIF values well, warranting its use in our study.

AUC and MMRGlc values were identical for experimental and converted AIFs. No statistical difference was found between AUC values obtained from  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF and fitted  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF and between Gd-DTPA AIF and fitted Gd-DTPA AIF. RMSD results further support that the conversion method is effective and necessary. Our results indicated that  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA AIFs were different. The proposed conversion method adequately transformed the  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF into a Gd-DTPA AIF, and *vice versa*. Together, these results strongly suggest that measurement of only one AIF is sufficient for dual pharmacokinetic modeling using the proposed conversion method.

A possible limitation of our study is that the second Gd-DTPA injection was considered to be identical to the first injection and used for pharmacokinetic modeling. This is important as a change in the AIF, tumor physiology, blood pressure, heart rate or other physiological conditions between the injections can significantly impact on the modeling results (38). However, this assumption was used by other groups (39-40) and it was later demonstrated that pharmacokinetic parameters obtained from two consecutive injections are correlated (41). The model proposed in this work was validated with a simultaneous injection of Gd-DTPA and  $^{18}\text{F}$ -FDG, ruling out the possibility that this assumption might undermine our model. Another possible limitation of our study is the high  $^{18}\text{F}$ -FDG background activity recorded in low grade brain tumors (42). However, we used a grade IV tumor and a region of comparatively higher uptake is clearly visible in Fig. 6. In addition, ROIs were drawn onto PET images based on the co-registration of PET and MRI data.

A strong correlation was found between the injected dose normalized by the weight of the rat and the maximum concentration of the AIF. This was expected since the maximum concentration in blood is proportional to the quantity injected and the volume of blood available for the dilution of the contrast agent or radiotracer. It is not known whether this relation holds for rats of different age, strains, body composition or other factors that can modify the distribution volume of an imaging compound. Normalization was based on body weight as a surrogate for total blood volume, which cannot be easily measured. It is a reasonable assumption to consider that the body weight is proportional to the blood volume (43). This strong correlation as well as modeling results with the ncAIF confirm that the conversion from Gd-DTPA to  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF, and *vice versa*, may be normalized without blood sampling (step 3b).

Values obtained for  $v_e$ ,  $v_p$  were comparable to those of Beaumont *et al.* who used different cell lines (C6, RG2) and a different low-molecular weight contrast agent (Gd-DOTA) (44). The  $K^{\text{trans}}$  values found in the present study were marginally lower. A recent study has shown that the F98 tumors are less vascularised than C6 and RG2 tumors (45). As a result, lower average  $K^{\text{trans}}$  values may be obtained, explaining the discrepancy between the two studies. In our study, there is no statistical difference between the  $K^{\text{trans}}$ ,  $v_e$ ,

$v_p$  values obtained with the fitted  $AIF_{Gd}$ ,  $cAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  and  $ncAIF_{FDG \rightarrow Gd}$ . Furthermore, the mean difference was close to 0% for all three parameters and for both  $cAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  and  $ncAIF_{FDG \rightarrow Gd}$ . The average (absolute) deviation from manual sampling for all three parameters was similar or lower than previously reported (38). A marginal overestimation of  $v_p$  with the  $ncAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  can be seen in Table 2. This was attributed to a rat yielding results farther from the relation established in Fig. 4. When ignoring this animal, similar average (absolute) deviation results were obtained ( $17 \pm 10$ ,  $15 \pm 14$  and  $25 \pm 16$  %) for  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$ , respectively.

Overall, the values of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  calculated with the  $cAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  and the  $ncAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  are very close to those calculated with the fitted  $AIF_{Gd}$  (Fig. 7). This suggests that the results obtained with the conversion method and the normalization options are comparable to those obtained by the gold standard manual sampling. Consequently, DCE-MRI two-compartment modelling can be performed using a converted  $^{18}F$ -FDG AIF with both normalization options. Similarly, no statistical difference was found between the TMRGlc values calculated using fitted  $AIF_{FDG}$ ,  $cAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  and  $ncAIF_{Gd \rightarrow FDG}$ . Thus, for PET tumor metabolism studies, a converted Gd-DTPA AIF renormalized with a blood sample or with the relation presented here, is an adequate surrogate for a manually sampled  $^{18}F$ -FDG AIF. The conversion method can therefore produce an accurate AIF for pharmacokinetic modeling in both modalities. We emphasize that the conversion method proposed here is based on population-averaged parameters but is successfully applied on an individual basis.

## Conclusions

We proposed a conversion method that enables conversion of Gd-DTPA AIFs into  $^{18}F$ -FDG AIFs, and *vice versa*, in a small animal model. A conversion was needed since our results indicated that the elimination patterns were different for Gd-DTPA and  $^{18}F$ -FDG. It was demonstrated that a conversion method can produce an accurate AIF for pharmacokinetic modeling in both modalities and that only one accurate AIF would be needed for dual pharmacokinetic modeling. The effectiveness of the method was tested on individual animals and the resulting pharmacokinetic parameters were all in excellent

agreement. We further reported a relationship between the injected dose and the maximal value of the AIF. It may thus be possible to perform dual kinetic modeling, using a reference region approach in MRI or an imaged-derived AIF in PET in combination with our conversion method, without requiring absolute calibration with blood samples. Such simple methods are expected to be important to demonstrate the usefulness of combined or serial MRI-PET imaging in small animal models. The applicability of the methods for human imaging requires further studies.

### **Acknowledgments**

Roger Lecomte, M'hamed Bentourkia and Martin Lepage are members of the FRSQ-funded Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel. Martin Lepage is the Canada Research Chair in Magnetic Resonance Imaging. We thank Mélanie Archambault, Véronique Dumulon-Perreault and Caroline Mathieu for assistance in setting up the animals for imaging, Jérôme Côté for assistance in inoculating the tumor cells in animals, as well as Jean-François Beaudoin and Maxime Paillé for assistance with the PET scanner. Eric Poulin is supported by a student stipend from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). This work was supported by CIHR (grant no. MOP 93700).

### **References**

1. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol* 2006;24(20):3282-92.
2. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niemann KJ, Kelley MC, Meszoely I, Mayer IA, Herman CR, McManus K, Price RR, Gore JC. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: Initial results. *Magn Reson Imaging* 2007;25(1):1-13.
3. Haris M, Gupta RK, Singh A, Husain N, Husain M, Pandey CM, Srivastava C, Behari S, Rathore RKS. Differentiation of infective from neoplastic brain lesions by dynamic contrast-enhanced MRI. *Neuroradiology* 2008;50:531-540.
4. Awasthi R, Rathore RK, Soni P, Sahoo P, Awasthi A, Husain N, Behari S, Singh RK, Pandey CM, Gupta RK. Discriminant analysis to classify glioma grading using dynamic contrast-enhanced MRI and immunohistochemical markers. *Neuroradiology* 2011. [In Press]

5. Kimura N, Yamamoto Y, Kameyama R, Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y. Diagnostic value of kinetic analysis using dynamic  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in patients with malignant primary brain tumor. *Nucl Med Commun* 2009;30:602-609.
6. Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, Ruger MA, Thomas AV, Thiel A, Herholz K. Imaging in neurooncology. *NeuroRx* 2005;2:333-347.
7. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96:191-197.
8. Raylman RR, Majewski S, Lemieux S, Velana SS, Kross B, Popov V, Smith MF, Weisenberger AG, Wojcik R. Initial tests of a prototype MRI-compatible PET imager. *Nucl Instrum Meth Phys Res A* 2006;569:306-309.
9. Maramraju SH, Smith SD, Junnarkar SS, Schulz D, Stoll S, Ravindranath B, Purschke ML, Rescia S, Southekal S, Pratte JF, Vaska P, Woody CL, Schlyer DJ. Small animal simultaneous PET/MRI: initial experiences in a 9.4 T microMRI. *Phys Med Biol* 2011;56:2459-2480.
10. Pichler BJ, Judenhofer MS, Catana C, Walton JH, Kneilling M, Nutt RE, Siegel SB, Claussen CD, Cherry SR. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med* 2006;47:639-647.
11. Cho ZH, Son YD, Kim HK, Kim KN, Oh SH, Han JY, Hong IK, Kim YB. A hybrid PET-MRI: An integrated molecular-genetic imaging system with HRRT-PET and 7.0-T MRI. *Int J Imaging Syst Technol* 2007;17(4):252-65.
12. Seemann MD. Whole-body PET/MRI: The future in oncological imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4(5):577-82.
13. de Kemp RA, Epstein FH, Catana C, Tsui BM, Ritman EL. Small-animal molecular imaging methods. *J Nucl Med* 2010;51 Suppl 1:18S-32S.
14. Heiss WD. The potential of PET/MR for brain imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36 Suppl 1:S105-12.
15. Pichler BJ, Kolb A, Nagele T, Schlemmer HP. PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications. *J Nucl Med* 2010;51:333-336.
16. von Schulthess GK, Schlemmer HP. A look ahead: PET/MR versus PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36 Suppl 1:S3-9.
17. Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med* 2008;49:938-955.

18. Semple SI, Gilbert FJ, Redpath TW, Staff RT, Ahearn TS, Welch AE, Heys SD, Hutcheon AW, Smyth EH, Chaturvedi S. The relationship between vascular and metabolic characteristics of primary breast tumours. *Eur Radiol* 2004;14:2038-2045.
19. Yankeelov TE, Luci JJ, Lepage M, Li R, Debusk L, Lin PC, Price RR, Gore JC. Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: a reference region model. *Magn Reson Imaging* 2005;23:519-529.
20. Laforest R, Sharp TL, Engelbach JA, Fettig NM, Herrero P, Kim J, Lewis JS, Rowland DJ, Tai YC, Welch MJ. Measurement of input functions in rodents: challenges and solutions. *Nucl Med Biol* 2005;32:679-685.
21. Herholz K, Rudolf J, Heiss WD. FDG transport and phosphorylation in human gliomas measured with dynamic PET. *J Neurooncol* 1992;12:159-165.
22. Brock CS, Young H, O'Reilly SM, Matthews J, Osman S, Evans H, Newlands ES, Price PM. Early evaluation of tumour metabolic response using [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: a pilot study following the phase II chemotherapy schedule for temozolomide in recurrent high-grade gliomas. *Br J Cancer* 2000;82:608-615.
23. Spence AM, Muzi M, Graham MM, O'Sullivan F, Krohn KA, Link JM, Lewellen TK, Lewellen B, Freeman SD, Berger MS, Ojemann GA. Glucose metabolism in human malignant gliomas measured quantitatively with PET, 1-[C-11]glucose and FDG: analysis of the FDG lumped constant. *J Nucl Med* 1998;39:440-448.
24. Eby PR, Partridge SC, White SW, Doot RK, Dunnwald LK, Schubert EK, Kurland BF, Lehman CD, Mankoff DA. Metabolic and vascular features of dynamic contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging and (15)O-water positron emission tomography blood flow in breast cancer. *Acad. Radiol.* 2008;15:1246-1254.
25. Cheng HL. Investigation and optimization of parameter accuracy in dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:736-743.
26. Pellerin M, Yankeelov TE, Lepage M. Incorporating contrast agent diffusion into the analysis of DCE-MRI data. *Magn Reson Med* 2007;58:1124-1134.
27. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:1-7.
28. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Annals of Neurology* 1979;6:371-388.
29. Mathieu D, Lecomte R, Tsanaclis AM, Larouche A, Fortin D. Standardization and Detailed Characterization of the Syngeneic Fischer/F98 Glioma Model. *Can J Neurol Sci* 2007;34: 296-306.

30. Croteau E, Poulin E, Tremblay S, Perreault VD, Gascon S, Benard F, Lepage M, Lecomte R. A non-invasive arterial blood sampling method to obtain input function in rat. *J Nucl Med* 2011;52 (Supplement 1):2084.
31. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:223–232.
32. Kapoor R, Spence AM, Muzi M, Graham MM, Abbott GL, Krohn KA. Determination of the deoxyglucose and glucose phosphorylation ratio and the lumped constant in rat brain and a transplantable rat glioma. *J Neurochem* 1989;53:37-44.
33. Artemov D. Molecular magnetic resonance imaging with targeted contrast agents. *J Cell Biochem* 2003;90:518-524.
34. Parker GJ, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, Jackson A, Watson Y, Davies K, Jayson GC. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2006;56:993-1000.
35. Horsfield MA, Thornton JS, Gill A, Jager HR, Priest AN, Morgan B. A functional form for injected MRI Gd-chelate contrast agent concentration incorporating recirculation, extravasation and excretion. *Phys Med Biol* 2009;54:2933-2949.
36. McGrath DM, Bradley DP, Tessier JL, Lacey T, Taylor CJ, Parker GJ. Comparison of model-based arterial input functions for dynamic contrast-enhanced MRI in tumor bearing rats. *Magn Reson Med* 2009;61:1173-1184.
37. Phillips RL, Chen CY, Wong DF, London ED. An improved method to calculate cerebral metabolic rates of glucose using PET. *J Nucl Med* 1995;36:1668-1679.
38. Yankeelov TE, Cron GO, Addison CL, Wallace JC, Wilkins RC, Pappas BA, Santyr GE, Gore JC. Comparison of a reference region model with direct measurement of an AIF in the analysis of DCE-MRI data. *Magn Reson Med* 2007;57:353-361.
39. Yankeelov TE, Luci JJ, Lepage M, Li R, Debusk L, Lin PC, Price RR, Gore JC. Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: a reference region model. *Magn Reson Imaging* 2005;23:519-529.
40. Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Estimating the arterial input function using two reference tissues in dynamic contrast-enhanced MRI studies: fundamental concepts and simulations. *Magn Reson Med* 2004;52:1110-1117.
41. Yankeelov TE, DeBusk LM, Billheimer DD, Luci JJ, Lin PC, Price RR, Gore JC. Repeatability of a reference region model for analysis of murine DCE-MRI data at 7T. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:1140-1147.

42. Santra A, Kumar R, Sharma P, Bal C, Kumar A, Julka PK, Malhotra A. F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: Comparison with contrast enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2011. [In Press]
43. HB Lee, MD Blaufox. Blood volume in the rat. *J Nucl Med* 1985;25:72-76.
44. Beaumont M, Lemasson B, Farion R, Segebarth C, Remy C, Barbier EL. Characterization of tumor angiogenesis in rat brain using iron-based vessel size index MRI in combination with gadolinium-based dynamic contrast-enhanced MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:1714-1726.
45. Doblas S, He T, Saunders D, Pearson J, Hoyle J, Smith N, Lerner M, Towner RA. Glioma morphology and tumor-induced vascular alterations revealed in seven rodent glioma models by in vivo magnetic resonance imaging and angiography. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:267-275.



## **Optimization of the reference region method for dual pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA/MRI and <sup>18</sup>F-FDG/PET**

**Auteurs :** Eric Poulin, Réjean Lebel, Etienne Croteau, Marie Blanchette, Luc Tremblay, Roger Lecomte, M'hamed Bentourkia, Martin Lepage

Article en préparation: Magnetic Resonance in Medicine

**Avant-propos:**

J'ai majoritairement effectué la conception et l'élaboration des recherches ainsi que les expériences. J'ai procédé à l'analyse et à la présentation des résultats rapportés dans cet article. J'ai conçu, élaboré et rédigé cet article sous la supervision de mes directeurs de recherche et la consultation de mes co-auteurs.

Les systèmes IRM-TEP ont besoin d'être validés et l'acceptation de cette technologie bimodale novatrice devrait être en partie reliée à l'introduction de nouvelles méthodologies. La modélisation pharmacocinétique en IRM et en TEP nécessite l'obtention de la fonction d'entrée (AIF) lorsque le Gd-DTPA et le FDG sont utilisés. Dans cette étude, l'AIF extraite d'une région de référence (RR) est proposée comme substitut à l'AIF obtenue par prélèvement sanguin de FDG chez des rats Fishers possédant un gliome (modèle de gliome syngénique Fischer/F98). Les expériences IRM dynamiques ont été performées avec une séquence Keyhole optimisée pour la résolution temporelle et la résolution spatiale. Une correction à l'AIF obtenue par RR est proposée afin de représenter adéquatement l'AIF obtenue par prélèvement sanguin. Le temps d'acquisition a été réduit d'un facteur 3,2 et une résolution temporelle de 4 sec a été atteinte avec une perte négligeable de résolution spatiale. Les valeurs de TMRGlc calculées à partir de l'AIF par prélèvement sanguin ne sont pas statistiquement différentes de celle calculées à partir de la RR convertie en FDG de même que de celle calculées à partir de la RR, mais corrigée avant d'être convertie en FDG ( $p > 0,05$ ). Il s'agit du premier travail rapportant qu'une AIF obtenue à partir de la RR pourrait être utilisée pour la modélisation pharmacocinétique IRM-TEP combinée.

**Abstract**

MRI-PET systems still require validation and acceptance of this novel dual imaging technology will be through new methodologies. In pharmacokinetic image analyses, the arterial input function (AIF) is required for MRI and PET when using gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-DTPA) and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), respectively. In this study, the AIF extracted from a reference region (RR) is proposed as a surrogate for a manual sampling  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF for pharmacokinetic modeling in a F98 glioblastoma rat model. The dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) experiments were performed with a keyhole sequence optimized for temporal and spatial resolution. A correction to the RR AIF is proposed to adequately represent the manual sampling AIF. The acquisition time was reduced by a factor of 3.2 and a temporal resolution of 4 s was achieved with only 1.5% loss in spatial resolution. The tumor metabolic rate of glucose (TMRGlc) calculated with the  $^{18}\text{F}$ -FDG manually sampled AIF, the  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF converted from the RR AIF and the  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF converted from the corrected RR AIF were found not statistically different ( $p > 0.05$ ). We report for the first time a RR AIF derived from MRI to be used for MRI-PET pharmacokinetic modeling.

**Keywords:** Combined MRI-PET, pharmacokinetic modeling, reference region, arterial input function, rats, MRI, PET.

## Introduction

Non-invasive imaging modalities such as positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) provide useful information on the tumor micro-environment, pharmacokinetics of anticancer drugs, and response to therapy (1, 2). Pharmacokinetic modeling of dynamically-acquired images further increases the usefulness of these imaging modalities by extracting physiological and functional information. For example, dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) is a well known technique that can characterize the microvasculature by measuring the integrity and leakiness of the tissue vasculature (3). On the other hand, tissue metabolism can be derived from dynamic  $^{18}\text{F}$ -FDG PET data. Both of these quantitative imaging techniques are particularly useful in oncology to grade brain glioma (4-6). Thus, combined dynamic  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and DCE-MRI will likely provide scientists and clinicians invaluable information in cancer research and diagnostics.

MRI and PET systems have already been integrated (7-10) and this new dual imaging technology is expected to have a major impact in the clinic (11). The simultaneous evaluation of brain function, metabolism, perfusion and spectroscopy will be particularly useful for the neurosciences (12-13). A first comparison study, with PET-CT, was performed by Boss *et al.* in 2010, in order to evaluate the potential of hybrid MRI-PET scanner to detect intracranial masses, and similar results were obtained (14). Moreover, Heiss *et al.* described both MRI and PET modalities as complementary tools for grading brain tumors, monitoring treatment effects and for the detection of recurrence (15). However, Dhermain *et al.* affirmed that combined MRI-PET clinical trials must be conducted to identify markers for tumor characterization before implementation in clinical routine can be accepted (16). Integrated and sequential MRI-PET systems still require validation; this was also true for early PET-CT scanner. Moreover, the diagnostic accuracy of these hybrid systems must be compared to other imaging modalities and clear advantages must be found (17). Therefore, acceptance of this novel dual imaging technology may partly be through new methodologies whereby the advantages of one modality can compensate for the limitations of the other.

The arterial input function (AIF) is commonly used for several types of MRI and PET pharmacokinetic analyses, but measurement of the AIF remains challenging regardless of the imaging modality. The gold standard measurement of AIFs is manual blood sampling, an invasive and poorly time-resolved technique (18). In the last few years, the AIF was estimated by reference regions approaches (18, 19) and blind estimation approach (20) from dynamic contrast-enhanced data. In addition to their non-invasiveness, these methods have enabled the calculation of a local AIF more accurately reflecting tumor physiology compared to artery AIF (21). A temporal resolution better than 4 s has been suggested as a pre-requisite for an accurate estimation of pharmacokinetic parameters in general, and of the blood volume fraction  $v_p$  in particular (22). However, a high temporal resolution can compromise spatial resolution, an unacceptable trade-off in the assessment of heterogeneous tissues such as tumors (18).

The keyhole method (23) and a substitution method for data reconstruction (24) were concurrently proposed to accelerate acquisition of dynamic data. These methods exploit the fact that most of the image contrast and intensity is located in the center of the k-space, in the low frequencies. The time reduction is proportional to the number of lines acquired in the keyhole acquisition divided by the number of lines in a full acquisition. High frequency information acquired from a reference high resolution image was added to the low frequencies of the keyhole acquisition to reduce blurring. However, this supposes that the edge of k-space is not modified as a function of time. For this reason, Bishop *et al.* have suggested a modification to the reconstruction scheme to better account for the high-frequency data that determine edge sharpness (25). Their weighted data substitution reconstruction estimated the missing high frequencies data by a linear combination of precontrast (pre) and postcontrast (post) high resolution data. In this approach, the high frequency data was not updated during acquisition. Subsequently, a method partially addressed this issue by interleaving acquisition of low and high frequency data with a weighted data substitution (26). However, important low frequency data might be lost during the interleaving procedure.

A relationship between the vascular and metabolic characteristics of primary breast tumors was recently found by Semple *et al.* (27). More recently, we have observed that manually sampled Gd-DTPA and  $^{18}\text{F}$ -FDG AIFs were different (28). We have proposed a method to accurately convert a Gd-DTPA AIF to a  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF, and *vice versa*. In the present study, we report a method to correct for the underestimation of the concentration values around the peak of the AIF by the reference region (RR) model. The RR model is then applied to DCE-MRI data to convert an RR AIF into an  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF. The accuracy of the conversion was assessed with dual MRI-PET experiments on a F98 glioblastoma rat model. MRI data acquisition with high temporal and spatial resolution was achieved by modifying the original keyhole method (23, 24). We suggest that application of the RR method, in combination with the conversion method, would be particularly useful for dual pharmacokinetic modeling of MRI-PET exams.

## Materials and methods

### *Optimized keyhole sequence*

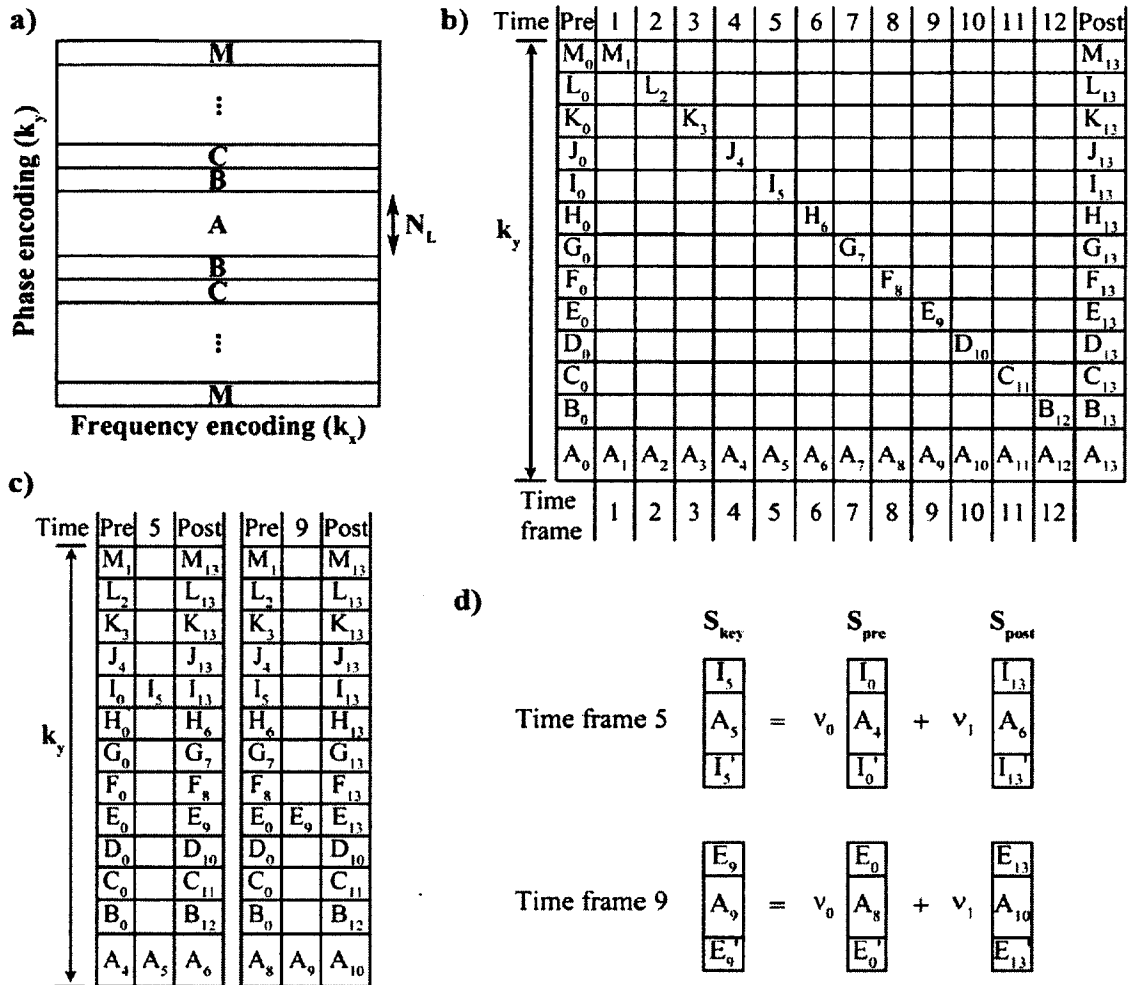
The present work includes precontrast and postcontrast high resolution data acquired before injection of contrast agent and at the end of the experiment, as proposed by others (25-26). In our implementation 32 lines in the center of a cartesian k-space and 8 symmetrically distributed additional lines are acquired at every repetition. The additional lines are cycled at every repetition. Thus for a  $128 \times 128$  matrix, twelve k-space acquisitions are needed for a complete update of the outer lines. The missing lines are linearly interpolated using a modified version of Bishop *et al.* method (25). The weighting coefficients  $v_0$  and  $v_1$ , are calculated from the least squared solution of the following system:

$$S_{key}(m) = v_0 S_{pre}(m) + v_1 S_{post}(m) \quad [1]$$

$$\frac{-N_L}{2} \leq m \leq \frac{N_L}{2} \text{ and outer lines}$$

where  $S_{key}$  is a missing line in a given k-space,  $S_{pre}$  is the signal of the corresponding line on the previous update,  $S_{post}$  is the signal of the corresponding line in the following update and  $N_L$  is the number of central lines acquired (e.g., 32 in the present case). Note that  $v_0$  and

$v_l$  are averaged before they are applied to recover the missing lines. Fig. 1 shows the acquisition scheme used and an example of the reconstruction technique.



**Figure 1** : Keyhole acquisition scheme for a 3.2 time reduction factor with  $128 \times 128$  matrix size. a)  $k$ -space interval for the acquisition with  $N_L$  the keyhole size (A: 32 lines, B-M: 4 lines). b) Example of the dynamic acquisition scheme for 12 frames (half of the  $k$ -space, other half is symmetric). c) The reconstruction of the missing lines is done using the interpolation method of Bishop *et al.* (28) with updated pre and post contrast  $k$ -space, shown here for the fifth and ninth image (one half is shown, the other half is symmetric). d) The weighted coefficient of the interpolation are calculated for each of the outer and keyhole lines and then average before reconstruction of the missing lines, here for the fifth and ninth image.

### *Image acquisition*

The performance of the method was first assessed by simulating a keyhole experiment from complete datasets containing  $128 \times 128$  complex data points where lines were erased. The complete k-space was obtained by imaging Balb/c mice, four weeks after the subcutaneous inoculation of mammary carcinoma MC7-L1 cells (29). Animal experiments were conducted in accordance with the recommendations of the Canadian Council on Animal Care and of the in-house Ethics Committee for Animal Experiments. Images were acquired with a 210-mm small animal 7T scanner (Varian Inc. Palo Alto, CA, USA) and a 40-mm volume RF coil. Sets of  $T_1$ -weighted images were acquired continuously using a gradient echo sequence with  $\alpha$ :  $30^\circ$ , TR: 100 ms, TE: 2.49 ms, matrix:  $128 \times 128$ , FOV:  $35 \times 35 \text{ mm}^2$ , NA: 4, 10 slices 1.5 mm thick. These images were acquired continuously before, during and after injection of Gd-DTPA with a temporal resolution of  $\sim 51$  s. A solution Gd-DTPA (0.1  $\mu\text{mol/g}$  Magnevist, Berlex) in 300  $\mu\text{L}$  was administered at a rate of 300  $\mu\text{L}/\text{min}$  using an automatic injection pump (Harvard Scientific, Holliston, Massachusetts). The performance of the method was further assessed with an ultra-micro hot spot phantom composed of hollow cylinders with diameters of 2.40, 2.00, 1.70, 1.35, 1.00 and 0.75 mm (Data Spectrum Corporation, Hillsborough, North Carolina, USA). The cylinders can be filled with a radioactive or paramagnetic solution, but were filled here with water. Complete k-space and keyhole acquisitions were acquired with the same sets of image parameters. Profiles were drawn in the middle of the smaller cylinder of 0.75 mm and fitted with a Gaussian function to extract the full width at half-maximum (FWHM).

### *Dual MRI-PET study*

Dual MRI-PET experiments were conducted with a F98 glioblastoma rat model. F98 glioblastoma tumor cells were inoculated in the right hemisphere of Fisher rats ( $264 \pm 30$  g;  $n=10$ ; Charles River Laboratories, QC, Canada) brain (30) and images were acquired 14 days after implantation. Animals were prepared and imaged under Preparation and image acquisition were made under isoflurane anesthesia (1.5 % volume and 1 L/min oxygen flow). A 30 G venous catheter with PE10 (Becton Dickinson) was installed into both distal caudal veins for administration of contrast agent in MRI and the simultaneous administration of contrast agent and radiotracer in PET. Blood sampling was performed

without surgical procedure with a 22 G needle attached to a PE50 (Becton Dickinson) installed in the mid-ventral tail artery (middle segment) before the MRI experiment (31). A home-made bed adapted for dual MRI-PET experiment was used to reproducibly position the animal into the imaging scanners.

DCE-MRI studies included the acquisition of a pre-contrast  $T_1$  ( $T_{1,0} = 1/R_{1,0}$ ) map using a multiple flip angle approach ( $\alpha = 10, 20, 25, 35, 50^\circ$ ), and a gradient echo sequence with TR: 100 ms, TE: 2.49 ms, matrix:  $128 \times 128$ , FOV:  $35 \times 35 \text{ mm}^2$ , NA: 4, 10 slices 1.5 mm thick in a 63-mm volume RF coil. Sets of  $T_1$ -weighted images were acquired continuously using the keyhole method described above, with  $\alpha = 30^\circ$ , TR: 100 ms, TE: 2.49 ms, matrix:  $40 \times 128$ , FOV:  $35 \times 35 \text{ mm}^2$ , NA: 1, 10 slices 1.5 mm thick. Images were acquired before, during and after injection of Gd-DTPA with a temporal resolution of 4 s for a total scan time of ~48 min. A solution of Gd-DTPA (142.9 mM Magnevist, Berlex) in 420  $\mu\text{L}$ , considering at least 20  $\mu\text{L}$  catheter dead volume, was administered 1 min after acquisition was initiated at a rate of 400  $\mu\text{L}/\text{min}$  using an automatic injection pump (Harvard Scientific, Holliston, MA). Heart and breathing rates as well as the temperature were monitored throughout the imaging experiment with a dedicated ECG and respiration monitor (SA Instruments, Inc., Stony Brook, NY). A heater and a fan module (SA Instruments, Inc., Stony Brook, NY) maintained the air temperature constant at  $32^\circ\text{C}$  around the animal. Tumor concentration curves were extracted from an ROI drawn manually on the tumor 4 min after injection. The RR concentration curve was extracted from an ROI manually drawn on the tongue 4 min after injection.

PET imaging was performed with a LabPET4 scanner (GE Healthcare) having a transaxial and axial field of view (FOV) of 11 cm and 3.75 cm, respectively, and a nearly isotropic resolution of 1.35 mm. Data acquisition was initiated 30 min after the end of the MRI experiment. A solution of  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $31 \pm 5 \text{ MBq}$ ) and Gd-DTPA (142.9 mM Magnevist, Berlex) was administered exactly as in the DCE-MRI study. However, a 50 min list-mode acquisition was initiated 30 s before injection. A dynamic series of 27 frames was sorted from the list-mode data using the following sequence:  $12 \times 10 \text{ s}$ ,  $6 \times 30 \text{ s}$ ,  $6 \times 150 \text{ s}$ ,  $2 \times 5 \text{ min}$  and 20 min. A maximum likelihood expectation maximization algorithm with 15



iterations reconstructed the images to a  $0.5 \times 0.5 \times 1.175 \text{ mm}^3$  voxel size. Blood was manually sampled via the caudal artery at the following time points: 0.0, 15.0, 25.0, 35.0, 45.0, 52.5, 57.5, 62.5, 67.5, 72.5, 90.0, 150.0, 210.0 s, and 5, 10, 20, 30 min. Blood glucose level was measured halfway through the experiment with a glucometer (Precision Xtra, Abbott Diabetes Care inc., Alameda, California). The blood and plasma concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG and Gd-DTPA were determined with a Packard Cobra II Auto-Gamma counter and by induced coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS), respectively. It is to be noted that the same samples served for gamma counting and ICP-MS. PET images were manually co-registered on the MR images using the Harderian gland as an anatomic landmark. Then, tissue time-activity curves (TACs) were generated from an MRI-guided region of interest (ROI) manually drawn on the tumor of the last frame and then copied to all frames in the image series.

#### *RR correction method*

The AIF obtained from the RR will be referred as the ‘‘RRAIF’’. As described later, the concentration of Gd-DTPA is underestimated around the peak of the AIF. This underestimation is related to the concentration in the blood or in the RR (muscle). This underestimation can be characterized by a linear relationship between the concentration in the RRAIF and the manual sampling AIF. According to this, the correction consists in three steps:

1. The AIF is obtained with the RR methodology.
2. The time interval for correction of the AIF is defined from the time at which the concentration is half the maximum value to 12 s after the peak value.
3. The linear relationship (Fig. 4c) is applied to the concentration of the time interval defined in step 2.
4. The resulting corrected AIF is fitted using the AIF model described in (28).

Hereafter, a special notation is used. The Gd-DTPA AIF calculated from the corrected RRAIF is called  $c\text{RRAIF}$ . The  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF calculated from the conversion applied to the RRAIF is called  $c\text{RRAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$ . The  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF calculated from the conversion applied to the corrected RR AIF is called  $cc\text{RRAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$ . Finally, the manually sampled AIFs

will be referred to as  $AIF_{Gd}$  and  $AIF_{FDG}$ . To fit with the acquisition resolution, these AIFs will be subsequently fitted with the AIF model described in (28).

MRI pharmacokinetic parameters, i.e., the volume transfer constant ( $K^{trans}$ ), the extravascular-extracellular volume fraction ( $v_e$ ) and the blood volume fraction ( $v_p$ ) were calculated using the AIF, the RRAIF and the cRRAIF. Results were compared with a paired Student's  $t$ -test. In addition, the tumor metabolic rate of glucose (TMRGlc) for  $^{18}F$ -FDG PET pharmacokinetic modeling was calculated with the RRAIF; this was done using both a Patlak graphical analysis (32) and a three compartment kinetic model (33). Further, TMRGlc were calculated using  $AIF_{FDG}$ ,  $cRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  and  $ccRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$ ; results were compared with a paired Student's  $t$ -test. Finally, a Bland-Altman plot was used to compare TMRGlc values calculated with  $cRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  and  $ccRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  with  $AIF_{FDG}$ .

#### *MRI pharmacokinetic modeling*

$K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  were calculated for each voxel with the extended Tofts model (34):

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(u) e^{-(K^{trans}/v_e)(t-u)} du + v_p C_p(t), \quad [2]$$

where  $C_p$  is the plasma curve or AIF, and  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$ , were described above. We report values of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  averaged over the whole tumor. The AIF may be calculated from a reference region of normal tissue with the following equation (35):

$$C_p(t) = \left(\frac{1}{v_{p,RR}}\right) C_{RR}(t) - \left(\frac{K_{RR}^{trans}}{(v_{p,RR})^2}\right) \int_0^t C_{RR}(u) e^{-K_{RR}^{trans}(1/v_{p,RR} + 1/v_{e,RR})(t-u)} du, \quad [3]$$

where  $C_{RR}$  is the concentration in the RR,  $K_{RR}^{trans}$  is the volume transfer constant of the RR,  $v_{e,RR}$  the fractional extravascular-extracellular (interstitial) volume in the RR and  $v_{p,RR}$  the fractional plasma volume in the RR.  $K_{RR}^{trans}$ ,  $v_{e,RR}$  and  $v_{p,RR}$  are calculated for each animal using Eq. [3] with  $C_p$  defined by the  $AIF_{Gd}$ , they are then fixed to the average value.

### *PET pharmacokinetic modeling*

The TMRGlc values were obtained using a Patlak graphical analysis and a three compartments kinetic model. The Patlak graphical analysis approximates the transfer rate of  $^{18}\text{F}$ -FDG from plasma to an irreversible compartment ( $K_i$ ) at equilibrium (32):

$$C_t(t)/C_p(t) = K_i \int_0^t C_p(u) du / C_p(t), \quad [4]$$

where  $C_t$  is the TAC and  $C_p$  is the AIF. Then, TMRGlc values were obtained using this equation:

$$\text{TMRGlc} = \frac{gl}{LC} K_i, \quad [5]$$

where  $gl$  is the blood glucose level,  $LC$  is the lumped constant.

In the standard three compartments model, the transfer rate constants  $K_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  and  $k_4$ , and blood volume  $k_5$  are estimated with (33):

$$C_t(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left[ (k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right] \otimes C_p(t) + k_5 C_p(t), \quad [6]$$

where  $K_1$  and  $k_2$  are the forward and reverse transfer rate constants between the blood and the interstitial tissue,  $k_3$  and  $k_4$  are the forward and reverse transfer rate constants between the interstitial tissue and the phosphorylated state,  $C_t$  is the TAC,  $C_p$  is the AIF and  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  are combinations of the rate constants. Then, TMRGlc values were obtained using:

$$\text{TMRGlc} = \frac{gl}{LC} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}, \quad [7]$$

Here,  $LC$  was set to 0.96 for TMRGlc, approximately twofold the value of normal brain (36). Modeling was made with in-house software validated against PMOD (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland).

### *Statistical analysis*

All statistical analyses were performed with GraphPad Prism 5 and  $p$  values (two-tailed)  $< 0.05$  for Student's  $t$ -test, Pearson correlation and Spearman correlation were considered as statistically different and statistically correlated, respectively. Bland-Altman plot was used with mean  $\pm 1$  sd. The Grubb's test was used to test for outlier.

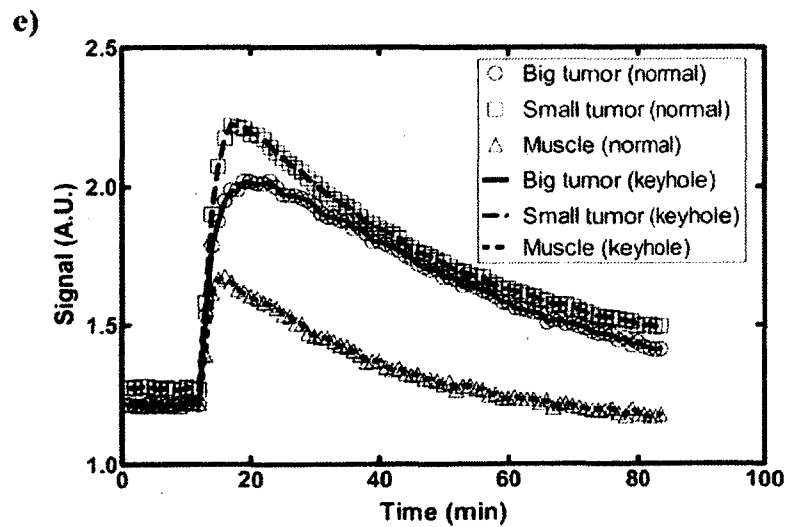
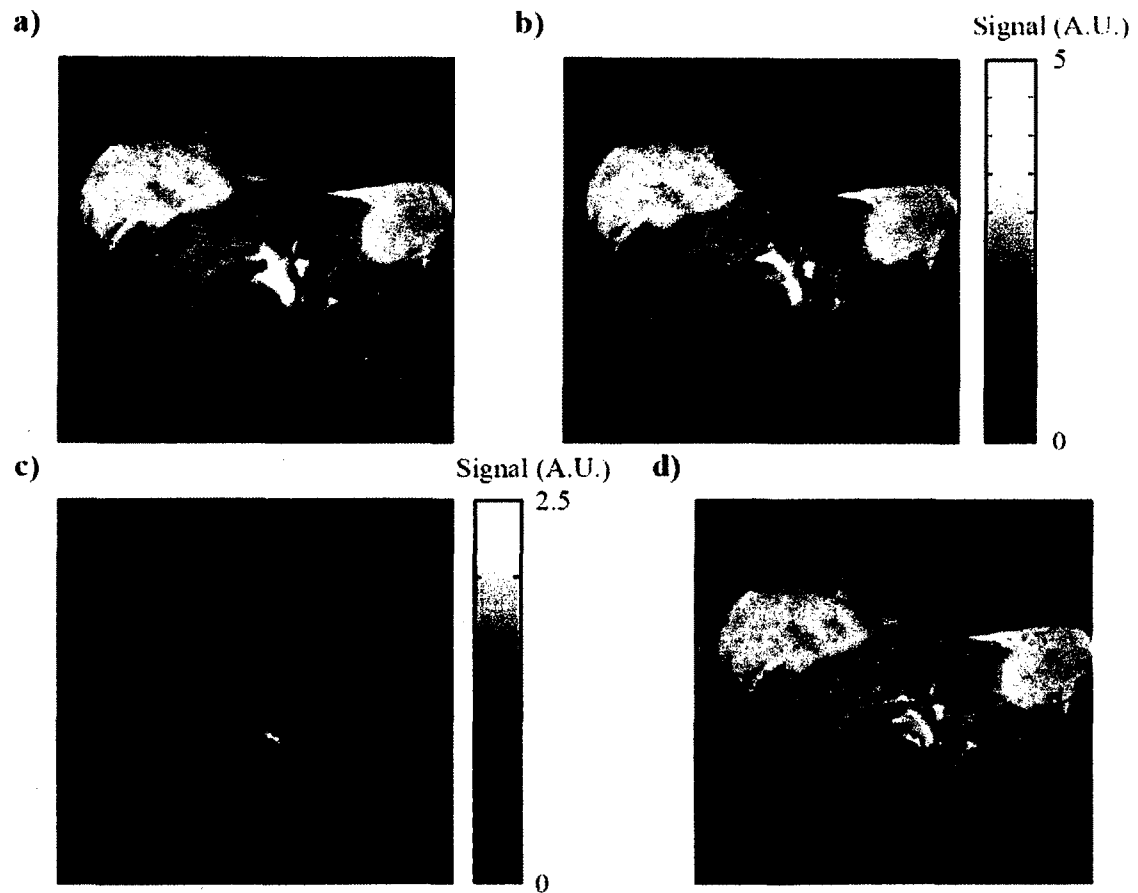
## Results

### *Optimal Keyhole sequence*

The acquisition time of DCE-MRI data is reduced by a factor of 3.2 when the optimal keyhole sequence is used. The impact of this sequence, on image quality, was first assessed by simulating a keyhole experiment from complete k-space data previously acquired. Fig. 2 shows a representative axial slice through the two subcutaneous tumors of a mouse reconstructed using (a) the complete k-space acquired in 51 s, (b) the keyhole method using only 40 lines, reducing the acquisition time to 16 s. Differences are not clearly visible, except perhaps near the bladder, (c). Correspondingly, the residuals, (d), are only important in the bladder region. The overall absolute intensity deviation from the normal acquisition was  $6 \pm 23$  %. The intensity differences in the bladder region are  $25 \pm 65$  %. When excluding this region, the deviation drops to  $4 \pm 6$  %. Regions of interest were drawn on each of the two tumors and on the dorsolateral muscle to determine whether the keyhole sequence affected the time profiles. Fig. 2 (e) shows the signal intensity variation as a function of time before, during and after injection of the contrast agent for the two tumors and the muscle tissue. The average (absolute) deviation from the normal acquisition was respectively  $0.05 \pm 0.04$ ,  $0.04 \pm 0.05$  and  $0.12 \pm 0.08$  % for the left tumor, the right tumor and the muscle tissue. The keyhole acquisition thus caused negligible variations.

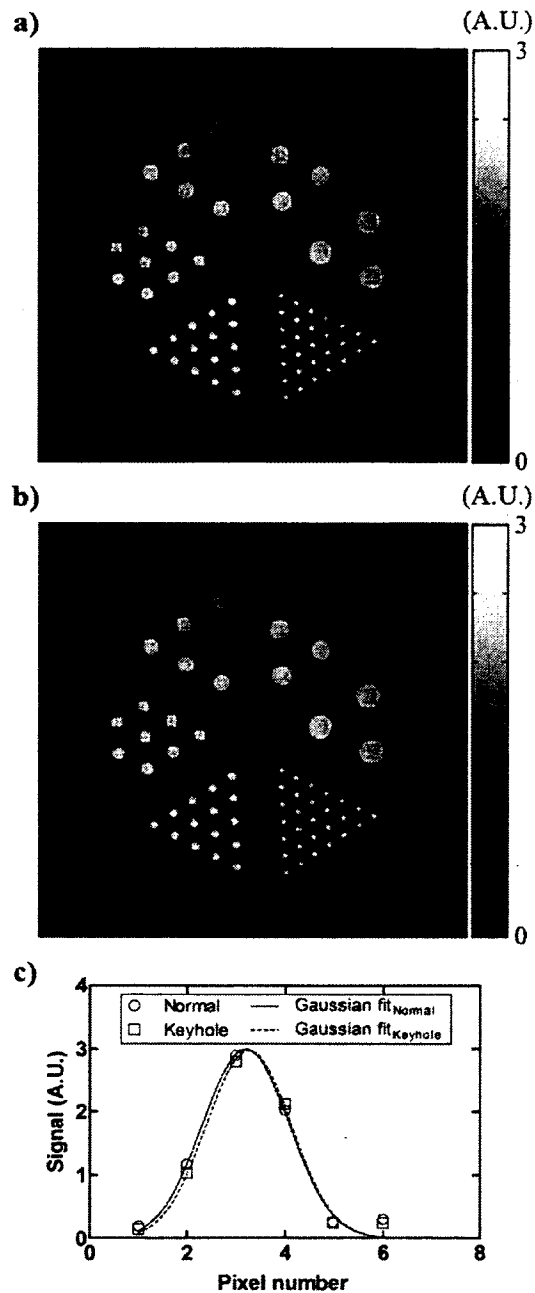
The impact of the keyhole method on spatial resolution and image quality was assessed by acquiring normal and keyhole data of an ultra-micro hot spot phantom. Fig. 3 shows an image of the phantom with (a) a normal and (b) our keyhole acquisition. The FWHM and amplitude of Gaussian function fitted to the middle profile of cylinders were calculated. Fig. 3 (c) shows the line profiles of a cylinder of 0.75 mm for both the normal and the keyhole acquisition, with their respective Gaussian fit. The FWHM for the keyhole acquisition was  $0.636 \pm 0.007$  mm and the amplitude was  $291 \pm 9$  A.U. while for the normal acquisition the FWHM was  $0.641 \pm 0.007$  mm and the amplitude was  $294 \pm 7$  A.U. The average (absolute) deviation from the normal acquisition for the FWHM and the amplitude was  $0.8 \pm 0.6$  and  $1.1 \pm 0.6$  %, respectively. Furthermore, no impact was observed on larger cylinders. Therefore, the keyhole acquisition scheme has negligible

impact on the spatial resolution. Moreover, no difference was found between signal intensity (amplitude) of both sequences.



**Figure 2 :** Representative axial slice through the two subcutaneous tumors reconstructed using a) the complete k-space acquired in 51 s, b) the optimal keyhole method using only 40 lines, reducing the acquisition time to 16 s. Also shown are c) the residuals, d) the

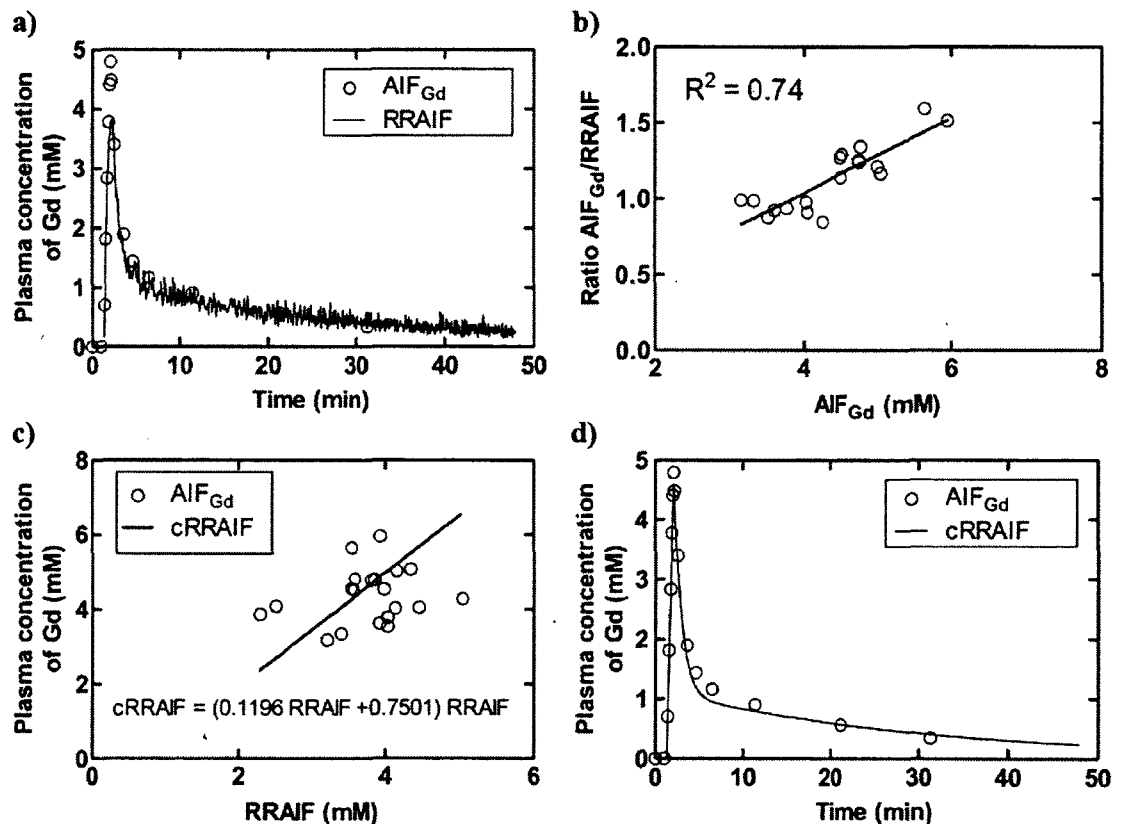
residuals superimposed on the complete k-space image to highlight the regions of discrepancy, and e) comparison of the signal intensities between the complete k-space acquisition (symbols) and the proposed k-space sampling strategy (solid lines). No difference can be observed in these tissues of interest.



**Figure 3 :** a) Image of the phantom with a complete k-space sampling. b) Image of the phantom with our optimal keyhole sampling strategy. c) Line profile over the smallest cylinder (0.75 mm) for the complete and keyhole acquisition for measurement of the FWHM.

### Dual MRI and PET study

We assessed whether the RR method could yield an accurate AIF. Fig. 4a shows  $C_p$  from manual sampling ( $AIF_{Gd}$ ) and from the RR (RRAIF) as a function of time for a representative rat. RRAIF is clearly underestimated in the peak region. The ratio of  $AIF_{Gd}$  and RRAIF, was plotted against  $AIF_{Gd}$ , for the peak value, to verify if there is any difference between the maximum values of the plasma concentration of Gd. A positive linear slope was found with a Pearson correlation coefficient of 0.86 ( $p < 0.0001$ , Fig. 4b), indicating that a significant underestimation of the peak resulted from the RR method and that a correction of the RR concentration is possible based on this linear relation. This was also true for the time interval starting at half the maximum concentration up to 12 s after the maximum concentration was reached. Fig. 4c shows this relation as well as the cRRAIF. Using the last relation with the method described earlier, the cRRAIF for a representative rat is shown in Fig. 4d. The cRRAIF now represents well the  $AIF_{Gd}$ .



**Figure 4 :** Comparison between RRAIF and  $AIF_{Gd}$  and correction of the RRAIF. a) Manual sampling and RR AIF to show the region of discrepancy, b) relation between the ratio of the  $AIF_{Gd}$  over the RRAIF and  $AIF_{Gd}$  for concentration at the peak, c) relation used for

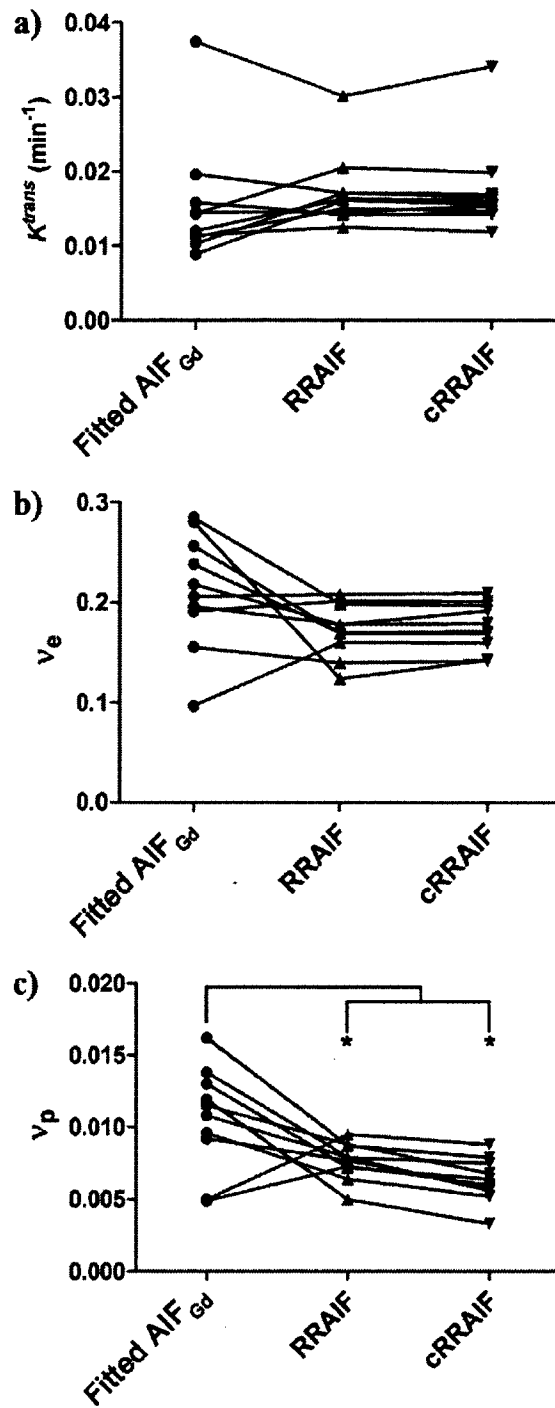
correcting RRAIF values around the peak area as well as AIF<sub>Gd</sub> plot against RRAIF, d) AIF<sub>Gd</sub> and cRRAIF.

Dual MRI-PET experiments were performed on a group of rats (n=10).  $K_{RR}^{trans}$ ,  $v_{e,RR}$  and  $v_{p,RR}$  were determined as mentioned above and subsequently fixed to  $0.04 \pm 0.01 \text{ min}^{-1}$ ,  $0.08 \pm 0.02$  and  $0.05 \pm 0.01$ , respectively. To alleviate a possible bias due to background brain metabolism when drawing the ROI, PET images were co-registered on MRI images. Maps of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  were calculated for the blood sampled Gd-DTPA AIF, the RRAIF and the cRRAIF. Average values of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  for ROIs drawn over the tumor area for each of the ten rats are presented in Fig. 5a, 5b and 5c respectively, for fitted AIF<sub>Gd</sub>, RRAIF and cRRAIF.  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  mean values over the ten rats for the different AIFs as well as the average (absolute) deviation from manual sampling are presented in Table 1. No statistical difference was found between the values of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  for the different curves used (paired *t*-test;  $p > 0.05$ ) while  $v_p$  was statistically different for both the RRAIF and the cRRAIF (paired *t*-test;  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ ). Maps of  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  calculated from fitted AIF<sub>Gd</sub>, RRAIF and cRRAIF are shown in Fig. 6 for a representative rat. For  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$  an overall percentage difference of 0 and 6 %, -9 and -2 %, -45 and -51 % was respectively observed for the RRAIF and cRRAIF when comparing with the manual sampled AIF.

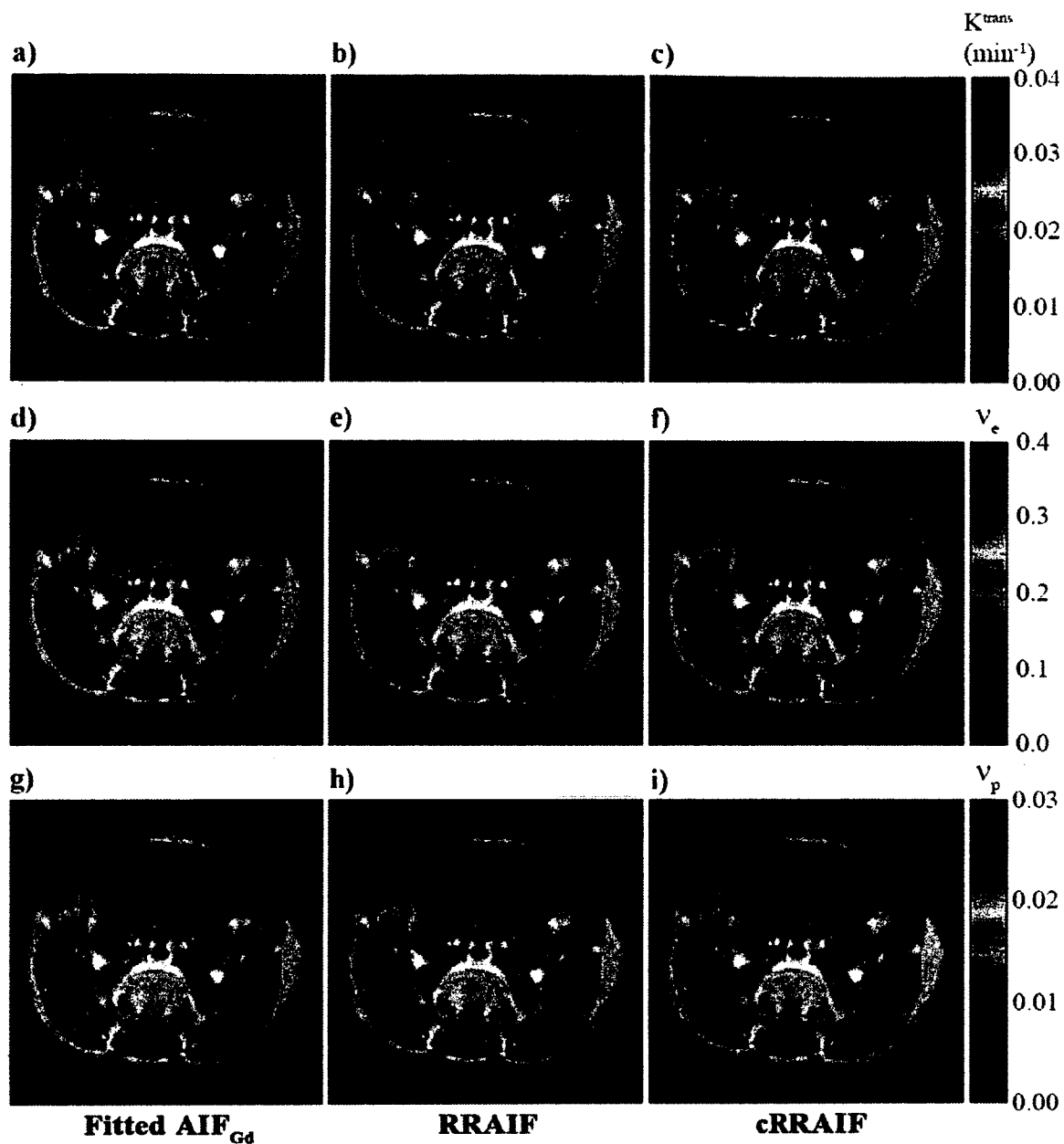
**Table 1:** Mean and standard deviation (sd) values of  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$  for the ten rats and different AIFs as well as the average (absolute) deviation from manual sampling for each parameter.

	$K^{trans}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) Mean $\pm$ sd	$v_e$ (dimensionless) Mean $\pm$ sd	$v_p$ (dimensionless) Mean $\pm$ sd	Average deviation $\pm$ sd		
				$K^{trans}$ (%)	$v_e$ (%)	$v_p$ (%)
Manual Gd-DTPA	0.016 $\pm$ 0.009	0.212 $\pm$ 0.058	0.011 $\pm$ 0.004	Reference		
RRAIF	0.017 $\pm$ 0.005	0.17 $\pm$ 0.03	0.008 $\pm$ 0.001	29 $\pm$ 26	25 $\pm$ 21	42 $\pm$ 20
cRRAIF	0.018 $\pm$ 0.006	0.18 $\pm$ 0.02	0.006 $\pm$ 0.002	29 $\pm$ 25	24 $\pm$ 21	49 $\pm$ 16





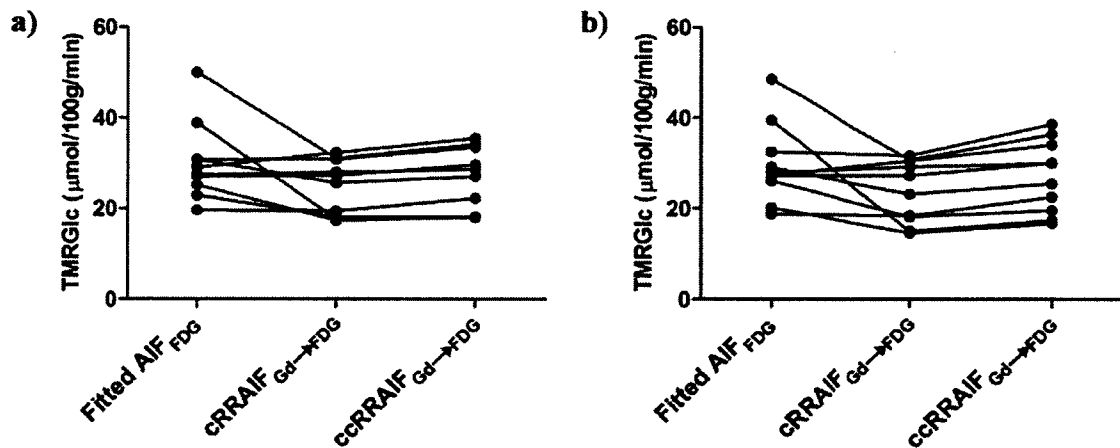
**Figure 5** : Values of a)  $K^{trans}$ , b)  $v_e$ , c)  $v_p$  for the different AIF used (\*:  $p < 0.05$ ).



**Figure 6 :**  $K^{trans}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  maps superimposed on  $T_1$ -weighted images for the manual Gd-DTPA AIF (a, d, g), for the RRAIF (b, e, h) and for the cRRAIF (c, f, i).

For the same rat, when the fitted AIF<sub>Gd</sub> was compared with the RRAIF and cRRAIF, all parameters were significantly correlated with  $r^2=0.93$  ( $p<0.0001$ ),  $r^2=0.96$  ( $p<0.0001$ ),  $r^2=0.93$  ( $p<0.0001$ ), for  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$ , respectively. The slopes of the regression lines were 0.979, 0.899, 0.570 when the RRAIF was compared to the fitted AIF<sub>Gd</sub> while they were

1.036, 0.967, 0.527 when the cRRAIF was used for comparison, for  $K^{\text{trans}}$ ,  $v_e$ , and  $v_p$ , respectively. TMRGlc were calculated from the averaged tumor signal with the manual  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF, the cRRAIF $_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and the ccRRAIF $_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$ . TMRGlc values were respectively calculated for the three compartment model and the Patlak analysis (Fig. 7a and 7b). One rat was eliminated from the statistical analysis since the Grubb's test had detected it as an outlier. The results are not statistically different for both the cRRAIF $_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and the ccRRAIF $_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  as well as for both analysis ( $p = 0.15$ ,  $p = 0.47$ ;  $p = 0.12$ ,  $p = 0.83$ ). It indicates that both AIF are accurate for pharmacokinetic modeling in PET since no statistical difference was found.

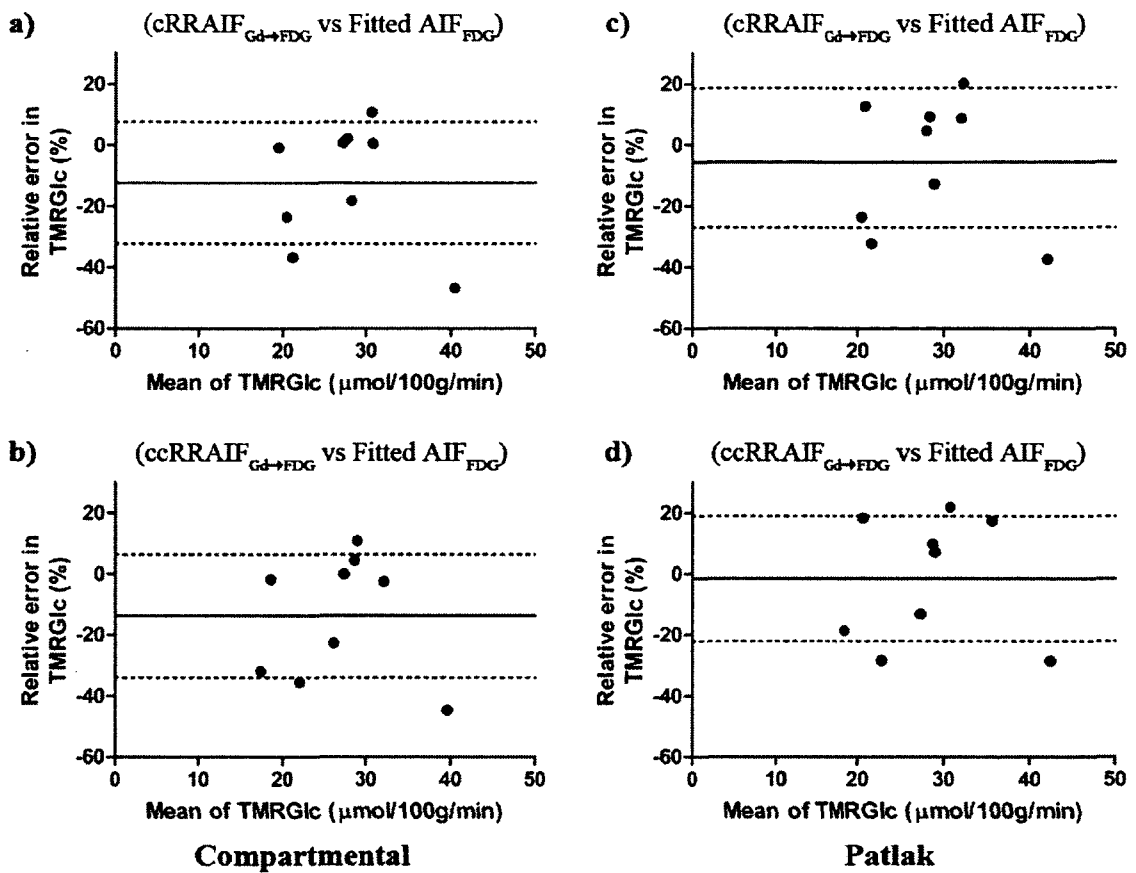


**Figure 7 :** TMRGlc values for a) 3-Compartment analysis, and b) Patlak analysis.

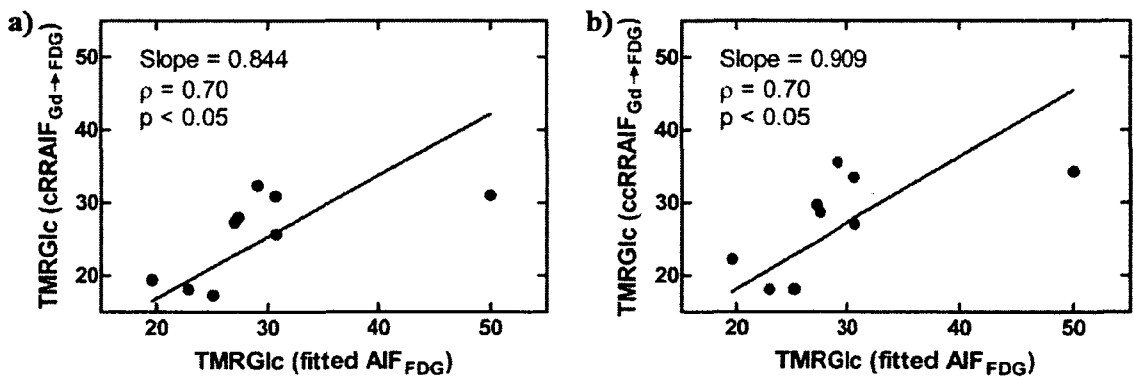
Bland-Atman plots are shown in Fig. 8 to present the bias of both the cRRAIF $_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and the ccRRAIF $_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  for both analyses. Moreover, a correlation was found between the TMRGlc calculated from the fitted AIF $_{\text{FDG}}$  and both the cRRAIF $_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and the ccRRAIF $_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$ , shown in Fig. 9. Indeed, the Spearman correlation factor was statistically significant ( $p < 0.05$ ) for both AIF.

## Discussion

It is observed from Fig. 2 that the image retained its sharpness and that insignificant blurring resulted from the k-space reconstruction strategy since the residuals was around 4 % for the whole set of images. There was however an exception for a region close to the bladder where the residual was 25 %. This can however be explained by a fast and high



**Figure 8** : Bland-Altman plot for the 3-Compartmental analysis with a) the  $\text{cRRAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and b) the  $\text{ccRRAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$ , and for the Patlak analysis with c) the  $\text{cRRAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and d) the  $\text{ccRRAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$ . (mean  $\pm$  sd).



**Figure 9** : Relation between the TMRGlc values calculated with a) the  $\text{cRRAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$ , b) the  $\text{ccRRAIF}_{\text{Gd} \rightarrow \text{FDG}}$  and the fitted  $\text{AIF}_{\text{FDG}}$ .

accumulation of the contrast agent in the bladder which influences the signal and adds movement in this area. Filling of the bladder thus introduces inaccuracy in the reconstruction since less information is acquired about the fine details by the keyhole method. In addition, we used datasets downsampled from the complete k-space for these comparisons; it is possible that the faster acquisition afforded by the keyhole method would contain sufficient information for an accurate image reconstruction. Experimentally, the spatial resolution was assessed with an Ultra-Micro Hot Spot Phantom with cylinder diameters of 0.75 mm. These experiments have shown a change of only 1.1 % in signal intensity and 0.8 % of the FWHM of the 0.75 mm cylinders, suggesting that the effect on spatial resolution is negligible. The value of the FWHM was approximately 0.64 mm which is far from the theoretical value of 0.75 mm that we should have obtained. However, partial volume effect has to be taken into consideration and a matrix size of 128 was probably not sufficient to get an accurate value of the FWHM since less than 3 pixels were covering the cylinder. The optimal keyhole sequence allowed us to acquire image every 4 s, a critical requirement when the vascular term ( $v_p$ ) is considered in the model (22, 35, 37).

A significant underestimation of the concentration was made by the RR model around the maximum concentration. This was emphasized by the positive linear relation found between  $C_p/C_{p,RR}$  and  $C_p$  shown in Fig. 4b. The region chosen for the correction and the underestimation by itself can be explained by the permeability-limited model described by Tofts *et al.* in 1999 (34). Indeed, in the permeability-limited case, the flow is much more important than the permeability which in a high concentration case would limit the quantity of contrast agent that enters in the tissue. Thus, the concentration in the tissue, here a muscle, does not follow the concentration in the vasculature anymore since the contrast agent continues its way without entering into the tissue. As soon as the injection is completed, the blood concentration falls rapidly and this regime stops. Fig. 4d shows the efficiency of the correction.

$K_{RR}^{trans}$  and  $v_{e,RR}$  values are comparable to those reported by Yankeeloy *et al.* (37). The value for  $v_{p,RR}$  seems however a little higher than reported elsewhere (38), but some pixels near an artery were included which might be the cause of this higher value. In this

same study, they compared manual sampling versus the RRAIF and obtained similar mean (absolute) percent difference between the methods for  $K^{\text{trans}}$  and  $v_e$  than in our work. The vascular term was however excluded from their studies.  $K^{\text{trans}}$  and  $v_e$  calculated with the RRAIF and the cRRAIF were not statistically different from those calculated from the manual sampling AIF which indicates that both AIF are adequate for extracting these two parameters. Moreover, the parameters calculated with the RRAIF and the cRRAIF were correlated to the one calculated with the fitted AIF<sub>Gd</sub>. On the other hand,  $v_p$  values calculated with the RRAIF and the cRRAIF were both statistically different. Thus, even the peak correction was not enough to ensure an accurate estimate of  $v_p$ . It was however reported elsewhere that only high blood volume ( $v_p > 0.05$ ) can be accurately measured (39). Furthermore, a higher difference is expected with low  $v_p$  value like reported in this study.

TMRGlc were found to be not statistically different from the manual sampling  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF for both the cRRAIF<sub>Gd→FDG</sub> and the ccRRAIF<sub>Gd→FDG</sub> which indicates that both AIF are accurate for pharmacokinetic modeling in PET. Furthermore, apart from two TMRGlc values, the difference from manual sampling was relatively low. As seen in the Bland-Atman plots (Fig. 8), the ccRRAIF<sub>Gd→FDG</sub> seems to determine more accurately the TMRGlc values since the overall relative error in the parameter evaluation was lower. Furthermore, TMRGlc values calculated with manual sampling  $^{18}\text{F}$ -FDG AIF were correlated to the one calculated with the cRRAIF<sub>Gd→FDG</sub> and the ccRRAIF<sub>Gd→FDG</sub>.

A possible limitation of the correction applied here to the RRAIF is that the manual sampling AIF was obtained in a second injection and the maximum AIF value was reported to be higher in a second injection. Indeed, the mean increase in the peak value was calculated to be 7.5 % (37). However, the increase reported here was more important than the one previously published which indicates that a correction might still be needed. Another possible drawback is the fact that, in order to obtain the AIF from the RR methodology,  $K^{\text{trans}}$ ,  $v_e$  and  $v_p$  must be known for a muscle. Thus, an uncertainty on these parameters for a muscle could create important inaccuracies when evaluating pharmacokinetics parameters of a tumor (40). More robust approaches, such as the multiple

reference tissue method of Yang *et al.* (41), should be investigated. However, this method is using a fixed value of  $v_e$  for one of the reference tissues which might still introduce errors. Another possibility would be to use the blind-estimation approach developed by Fluckiger *et al.* to measure simultaneously the AIF and the pharmacokinetic parameter (20). This method however depends largely on the initial population AIF chosen for modeling.

The small difference between the manual sampled AIF and the RRAIF or the cRRAIF might be explained by the fact that the RR extract the AIF from a muscle tissue where there is important effect of dispersion and delay (42). Since the concentration of contrast agent in the tumor is influenced by the concentration in the vasculature around it, a local AIF is thus expected to reflect more accurately the physiology of the tumor (21) compared to artery AIF. Therefore, the RRAIF might be the one that should be taken as the gold standard, if the pharmacokinetic parameters describing the RR were chosen correctly, since a local AIF is expected to better describe the exchange of the contrast agent between the vasculature and the extravascular extracellular space for a tumor.

### Conclusions

In summary, a keyhole acquisition and reconstruction strategy was optimized to improve the temporal resolution of DCE-MRI experiments by a factor of 3.2 at virtually no cost in spatial resolution or SNR. A temporal resolution of 4 s was achieved. In order for the RR model to better represent the AIF of the manual sampling, a correction method was proposed. Even if no improvement was seen in the MRI pharmacokinetic modeling, the  $ccRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  used for modeling in PET was better corresponding to the TMRGlc values calculated from the  $^{18}F$ -FDG manual sampling. This is the first work reporting a RRAIF derived from MRI to perform dual kinetic modeling. Thus, a local AIF will be available for kinetic modeling in both Gd-DTPA/MRI and  $^{18}F$ -FDG/PET. Such simple methods could significantly impact the introduction of combined or serial MRI-PET imaging system in the clinic.

### **Acknowledgments**

Roger Lecomte, M'hamed Bentourkia and Martin Lepage are members of the FRSQ-funded Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel. Martin Lepage is the Canada Research Chair in magnetic resonance imaging. We thank Mélanie Archambault, Véronique Dumulon-Perreault and Caroline Mathieu for assistance in setting up the animals for imaging, Jérôme Côté for assistance in inoculating the tumor cells in animals, as well as Jean-François Beaudoin and Maxime Paillé for assistance with the PET scanner. Eric Poulin is supported by a student stipend from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). This work was supported by CIHR (grant no. MOP 93700).

### **References**

1. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol* 2006;24(20):3282-92.
2. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, Meszoely I, Mayer IA, Herman CR, McManus K, Price RR, Gore JC. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: Initial results. *Magn Reson Imaging* 2007;25(1):1-13.
3. Yankeelov TE, Gore JC. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Curr Med Imaging Rev* 2009;3:91-107.
4. Haris M, Gupta RK, Singh A, Husain N, Husain M, Pandey CM, Srivastava C, Behari S, Rathore RKS. Differentiation of infective from neoplastic brain lesions by dynamic contrast-enhanced MRI. *Neuroradiology* 2008;50:531-540.
5. Awasthi R, Rathore RK, Soni P, Sahoo P, Awasthi A, Husain N, Behari S, Singh RK, Pandey CM, Gupta RK. Discriminant analysis to classify glioma grading using dynamic contrast-enhanced MRI and immunohistochemical markers. *Neuroradiology* 2011. [In Press]
6. Kimura N, Yamamoto Y, Kameyama R, Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y. Diagnostic value of kinetic analysis using dynamic <sup>18</sup>F-FDG-PET in patients with malignant primary brain tumor. *Nucl Med Commun* 2009;30:602-609.
7. Raylman RR, Majewski S, Lemieux S, Velana SS, Kross B, Popov V, Smith MF, Weisenberger AG, Wojcik R. Initial tests of a prototype MRI-compatible PET imager. *Nucl Instrum Meth Phys Res A* 2006;569:306-309.
8. Maramraju SH, Smith SD, Junnarkar SS, Schulz D, Stoll S, Ravindranath B, Purschke ML, Rescia S, Southeikal S, Pratte JF, Vaska P, Woody CL, Schlyer DJ. Small animal



- simultaneous PET/MRI: initial experiences in a 9.4 T microMRI. *Phys Med Biol* 2011;56:2459-2480.
9. Pichler BJ, Judenhofer MS, Catana C, Walton JH, Kneilling M, Nutt RE, Siegel SB, Claussen CD, Cherry SR. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med* 2006;47:639-647.
10. Cho ZH, Son YD, Kim HK, Kim KN, Oh SH, Han JY, Hong IK, Kim YB. A hybrid PET-MRI: An integrated molecular-genetic imaging system with HRRT-PET and 7.0-T MRI. *Int J Imaging Syst Technol* 2007;17(4):252-65.
11. Seemann MD. Whole-body PET/MRI: The future in oncological imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4(5):577-82.
12. Judenhofer MS, Wehrl HF, Newport DF, Catana C, Siegel SB, Becker M, Thielscher A, Kneilling M, Lichy MP, Eichner M, Klingel K, Reischl G, Widmaier S, Röcken M, Nutt RE, Machulla HJ, Uludag K, Cherry SR, Claussen CD, Pichler BJ. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med* 2008;14:459-465.
13. Heiss WD. The potential of PET/MR for brain imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36 Suppl 1:S105-12.
14. Boss A, Bisdas S, Kolb A, Hofmann M, Ernemann U, Claussen CD, Pfannenbergl C, Pichler BJ, Reimold M, Stegger L. Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT. *J Nucl Med* 2010;51:1198-1205.
15. Heiss WD, Raab P, Lanfermann H. Multimodality Assessment of Brain Tumors and Tumor Recurrence. *J Nucl Med* 2011;52(10):1585-600.
16. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol* 2010;9:906-920.
17. Sauter AW, Wehrl HF, Kolb A, Judenhofer MS, Pichler BJ. Combined PET/MRI: one step further in multimodality imaging. *Trends Mol Med* 2010;16:508-515.
18. Yankeelov TE, Luci JJ, Lepage M, Li R, Debusk L, Lin PC, Price RR, Gore JC. Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: a reference region model. *Magn Reson Imaging* 2005;23:519-529.
19. Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Estimating the arterial input function using two reference tissues in dynamic contrast-enhanced MRI studies: fundamental concepts and simulations. *Magn Reson Med* 2004;52:1110-1117.
20. Fluckiger JU, Schabel MC, Dibella EV. Model-based blind estimation of kinetic parameters in dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI. *Magn Reson Med* 2009;62:1477-1486.

21. Fluckiger JU, Schabel MC, DiBella EV. Toward local arterial input functions in dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:924-934.
22. Henderson E, Rutt BK, Lee TY. Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease. *Magn Reson Imaging* 1998;16:1057-1073.
23. Jones RA, Haraldseth O, Müller TB, Rinck PA, Oksendal AN. K-space substitution: a novel dynamic imaging technique. *Magn Reson Med* 1993;29:830-4.
24. van Vaals JJ, Brummer ME, Dixon WT, Tuithof HH, Engels H, Nelson RC, Gerety BM, Chezmar JL, den Boer JA. "Keyhole" method for accelerating imaging of contrast agent uptake. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:671-675.
25. Bishop JE, Santyr GE, Kelcz F, Plewes DB. Limitations of the keyhole technique for quantitative dynamic contrast-enhanced breast MRI. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:716-723.
26. Korosec FR, Frayne R, Grist TM, Mistretta CA. Time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography. *Magn Reson Med* 1996;36:345-351.
27. Semple SI, Gilbert FJ, Redpath TW, Staff RT, Ahearn TS, Welch AE, Heys SD, Hutcheon AW, Smyth EH, Chaturvedi S. The relationship between vascular and metabolic characteristics of primary breast tumours. *Eur Radiol* 2004;14:2038-2045.
28. Poulin E, Lebel R, Croteau E, Blanchette M, Tremblay L, Lecomte R, Bentourkia M, Lepage M. Conversion of arterial input functions for dual pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA/MRI and <sup>18</sup>F-FDG/PET. *Magn Reson Med* 2012. [In Press]
29. Lebel R, Jastrzebska B, Therriault H, Cournoyer MM, McIntyre JO, Escher E, Neugebauer W, Paquette B, Lepage M. Novel solubility-switchable MRI agent allows the noninvasive detection of matrix metalloproteinase-2 activity in vivo in a mouse model. *Magn Reson Med* 2008;60:1056-1065.
30. Mathieu D, Lecomte R, Tsanaclis AM, Larouche A, Fortin D. Standardization and Detailed Characterization of the Syngeneic Fischer/F98 Glioma Model. *Can J Neurol Sci* 2007;34: 296-306.
31. Croteau E, Poulin E, Tremblay S, Perreault VD, Gascon S, Benard F, Lepage M, Lecomte R. A non-invasive arterial blood sampling method to obtain input function in rat. *J Nucl Med* 2011;52 (Supplement 1):2084.
32. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:1-7.
33. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Annals of Neurology* 1979;6:371-388.

34. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:223–232.
35. Faranesh AZ, Yankeelov TE. Incorporating a vascular term into a reference region model for the analysis of DCE-MRI data: a simulation study. *Phys Med Biol* 2008;53:2617-2631.
36. Kapoor R, Spence AM, Muzi M, Graham MM, Abbott GL, Krohn KA. Determination of the deoxyglucose and glucose phosphorylation ratio and the lumped constant in rat brain and a transplantable rat glioma. *J Neurochem* 1989;53:37-44.
37. Yankeelov TE, Cron GO, Addison CL, Wallace JC, Wilkins RC, Pappas BA, Santyr GE, Gore JC. Comparison of a reference region model with direct measurement of an AIF in the analysis of DCE-MRI data. *Magn Reson Med* 2007;57:353-361.
38. Kershaw LE, Buckley DL. Precision in measurements of perfusion and microvascular permeability with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2006;56:986–992.
39. Cheng HL. Investigation and optimization of parameter accuracy in dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:736-743.
40. Fan X, Haney CR, Mustafi D, Yang C, Zamora M, Markiewicz EJ, Karczmar GS. Use of a reference tissue and blood vessel to measure the arterial input function in DCEMRI. *Magn Reson Med* 2010; 64:1821-1826.
41. Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Multiple reference tissue method for contrast agent arterial input function estimation. *Magn Reson Med* 2007;58:1266-1275.
42. Schabel MC, Fluckiger JU, Dibella EV. A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: I. Simulations. *Phys Med Biol* 2010;55:4807-4823.

## **CHAPITRE 5 : DISCUSSION ET CONCLUSION**

---

La modélisation pharmacocinétique est un outil puissant en oncologie. Toutefois, sa justesse est souvent critiquée et l'AIF très difficile à mesurer. L'ensemble des travaux reporté dans ce mémoire vise donc à améliorer la modélisation pharmacocinétique des données en IRM, ainsi que d'exploiter le nouveau système hybride IRM-TEP afin de simplifier l'obtention de l'AIF. Pour ce faire, la séquence de pulse keyhole a été optimisée et un modèle pour convertir l'AIF d'une modalité en celle de l'autre a été développé et mis à l'épreuve. Un protocole pour quantifier la concentration d'agent de contraste dans le plasma a également été optimisé.

La concentration de l'agent de contraste dans le plasma ou le sang a été obtenue par ICP-MS, une technique fiable et précise. Toutefois, la méthode de mise en solution doit être choisie méticuleusement. La méthode qui inclut la digestion des échantillons a démontré la meilleure reproductibilité et une précision supérieure comparativement aux autres méthodes. En effet, cette méthode permet d'obtenir, en moyenne, des différences de moins de 1% avec les valeurs théoriques attendues. Il est donc recommandé de suivre cette procédure pour la préparation des échantillons. Toutefois, si la méthode de digestion ne peut pas être utilisée, un bon compromis serait de préparer l'échantillon dans une forte concentration de HCl (> 20%) et laisser une nuit avant de rediluer à 0,5% pour l'analyse à l'ICP-MS. Il est fortement recommandé de diluer les échantillons afin d'avoir une concentration maximale de 200 ppb. Au-delà de cette valeur, la région linéaire de l'appareil risque d'être dépassée et des écarts jusqu'à 40% ont été observés.

Il a été démontré que la distribution et l'excrétion du Gd-DTPA et du FDG sont différentes. En effet, les paramètres du modèle mathématique ont été trouvés significativement différents. Il n'est donc pas possible d'utiliser directement l'AIF obtenue en IRM pour faire la modélisation en TEP, et vice-versa. Une méthode de conversion, utilisant le modèle mathématique, a été développée. Cette méthode permet de convertir

l'AIF obtenue en IRM (Gd-DTPA) en celle pour la TEP (FDG), et vice-versa. Une relation entre la dose injectée et la valeur maximale de l'AIF a été proposée (coefficient de corrélation de Pearson de 0,97 pour Gd-DTPA et de 0,95 pour FDG). Cette relation permet d'obtenir l'AIF pour l'autre modalité, sans toutefois avoir besoin d'un prélèvement sanguin pour la conversion. Aucune différence significative n'a été trouvée entre l'aire sous la courbe des AIFs converties et celle des prélèvements sanguins. Une expérience IRM-TEP a été réalisée afin de vérifier la validité du modèle en comparant les valeurs de  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$  et TMRGlc obtenues à partir de l'AIF des prélèvements sanguins (la méthode standard) avec l'AIF convertie par notre modèle. Les données présentées ici ont montré qu'il n'y a aucune différence statistique entre les valeurs de  $K^{trans}$ ,  $v_e$ ,  $v_p$  obtenues avec  $AIF_{Gd}$ ,  $cAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  et  $ncAIF_{FDG \rightarrow Gd}$ . De plus, l'écart moyen absolu entre les valeurs de  $K^{trans}$ ,  $v_e$  et  $v_p$  pour les trois même AIF est de 16%, soit plus faible ou similaire à des résultats récemment publiés (Yankeelov, 2007). La modélisation en IRM, DCE-MRI, peut donc être exploitée avec une AIF convertie à l'aide de notre modèle. Réciproquement, aucune différence statistique n'a été trouvée entre les valeurs de TMRGlc calculées à partir des  $AIF_{Gd}$ ,  $cAIF_{FDG \rightarrow Gd}$  et  $ncAIF_{FDG \rightarrow Gd}$ . Donc, pour des études de métabolisme tumoral en TEP, une AIF convertie est un bon substitut pour une AIF obtenue par prélèvements sanguins. La méthode de conversion peut donc produire une AIF suffisamment juste pour la modélisation pharmacocinétique dans les deux modalités.

La séquence keyhole développée dans ce mémoire permet d'atteindre une résolution temporelle de 4 secondes avec une perte négligeable de la résolution spatiale. En effet, il a été démontré, par simulation, que le pourcentage de différence (absolue) entre une image obtenue par keyhole et celle normale est de 6% et peut atteindre 4% lorsque la vessie est éliminée de l'analyse. Cette région est plus propice au mouvement lors de l'arrivée de l'agent de contraste. Sachant que lors d'une acquisition keyhole on perd de l'information sur les détails fins, la reconstruction ne récupère pas toute l'information sur les changements anatomiques ce qui se répercute sur cette analyse. Il faut toutefois mentionner que lors d'une acquisition réelle, les images sont acquises beaucoup plus rapidement ce qui sera probablement suffisant pour obtenir assez d'information sur les basses fréquences pour définir correctement le contour. Il est toutefois intéressant de remarquer que moins de 1%

d'écart subsiste pour les régions importantes, lors d'analyse pharmacocinétique, comme les tumeurs et le muscle. Des expériences avec une mire possédant des cylindres de 0,75 mm ont été réalisées afin de tester l'effet de la séquence sur la résolution temporelle. Il a été observé que moins de 2% d'écart subsiste, pour l'amplitude et la largeur à mi-hauteur, entre une séquence keyhole et une séquence standard. Ces résultats suggèrent donc que notre séquence keyhole optimale a un effet négligeable sur la résolution spatiale. Les 4 secondes de résolution temporelle sont optimales pour la modélisation pharmacocinétique et plus particulièrement pour l'incorporation du terme vasculaire ( $v_p$ ) dans la modélisation (Henderson, 1998; Faranesh, 2008).

Il a été démontré que la RR sous-estime significativement la valeur maximale, en concentration, de l'AIF. Une méthode a donc été proposée afin de corriger cette sous-estimation de la concentration pour la région du pic. Une fois corrigée, l'AIF calculée avec la RR représente bien l'AIF obtenue par les prélèvements sanguins manuels. Aucune différence statistique n'a été trouvée entre les valeurs de  $K^{trans}$  et  $v_e$  pour la RRAIF ainsi que la cRRAIF tandis que  $v_p$  est statistiquement différent pour les deux lorsque comparées avec l'AIF pour les prélèvements sanguins. Donc, même la correction pour le pic dans la RR n'est pas suffisante pour estimer adéquatement la valeur de  $v_p$ . Toutefois, il a déjà été rapporté que seulement les hautes valeurs de  $v_p$  ( $v_p > 0,05$ ) peuvent être adéquatement mesurées (Cheng, 2008). Par la suite, une expérience IRM-TEP a été réalisée afin de vérifier s'il est possible d'utiliser la RR en combinaison avec la méthode de conversion pour faire la modélisation en TEP. Les valeurs de TMRGlc ont été calculées pour la cRRAIF<sub>Gd→FDG</sub> ainsi que la ccRRAIF<sub>Gd→FDG</sub> et aucune différence statistique n'a été trouvée pour les deux lorsque comparées aux prélèvements sanguins. De plus, les valeurs de TMRGlc calculées pour les deux AIFs sont statistiquement corrélées à celle obtenue par prélèvements sanguins. La RRAIF et la cRRAIF sont donc adéquates pour faire la modélisation en TEP. Une analyse du biais par un graphique de Bland-Altman a toutefois révélée que la cRRAIF semble produire des valeurs de TMRGlc plus justes puisque l'erreur relative moyenne est plus faible.

Pour conclure, une méthode de conversion a été proposée afin de permettre la conversion des AIFs Gd-DTPA en FDG AIFs et vice-versa. Cette conversion est nécessaire puisque nos résultats ont démontré une différence au niveau de l'élimination entre le Gd-DTPA et le FDG. Il a été démontré que la méthode de conversion permet d'obtenir une AIF adéquate pour la modélisation pharmacocinétique dans les deux modalités et qu'une seule AIF exacte serait nécessaire pour une modélisation pharmacocinétique IRM-TEP combinée. Une relation entre la dose injectée et la valeur maximale de l'AIF a également été reportée suggérant que la conversion pourrait se faire sans aucun prélèvement sanguin pour l'étalonnage des courbes. De plus, une stratégie d'acquisition et de reconstruction basée sur la méthode keyhole a été optimisée permettant ainsi d'améliorer la résolution temporelle pour les expériences DCE-MRI par un facteur 3,2 avec presque aucun effet sur la résolution spatiale ou sur le rapport signal sur bruit. Une résolution temporelle de 4 secondes a été atteinte. En outre, afin que la méthode de RR représente mieux l'AIF obtenue avec des prélèvements sanguins, une méthode de correction a été proposée. Même si aucune amélioration n'a été observée pour la modélisation pharmacocinétique en IRM, la  $ccRRAIF_{Gd \rightarrow FDG}$  utilisée pour la modélisation en TEP a permis d'obtenir des valeurs de  $TMRGlc$  correspondant plus aux prélèvements sanguins de FDG. C'est le premier travail démontrant la possibilité d'utiliser une seule AIF pour faire la modélisation IRM-TEP combinée. De plus, il a été démontré qu'il est possible d'utiliser une AIF obtenue à partir de la RR pour faire la modélisation en TEP. Donc, il a été démontré qu'il est possible de faire la modélisation combinée IRM-TEP à partir d'une AIF locale. Les méthodes présentées dans ce mémoire pourraient avoir un impact significatif dans l'introduction en clinique de système d'imagerie IRM-TEP combinée ou en série.

Pour terminer, les travaux présentés dans ce texte ont démontré la faisabilité de la modélisation IRM-TEP combinée, mais plusieurs voies sont encore à explorer. En effet, il serait intéressant de pouvoir comparer la méthode de RR avec celle de Yang (Yang *et al.*, 2007) ou celle de Fluckiger (Fluckiger *et al.*, 2009) et effectuer la modélisation combinée IRM-TEP pour déterminer quelle est la meilleure méthode. La validation de la méthode chez l'humain devrait également être explorée. Il serait également intéressant d'inclure la diffusion dans la modélisation afin d'obtenir des valeurs plus justes pour les paramètres

(Pellerin *et al.*, 2007). L'effet d'un traitement sur le résultat de la modélisation IRM-TEP combinée pourrait également être exploré. Il pourrait être intéressant de combiner la méthode keyhole avec d'autres techniques d'accélération de l'acquisition puisque cette dernière ne semble pas avoir d'impact important sur la qualité des images. Par exemple, la méthode keyhole, présentée dans ce mémoire, pourrait être combinée avec de l'écho planaire (Zaitsev *et al.*, 2001). Il pourrait également être intéressant d'explorer d'autres méthodes de remplissage de l'espace-K et de tenter une acquisition en 3 dimensions. Depuis quelques années, le « *compressed sensing* » est en plein essor. Cette technique prometteuse permet de reconstruire un signal qui a été compressé. En IRM, cette technique est donc utilisée pour retrouver une image de bonne qualité dans le cas d'un sous-échantillonnage de l'espace-k. Une accélération importante de l'acquisition peut donc être obtenue. Smith *et al.* ont déjà utilisé cette technique en DCE-MRI (Smith *et al.*, 2011). Il pourrait toutefois être intéressant de combiner cette technique à la méthode keyhole et déterminer l'effet sur la modélisation pharmacocinétique. En outre, une correction pour le bruit dans les images, avant la modélisation, pourrait améliorer la robustesse des résultats. Sachant que l'accélération de l'acquisition se fait rarement sans une diminution du rapport signal sur bruit, il serait donc intéressant d'effectuer un débruitage des images et de vérifier l'impact sur le résultat de la modélisation. La corrélation entre le paramètre  $K^{\text{trans}}$  en IRM et  $K_1$  en TEP pourrait être finalement vérifiée.



## REMERCIEMENTS

---

J'aimerais remercier Martin Lepage et M'hamed Bentourkia pour leur support tout au long de mes travaux de maîtrise, pour leur expertise et pour la précieuse complicité que j'ai pu développer avec eux ainsi que pour le projet enrichissant qu'ils ont bien voulu partager avec moi.

Je remercie aussi Luc Tremblay, Réjean Lebel, Étienne Croteau, Marie Blanchette, Sébastien Tremblay, Michel Paquette, Jean-François Beaudoin, Maxime Paillé, Jérôme Côté et Otman Sarrhini pour les nombreuses discussions enrichissantes, leur collaboration, leur expertise en IRM et en TEP de même que pour leur amitié.

J'aimerais également remercier pour leur amitié et les nombreuses discussions Mélanie Bergeron, Christian Thibaudeau, Elena Ranyuk, Anthony Rémillard, Julie Chouinard, Jules Cadorette, Olivier Clerck-Lamalice et Julien Clerck-Lamalice.

Il faut que je souligne la participation importante de Mélanie Archambault et Véronique Dumulon-Perreault pour la préparation et la manipulation des animaux.

Je remercie aussi les membres du département pour l'excellente ambiance de travail et les amitiés que j'y ai formées.

Je voudrais aussi remercier mes parents, Hugues et Jacqueline, pour tout le support qu'ils m'ont apporté.

Je remercie les Instituts de recherche en santé du Canada pour l'octroi d'une bourse de maîtrise.

---

**BIBLIOGRAPHIE**

---

Abe Y, Matsuzawa T, Fujiwara T, Fukuda H, Itoh M, Yamada K, Yamaguchi K, Sato T, Ido T. Assessment of radiotherapeutic effects on experimental tumors using 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med* 1986; 12:325-328.

Aboagye EO, Price PM. Use of positron emission tomography in anticancer drug development. *Invest New Drugs* 2003; 21:169-181.

Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1151-1158.

Awasthi R, Rathore RK, Soni P, Sahoo P, Awasthi A, Husain N, Behari S, Singh RK, Pandey CM, Gupta RK. Discriminant analysis to classify glioma grading using dynamic contrast-enhanced MRI and immunohistochemical markers. *Neuroradiology* 2011. [Sous presse]

Belohlavek O, Klener J, Vymazal J, Dbaly V, Tovarys F. The diagnostics of recurrent gliomas using FDG-PET: still questionable?. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002; 5:127-130.

Beckmann EC. CT scanning the early days. *Br J Radiol* 2006; 79:5-8.

Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41:1369-1379.

Bishop JE, Santyr GE, Kelcz F, Plewes DB. Limitations of the keyhole technique for quantitative dynamic contrast-enhanced breast MRI. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:716-723.

Brix G, Semmler W, Rüdiger P, Lothar RS, Günter L, Lorenz WJ. Pharmacokinetic Parameters in CNS Gd-DTPA Enhanced MR imaging. *J Comput Assit Tomogr* 1991; 15:621-628.

Cheng HL. Investigation and optimization of parameter accuracy in dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28:736-743.

Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001; 96:191-197.

Cho ZH, Son YD, Kim HK, Kim KN, Oh SH, Han JY, Hong IK, Kim YB. A hybrid PET-MRI: An integrated molecular-genetic imaging system with HRRT-PET and 7.0-T MRI. *Int J Imaging Syst Technol* 2007; 17(4):252-65.

de Kemp RA, Epstein FH, Catana C, Tsui BM, Ritman EL. Small-animal molecular imaging methods. *J Nucl Med* 2010; 51 Suppl 1:18S-32S.

Cunnane S, Nugent S, Roy M, Courchesne-Loyer A, Croteau E, Tremblay S, Castellano A, Pifferi F, Bocti C, Paquet N, Begdouri H, Bentourkia M, Turcotte E, Allard M, Barberger-Gateau P, Fulop T, Rapoport SI. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 2011; 27:3-20

Faranesh AZ, Yankeelov TE. Incorporating a vascular term into a reference region model for the analysis of DCE-MRI data: a simulation study. *Phys Med Biol* 2008; 53:2617-2631.

Faust A, Wagner S, Law MP, Hermann S, Schnöckel U, Keul P, Schober O, Schäfers M, Levkau B, Kopka K. The nonpeptidyl caspase binding radioligand(S)-1-(4-(2-[<sup>18</sup>F] Fluoroethoxy)-benzyl)-5- [1-(2methoxymethylpyrrolidinyl) sulfonyl] isatin([<sup>18</sup>F] CbR) as potential positron emission tomographycompatibleapoptosis imaging agent. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007; 51 (1):67-73.

Fluckiger JU, Schabel MC, Dibella EV. Model-based blind estimation of kinetic parameters in dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI. *Magn Reson Med* 2009; 62:1477-1486.

Haris M, Gupta RK, Singh A, Husain N, Husain M, Pandey CM, Srivastava C, Behari S, Rathore RKS. Differentiation of infective from neoplastic brain lesions by dynamic contrast-enhanced MRI. *Neuroradiology* 2008; 50:531-540.

Hayton P, Brady M, Tarassenko L, Moore N. Analysis of dynamic MR breast images using a model of contrast enhancement. *Med Image Anal* 1997; 1:207-224.

Heiss WD. The potential of PET/MR for brain imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36 Suppl 1:S105-12.

Henderson E, Rutt BK, Lee TY. Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease. *Magn Reson Imaging* 1998; 16:1057-1073.

Herrero P, Peterson LR, McGill JB, Matthew S, Lesniak D, Dence C, Gropler RJ. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:598-604.

Hoa D. Formation médicale en ligne pour les professionnels de santé, e-MRI. <http://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/Bases-physiques/frequence-spatiale-resolution-contraste> [Page consultée le 7 avril 2012].

Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, Rüger MA, Thomas AV, Thiel A, Herholz K. Imaging in neurooncology. *NeuroRx* 2005; 2:333-347.

Kastler B, Vetter D, Patay Z, Germain P. Comprendre l'IRM : Manuel d'auto-apprentissage. Issy-les-Moulineaux Cedex : Elsevier Masson S.A.S.; Copyright 2006. 376 p. Tous droits réservés.

Kim S, Chung JK, Im SH, Jeong JM, Lee DS, Kim DG, Jung HW, Lee MC. 11C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:52-59.

Kimura N, Yamamoto Y, Kameyama R, Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y. Diagnostic value of kinetic analysis using dynamic 18F-FDG-PET in patients with malignant primary brain tumor. *Nucl Med Commun* 2009; 30:602-609.

Laforest R, Sharp TL, Engelbach JA, Fettig NM, Herrero P, Kim J, Lewis JS, Rowland DJ, Tai YC, Welch MJ. Measurement of input functions in rodents: challenges and solutions. *Nucl Med Biol* 2005; 32:679-685.

Landis CS, Li X, Telang FW, Coderre JA, Micca PL, Rooney WD, Latour LL, Véték G, Pályka I, Springer CS. Determination of the MRI contrast agent concentration time course in vivo following bolus injection: Effect of equilibrium transcytolemmal water exchange. *Magn Reson Med* 2000; 44:563-74.

Lange K, Carson R. EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8:306-316.

Larsson HBW, Stubgaard M, Frederiksen JL, Jensen M, Henriksen O, Paulson OB. Quantitation of Blood-Brain Barrier Defect by Magnetic Resonance Imaging and Gadolinium-DTPA in Patients with Multiple Sclerosis and Brain Tumors. *Magn Reson Med* 1990; 16:117-131.

Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973; 242:190-191.

Lebel R, Jastrzebska B, Therriault H, Cournoyer MM, McIntyre JO, Escher E, Neugebauer W, Paquette B, Lepage M. Novel solubility-switchable MRI agent allows the noninvasive detection of matrix metalloproteinase-2 activity in vivo in a mouse model. *Magn Reson Med* 2008; 60:1056-1065.

Lecomte R, Bentourkia M, Benard F. Tomographie d'émission par positrons en oncologie. *La physique au Canada* 2002; 58:109-117.

Mody FV, Brunken RC, Stevenson LW, Nienaber CA, Phelps ME, Schelbert HR. Differentiating cardiomyopathy of coronary artery disease from nonischemic dilated cardiomyopathy utilizing positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:373-383.

Morkenborg J, Pedersen M, Jensen FT, Stodkilde-Jorgensen H, Djurhuus JC, Frokiaer J. Quantitative assessment of Gd-DTPA contrast agent from signal enhancement: an in-vitro study. *Magn Reson Imaging* 2003; 21:637-643.

Murakami Y, Takamatsu H, Taki J, Tatsumi M, Noda A, Ichise R, Tait JF, Nishimura S. <sup>18</sup>F-labelled annexin V: a PET tracer for apoptosis imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004; 31 (4):469-474.

Parker GJ, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, Jackson A, Watson Y, Davies K, Jayson GC. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2006; 56:993-1000.

Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3:1-7.

Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth FW, Sabel M, Herzog H, Tellmann L, Jansen P, Reifenberger G, Hamacher K, Coenen HH, Langen KJ. Comparison of (<sup>18</sup>F)-FET and (<sup>18</sup>F)-FDG PET in brain tumors. *Nucl Med Biol* 2009; 36:779-787.

Pellerin M, Yankeelov TE, Lepage M. Incorporating contrast agent diffusion into the analysis of DCE-MRI data. *Magn Reson Med* 2007; 58:1124-34.

Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:9226-9233.

Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000; 41:661-681.

Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (<sup>18</sup>F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 1979; 6:371-388.

Pichler BJ, Judenhofer MS, Catana C, Walton JH, Kneilling M, Nutt RE, Siegel SB, Claussen CD, Cherry SR. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med* 2006; 47:639-47.

Pichler BJ, Kolb A, Nagele T, Schlemmer HP. PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications. *J Nucl Med* 2010; 51:333-336.

Port RE, Knopp MV, Brix G. Dynamic contrast-enhanced MRI using Gd-DTPA: interindividual variability of the arterial input function and consequences for the assessment of kinetics in tumors. *Magn Reson Med* 2001; 45:1030-1038.

Raylman RR, Majewski S, Lemieux S, Velana SS, Kross B, Popov V, Smith MF, Weisenberger AG, Wojcik R. Initial tests of a prototype MRI-compatible PET imager. *Nucl Instrum Meth Phys Res A* 2006; 569:306-9.

Raylman RR, Majewski S, Lemieux SK, Velan SS, Kross B, Popov V, Smith MF, Weisenberger AG, Zorn C, Marano GD. Simultaneous MRI and PET imaging of a rat brain. *Phys Med Biol* 2006; 51:6371-9.

Santra A, Kumar R, Sharma P, Bal C, Kumar A, Julka PK, Malhotra A. F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: Comparison with contrast enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2011. [Sous presse]

Schnockel U, Hermann S, Stegger L, Law M, Kuhlmann M, Schober O, Schäfers K, Schäfers M. Small-animal PET: a promising, non-invasive tool in pre-clinical research. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 74:50-54.

Seemann MD. Whole-body PET/MRI: The future in oncological imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4(5):577-82.

Simple SI, Gilbert FJ, Redpath TW, Staff RT, Ahearn TS, Welch AE, Heys SD, Hutcheon AW, Smyth EH, Chaturvedi S. The relationship between vascular and metabolic characteristics of primary breast tumours. *Eur Radiol* 2004; 14:2038-2045.

Shoghi KI. Quantitative small animal PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53:365-373.

Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286:2120-2127.

Smith DS, Welch EB, Li X, Arlinghaus LR, Loveless ME, Koyama T, Gore JC, Yankeelov TE. Quantitative effects of using compressed sensing in dynamic contrast enhanced MRI. *Phys Med Biol* 2011; 56:4933-46.

Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun* 1998; 19:97-105.

Sugiyama M, Sakahara H, Sato K, Harada N, Fukumoto D, Kakiuchi T, Hirano T, Kohno E, Tsukada H. Evaluation of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine for monitoring tumor response to radiotherapy and photodynamic therapy in mice. *J Nucl Med* 2004; 45:1754-1758.

Ter-Pogossian MM. The Origins of Positron Emission Tomography. *Semin Nucl Med* 1992; 22:140-149.

Tofts PS. Modeling Tracer Kinetics in Dynamic Gd-DTPA MR Imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 91 – 101

Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HBW, Lee T-Y, Mayr NA, Parker GJM, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:223– 32.

Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med* 2008; 49:938-955.

van Vaals JJ, Brummer ME, Dixon WT, Tuithof HH, Engels H, Nelson RC, Gerety BM, Chezmar JL, den Boer JA. "Keyhole" method for accelerating imaging of contrast agent uptake. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3:671-675.

Verel I, Visser GW, van Dongen GA. The promise of immuno-PET in radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1:164S-71S.

von Schulthess GK, Schlemmer HP. A look ahead: PET/MR versus PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36 Suppl 1:S3-9.

Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol* 2006; 24(20):3282-92.

Weber WA, Schwaiger M, Avril N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl Med Biol* 2000; 27:683-687.

Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Estimating the arterial input function using two reference tissues in dynamic contrast-enhanced MRI studies: fundamental concepts and simulations. *Magn Reson Med* 2004; 52:1110-1117.

Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Multiple reference tissue method for contrast agent arterial input function estimation. *Magn Reson Med* 2007; 58:1266-1275.

Yankeelov TE, Cron GO, Addison CL, Wallace JC, Wilkins RC, Pappas BA, Santyr GE, Gore JC. Comparison of a reference region model with direct measurement of an AIF in the analysis of DCE-MRI data. *Magn Reson Med* 2007; 57:353-361.

Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, Meszoely I, Mayer IA, Herman CR, McManus K, Price RR, Gore JC. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: Initial results. *Magn Reson Imaging* 2007; 25(1):1-13.

Yankeelov TE, Luci JJ, Lepage M, Li R, Debusk L, Lin PC, Price RR, Gore JC. Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: a reference region model. *Magn Reson Imaging* 2005; 23:519-529.

Yoshioka T, Takahashi H, Oikawa H, Maeda S, Ido T, Akaizawa T, Fukuda H, Kanamaru R. Influence of chemotherapy on FDG uptake by human cancer xenografts in nude mice. *J Nucl Med* 1997; 38:714-717.

Zaitsev M, Zilles K, Shah NJ. Shared k-space echo planar imaging with keyhole. *Magn Reson Med* 2001; 45:109-117.



---

## Annexe

---

### ARTICLE

- Poulin E, Lebel R, Croteau E, Blanchette M, Tremblay L, Lecomte R, Bentourkia M, Lepage M. Conversion of arterial input functions for dual pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA/MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDG/PET. Magn Reson Med 2012. [Epub ahead of print]
- Poulin E, Lebel R, Croteau E, Blanchette M, Tremblay L, Lecomte R, Bentourkia M, Lepage M. Optimization of the reference region method for dual pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA/MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDG/PET. Magn Reson Med 2012. [En préparation]

### PRÉSENTATION

#### Oral

- Poulin E, Lebel R, Croteau et al. *Optimization of the reference region method for dual pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA/MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDG/PET*. PET SPECT MR conference 2012, La Biodola, Isola d'Elba. 26-30 Mai 2012
- Lebel R\*, Poulin E\*, Croteau E, et al. *Arterial input function substitution between PET and MRI for pharmacokinetic modelling*. PET SPECT MR conference 2012, La Biodola, Isola d'Elba. 26-30 Mai 2012 (\* : co-premier auteur)
- Poulin E, Lebel R, Tremblay L et al. *Amélioration de la technique «KEYHOLE» en IRM*. 11<sup>e</sup> Colloque en imagerie médicale et radiothérapie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, 19 Mars 2010

#### Affiche

- Lebel R, Poulin E, Lepage M. *Automatic extraction of an AIF using a novel blood-tissue equilibrium approach*. ISMRM 2012, Melbourne, Australie, 5-11 Mai 2012
- Poulin E, Lebel R, Croteau et al. *Combined MRI-PET pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA and  $^{18}\text{F}$ -FDG*. WMIC 2011, San Diego, USA. 7-10 septembre 2011
- Croteau E, Poulin E, Tremblay S et al. *A non-invasive arterial blood sampling method to obtain input function in rat*. SNM 2011, San Antonio, USA, 4-8 Juin 2011
- Poulin E, Croteau E, Lebel R et al. *Feasibility of dual pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA/MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDG/PET*. ISMRM 2011, Montréal, Canada, 7-13 Mai 2011
- Poulin E, Lebel R, Croteau E et al. *La bimodalité imagerie par résonance magnétique (IRM)- tomographie d'émission par positrons (TEP), un avenir prometteur pour l'imagerie médicale*. Journée Scientifique, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, 22 Mars 2011

- Poulin E, Lebel R, Croteau E et al. *The Relationship between the Arterial Input Function Obtained with Gd-DTPA / MRI and <sup>18</sup>F-FDG / PET: a New Multimodality Approach*. WMIC 2010, Kyoto, Japon, 8-11 Septembre 2010
- Poulin E, Lebel R, Tremblay L et al. *Optimisation de la résolution temporelle et spatiale, en imagerie par résonance magnétique (IRM), par la technique « KEYHOLE »*. Journée Scientifique, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, 23-24 Mars 2010

### BOURSES

- Maîtrise : Bourse d'études supérieures du Canada Frederick Banting et Charles Best (09/2010-09/2011)
- Bourse institutionnelle pour étudiant à la maîtrise, Université de Sherbrooke, Canada (05/2009-05/2010)

### PRIX ET DISTINCTIONS

- En nomination pour Best Poster, WMIC, San Diego, USA, 7-10 septembre 2011 (09/2011)
- 2011 WMIC Travel stipend, WMIC, San Diego, USA, 7-10 septembre 2011, 350\$ (09/2011)
- Fonds institutionnel de soutien aux activités étudiantes, Université de Sherbrooke, 350\$ (09/2011)
- Bourse de voyage de l'institut de cancer des IRSC, concours 5 janvier 2011, 1000\$ (05/2011)
- Mention d'honneur du Doyen 2010-2011, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada
- 2011 ISMRM Educational stipend, ISMRM, Montréal, Canada, 7-13 mai 2011, 350\$ (02/2011)
- 2010 WMIC Travel stipend, WMIC, Kyoto, Japon, 8-11 septembre 2010, 650\$ (06/2010)
- Fonds institutionnel de soutien aux activités étudiantes, Université de Sherbrooke, 350\$ (09/2010)
- Mention d'honneur du Doyen 2009-2010, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada