

Modélisation du métabolisme énergétique cérébral et imagerie fonctionnelle

Agnès Aubert

Institut de Physiologie, Université de Lausanne

Robert Costalat

INSERM et Université Pierre et Marie Curie

- Contexte
- Elaboration du modèle
- Application à l'imagerie fonctionnelle
- Application à l'étude des tumeurs cérébrales
- Interactions entre neurones et astrocytes

- Contexte
- Elaboration du modèle
- Application à l'imagerie fonctionnelle
- Application à l'étude des tumeurs cérébrales
- Interactions entre neurones et astrocytes

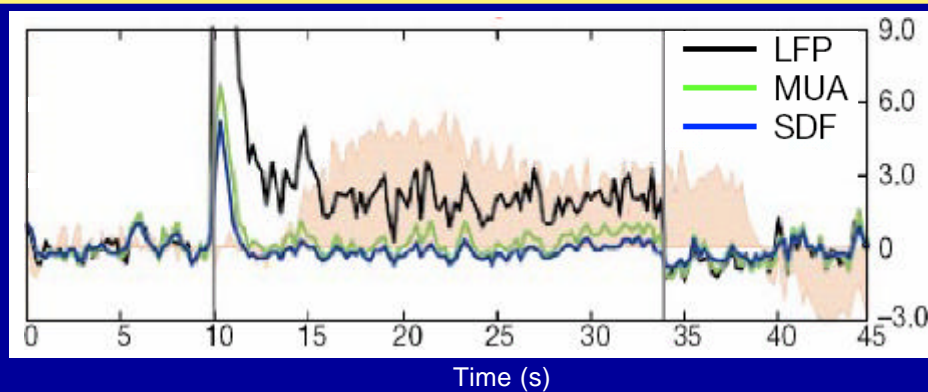
Problème des liens entre :

- Activité cérébrale
- Données d'IRMf, en particulier l'effet BOLD (Blood-Oxygen Level-Dependent)
- Données de SRM du ^1H ou du ^{31}P
- Données de TEP :
 - Consommation d' O_2 (CMRO_2)
 - Consommation de glucose (CMR_{glc})
 - Flux sanguin cérébral (CBF)

Signaux électrophysiologiques

Logothetis et al. (2001)
Nature 412: 150-157

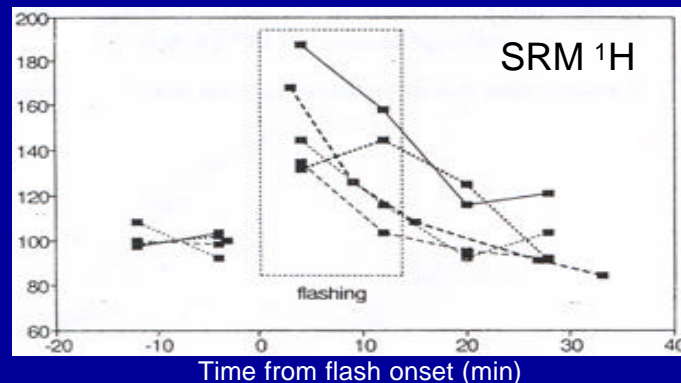
Neural signal change (s.d. units)



Signaux SRM

Prichard et al. (1991)
PNAS 88: 5829-5831

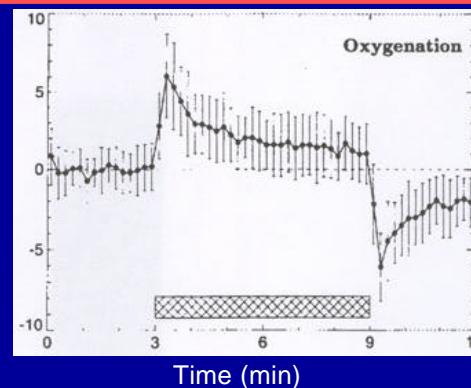
Lactate (% control)



Signal BOLD en IRMf

Krüger et al. (1996)
MRM 35: 797-800

ROI Intensity Change (%)



Théorie classique

- Le glucose est pratiquement le seul substrat énergétique du cerveau
- Le glucose est presque entièrement oxydé, l'*oxygen-glucose ratio index* valant :

$$OGI := \frac{CMRO_2}{CMR_{glc}} \approx 6$$

(plus exactement 5,4 – 5,7)

Le « découplage » entre CBF et CMRO₂

Fox, Raichle *et al.* (1988) *Science* **241**: 462-4

	Repos	Stimulation	Stim./Repos
CBF	54 ml.hg ⁻¹ .min ⁻¹	81 ml.hg ⁻¹ .min ⁻¹	1,5
CMRO ₂	171 μmol.hg ⁻¹ .min ⁻¹	179 μmol.hg ⁻¹ .min ⁻¹	1,05
CMR _{glc}	42 μmol.hg ⁻¹ .min ⁻¹	63 μmol.hg ⁻¹ .min ⁻¹	1,5

OGI

4,1

2,8

0,7

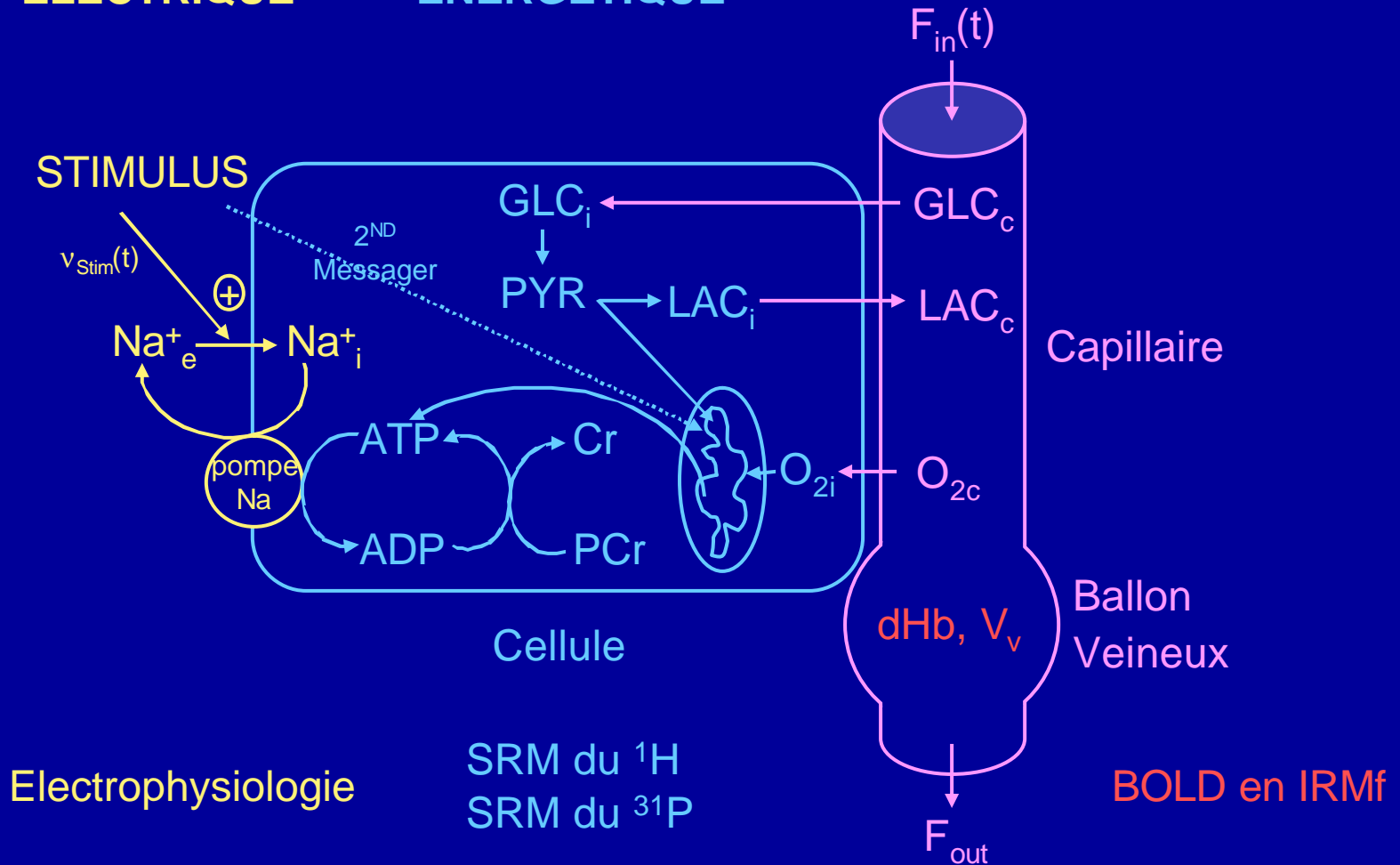
- Contexte
- Elaboration du modèle
- Application à l'imagerie fonctionnelle
- Application à l'étude des tumeurs cérébrales
- Interactions entre neurones et astrocytes

MODELISATION DU COUPLAGE ENTRE

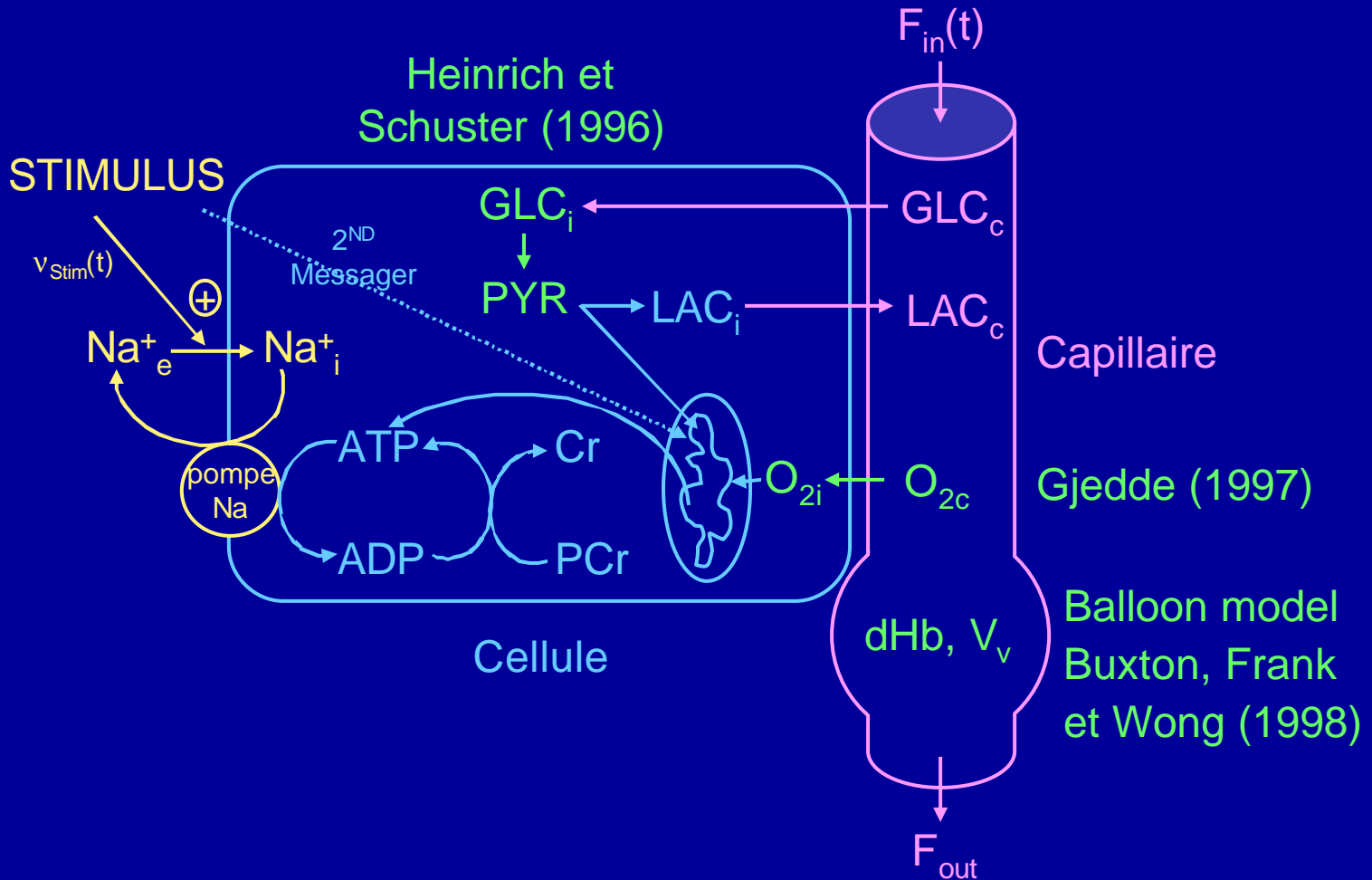
**ACTIVITE
ELECTRIQUE**

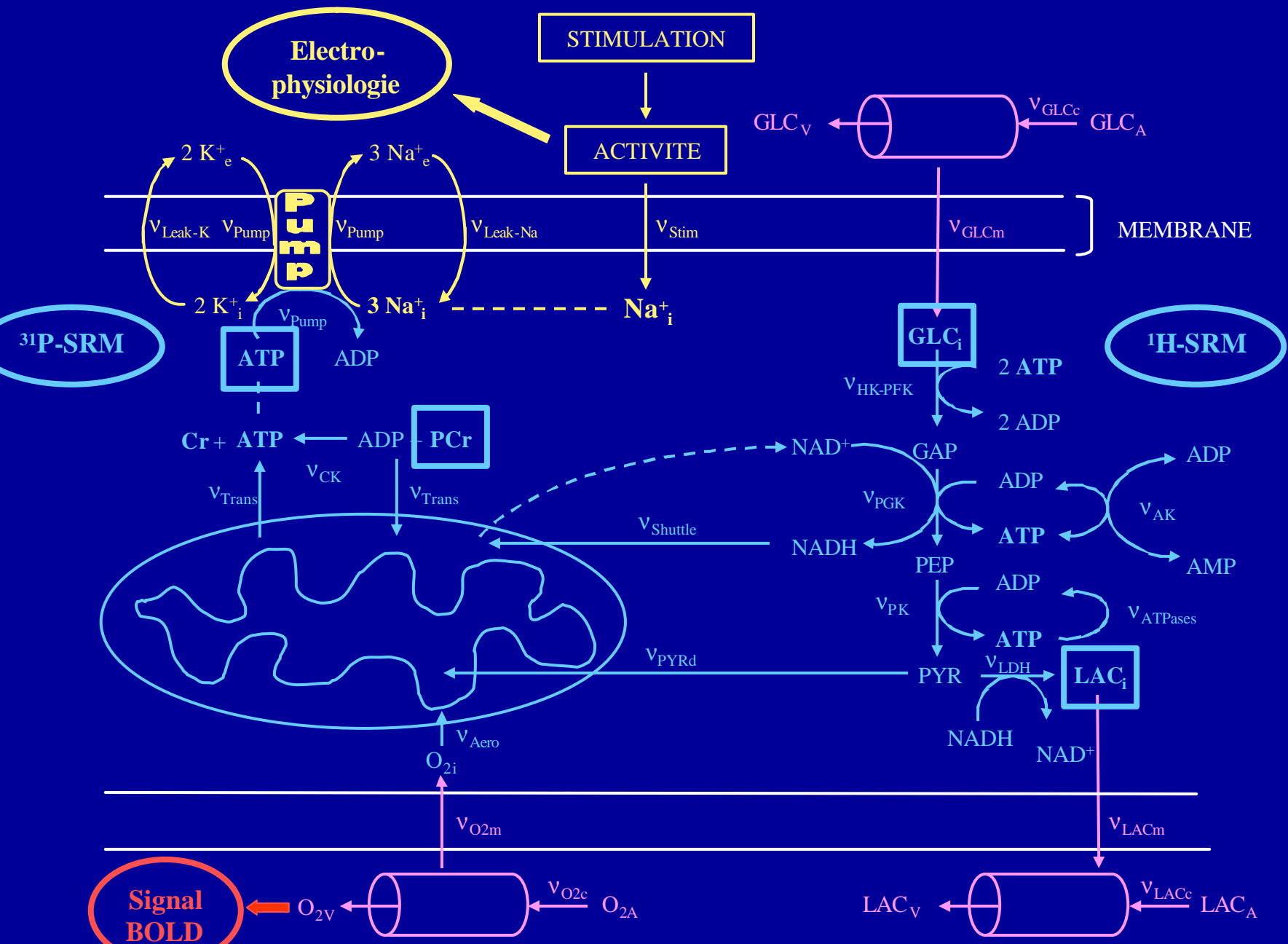
**METABOLISME
ENERGETIQUE**

HEMODYNAMIQUE



LIENS AVEC LES PRINCIPAUX MODELES EXISTANTS





Termes d'entrée du modèle

- Terme de stimulation : entrée de Na^+ (mM s^{-1})

$$v_{Stim}(t) = v_1 + v_2 \frac{t}{t_{Stim}} \exp(-t/t_{Stim})$$

Logothetis et al. (2001) *Nature* **412**: 150-157

- Flux sanguin à travers les capillaires (s^{-1})

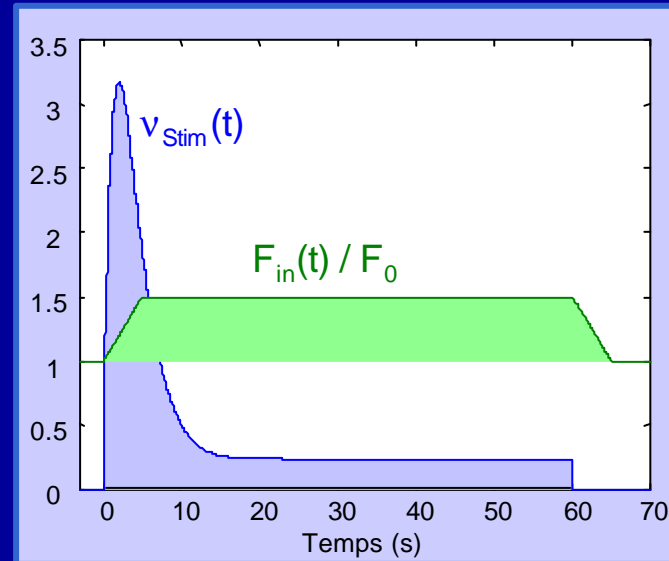
➤ au repos :

$$F_{in}(t) = F_0$$

➤ lors du plateau de la stimulation :

$$F_{in}(t) = (1 + \mathbf{a}_F) F_0$$

Krüger et al. (1996) *MRM* **35**: 797-800

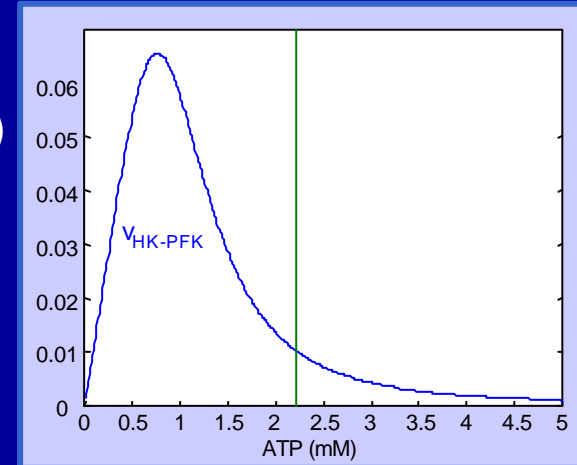


**ACTIVATION
SOUTENUE DE 60 S**

Exemples de lois de vitesse

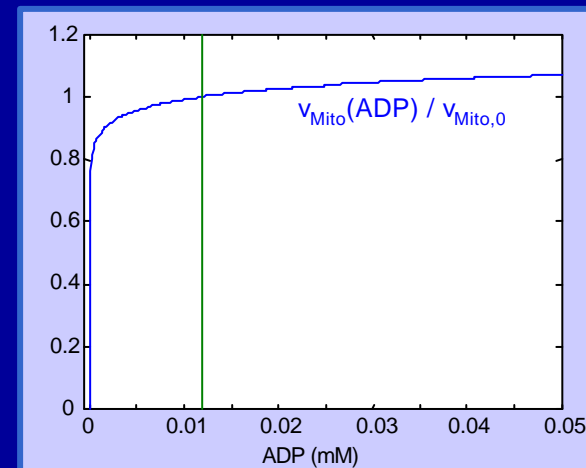
- Système hexokinase-phosphofructokinase (mM s^{-1})

$$v_{HK-PFK} = k_{HK-PFK} \cdot ATP \cdot \left[1 + \left(\frac{ATP}{K_{I,ATP}} \right)^{n_H} \right]^{-1} \frac{GLC_i}{GLC_i + K_g}$$



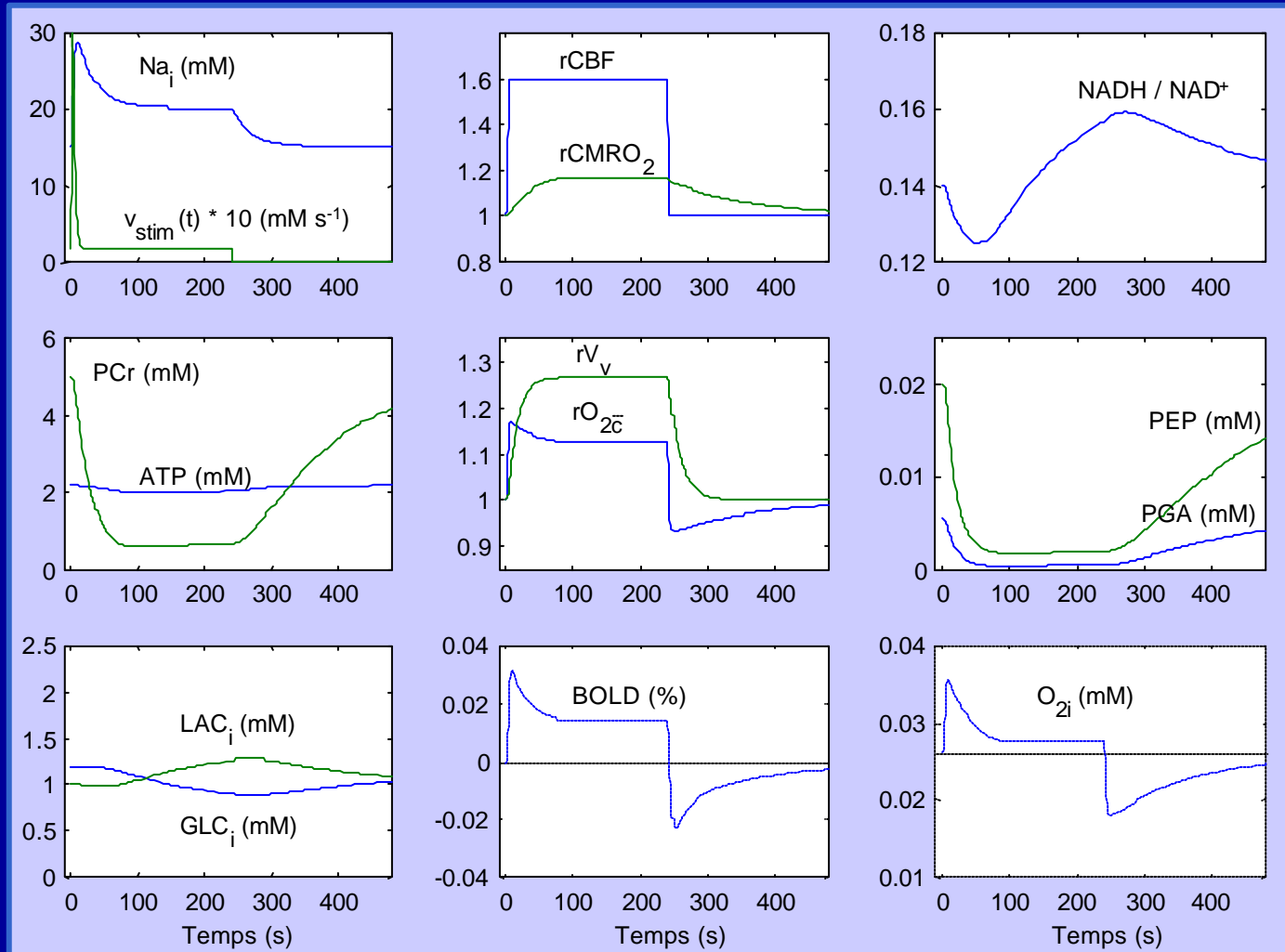
- Respiration mitochondriale (mM s^{-1})

$$v_{Mito} = V_{\max, Mito} \frac{PYR}{K_{m, Mito} + PYR} \frac{1}{1 + \left(\frac{ATP}{ADP \cdot K_{I, Mito}} \right)^n} \frac{O_{2i}}{K_{O_{2i}} + O_{2i}} f(t)$$



- Contexte
- Elaboration du modèle
- Application à l'imagerie fonctionnelle
- Application à l'étude des tumeurs cérébrales
- Interactions entre neurones et astrocytes

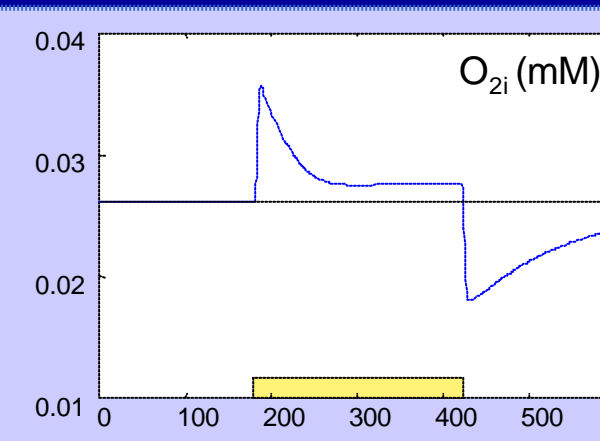
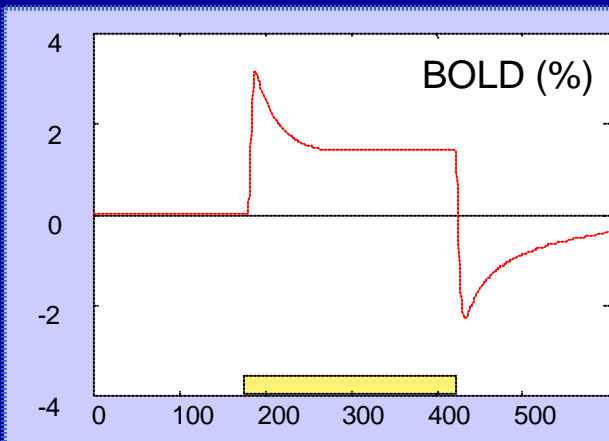
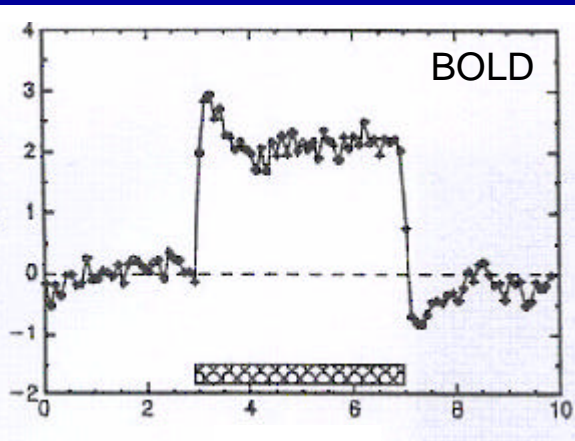
SIMULATION D'UNE ACTIVATION SOUTENUE DE 240 S

 v_{stim} varie au cours du temps $CMRO_2 = f(ATP/ADP, PYR, O_2i)$ 

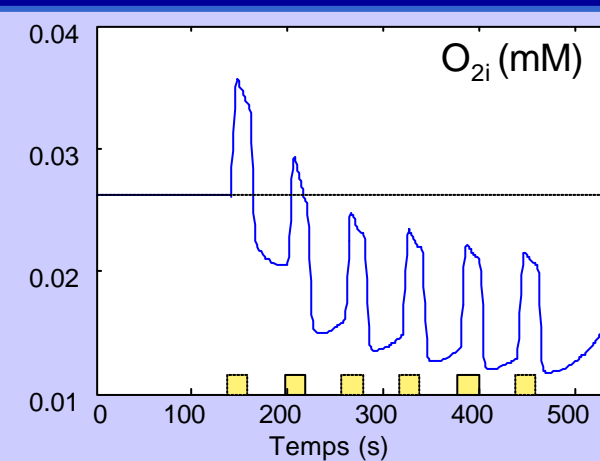
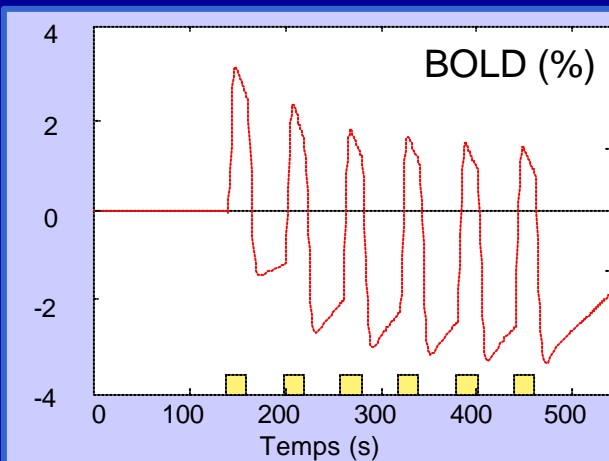
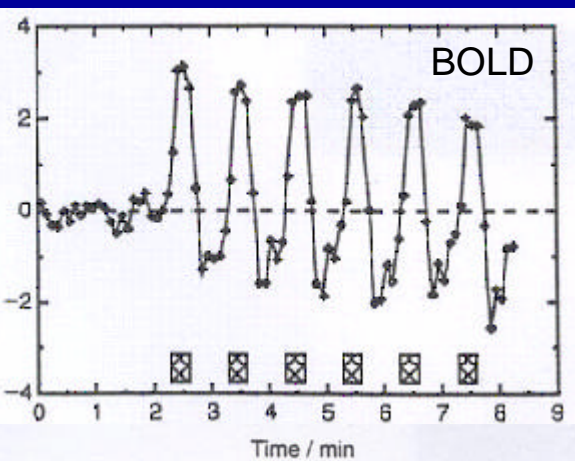
RMf DU CORTEX VISUEL
PRIMAIRE CHEZ L'HOMME

SIMULATION

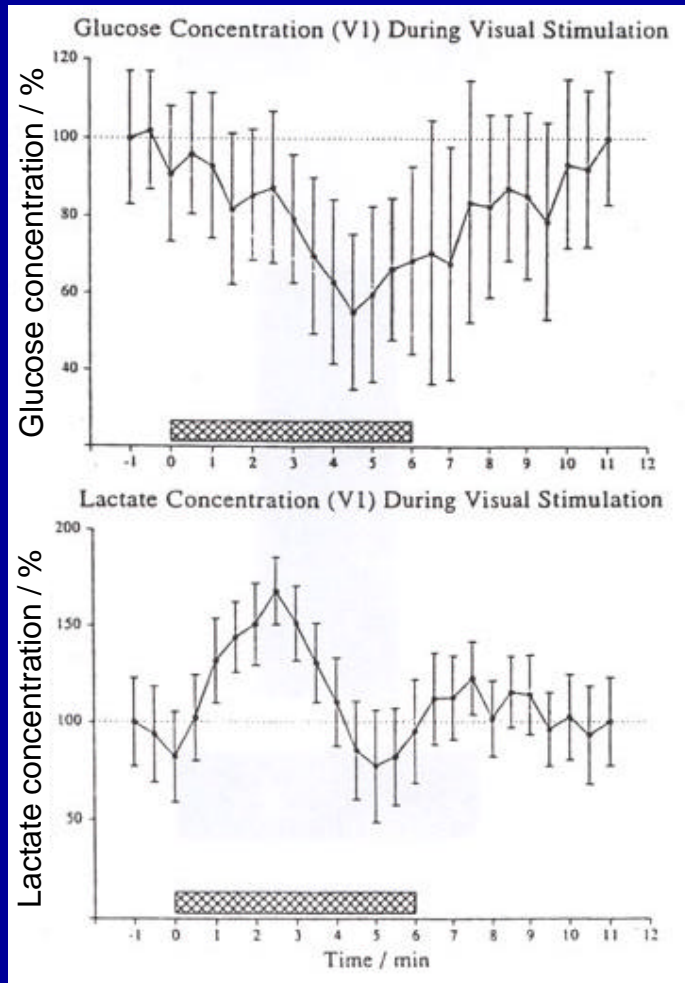
ACTIVATION SOUTENUE DE 240 S



ACTIVATION RÉPÉTÉE DE 6 CYCLES DE 20 S DE STIMULATION ET 40 S DE CONTRÔLE

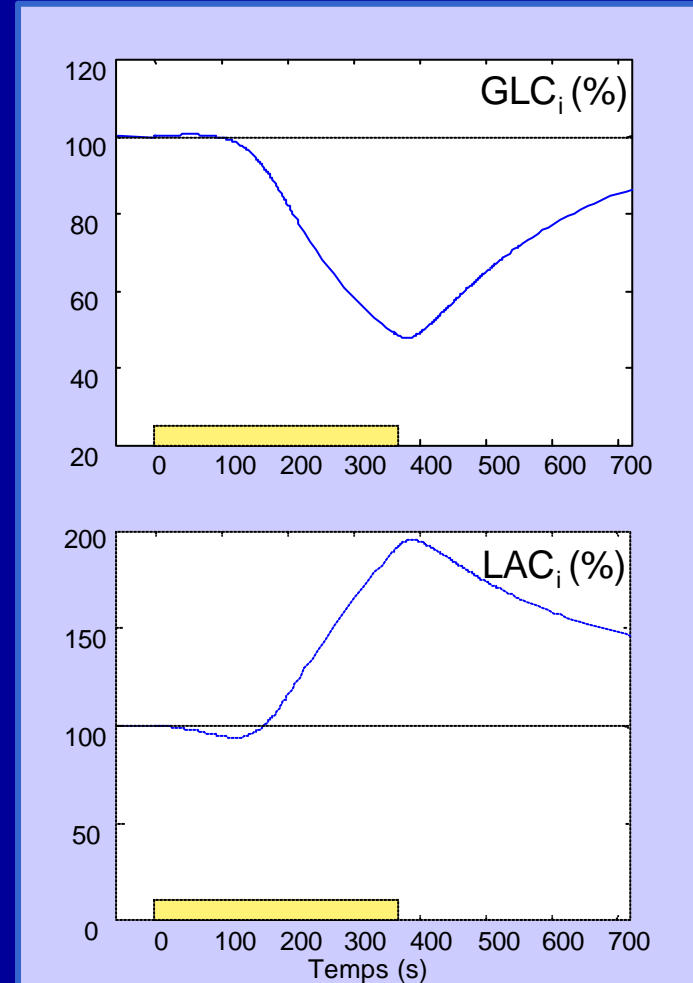


SRM ¹H DU CORTEX VISUEL PRIMAIRE CHEZ L'HOMME



Frahm et al. (1996)
MRM 35: 143-148

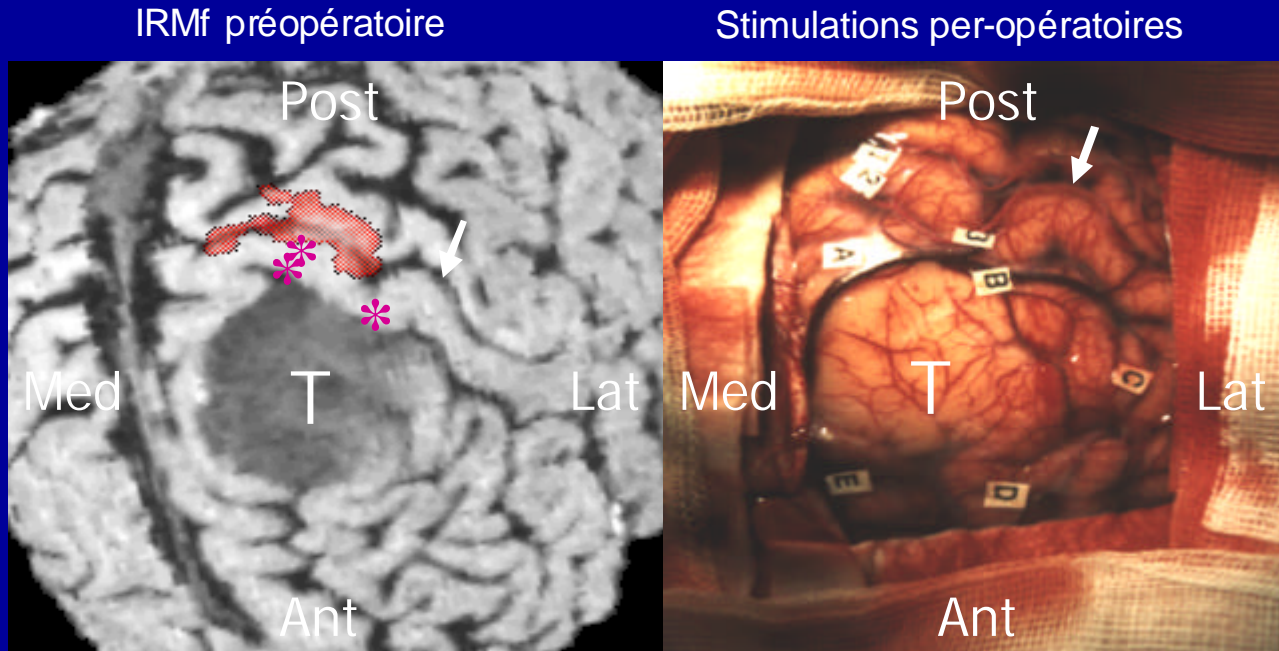
SIMULATION ACTIVATION SOUTENUE DE 360 S



Aubert et Costalat (2002)
NeuroImage 17: 1162-1181

- Contexte
- Elaboration du modèle
- Application à l'imagerie fonctionnelle
- Application à l'étude des tumeurs cérébrales
- Interactions entre neurones et astrocytes

Corrélation des méthodes de cartographie



Lehéricy, Duffau et al. (2000) *Journal of Neurosurgery* 92: 589-598

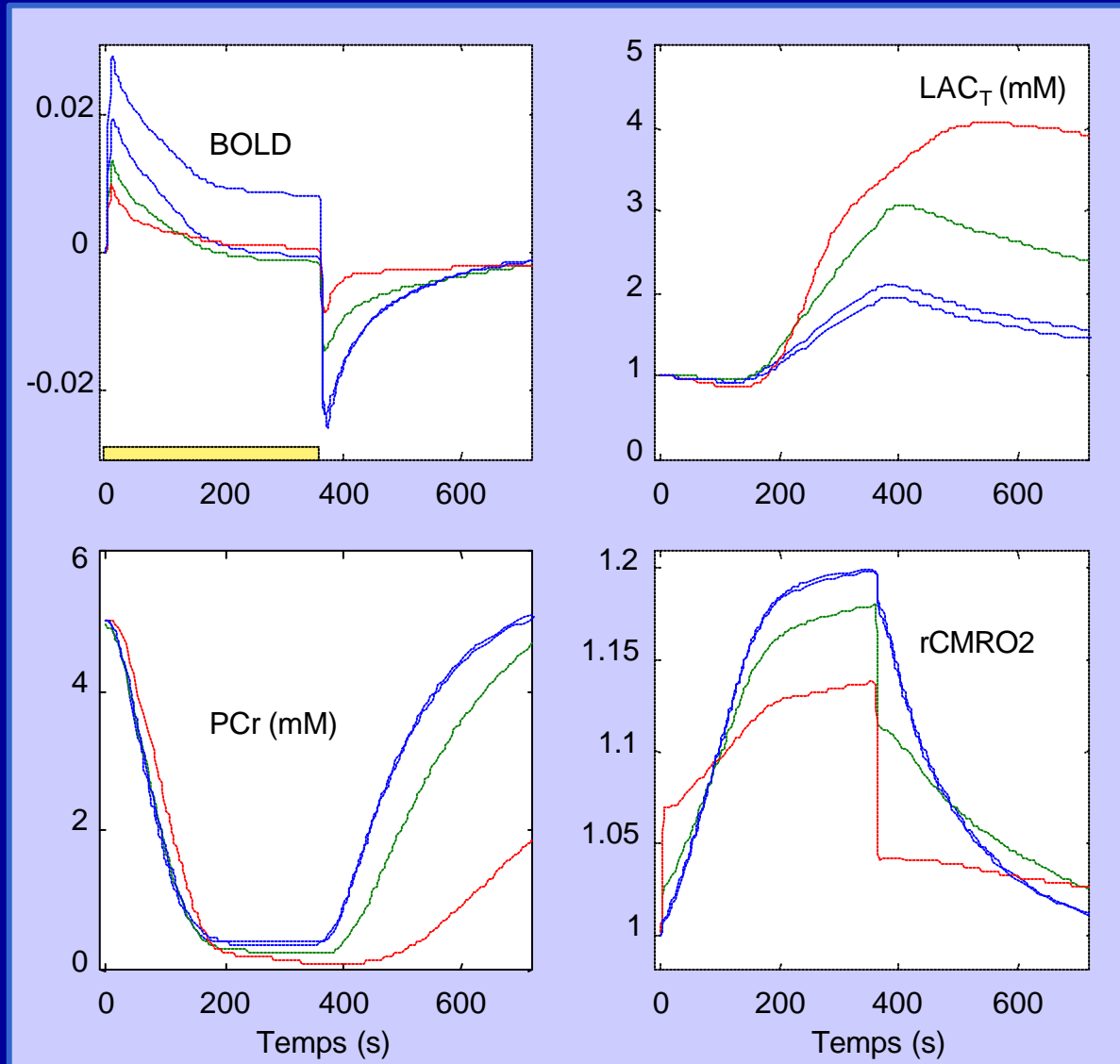
Discordances entre cartographies IRMf et électro-physiologique des zones fonctionnelles adjacentes aux tumeurs intracérébrales

Modélisation de l'altération du métabolisme énergétique

- indirectement *via* l'hémodynamique :
 - diminution du flux sanguin au repos (F_0)
 - diminution de la fraction d'augmentation du flux (α_F)

- directement *via* :
 - augmentation de la glycolyse et réduction de v_{Mito}
 - diminution de PCr + Cr

Effet sur le BOLD du découplage neurovasculaire-métabolique



SIMULATION D'UNE
ACTIVATION
SOUTENUE DE 360 S

$$\alpha_f = 0.5$$

$$F_0 = 0.012 \text{ s}^{-1}$$

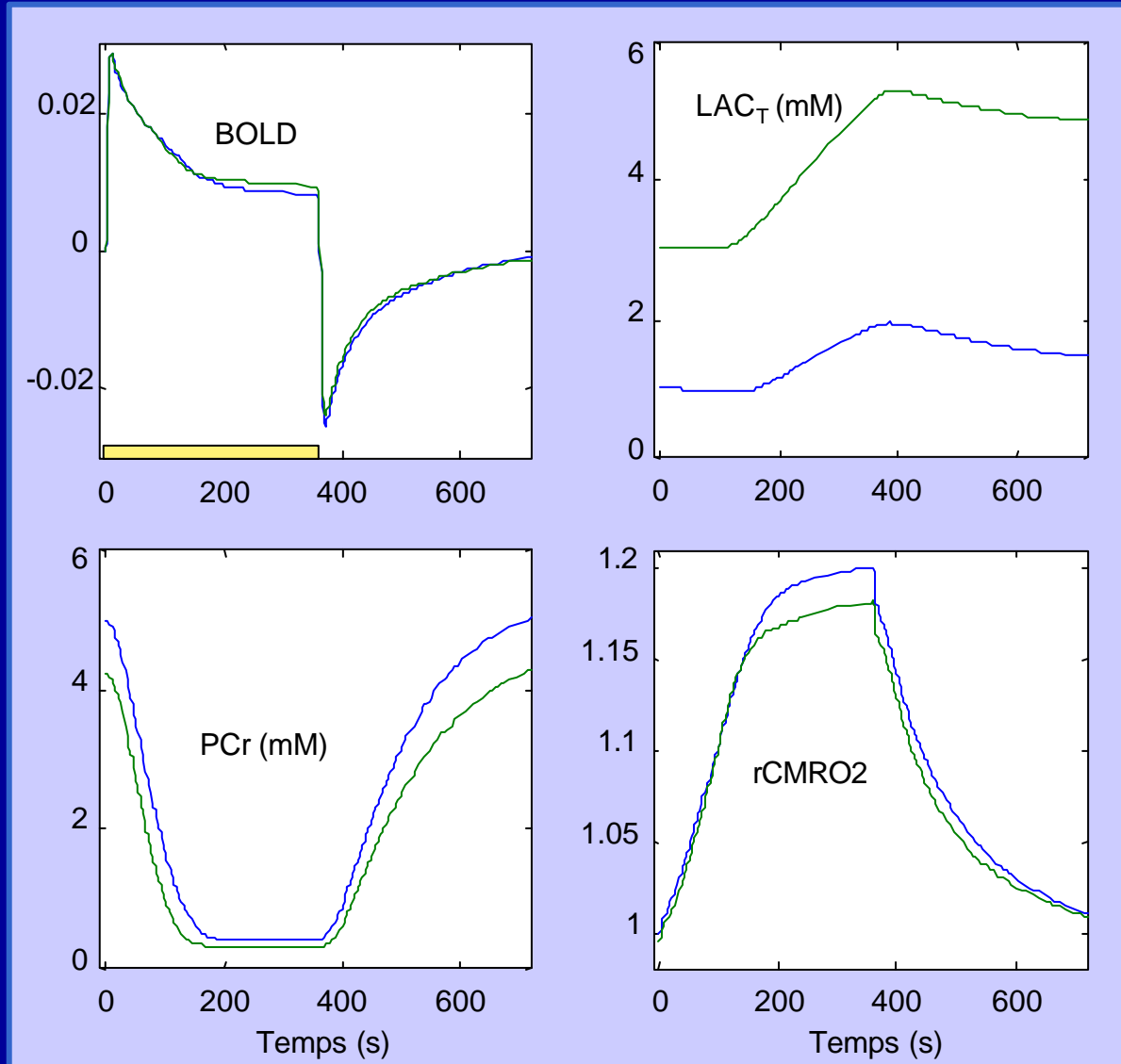
$$\alpha_f = 0.3$$

$$F_0 = 0.012 \text{ s}^{-1}$$

$$F_0 = 0.0062 \text{ s}^{-1}$$

$$F_0 = 0.0046 \text{ s}^{-1}$$

Effet sur le BOLD du découplage neurovasculaire-métabolique



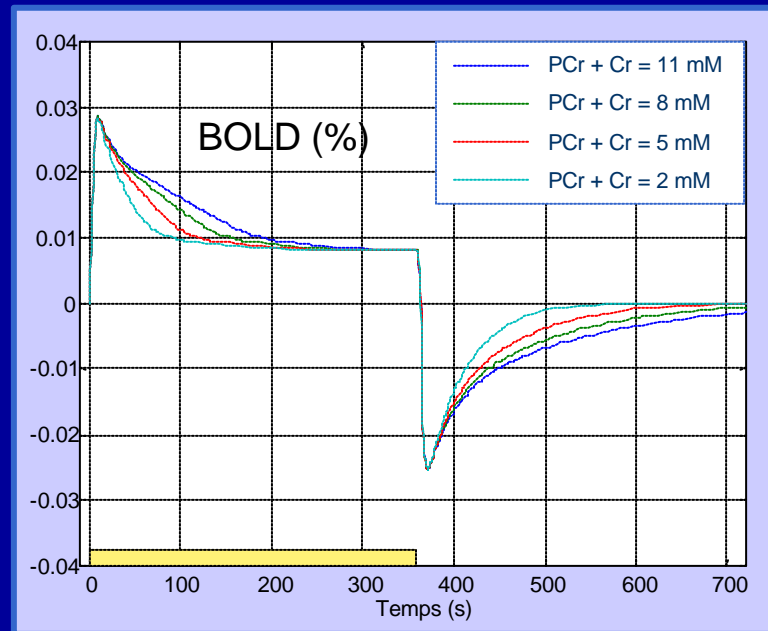
SIMULATION D'UNE
ACTIVATION
SOUTENUE DE 360 S

$$\alpha_f = 0.5$$

$$F_0 = 0.012 \text{ s}^{-1}$$

- $v_{\text{Mito},0} = 0.0192 \text{ mM s}^{-1}$
- $v_{\text{Mito},0} = 0.0188 \text{ mM s}^{-1}$
+ augmentation de la
vitesse de l'hexokinase

Effet sur le BOLD du découplage neurovasculaire-métabolique



SIMULATION D'UNE
ACTIVATION
SOUTENUE DE 360 S

PCr + Cr

- Contexte
- Elaboration du modèle
- Application à l'imagerie fonctionnelle
- Application à l'étude des tumeurs cérébrales
- Interactions entre neurones et astrocytes

ANLS: ASTROCYTE-NEURON LACTATE SHUTTLE Pellerin et Magistretti (1994)

ACTIVITE
NEURONALE

« COUPLAGE »

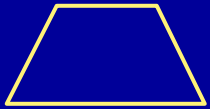
ACTIVITE
METABOLIQUE

IMAGERIE
CEREBRALE
FONCTIONNELLE

Potentiels d'action /
Potentiels postsynaptiques

Flux sanguin / Glucose / O₂

TEP / IRMf / SRMf



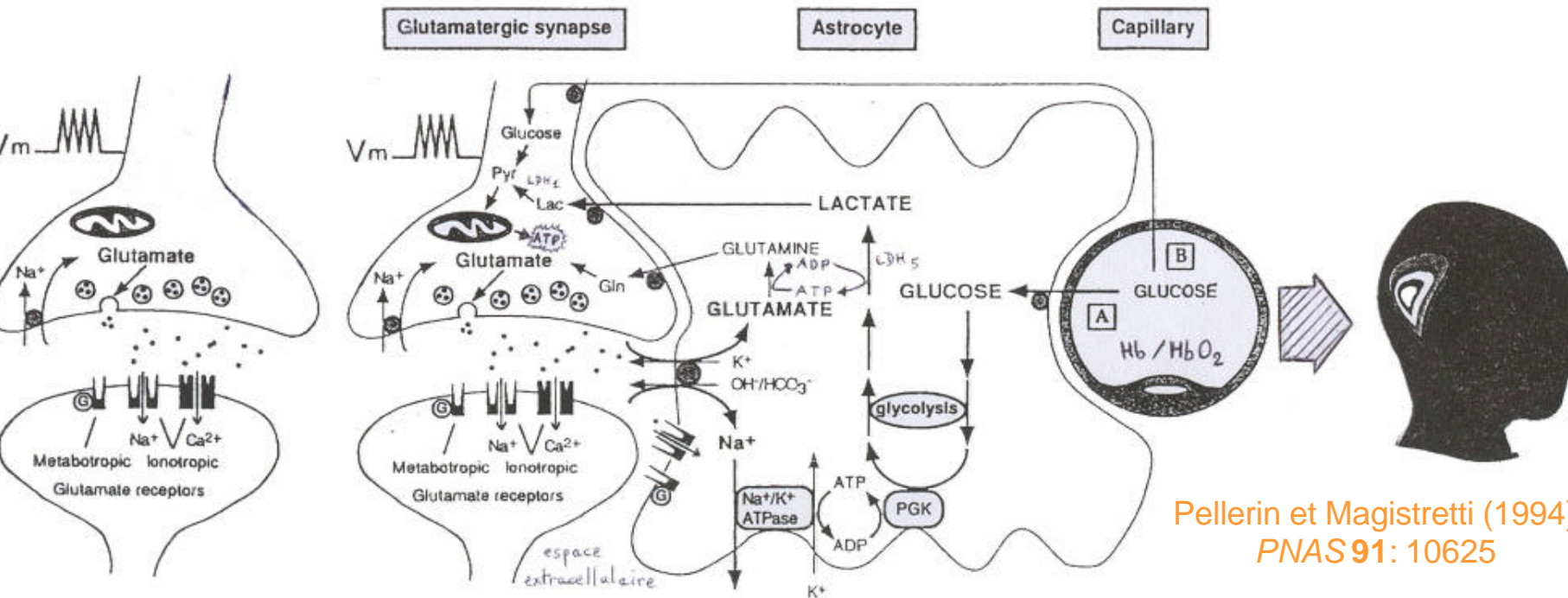
SYNAPSE



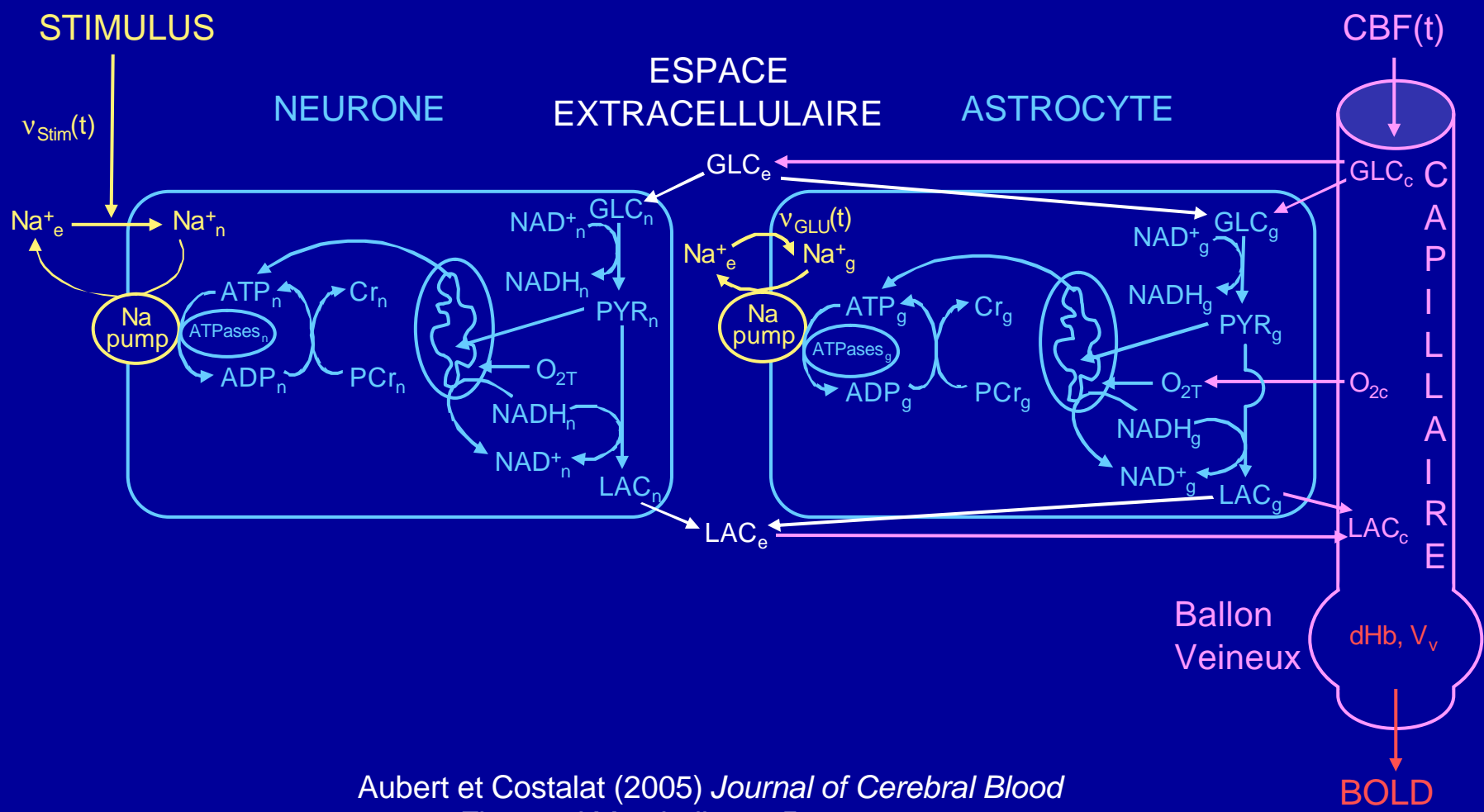
UNITE METABOLIQUE NEURONE-GLIE



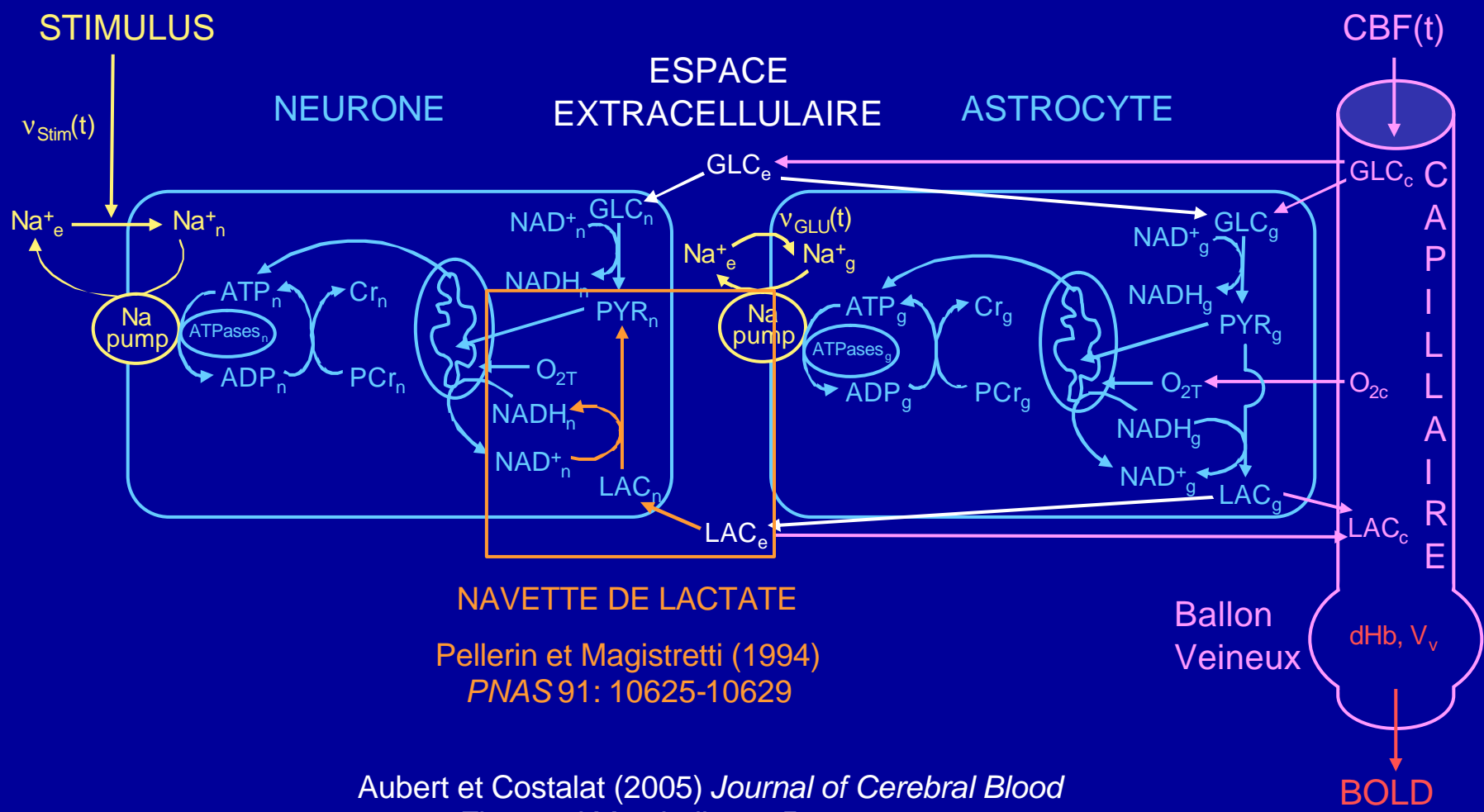
SIGNAUX D'IMAGERIE



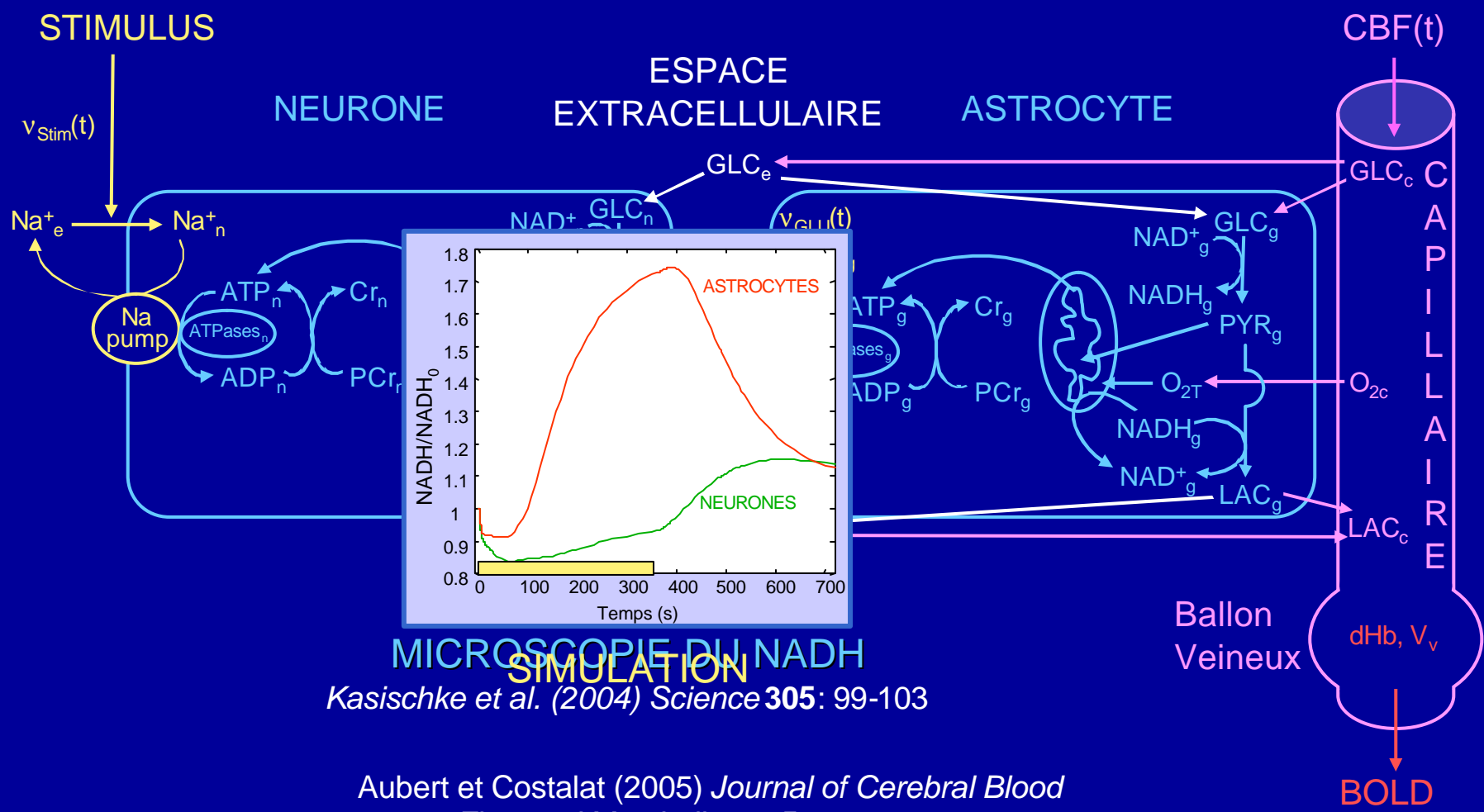
MODELISATION DE LA COMPARTIMENTATION DU METABOLISME ENTRE ASTROCYTES ET NEURONES



MODELISATION DE LA COMPARTIMENTATION DU METABOLISME ENTRE ASTROCYTES ET NEURONES



MODELISATION DE LA COMPARTIMENTATION DU METABOLISME ENTRE ASTROCYTES ET NEURONES

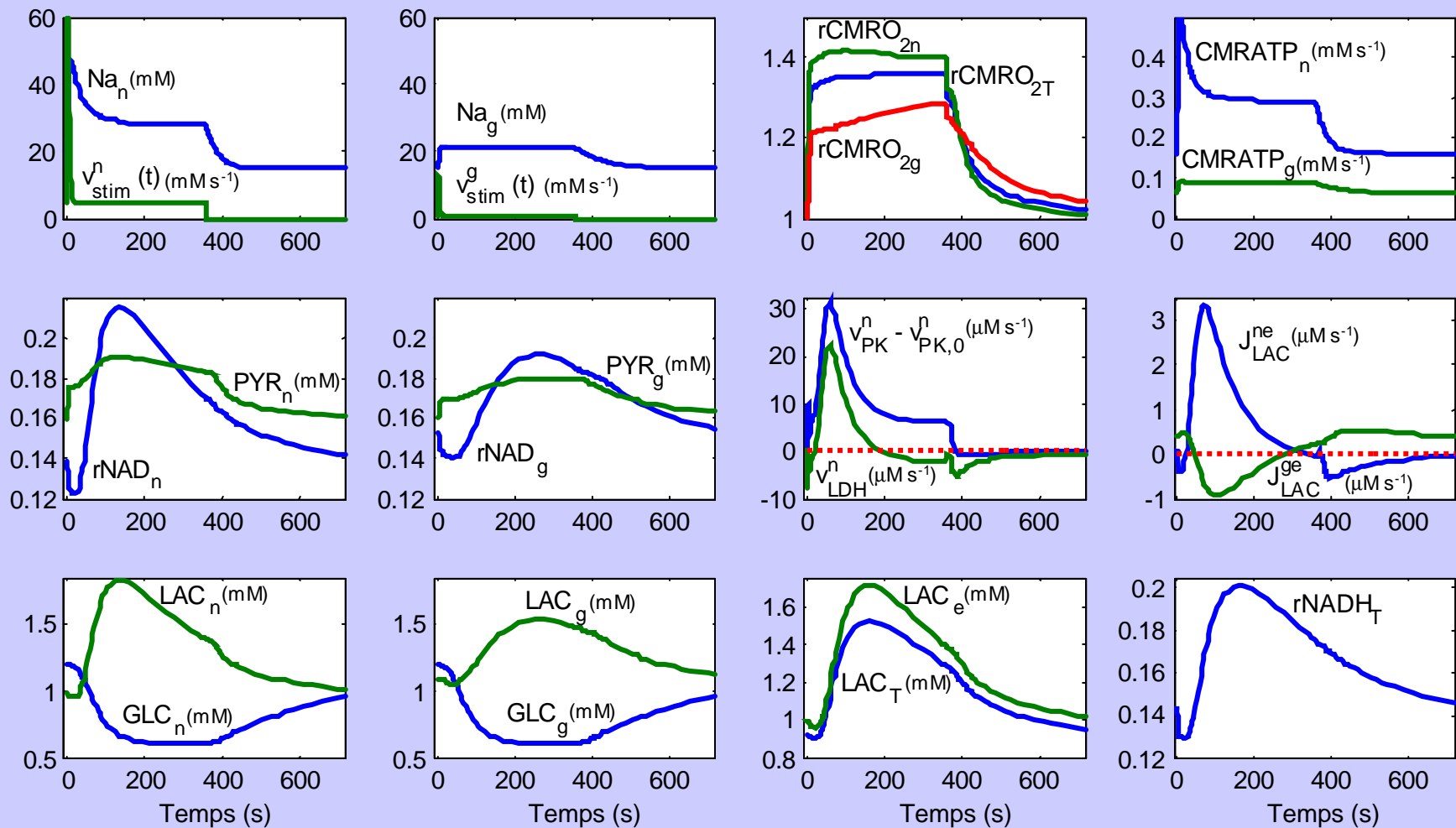


Kasischke et al. (2004) *Science* **305**: 99-103

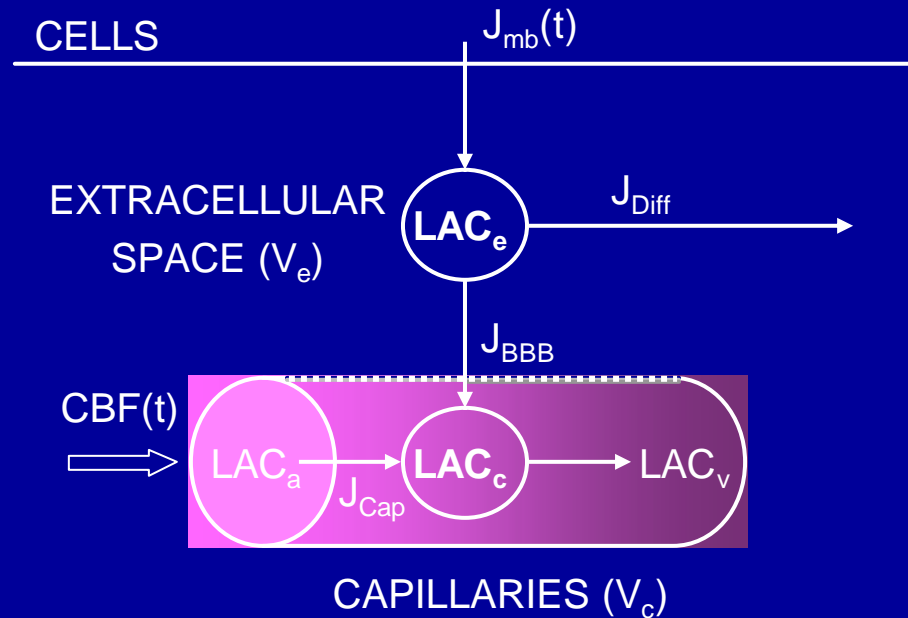
Aubert et Costalat (2005) *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **25**: 1476-1490

Exemple de type de résultat : COMPORTEMENT TRIPHASIQUE ("Full" activation)

SIMULATION D'UNE ACTIVATION SOUTENUE DE 360 S



ETUDE DE L'EFFET DES PARAMÈTRES SUR LES ÉCHANGES DE LACTATE

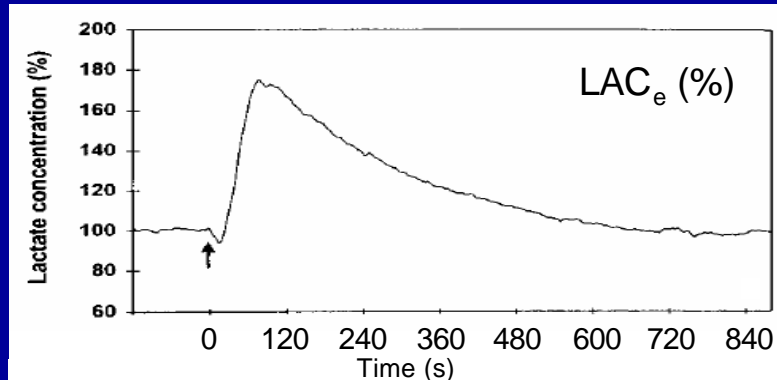


$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dLAC_e}{dt}(t) = \frac{1}{V_e} \left[J(t) + b(LAC_{e,0} - LAC_e) - T_{max} \left(\frac{LAC_e}{K_t + LAC_e} - \frac{LAC_c}{K_t + LAC_c} \right) \right] \\ \frac{dLAC_c}{dt}(t) = \frac{1}{V_c} \left[2CBF(t)(LAC_a - LAC_c) + T_{max} \left(\frac{LAC_e}{K_t + LAC_e} - \frac{LAC_c}{K_t + LAC_c} \right) \right] \end{array} \right.$$

Aubert A., Costalat R., Magistretti P. J., Pellerin L. (2005)

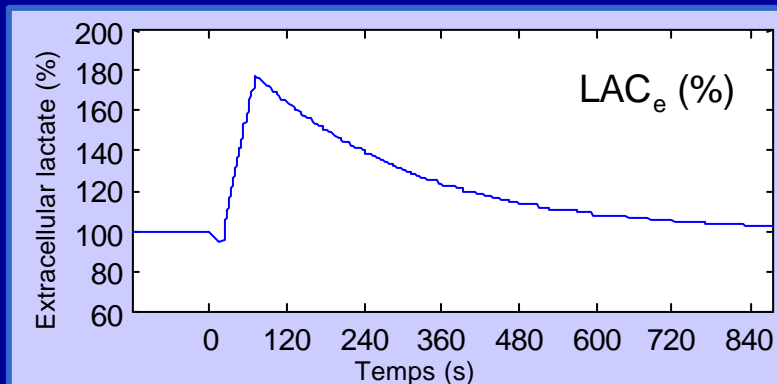
Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**: 16448-16453.

MICROSENSEUR DE LACTATE DANS LE GYRUS DENTE DU RAT



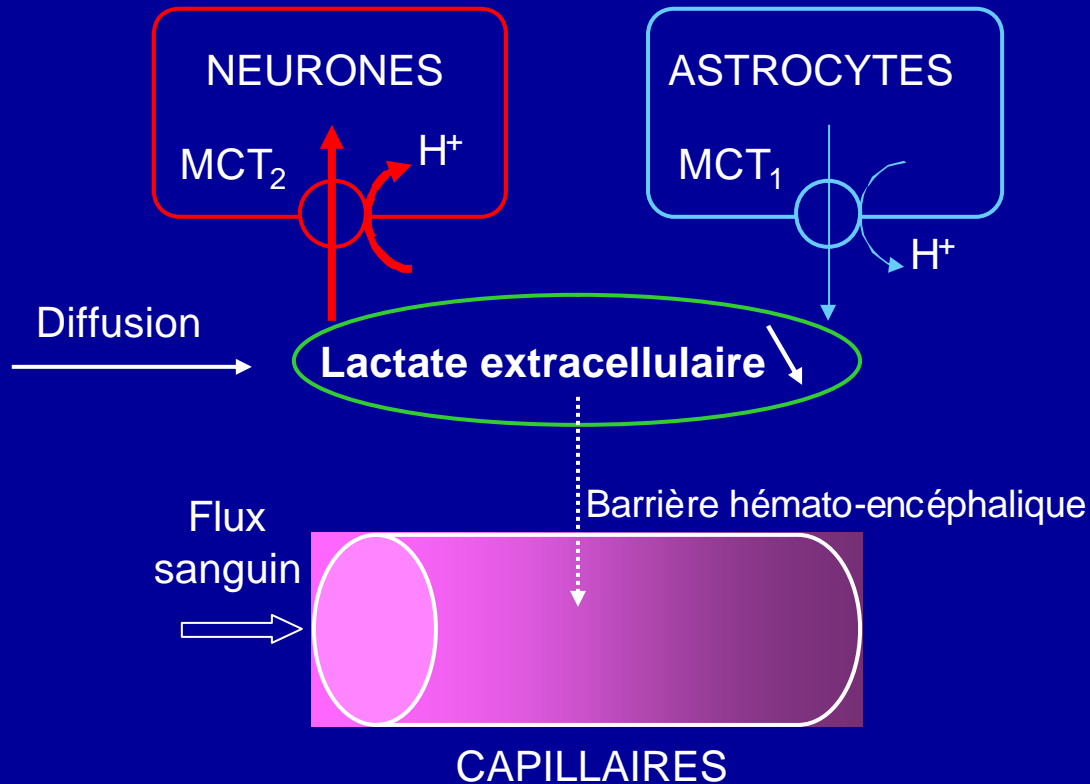
Hu et Wilson (1997) *J. Neurochem.* 69: 1484-1490

SIMULATION



Aubert A., Costalat R., Magistretti P. J., Pellerin L. (2005)
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 16448-16453.

MECANISMES A L'ORIGINE DU DIP INITIAL DU LACTATE EXTRACELLULAIRE



Perspectives

Comment progresser dans la modélisation des processus neuronaux/gliaux lors de stimulations soutenues ou répétées ?

Expériences *in vivo* / *in vitro* apportant des données cinétiques, par exemple :

IN VIVO

SRM du ^1H , ^{31}P :

- glucose, lactate, Cr
- pH, ATP, PCr

IRMf :

- BOLD
- CBF

TEP :

- CBF, CBV
- CMRO_2 , CMR_{glc}

IN VITRO

mesures *in vitro* (éventuellement *in vivo* chez l'animal) :

- pH, Na^+
- NAD^+/NADH
- lactate extracellulaire

Publications

- Costalat R., Aubert A., Magistretti P. J., Pellerin L. (2006) Le lactate est-il un substrat énergétique majeur pour les neurones ? *Médecine/Sciences*.
- Aubert A., Costalat R. (2006) Compartmentalization of brain energy metabolism between glia and neurons: insights from mathematical modeling. *Glia*.
- Aubert A., Costalat R., Magistretti P. J., Pellerin L. (2005) Brain lactate kinetics: modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**: 16448-16453.
- Aubert A., Costalat R. (2005) Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **25**: 1476-1490.
- Valabrègue R., Aubert A., Burger J., Bittoun J., Costalat R. (2003) Relation between cerebral blood flow and metabolism explained by a model of oxygen exchange. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **23**: 536-545.
- Aubert A., Costalat R., Duffau H., Benali H. (2002) Modeling of pathophysiological coupling between brain electrical activation, energy metabolism and hemodynamics: insights for the interpretation of intracerebral tumor imaging. *Acta Biotheoretica* **50**: 281-295.
- Aubert A., Costalat R. (2002) A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics: application to the interpretation of functional neuroimaging. *NeuroImage* **17**: 1162-1181.
- Aubert A., Costalat R., Valabrègue R. (2001) Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism. *Acta Biotheoretica* **49**: 301-326.

Remerciements

- au Dr. L. Pellerin et au Pr. P. J. Magistretti (Institut de Physiologie, Lausanne)
- aux neurochirurgiens et neuroradiologues de la Pitié-Salpêtrière : Dr. H. Duffau, L. Capelle, R. Guillevin
- Ce travail a reçu le soutien de la Ligue Nationale Contre le Cancer, de la Fondation pour la Recherche Médicale et du Ministère de la Recherche (Action Concertée Incitative « Temps et cerveau »)