

THESE

présentée devant

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 30 mars 1992)

spécialité Biologie Humaine

Présentée et soutenue publiquement le 23 novembre 2000

par

Marlène Wiart

IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)

DE LA PERFUSION CEREBRALE

**Modélisation de la cinétique d'un produit de contraste
pour la quantification de la perfusion**

JURY : Professeur I. Berry (rapporteur)
 Directeur de recherche M. Décorps (rapporteur)
 Professeur N. Vincent
 Professeur J.C. Baron
 Professeur Y. Berthezène (co-directeur de thèse)
 Professeur A. Baskurt (co-directeur de thèse)
 Professeur N. Nighoghossian

Avant Propos - Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé d'octobre 1997 à octobre 2000 au sein du centre de recherche et d'application en traitement de l'image et du signal (CREATIS), unité CNRS (UMR 5515) affiliée à l'INSERM, commune à l'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon (INSA Lyon) et à l'Université Claude Bernard-Lyon 1 (UCBL), avec le soutien d'une bourse du ministère national de la recherche et de la technologie (MNRT). Il s'inscrit dans la continuité de travaux de recherche sur l'évaluation de la perfusion pulmonaire en Imagerie par résonance magnétique (IRM), effectués de septembre 1996 à septembre 1997 au sein de CREATIS, dans le cadre du DEA Ingénierie Médicale et Biologique (IMB, anciennement Génie Biologique et Médical, GBM).

Je remercie chaleureusement le Professeur Didier Revel pour m'avoir accueillie sur le site hospitalier de CREATIS et pour avoir suivi avec intérêt mon travail au cours de ces quatre années. Je le remercie également pour sa disponibilité, sa gentillesse et son soutien actif, sans lesquels ni ce travail de thèse, ni le projet de post-doctorat n'auraient pu aboutir. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je suis très heureuse que le Professeur Isabelle Berry ait accepté d'être rapporteur de ce travail et je l'en remercie chaleureusement. Je suis particulièrement reconnaissante à Monsieur Michel Décorps, directeur de recherche INSERM, d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements. Je remercie par ailleurs vivement le Professeur Nicole Vincent pour avoir accepté d'examiner ce travail du point de vue des sciences pour l'ingénieur et de participer au jury. Je suis enfin particulièrement honorée de compter le Professeur Jean-Claude Baron parmi les juges de ce travail et je l'en remercie sincèrement.

J'exprime toute ma gratitude aux Professeurs Yves Berthezène et Atilla Baskurt, qui m'ont dirigée et conseillée avec beaucoup de patience tout au long de cette thèse. Je remercie particulièrement Yves Berthezène pour m'avoir proposé ce travail de thèse et pour m'avoir fait profiter de sa grande expérience dans le domaine de l'IRM de perfusion. Ce manuscrit sous sa forme actuelle doit beaucoup à ses remarques judicieuses. Je remercie particulièrement Atilla Baskurt pour avoir guidé mes recherches dans le domaine du

traitement du signal et de l'image. Qu'il soit également remercié pour la relecture minutieuse de ce manuscrit.

Je salue le Professeur Norbert Nighoghossian pour le temps et l'énergie qu'il a consacré à ce projet, dont il est le principal instigateur. Je lui suis particulièrement reconnaissante de m'avoir enseigné les notions de neurologie indispensables à la réalisation de cette thèse avec beaucoup de passion et de patience. Cette étude n'aurait pu aboutir sans ses contributions d'expert en matière de perfusion cérébrale. Je le remercie enfin pour la relecture critique de ce manuscrit et pour avoir accepté de participer au jury.

Je remercie très sincèrement Emmanuelle Canet pour son soutien efficace et continu, aussi bien scientifique que matériel, tout au long de ces quatre années. Qu'elle soit ici assurée de mon estime et de mon amitié. Je remercie également chaleureusement Bruno Neyran à qui les développements mathématiques présentés dans ce manuscrit doivent beaucoup. J'adresse un grand merci aux relecteurs qui ont minutieusement parcouru et corrigé ce manuscrit : Virginie Callot, Emmanuelle Canet, Yannick Crémillieux, Guillaume Duhamel, Bruno Neyran.

J'exprime mes remerciements chaleureux au Docteur Leif Østergaard pour m'avoir accueillie dans son laboratoire (PET-center, Aarhus, Danemark), ainsi que pour les nombreuses et stimulantes discussions scientifiques. Je remercie vivement les membres de l'équipe du Professeur André Briguet : Yannick Crémillieux, Magalie Viallon et Virginie Callot, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler dans le cadre de l'IRM de la ventilation/perfusion pulmonaire, et, au-delà, avec qui j'ai passé d'excellents moments. Je suis reconnaissante à Claire Corot et Xavier Violas des laboratoires Guerbet de m'avoir permis de participer aux recherches sur les nouveaux produits de contraste pour l'angiographie pulmonaire, et je les remercie pour cette expérience enrichissante.

Je remercie chaleureusement les secrétaires de Radiologie, Renée Hasquenoph et Véronique Ficagna, pour leur gentillesse et l'aide qu'elles m'ont apportées. Tout au long de ces quatre années, Jean-Pierre Roux a développé et maintenu matériels et connections informatiques, luttant bravement et patiemment contre le « mauvais œil ». Je le remercie pour les excellentes conditions de travail qu'il a su assurer au quotidien, ainsi que pour les nombreuses et non moins stimulantes discussions.

Merci à Nicolas Rognin pour m'avoir initiée au logiciel MATLAB et à la modélisation ARMA, pour tous les services rendus, et pour tous les bons moments passés ensemble tout au long de cette thèse. Merci à Christian Pierre pour m'avoir aidé à la réalisation de ce manuscrit. Je remercie également tous ceux qui m'ont soutenu et m'ont fait partager leur bonne humeur durant leur séjour au B13 : Jean-Michel Serfaty, Christophe Poirier, Faiza Belhoul, Enver Yerlioglu, Nicoleta Pauna, Quoc-Cuong Pham, Soline Roche, et encore Carole, Yves, Laetitia, Yannick... Merci enfin à mes co-thésards pour leur aide, avec une mention spéciale pour Elisabeth Brusseau et Chahin Pachai.

Merci finalement à tous ceux qui d'une manière ou d'une autre, ont contribué à ce travail.

*Je dédie cette thèse à David Lodge, qui a été mon meilleur et mon plus fidèle allié pour
mon entrée dans ce « tout petit monde »...*

Résumé

Nous avons étudié la modélisation de la perfusion cérébrale et la quantification de paramètres de perfusion à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) couplée à l'injection d'un produit de contraste. La première partie de ce travail de thèse est consacrée à la description de l'hémodynamique cérébrale dans les conditions normales et pathologiques et à la présentation des principales techniques de mesure existantes. La deuxième partie expose les problèmes spécifiques de la mesure de la perfusion cérébrale en IRM.

Dans une troisième partie, nous décrivons une méthode de modélisation basée sur l'ajustement des données par un modèle paramétrique (fonction de type gamma). La représentation mathématique de ce modèle a été déterminée de manière à permettre un calcul simplifié des paramètres de perfusion. La quantification des paramètres relatifs à la perfusion (indice de perfusion, volume sanguin cérébral,...) a été effectuée à l'aide de la mesure d'une entrée artérielle d'une part et de la normalisation par les valeurs de ces mêmes paramètres obtenus dans le cervelet d'autre part. Après une étude chez des témoins permettant d'évaluer la validité de notre approche, la méthodologie employée est discutée dans le cadre clinique d'une sténose serrée de la carotide interne.

La quatrième partie présente une méthode de segmentation des images par résonance magnétique basée sur la perfusion. La chute de signal induite par le premier passage du produit de contraste dans les capillaires a été modélisée (modèle ARMA) pour la substance blanche et pour la substance grise. Un critère de comparaison de la chute de signal induite par le premier passage du bolus de produit de contraste de chacun des pixels de l'image avec l'un et l'autre modèle a été déterminé, dans le but de classifier de manière automatique les pixels de l'image en quatre classes : « substance blanche », « substance grise », « lésion » et « autres tissus ». Cette méthode a été validée chez des volontaires sains. Des résultats préliminaires chez des patients présentant une pathologie ischémique sont également présentés.

Mots-clefs : débit sanguin, cerveau, résonance magnétique nucléaire, produit de contraste, modélisation, quantification, segmentation.

Sommaire

RÉSUMÉ.....	1
SOMMAIRE.....	2
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	9
CHAPITRE 1.HÉMODYNAMIQUE CÉRÉBRALE ET MÉTHODES D'INVESTIGATION	11
1.1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU CERVEAU.....	11
1.1.1. Bases anatomiques	11
1.1.2. Le système vasculaire cérébral.....	14
1.1.3. Hémodynamique cérébrale.....	20
1.2. RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES HÉMODYNAMIQUES	23
1.2.1. Conditions normales.....	23
1.2.2. Conditions pathologiques.....	24
1.3. STÉNOSES CAROTIDE ET RISQUE ARTÉRIEL CÉRÉBRAL	27
1.3.1. La maladie athéromateuse	27
1.3.2. Cas d'une sténose de la carotide interne.....	29
1.3.3. Prévention des AIC liés à l'athérosclérose	31
1.4. TECHNIQUES DE MESURE DE L'HÉMODYNAMIQUE CÉRÉBRALE	33
1.4.1. Principe général.....	34
1.4.2. Principales méthodes de mesure de la perfusion	34
RÉSUMÉ	45
CONCLUSION.....	46
CHAPITRE 2.MESURE DE LA PERFUSION EN IRM	47
2.1. L'IRM DE PERFUSION CÉRÉBRALE.....	47
2.1.1. Facteurs de contraste intrinsèques.....	47
2.1.2. Facteurs de contraste extrinsèques	50
2.1.3. Mesure de la perfusion cérébrale en IRM	61
2.2. MODÉLISATION DE LA PERFUSION AVEC CONTRASTE	75
2.2.1. Modélisation des systèmes dynamiques.....	75
2.2.2. Application à l'étude de la perfusion cérébrale	80
2.2.3. Applications cliniques	89
RÉSUMÉ	94
CONCLUSION.....	95

CHAPITRE 3. QUANTIFICATION DE LA PERFUSION CÉRÉBRALE : MODÉLISATION DES DONNÉES À L'AIDE D'UNE FONCTION DE TYPE GAMMA	96
3.1. MISE AU POINT ET VALIDATION DE LA MÉTHODE	96
3.1.1. Introduction.....	96
3.1.2. Matériels et méthodes.....	98
3.1.3. Résultats	105
3.1.4. Discussion	112
3.1.5. Conclusion.....	121
3.2. APPLICATION DE LA MÉTHODE CHEZ DES PATIENTS AVEC UNE STÉNOSE DE LA CAROTIDE	122
3.2.1. Introduction.....	122
3.2.2. Matériels et méthodes.....	123
3.2.3. Résultats	129
3.2.4. Discussion	134
3.2.5. Conclusion.....	138
RÉSUMÉ	139
CONCLUSION.....	141
CHAPITRE 4. MÉTHODE DE SEGMENTATION DES IMAGES RM BASÉE SUR LA PERFUSION 142	
4.1. OUTILS DE TRAITEMENT DU SIGNAL ET DE L'IMAGE.....	142
4.1.1. Introduction.....	142
4.1.2. Modélisation de la chute de signal dans un tissu d'intérêt.....	143
4.1.3. Comparaison de la dynamique d'un pixel avec la dynamique de référence	152
4.1.4. Segmentation des cartographies de similarité.....	153
4.2. MÉTHODE DE SEGMENTATION BASÉE SUR LA PERFUSION	156
4.2.1. Introduction.....	156
4.2.2. Matériels et méthodes.....	157
4.2.3. Résultats	160
4.2.4. Discussion	169
4.2.5. Conclusion.....	173
RÉSUMÉ	175
CONCLUSION.....	177
CONCLUSION GÉNÉRALE	178
PERSPECTIVES.....	181
BIBLIOGRAPHIE	183
ANNEXES.....	203
PROJET POST-DOCTORAL	205
LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES	207
LISTE DES PUBLICATIONS ANNEXÉES	209

Liste des Figures

Figure 1-1. Vue latérale du cerveau	12
Figure 1-2. Représentation schématique des différentes parties du neurone.....	13
Figure 1-3. Localisation de la substance blanche et de la substance grise	13
Figure 1-4. Vascularisation cérébrale	15
Figure 1-5. Territoires vasculaires cérébraux.....	16
Figure 1-6. Localisation des principales zones jonctionnelles sur 11 coupes axiales.....	18
Figure 1-7. Vascularisation du cervelet	19
Figure 1-8. Le concept de perfusion	20
Figure 1-9. Trois paramètres caractéristiques de l'hémodynamique cérébrale.....	21
Figure 1-10. Autorégulation de la perfusion cérébrale	26
Figure 1-11. Notion de pénombre ischémique	26
Figure 1-12. Schéma de l'organisation d'une plaque d'athérosclérose non compliquée.....	27
Figure 1-13. Différence entre la mesure du degré de la sténose américaine et européenne	29
Figure 1-14. Conduite à tenir devant une sténose de la carotide interne.....	32
Figure 1-15. Méthodes de mesure de la perfusion	34
Figure 1-16. Cartographies de perfusion réalisée en tomographie par émission monophotonique (TEMP)	39
Figure 1-17. Cartographies de perfusion réalisées en tomographie par émission de positons (TEP).....	39
Figure 1-18. Cartographies de perfusion réalisées à l'aide de la tomodensitométrie (TDM).....	41
Figure 1-19. Echo-doppler à codage couleur du cercle de Willis.....	44
Figure 1-20. Cartographies de perfusion réalisées en imagerie par résonance magnétique (IRM)	44
Figure 2-1. Echantillon de protons dans un champ magnétique statique	48
Figure 2-2. Séquence d'écho de spin.....	51
Figure 2-3. Séquence d'Inversion-Récupération.....	52
Figure 2-4. Séquence turboFLASH.....	53

Figure 2-5. Caractéristiques de la séquence d’Echo Planar Imaging (<i>EPI</i>).....	54
Figure 2-6. Interaction sphère interne et sphère externe	59
Figure 2-7. Complexes de gadolinium	60
Figure 2-8. Cartographies de perfusion obtenues avec la technique de marquage artériel (continu)	63
Figure 2-9. Cartographies de perfusion obtenues avec la technique de marquage artériel (pulsé)	64
Figure 2-10. Images de 3 rats avec une lésion ischémique obtenues par imagerie ^{17}O	67
Figure 2-11. Images dynamiques d’un cerveau de rat obtenues après injection de xénon 129 hyperpolarisé.	68
Figure 2-12. Séquence d’images obtenue en <i>DSC-MRI</i>	70
Figure 2-13. Représentation graphique générale d’un système dynamique.....	76
Figure 2-14. Représentation graphique d’un système dynamique et terminologie élémentaire	76
Figure 2-15. Symbolisme de l’automatique.....	77
Figure 3-1. Série dynamique chez un témoin	97
Figure 3-2. La fonction d’ajustement (fonction de type gamma).....	99
Figure 3-3. Positionnement des régions d’intérêt (ROIs)	101
Figure 3-4. Courbes de premier passage du bolus de produit de contraste.....	106
Figure 3-5. Exemple de saturation du signal pour une entrée artérielle	107
Figure 3-6. Courbe de premier passage du produit de contraste dans le tissu.....	107
Figure 3-7. Cartographies pour les 10 coupes (de gauche à droite) d’un témoin.....	108
Figure 3-8. Exemples d’échecs de l’ajustement par une fonction de type gamma.....	118
Figure 3-9. Sténose de la carotide interne gauche visualisée sur un artériogramme	124
Figure 3-10. Classification de l’irrigation artérielle du territoire de l’artère cérébrale moyenne du côté de la sténose carotide	125
Figure 3-11. Positionnement des ROIs dans les zones jonctionnelles	128
Figure 3-12. Cartographie de volume sanguin relatif (<i>rrCBV</i>) et du premier moment de la courbe ($m_G^{(1)}$)	133
Figure 4-1. Schéma synoptique représentant les différentes étapes de la méthode de segmentation ainsi que les outils de traitement du signal choisis à chaque étape	144
Figure 4-2. Evolution temporelle d’un pixel.....	145

Figure 4-3. Evolutions temporelles de deux pixels avant (A) et après (B) translation	145
Figure 4-4. Synthèse de la modélisation ARMA	146
Figure 4-5. Les différentes structures des modèles	149
Figure 4-6. Interprétation géométrique du critère de similarité.....	153
Figure 4-7. Histogramme d'une cartographie de similarité avec la substance blanche	156
Figure 4-8. Schéma synoptique de la méthode de segmentation.....	159
Figure 4-9. Cartographies de similarité et images seuillées chez un témoins	161
Figure 4-10. Segmentation de la substance grise sur une coupe comportant de la substance grise corticale et de la substance grise insulaire.....	165
Figure 4-11. Histogrammes du volume sanguin cérébral régional ($rrCBV$)	166
Figure 4-12. Image segmentée en 4 couleurs	167
Figure 4-13. Cas d'un patient avec une ischémie aiguë.....	168
Figure 4-14. Cas du patient #2.....	169
Figure 4-15. Comparaison de l'évolution temporelle obtenue en moyennant les évolutions temporelles de 12 pixels - 6 dans chaque hémisphère - (courbe sombre) et du modèle ARMA de sortie tissulaire correspondant (courbe claire)	171

Liste des Tableaux

Tableau 1-1. Valeurs moyennes des principaux paramètres de perfusion	22
Tableau 1-2. Traceurs utilisés pour l'étude de la perfusion cérébrale en tomographie d'émission monophotonique	37
Tableau 1-3. Traceurs radioactifs utilisés pour l'étude des pathologies ischémiques en tomographie par émission de positons.....	38
Tableau 2-1. Classification des principales techniques de marquage des spins artériels	62
Tableau 2-2. Etudes de quantification de la perfusion à l'aide des techniques de marquage de spin (continu et pulsé) et de la technique de <i>DSC-MRI</i>	73
Tableau 3-1. Valeurs du volume sanguin régional.....	111
Tableau 3-2. Valeurs des paramètres de synthèse évalués chez 5 témoins	112
Tableau 3-3. Données cliniques et angiographiques des patients.....	130
Tableau 3-4. Valeurs normalisées de $rrCBV$, VMR et $m_G^{(1)}_{norm}$ pour les témoins et les patients	132
Tableau 4-1. Rapport grise:blanche du volume sanguin cérébral régional relatif, $rrCBV$	161

Liste des abréviations

ACZ	acétazolamide
AIC	accident ischémique cérébral
AIC	<i>Akaike's information criterion</i> , critère d'information de Akaike
ASL	<i>arterial spin labeling</i> , marquage intrinsèque des spins artériels
BHE	barrière hématoencéphalique
CMRO ₂	<i>cerebral metabolic rate in O₂</i> , consommation cérébrale en oxygène
DSC-MRI	<i>dynamic susceptibility contrast enhanced MRI</i> , IRM dynamique avec injection de produit de contraste
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i> , imagerie échoplanaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
MTT	<i>mean transit time</i> , temps de transit moyen
rCBF	<i>regional cerebral blood flow</i> , débit sanguin cérébral régional
rCBV	<i>regional cerebral blood volume</i> , volume sanguin cérébral régional
rrCBV	<i>relative regional cerebral blood volume</i> , volume sanguin cérébral régional relatif
rCPP	<i>regional cerebral perfusion pressure</i> , pression de perfusion cérébrale régionale
rCVR	<i>regional cerebral vascular resistance</i> , résistance vasculaire cérébrale régionale
RMN	résonance magnétique nucléaire
rOEF	<i>regional oxygen extraction fraction</i> , taux d'extraction en oxygène
ROI	<i>region of interest</i> , région d'intérêt
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positons
TEMP	tomographie par émission monophotonique
TF	transformée de Fourier
SVD	<i>singular value decomposition</i> , décomposition en valeurs singulières
VMR	<i>vasomotor reactivity</i> , capacité de vasodilatation
VOI	<i>volume of interest</i> , volume d'intérêt

Introduction générale

La connaissance de l'hémodynamique régionale cérébrale représente un enjeu considérable aussi bien pour la recherche physiologique que pour l'évaluation clinique de différentes pathologies cérébrales. Au cours des cent dernières années, de nombreuses techniques ont été développées pour mesurer le débit sanguin cérébral de manière quantitative. Cependant le but ultime, qui est le développement d'une méthode totalement non-invasive permettant une cartographie des paramètres hémodynamiques, avec une haute résolution spatiale et temporelle, et applicable pour une large gamme de flux, n'a toujours pas été atteint (Calamante et al., 1999).

Pourvue d'une excellente résolution spatiale, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dynamique couplée à l'injection d'un produit de contraste apparaît comme un outil très prometteur pour l'évaluation de la perfusion cérébrale (Calamante et al., 1999). Cette technique exploite les effets de susceptibilité magnétique causés par le transit de l'agent de contraste dans les microvaisseaux (Rosen et al., 1990). Cependant, les images natives de la série ne se prêtent pas à une interprétation visuelle aisée. Le développement de méthodes de traitement des données est par conséquent nécessaire. Dans le cas d'une barrière hématoencéphalique intacte, l'agent de contraste demeure intravasculaire : il est possible d'appliquer la théorie des indicateurs colorés ou modèle de Stewart-Hamilton (Rosen et al., 1990 ; Rosen et al., 1991). En théorie, une mesure quantitative des paramètres hémodynamiques, notamment du débit sanguin cérébral, peut être obtenue à l'aide de cette méthode. En pratique, la quantification pose des difficultés, en particulier pour l'étude des pathologies ischémiques (Østergaard et al., 1996a,b).

Notre travail de thèse a porté sur le développement de modèles mathématiques de la perfusion du cerveau, dédiés à la technique IRM dynamique de mesure de la perfusion avec injection d'un produit de contraste. Nous avons évalué d'une part une méthode de modélisation basée sur l'analyse conventionnelle des données de l'IRM. L'objectif de ce travail était de quantifier la perfusion et d'autres paramètres fonctionnels tels que le volume

sanguin cérébral et le temps de transit moyen, chez des volontaires sains et chez des patients présentant une sténose serrée unilatérale de la carotide interne. D'autre part, nous avons développé une méthode de segmentation du tissu cérébral basée sur la perfusion. Le but de ce travail était de réaliser une partition de l'image en différentes régions de perfusion homogène, afin d'effectuer par la suite une analyse de la perfusion dans un tissu donné.

Nous exposerons ces travaux successivement dans les Chapitres 3 et 4, après avoir introduit notre sujet dans une première partie bibliographique (Chapitres 1 et 2). Le Chapitre 1 sera consacré à la description de l'hémodynamique régionale cérébrale dans les conditions normales et pathologiques, et aux méthodes permettant l'évaluation des paramètres hémodynamiques. Le Chapitre 2 présentera les techniques d'IRM de la perfusion cérébrale, ainsi que la méthode conventionnelle d'analyse des images de la technique nécessitant l'injection d'un produit de contraste. Cette première partie nous permettra de dégager les problématiques cliniques et méthodologiques auxquelles nous nous sommes attachés au cours de ce travail.

Chapitre 1. Hémodynamique cérébrale et méthodes d'investigation

Ce chapitre a pour but d'introduire la problématique clinique sous-jacente à notre sujet, c'est-à-dire l'étude du retentissement hémodynamique d'une sténose carotide. Il est divisé en quatre parties, avec les objectifs suivants :

- ❑ Définir le vocabulaire de base lié à l'étude de l'hémodynamique cérébrale ;
- ❑ Préciser les règles qui régissent la circulation cérébrale ;
- ❑ Evoquer les conséquences d'une sténose de la carotide interne ;
- ❑ Présenter les méthodes de mesure de l'hémodynamique cérébrale en imagerie.

1.1. Anatomie et physiologie du cerveau

1.1.1. Bases anatomiques

Le cerveau

Le cerveau est une structure complexe responsable au sens large de l'ensemble des processus cognitifs et sensorimoteurs, dont la mise en œuvre est régie par des réseaux neuronaux. Il est formé de deux parties, droite et gauche : les hémisphères cérébraux. Vu de l'extérieur, chaque hémisphère cérébral présente quatre parties ou lobes (lobes frontal, temporal, pariétal, et occipital), divisés eux-mêmes en un grand nombre de sous-parties ou circonvolutions, séparées par des sillons ou scissures (Figure 1-1). Le tissu cérébral est constitué de deux types de cellules : les neurones ou cellules nerveuses, responsables de l'activité cérébrale ; et la glie, constituée de différentes cellules assurant un soutien structural et métabolique aux neurones. Chaque neurone comprend trois parties : un corps cellulaire, des dendrites et un axone (Figure 1-2). La substance grise renferme les noyaux neuronaux (corps cellulaires, siège de l'activité cérébrale proprement dite), tandis que la substance blanche contient les axones, prolongements neuronaux qui conduisent l'influx nerveux. Schématiquement, cela peut se traduire en disant que la substance grise est le siège des activités conscientes volontaires, tandis que la substance blanche joue le rôle d'interconnexion. La substance grise se situe à la surface du cerveau (cortex cérébral) et en profondeur (noyaux gris centraux). La substance blanche remplit l'espace compris entre le cortex cérébral, les ventricules et les noyaux gris (Figure 1-3).

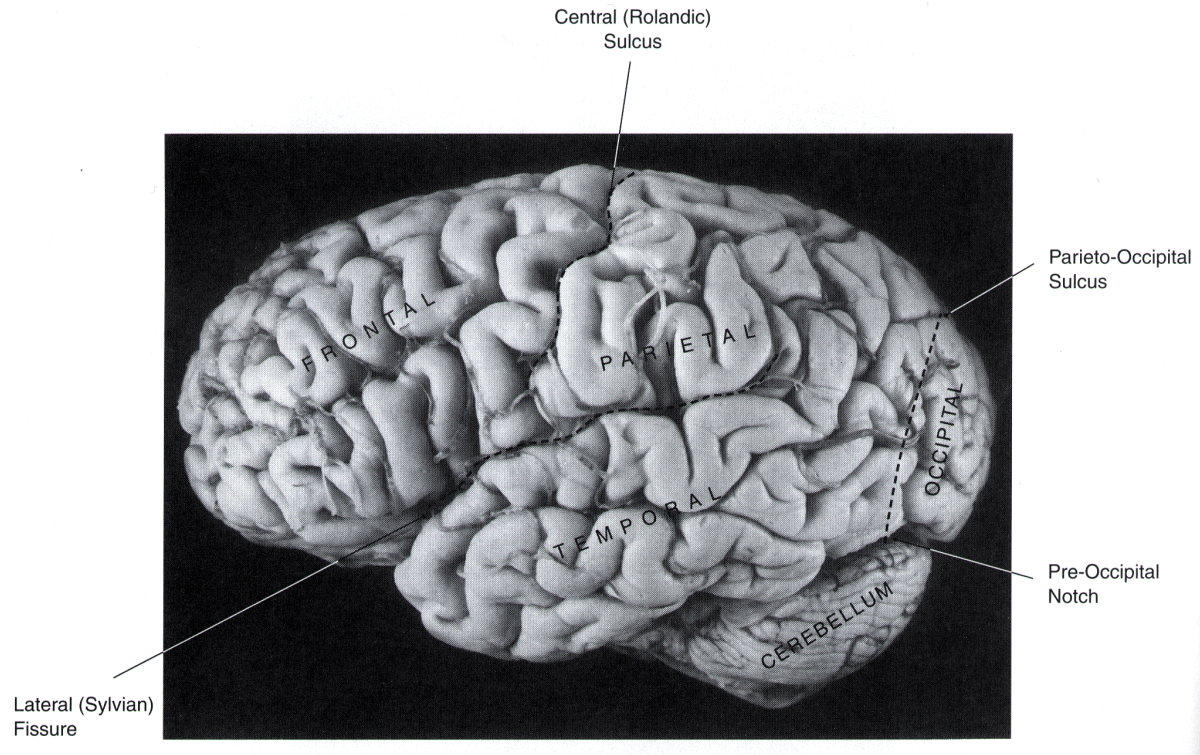


Figure 1-1. Vue latérale du cerveau

Cette vue montre les quatre lobes (frontal, pariétal, temporal et occipital) et le cervelet (*cerebellum*). (Gluhbegovic et Williams, *The human brain: a photographic guide*, Harper & Row, 1980)

Le cervelet

Relié au cerveau et au tronc cérébral (et par lui à la moelle) par de nombreux faisceaux de fibres nerveuses, le cervelet peut être considéré comme une structure régulatrice de la fonction motrice.

Le sang

Le sang est principalement composé de plasma et des cellules suivantes : les érythrocytes (ou globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les plaquettes. Le globule rouge est le véhicule de l'hémoglobine qui fixe et transporte l'oxygène et le dioxyde de carbone. La fraction volumique des globules rouges dans le sang, ou taux d'hématocrite, est en moyenne de 45%, mais il varie en fonction du type de vaisseaux considérés. Cette variation devra être prise en considération lors de l'utilisation d'un traceur du sang.

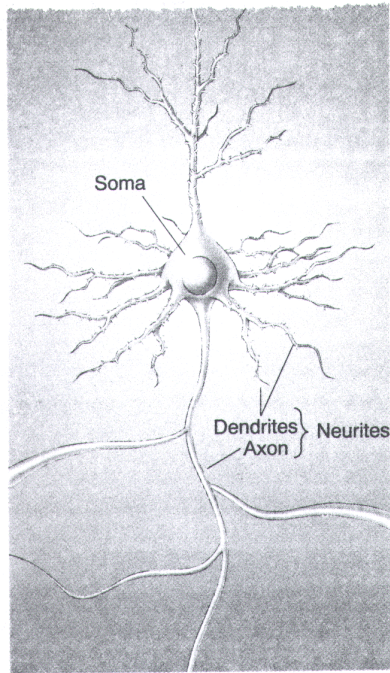


Figure 1-2. Représentation schématique des différentes parties du neurone
(Bear et al., *Neurosciences*, Ed. Pradel, 1997)

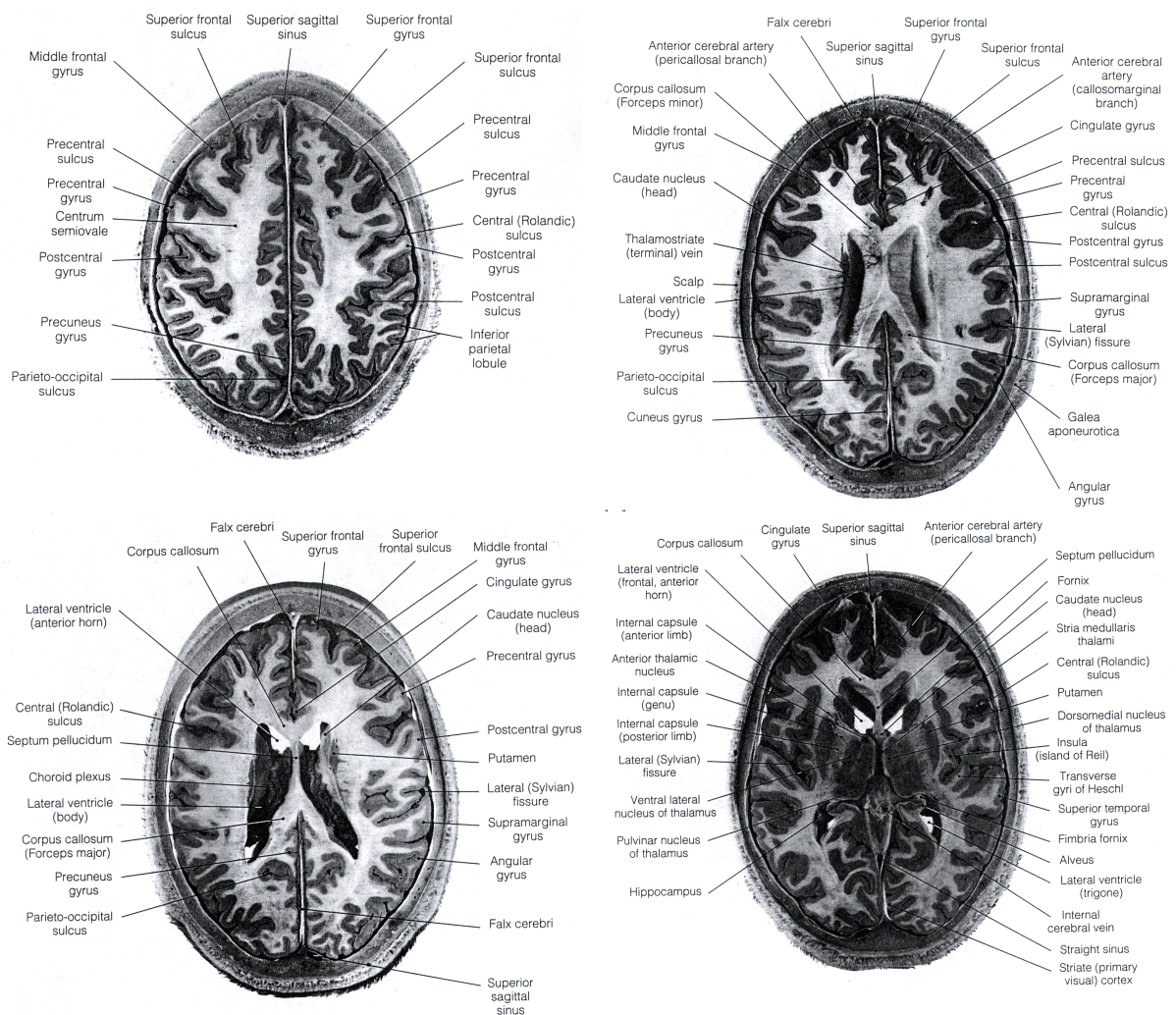


Figure 1-3. Localisation de la substance blanche et de la substance grise
Quatre coupes axiales : la substance blanche apparaît en gris clair et la substance grise en gris foncé. (Glühbeovic et Williams, *The human brain: a photographic guide*, Harper & Row, 1980)

1.1.2. Le système vasculaire cérébral

De manière générale, l'arbre vasculaire est constitué d'artères, qui vont donner naissance aux artérioles puis aux capillaires qui vont finalement être drainés par les veinules puis par les veines. Ce sont les capillaires, au niveau de la micro-circulation, qui sont responsables des échanges métaboliques, le reste du réseau vasculaire jouant essentiellement le rôle de transporteur.

Système macrovasculaire

Après avoir décrit succinctement le réseau artériel macrovasculaire irriguant le cerveau, nous présenterons la vascularisation du cervelet.

Vascularisation cérébrale

Celle-ci est constituée de deux réseaux, l'un antérieur, le système carotidien, et l'autre postérieur, le système vertébrobasilaire (Figure 1-4).

- **Le système carotidien**

La carotide interne, destinée essentiellement aux hémisphères cérébraux, donne un ensemble de branches, dont les principales sont l'artère cérébrale moyenne et l'artère cérébrale antérieure ;

- **Le système vertébrobasilaire**

La réunion des deux artères vertébrales donne naissance au tronc basilaire qui se divise en deux artères cérébrales postérieures ;

- **Le polygone de Willis**

L'artère communicante antérieure réunit les deux systèmes carotidiens. L'artère communicante postérieure assure la jonction entre le système carotidien et le système postérieur. L'ensemble des segments proximaux des artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures, reliés entre eux par les communicantes antérieures et postérieures, forment un polygone, le polygone de Willis (Figure 1-4).

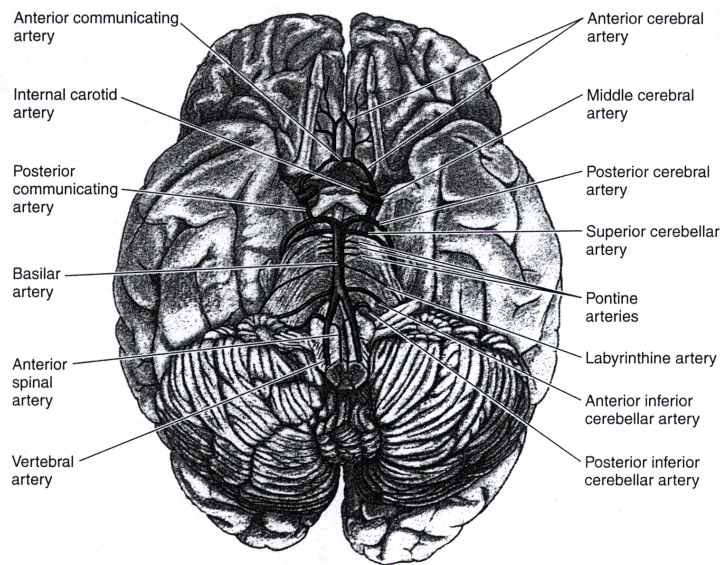
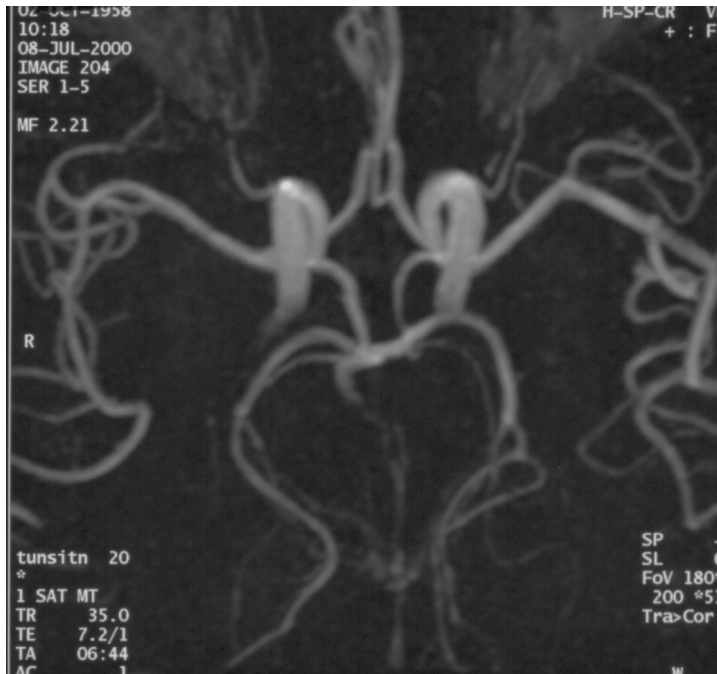
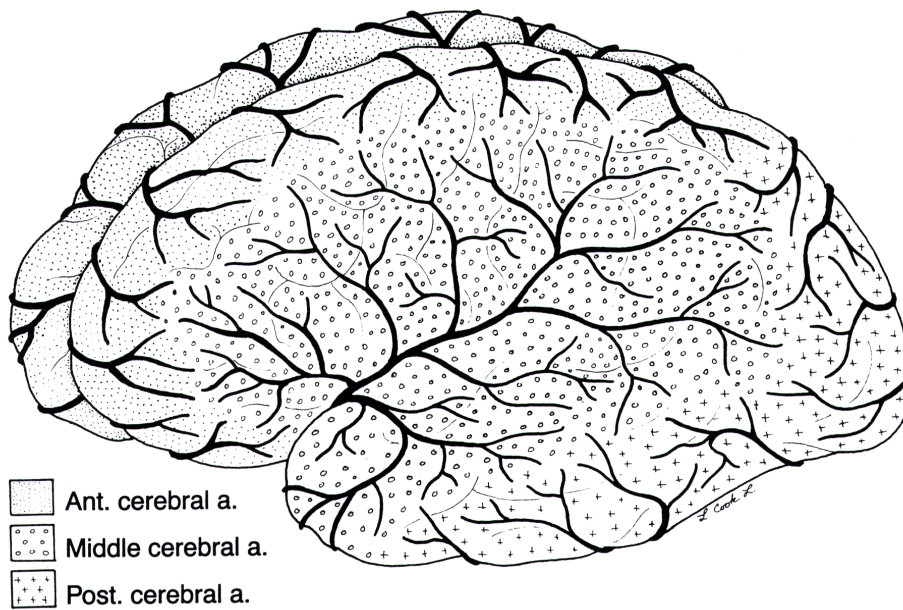


Figure 1-4.
Vascularisation
cérébrale
(A) Diagramme
schématisique des
branches principales
des artères cérébrales,
le polygone de Willis
et les artères le
constituant.
(Gluhbegovic et
Williams, *The human*
brain: a photographic
***guide*, Harper & Row,**
1980)

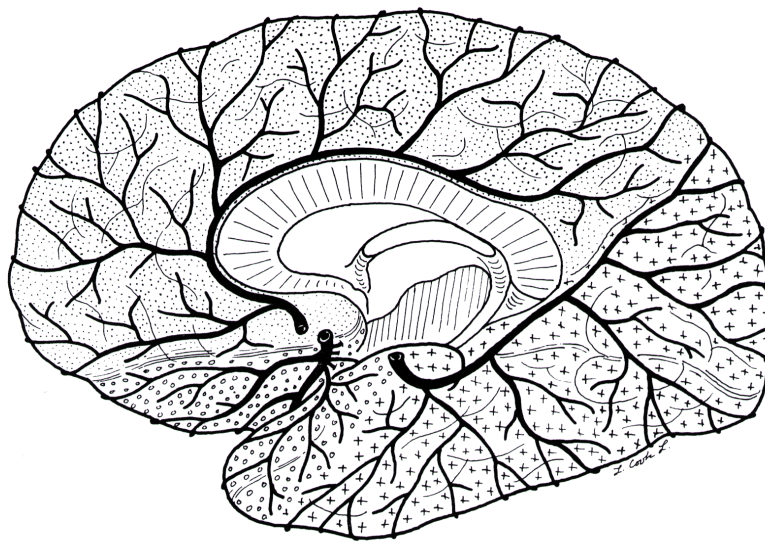
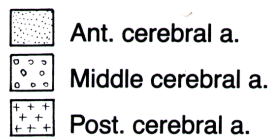


(B) Angiographie
montrant le polygone
de Willis

Chacune des artères principales (antérieures, moyennes et postérieures) irrigue un territoire cérébral donné (Figure 1-5). Les branches superficielles de l'artère cérébrale antérieure irriguent la face interne de l'hémisphère. L'artère cérébrale moyenne, appelée aussi sylvienne, est destinée principalement à la face externe du cerveau. Enfin, les artères cérébrales postérieures irriguent la partie postéro-inférieure du cerveau. Le polygone de Willis, lorsqu'il est présent et fonctionnel, assure une circulation de suppléance lors d'une occlusion ou d'une sténose des principaux vaisseaux intracrâniens.



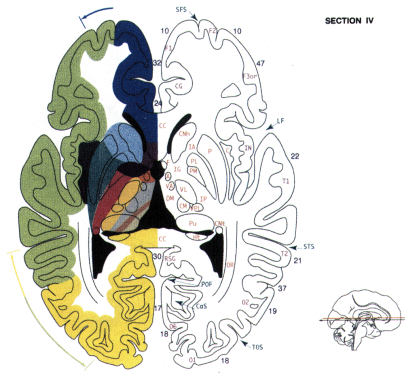
(A)



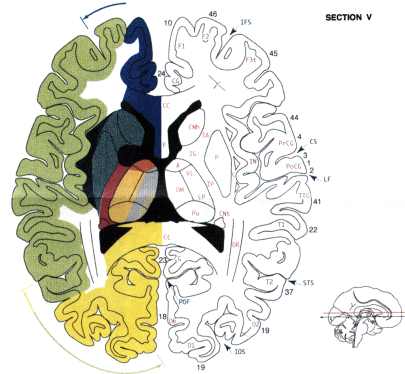
(B)

Figure 1-5. Territoires vasculaires cérébraux

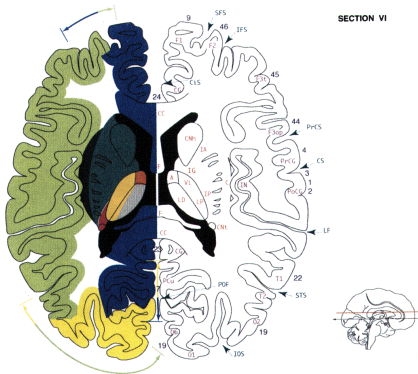
Représentation des territoires irrigués respectivement par l'artère cérébrale antérieure (points), l'artère cérébrale moyenne (pois) et l'artère cérébrale postérieure (croix). (A) Vue latérale et quelque peu oblique de l'hémisphère gauche. (B) Vue sagittale de l'hémisphère droit. (Bogousslavsky, *Acute stroke treatment*, Ed. Dunitz, 1997) (C) (page suivante) Représentation des territoires irrigués par l'artère cérébrale antérieure (bleu), l'artère cérébrale moyenne (vert) et l'artère cérébrale postérieure (jaune) sur 6 coupes axiales (de la plus basse à la plus haute de haut en bas et de gauche à droite), destinées au repérage en IRM. (Tatu et al., *Neurology* 1998;50:1699-1708)



SECTION IV



SECTION V



Les régions situées aux confins de deux territoires vasculaires alimentés par les artères cérébrales principales sont appelées zones jonctionnelles (Figure 1-6). Ce sont principalement : 1) les zones jonctionnelles antérieures, entre le territoire de l'artère cérébrale moyenne et celui de l'artère cérébrale antérieure ; 2) les zones jonctionnelles postérieures, entre le territoire de l'artère cérébrale moyenne et celui de l'artère cérébrale postérieure et 3) les zones jonctionnelles profondes au sein de la substance blanche, comprises entre le territoire des artères perforantes issues du segment proximal des artères cérébrales moyennes et antérieures, destinées aux noyaux gris centraux et à la capsule interne, et des artères médullaires longues issues du réseau pial (Bogousslavsky et Moulin, 1995).

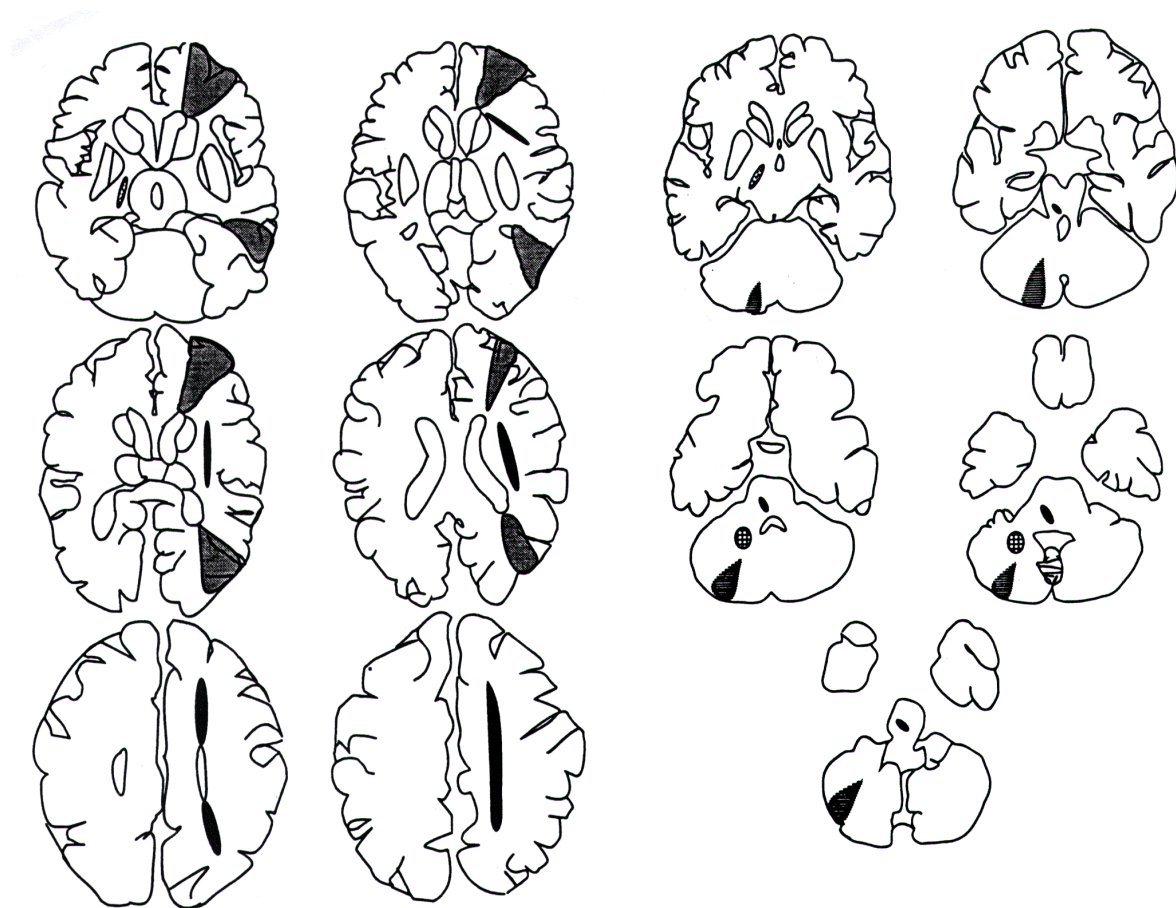


Figure 1-6. Localisation des principales zones jonctionnelles sur 11 coupes axiales
Aires grisées : zones jonctionnelles antérieures (entre le territoire de l'artère cérébrale moyenne et celui de l'artère cérébrale antérieure) et postérieures (entre le territoire de l'artère cérébrale moyenne et celui de l'artère cérébrale postérieure). **Aires noires et aires quadrillées :** zones jonctionnelles profondes au sein de la substance blanche. (Bogousslavsky et al., *Border-zone infarcts In Stroke syndromes*, Cambridge university press, 1995)

Vascularisation du cervelet

Le cervelet est vascularisé principalement par 3 artères (Figure 1-7) :

- **L'artère cérébelleuse inférieure et postérieure** est issue de l'artère vertébrale et vascularise la partie caudale et inférieure du cervelet ;
- **L'artère cérébelleuse inférieure et antérieure** est issue de l'artère basilaire. Elle vascularise la partie de l'hémisphère du cervelet qui est située en dessous de la fissure horizontale ;
- **L'artère cérébelleuse supérieure** est issue de l'artère basilaire, juste avant que celle-ci ne se divise pour donner les deux artères cérébrales postérieures. L'artère cérébelleuse supérieure vascularise la partie supérieure du cervelet.

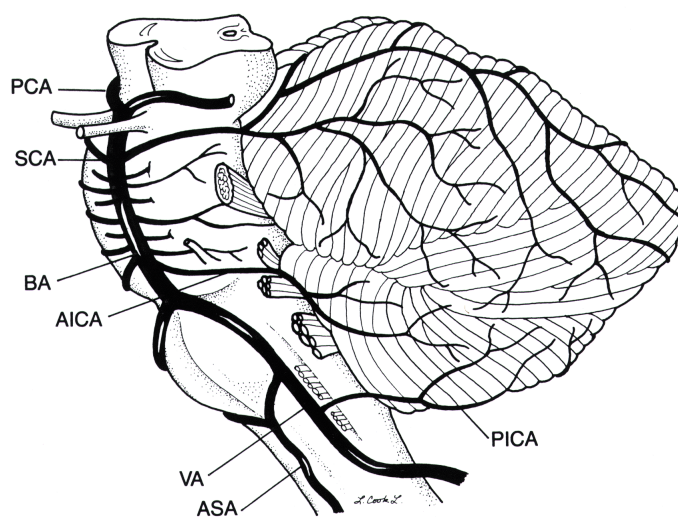


Figure 1-7. Vascularisation du cervelet

PCA: *posterior cerebral artery*. **BA:** *basilar artery*. **VA:** *vertebral artery*. **PICA:** *posterior inferior cerebellum artery*. **AICA:** *anterior inferior cerebellum artery*. **SCA:** *superior cerebellum artery*. (Bogousslavsky, *Acute stroke treatment*, Ed. Dunitz, 1997)

Système microvasculaire

Les capillaires, les artérioles et les veinules sont les constituants du système microvasculaire. Les capillaires jouent un rôle physiologique considérable puisque c'est à leur niveau que se fait la majeure partie des échanges entre le sang et le tissu. On estime que le nombre de capillaires contenus dans 1 mm³ de tissu cérébral est compris entre 4000 et 6000. La barrière hématoencéphalique (BHE) est l'interface entre le système microvasculaire et le tissu cérébral. Seules les molécules de diamètre inférieur à 0,8 nm peuvent la traverser facilement (Stewart, 1997). Il existe également des mécanismes de transport spécialisés pour les molécules plus grosses, comme, par exemple, le glucose.

1.1.3. Hémodynamique cérébrale

Les paramètres physiologiques fondamentaux pour la compréhension de la situation hémodynamique locale sont :

- **La perfusion, ou débit sanguin cérébral régional ;**
- **Le volume sanguin cérébral régional ;**
- **La consommation cérébrale en oxygène ;**
- **Le taux d'extraction en oxygène.**

Le tableau 1-1 synthétise les valeurs de chacun de ces paramètres dans différentes régions du cerveau, mesurées chez l'homme à l'aide de la tomographie par émission de positons. Nous définirons aussi le temps de transit moyen et la pression de perfusion cérébrale, paramètres tout aussi indispensables à la compréhension des mécanismes mis en jeu par la circulation cérébrale.

La perfusion ou débit sanguin cérébral régional (regional cerebral blood flow, rCBF)

Au sens strict de la physiologie, la perfusion sanguine des tissus désigne l'apport sanguin d'oxygène et de nutriments aux cellules à travers les capillaires. Or les techniques de référence de mesure de la perfusion, basées sur les traceurs radioactifs tels que l'eau marquée à l'oxygène ^{15}O , mesurent le débit sanguin régional, ce qui a amené à l'identification de la « perfusion » au « débit sanguin » dans le tissu (Figure 1-8). Le concept de perfusion s'étend parfois de manière abusive à d'autres paramètres comme les échanges entre le sang et le tissu, l'utilisation de glucose par les cellules ou encore leur consommation en oxygène (Le Bihan, 1992). Ces paramètres lui sont évidemment liés, mais il convient de ne pas les confondre avec la perfusion.

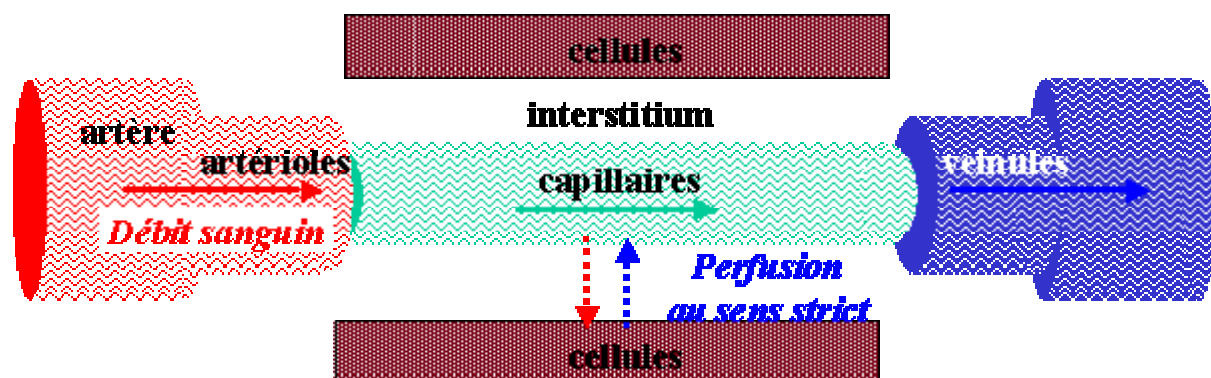


Figure 1-8. Le concept de perfusion

Au sens strict, le terme de perfusion fait référence aux échanges entre le sang et les tissus au niveau des capillaires. Par extension, il est assimilé au débit sanguin régional.

La perfusion est définie formellement comme le volume de sang passant à travers une masse de tissu donnée dans un temps donné (Figure 1-9). L'unité la plus couramment utilisée est le ml/100g de tissu/min. Le débit moyen dans le cerveau est d'environ 50 ml/100g/min (Tableau 1-1). Dans le cerveau au repos, le $rCBF$ est aussi étroitement lié à l'activité métabolique du tissu, ce qui explique que le $rCBF$ de la substance grise soit supérieur au $rCBF$ de la substance blanche. Le rapport entre le débit de la substance grise et de la substance blanche est généralement compris entre trois et quatre (Baron et Marchal, 1993).

Le volume sanguin régional (regional cerebral blood volume, $rCBV$)

Il représente le volume de tissu occupé par le sang, exprimé en ml/100g de tissu (Figure 1-9). En moyenne, le volume sanguin régional est de 5 ml/100g de tissu (Tableau 1-1). On utilise aussi la notion de fraction vasculaire, c'est-à-dire la fraction de volume de tissu occupée par le sang. La fraction vasculaire moyenne dans le cerveau est d'environ 5%. La substance grise présente une densité de capillaires trois à quatre fois supérieure à celle de la substance blanche ; de fait, le $rCBV$ est plus important dans la substance grise que dans la substance blanche.

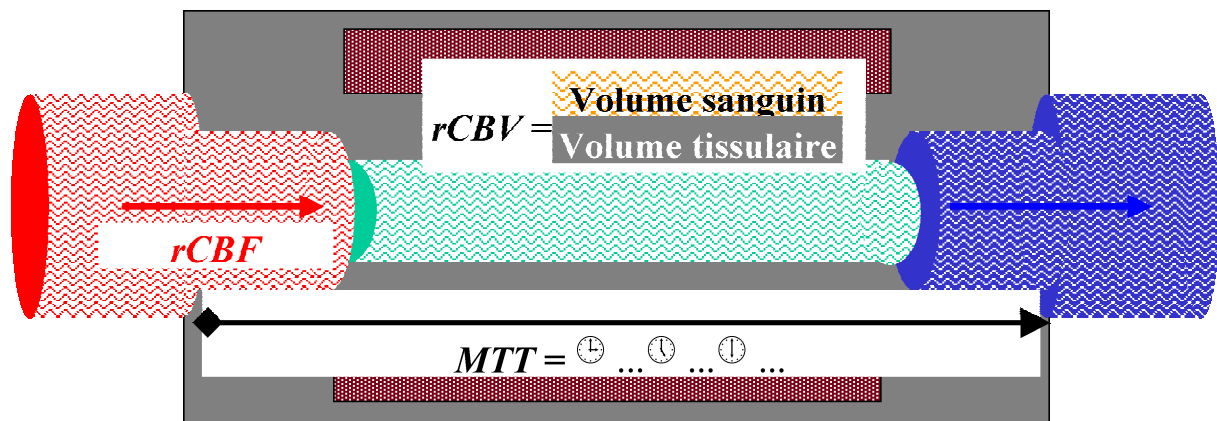


Figure 1-9. Trois paramètres caractéristiques de l'hémodynamique cérébrale
 $rCBF$: regional cerebral blood flow, perfusion ou débit sanguin cérébral régional
 $rCBV$: regional cerebral blood volume, volume sanguin cérébral régional
 MTT : mean transit time, temps de transit moyen

La consommation cérébrale en oxygène (Cerebral metabolic rate in O_2 , $CMRO_2$)

La consommation cérébrale en oxygène est le volume d'oxygène extrait à partir du sang en un temps donné par unité de masse de tissu (en ml/100 g de tissu/min). En moyenne dans le cerveau sain, le $CMRO_2$ est de 3 ml/100g de tissu/min (Tableau 1-1). Ce paramètre représente la respiration cellulaire (essentiellement celle des neurones).

Le taux d'extraction en oxygène régional (regional oxygen extraction fraction, rOEF)

Le taux d'extraction en oxygène est la différence d'oxygène artérioveineux, $Ca - Cv$, rapporté à la quantité d'oxygène artériel, Ca , exprimé en pourcentage. Toutes les régions du cerveau extraient la même fraction de l' O_2 artériel, environ 40%. Le *rOEF* traduit l'adéquation ou l'inadéquation entre l'apport circulatoire d'oxygène et la demande énergétique tissulaire.

Le temps de transit moyen (mean transit time, MTT)

Le temps de transit moyen est le temps moyen nécessaire au sang pour passer à travers le tissu, de l'entrée artérielle à la sortie veineuse (Figure 1-9). Le temps de transit moyen dans le cerveau est de quelques secondes (de l'ordre de 6 secondes).

La pression de perfusion cérébrale régionale (regional cerebral perfusion pressure, rCPP)

La pression de perfusion cérébrale représente la différence entre la pression artérielle et la pression veineuse. Dans les conditions physiologiques, la pression veineuse est négligeable et *rCPP* est égale à la pression artérielle systémique. La pression de perfusion chez le sujet normal est comprise entre 70 et 100 mm Hg.

TABLE 1. MEAN VALUES ($\pm$ SD) FOR ALL SUBJECTS (LEFT AND RIGHT ROI VALUES AVERAGED)

	<i>CBF</i>	<i>CMRO₂</i>	<i>OER</i>	<i>CBV</i>
Plane 1				
CBL	49.4 $\pm$ 9.9 (n = 28)	3.37 $\pm$ 0.49 (n = 24)	39.9 $\pm$ 6.8 (n = 24)	4.7 $\pm$ 2.0 (n = 24)
TMP	35.7 $\pm$ 8.6 (n = 26)	2.26 $\pm$ 0.29 (n = 24)	38.7 $\pm$ 7.6 (n = 22)	6.6 $\pm$ 1.9 (n = 22)
Plane 2				
FRC	44.8 $\pm$ 10.4 (n = 33)	3.18 $\pm$ 0.46 (n = 32)	40.0 $\pm$ 5.9 (n = 32)	4.3 $\pm$ 0.8 (n = 32)
ING	54.5 $\pm$ 12.3 (n = 33)	3.69 $\pm$ 0.54 (n = 32)	38.5 $\pm$ 5.6 (n = 32)	5.2 $\pm$ 1.4 (n = 32)
OCC	46.8 $\pm$ 8.40 (n = 33)	3.59 $\pm$ 0.46 (n = 32)	43.2 $\pm$ 5.9 (n = 32)	8.6 $\pm$ 3.6 (n = 32)
BGN	42.4 $\pm$ 7.60 (n = 33)	3.07 $\pm$ 0.41 (n = 32)	40.4 $\pm$ 4.9 (n = 32)	3.5 $\pm$ 0.7 (n = 32)
MCA	44.3 $\pm$ 7.50 (n = 33)	3.11 $\pm$ 0.36 (n = 32)	39.8 $\pm$ 4.9 (n = 32)	4.7 $\pm$ 0.7 (n = 32)
HCX	42.8 $\pm$ 7.00 (n = 33)	3.11 $\pm$ 0.31 (n = 32)	40.9 $\pm$ 4.9 (n = 32)	5.0 $\pm$ 4.7 (n = 32)
PTC	38.0 $\pm$ 5.90 (n = 33)	2.96 $\pm$ 0.31 (n = 32)	43.4 $\pm$ 5.1 (n = 32)	4.7 $\pm$ 1.2 (n = 32)
Plane 3				
WMR	22.2 $\pm$ 4.90 (n = 29)	1.43 $\pm$ 0.24 (n = 28)	36.6 $\pm$ 5.3 (n = 28)	2.7 $\pm$ 0.6 (n = 28)
FRC	46.4 $\pm$ 10.7 (n = 29)	3.16 $\pm$ 0.44 (n = 28)	39.2 $\pm$ 6.9 (n = 28)	4.0 $\pm$ 0.6 (n = 28)
OCC	44.0 $\pm$ 7.60 (n = 29)	3.37 $\pm$ 0.42 (n = 28)	43.2 $\pm$ 7.4 (n = 28)	5.9 $\pm$ 1.7 (n = 28)
MCA	42.0 $\pm$ 8.00 (n = 29)	3.00 $\pm$ 0.41 (n = 28)	42.6 $\pm$ 6.4 (n = 28)	3.8 $\pm$ 0.5 (n = 28)
PAC	36.6 $\pm$ 6.60 (n = 29)	2.78 $\pm$ 0.32 (n = 28)	43.3 $\pm$ 6.7 (n = 28)	3.5 $\pm$ 0.4 (n = 28)

ROI descriptions: lower plane (plane 1; OM+2); CBL = cerebellum; TMP = temporal pole. Middle plane (plane 2; OM+4); FRC = frontal cortex; ING = insular grey matter; OCC = occipital cortex; BGN = basal ganglia; MCA = middle cerebral artery territory cortical ribbon; HCX = hemicortical ribbon; PTC = posterotemporal cortical ribbon. Higher plane (plane 3; OM+6); WMR = white matter; FRC = frontal cortex; OCC = occipital cortex; MCA = middle cerebral artery cortical ribbon; PAC = parietal cortical ribbon. n = number of available values for each ROI for the specified function.

Tableau 1-1. Valeurs moyennes des principaux paramètres de perfusion

Débit sanguin cérébral (*CBF*), consommation cérébrale en oxygène (*CMRO₂*), fraction d'extraction en oxygène (*OER*), et volume sanguin cérébral (*CBV*), mesurées dans différentes régions d'intérêt chez des témoins (n indique le nombre de témoins), à l'aide de la tomographie par émission de positons (^{15}O). (Leenders et al., *Brain*, 1990;113:27-47)

Nous utiliserons les abréviations anglophones pour désigner ces paramètres, en raison de leur utilisation courante dans la littérature.

1.2. Relations entre les paramètres hémodynamiques

1.2.1. Conditions normales

Relation entre $CMRO_2$, $rOEF$ et $rCBF$

Au repos, le rapport $rCBF / CMRO_2$ est relativement uniforme quelle que soit la région du cerveau. On a la relation suivante : $CMRO_2 = rCBF \cdot rOEF \cdot Ca$ (où Ca est la concentration artérielle en oxygène). Les valeurs de $rOEF$ et de la fraction d'extraction en glucose varient en revanche d'un individu à l'autre et d'une mesure à l'autre chez le même individu. De plus, ces paramètres varient en fonction de l'activité neuronale locale (Fox et al., 1988).

Relation entre MTT , $rCBV$ et $rCBF$

Le rapport volume sur débit est mathématiquement équivalent au temps de transit moyen (principe connu sous le nom de « théorème du volume central ») :

$$MTT = \frac{rCBV}{rCBF} . \quad [1-1]$$

Relation entre $rCPP$, $rCBF$ et $rCBV$

Un modèle simple du lit capillaire consiste à considérer les capillaires comme fonctionnant en parallèle (Le Bihan, 1992). En faisant l'analogie hémodynamique/électrocinétique, on peut représenter les petits vaisseaux par un tuyau compressible dont le débit sanguin est défini, conformément aux lois de la mécanique des fluides, comme le rapport entre le gradient de pression entre amont et aval (pression de perfusion) et la résistance de la paroi ($rCVR$: *regional cerebral vascular resistance*) :

$$rCBF = \frac{rCPP}{rCVR} . \quad [1-2]$$

Dans les conditions normales où $rCPP$ est constant, une variation de $rCBF$ est nécessairement induite par une modification des résistances vasculaires cérébrales $rCVR$, liée à la variation du diamètre des petites artères ou artérioles. En conséquence, il existe une corrélation directe entre $rCBF$ et le volume sanguin cérébral régional ($rCBV$). Le $rCBF$ et le $rCBV$ augmentent lors d'une vasodilatation des vaisseaux et diminuent lors d'une vasoconstriction. Pour une pression de perfusion normale, le rapport $rCBF/rCBV$ demeure relativement constant pour une grande gamme de $rCBF$.

Régulation de la perfusion par le CO₂

Chez l'homme, l'inhalation de 5% de CO₂ augmente le *rCBF* de 50% environ et 7% de CO₂ augmente le *rCBF* de 100% environ. Le mécanisme principal de l'action du CO₂ sur la perfusion semble être lié à une diminution du pH du milieu extracellulaire, entraînant une vasodilatation.

1.2.2. Conditions pathologiques

La pression de perfusion cérébrale peut être amenée à varier dans diverses situations pathologiques. Une occlusion artérielle peut par exemple induire une réduction de la pression de perfusion locale. Trois stades de gravité croissante de la pathologie vasculaire cérébrale ont été définis :

- **La mise en jeu de l'autorégulation**, se traduisant par une augmentation du *rCBV* (qui reflète la vasodilatation des artéριοles piales), le *rCBF* restant inchangé ;
- **L'oligémie**, caractérisée par une diminution du *rCBF* (malgré l'élévation du *rCBV*), une *OEF* élevée et une *CMRO₂* normale ;
- Enfin, le stade de **l'ischémie** proprement dite, où la *CMRO₂* est diminuée (malgré l'augmentation de la *rOEF*), reflétant la réduction de la respiration neuronale.

Autorégulation cérébrale

Les variations de la pression de perfusion cérébrale n'ont qu'une faible incidence sur le débit grâce à une adaptation du volume sanguin cérébral (Harper et Glass, 1965 ; Rapela et Green, 1964 ; Grubb et al., 1975). Ce phénomène est connu sous le nom d'autorégulation cérébrale. Selon le principe de l'autorégulation cérébrale, une diminution de la pression de perfusion cérébrale entraîne une vasodilatation des artéριοles cérébrales, d'où une augmentation du volume sanguin, et ce dans le but de maintenir le débit sanguin (Fog, 1937 ; Fog, 1939) (Figure 1-10). Par conséquent, le rapport débit sur volume diminue (*rCBF* est maintenu constant tandis que *rCBV* est plus élevé). Une diminution de la pression de perfusion cérébrale se traduit donc par un ralentissement de la circulation cérébrale (Powers, 1984). Il est intéressant de noter que la vasodilatation autorégulatrice engendrée par une diminution de *rCPP* diminue la capacité des vaisseaux sanguins à réagir à un autre stimulus de caractère vasoactif.

L'oligémie

Lorsque les capacités de vasodilatation sont dépassées, le cerveau ne dispose plus de moyen d'autorégulation. Dans ce cas, une chute de la pression de perfusion entraîne une réduction du débit sanguin régional (Figure 1-10). Le niveau métabolique des cellules ($CMRO_2$) est alors maintenu par l'augmentation du taux d'extraction en oxygène $rOEF$.

L'ischémie

Si la chute de pression de perfusion s'accroît, le $rCBF$ va diminuer progressivement jusqu'à ce que l'augmentation de $rOEF$ ne soit plus suffisante pour les besoins énergétiques du cerveau (Sette, 1989). Le stade où la diminution du débit sanguin cérébral entraîne une chute de la consommation d'oxygène est appelé l'ischémie cérébrale (Figure 1-10). Lorsque le $rCBF$ est compris entre 20 et 10 ml/100 g/min, il y a perte de la fonction neuronale, les échanges ioniques membranaires ne s'effectuent plus, mais les corps cellulaires sont intacts. A ce stade, le tissu fonctionnellement silencieux est viable, c'est-à-dire que si la circulation sanguine est rétablie rapidement, la nécrose peut être évitée. En revanche, si les conditions circulatoires ne sont pas restaurées, des lésions tissulaires irréversibles peuvent apparaître. En cas de nécrose tissulaire, les relations liant $rCBF$, $rCBV$ et $rOEF$ ne sont plus valables dans les premières semaines suivant l'infarctus (Frackowiak, 1985). La notion de pénombre est fondée sur un seuil de débit autorisant le maintien de la structure neuronale mais ne permettant pas sa fonction (Figure 1-11). Cette situation est variable dans le temps et l'espace selon l'importance de l'ischémie, la mise en jeu des capacités de suppléances et la vulnérabilité à l'ischémie (Baron, 1999 ; Figure 1-11).

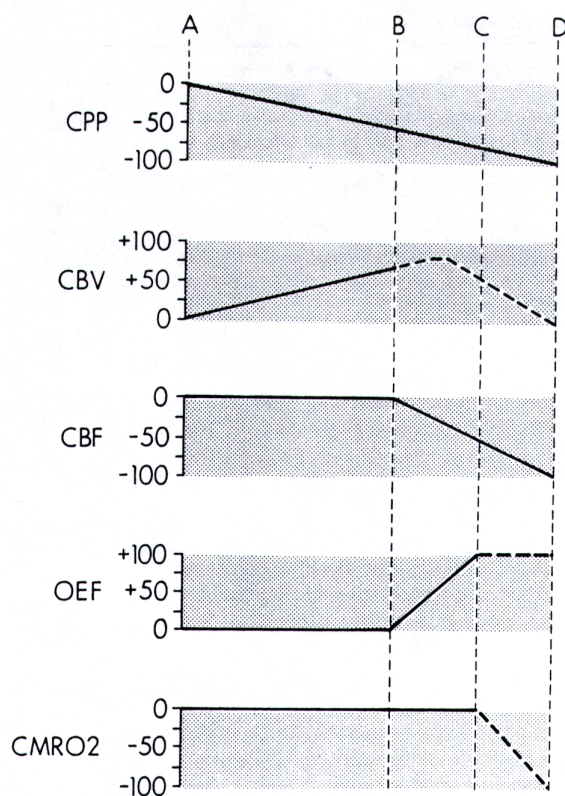


Figure 1-10. Autorégulation de la perfusion cérébrale

(Les nombres sont indiqués en pourcentage)

En cas de chute de la pression de perfusion (CPP), le débit sanguin (CBF) est initialement maintenu par une vasodilatation, d'où une augmentation du volume sanguin (CBV).

Lorsque la vasodilatation ne peut plus compenser la chute de pression de perfusion, le débit sanguin commence à chuter (point B). A mesure que la pression de perfusion continue de diminuer, une augmentation progressive du taux d'extraction en oxygène (OEF) maintient la consommation en oxygène (CMRO2). Dès que ce mécanisme atteint son maximum, une diminution supplémentaire de débit sanguin entraîne la rupture du métabolisme cellulaire normal et de la fonction cellulaire. (les lignes en pointillés indiquent les conditions pour lesquelles les données ne permettent pas d'avancer des conclusions fermes). (Powers, *Ann Neurol* 1991;29:231-40)

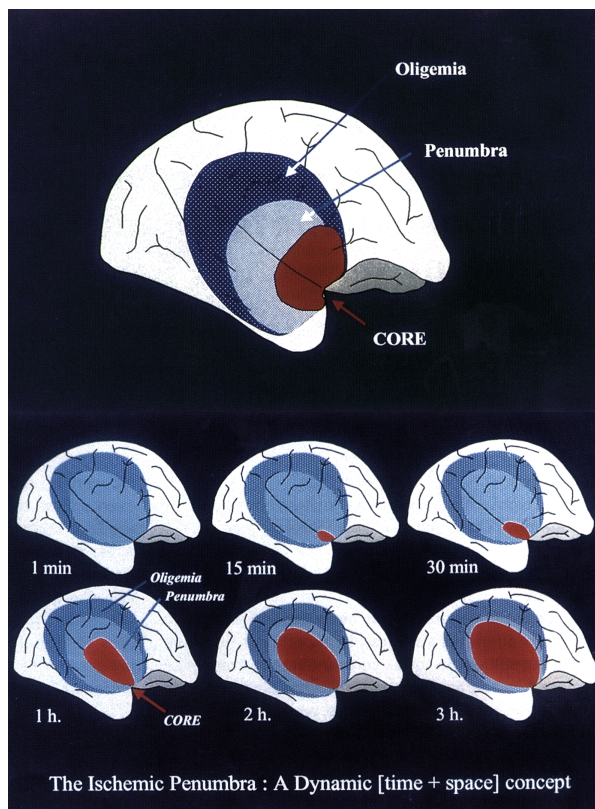


Figure 1-11. Notion de pénombre ischémique

(A) Diagramme idéalisé du cerveau de babouin montrant la topographie du noyau ischémique (core, en rouge), de la pénombre (bleu clair) et de l'oligémie (bleu marine), suite à l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne.

(B) Diagramme idéalisé du cerveau de babouin montrant l'évolution dans le temps de l'augmentation de la région infarctée, immédiatement après l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (en haut à gauche), jusqu'à 3h plus tard (en bas à droite). L'oligémie n'est pas un tissu à risque de nécrose.

(Baron, *Cerebrovasc Dis*, 1999;9:193-201)

Les stades d'oligémie et d'ischémie sont tous deux caractérisés par une diminution de $rCBF$ concomitant à une augmentation du taux d'extraction en oxygène $rOEF$, c'est-à-dire par une situation de découplage entre le $rCBF$ et le $CMRO_2$. Cette situation correspond à la « perfusion de misère » (Baron et al., 1981). Dans ce cas, l'oxygénation de la cellule peut devenir insuffisante, selon que l'augmentation de $rOEF$ compense ou non la diminution de $rCBF$ (Baron et al., 1981). Si le $rOEF$ est proche de sa limite supérieure, une diminution supplémentaire de la pression de perfusion entraînerait une diminution de l'oxygénation cellulaire et aggraverait la dysfonction. Le découplage inverse correspond à la « perfusion de luxe ». Cet état est caractérisé par un excès de débit par rapport aux besoins du tissu (Baron et Marchal, 1993). La perfusion de luxe survient notamment en cas de restauration de la pression de perfusion cérébrale dans un lit vasculaire qui n'est plus soumis aux régulations physiologiques, entraînant une hyperperfusion sans amélioration du taux d'extraction en oxygène (Baron, 1985).

1.3. Sténoses carotide et risque artériel cérébral

1.3.1. La maladie athéromateuse

L'athérosclérose (ou athérome, ou maladie athéromateuse) est une maladie qui peut affecter les artères de plusieurs organes (cerveau, cœur, rein, membres inférieurs). Cette affection se traduit par la présence d'un dépôt lipidique sur la paroi artérielle, ou plaque d'athérome, dont la progression va être à l'origine d'une sténose ou d'une occlusion du vaisseau, compromettant l'irrigation du tissu considéré (Figure 1-12).

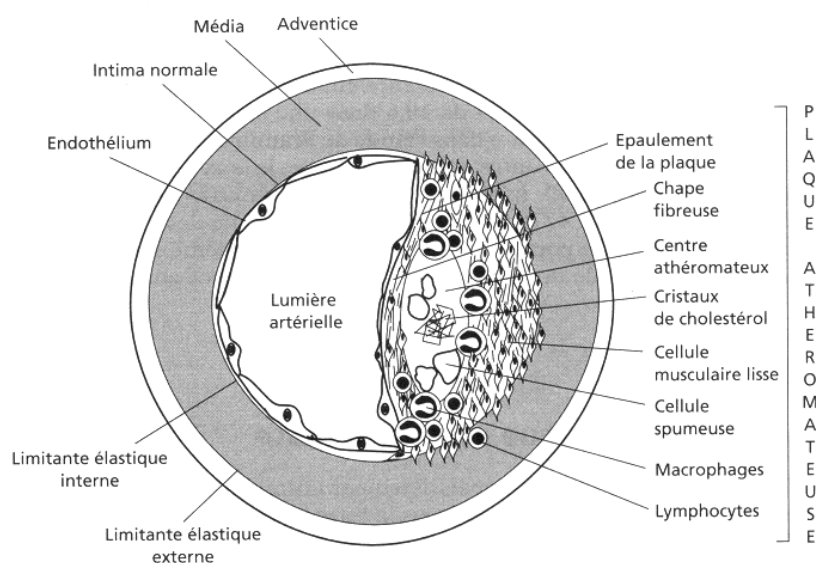


Figure 1-12.
Schéma de
l'organisation d'une
plaque
d'athérosclérose
non compliquée
(Emmerich,
Maladie des
vaisseaux, Ed. Doin,
1998)

Sténoses symptomatiques vs asymptomatiques

Selon que le processus athéromateux reste cliniquement muet ou actif, on qualifie la sténose d'asymptomatique ou de symptomatique. Le passage d'un stade à l'autre est complexe mais fait essentiellement intervenir le phénomène de rupture de la plaque athéromateuse.

Accident ischémique lié à la plaque d'athérosclérose

Une rupture de plaque peut être à l'origine de complications thromboemboliques favorisant les infarctus cérébraux, qui représentent 80% des accidents vasculaires cérébraux. Ceux-ci constituent la troisième cause de mortalité dans les pays développés et la première cause de handicap acquis.

Mécanismes

Un accident ischémique cérébral (AIC) résulte le plus souvent d'une ischémie focale du parenchyme cérébral. Au maximum, une ischémie cérébrale peut entraîner une destruction du parenchyme cérébral (on parle alors d'infarctus cérébral). Quand l'ischémie est levée rapidement, elle peut ne pas entraîner de destruction du parenchyme cérébral, comme lors d'un accident ischémique transitoire. Une ischémie focale peut être due à des mécanismes physiopathologiques différents ou associés. Parfois, plusieurs mécanismes sont à l'origine de l'AIC.

Mécanisme embolique

Il est suggéré par l'installation soudaine du déficit neurologique, dont l'intensité est d'emblée maximale. Il s'agit la plupart du temps d'embolies ayant comme origine la plaque d'athérosclérose.

Mécanisme hémodynamique

Il est suggéré par la survenue des symptômes lors de circonstances susceptibles de modifier la pression de perfusion cérébrale (variation de la pression artérielle systémique, par exemple lors de variations posturales comme le passage en orthostatisme, hypotension iatrogène...). La baisse de la pression artérielle aura d'autant plus de conséquence sur la pression de perfusion cérébrale que le réseau artériel sera le siège de sténoses ou d'occlusions, susceptibles de compromettre la perfusion cérébrale.

1.3.2. Cas d'une sténose de la carotide interne

Degré de la sténose

Le degré de la sténose est apprécié par deux méthodes principales, toutes deux basées sur l'angiographie : l'une américaine, consiste à rapporter le diamètre de la lumière résiduelle au diamètre de l'artère normale en aval de la sténose ; l'autre, européenne, rapporte le même numérateur au diamètre visuellement reconstruit du bulbe carotidien (Figure 1-13). La comparaison de ces deux méthodes montre que la méthode américaine sous-estime la sténose par rapport à l'europpéenne (sténose « américaine » de 60% = sténose « européenne » de 75-80%) (Rothwell et al., 1994).

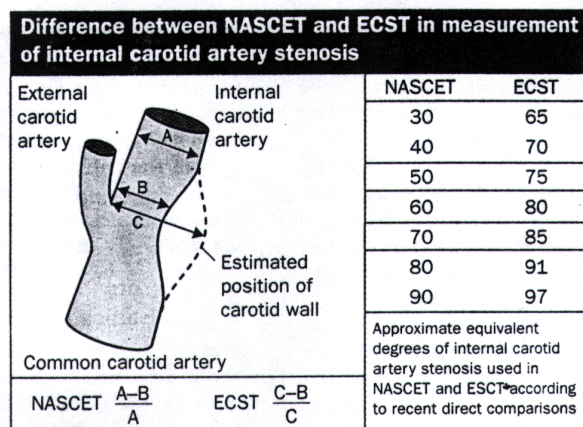


Figure 1-13. Différence entre la mesure du degré de la sténose américaine et européenne

La mesure européenne (ECST) détermine le degré de la sténose en rapportant le diamètre de la lumière résiduelle au diamètre estimé du bulbe carotidien, tandis que la mesure américaine (NASCET) utilise le diamètre de l'artère normale en aval de la sténose comme référence. (Donnan et al., *Lancet*, 1998;9(351):1372-1373)

Epidémiologie des sténoses athéromateuses de la carotide interne

La sténose de la carotide est une pathologie fréquente dans la population générale, qu'elle soit symptomatique (20% environ des patients explorés pour un accident ischémique du territoire carotidien présentent une sténose carotide d'au moins 75%, Zuber et Mas, 1993) ou asymptomatique (entre 5 à 10% des individus de plus de 65 ans ont une sténose réduisant de plus de 50% le diamètre de la carotide interne, Josse et al., 1987). La découverte d'une sténose de la carotide est un indicateur de risque d'accident vasculaire cérébral. L'évaluation de l'état de la perfusion du tissu cérébral est donc fondamentale, non seulement d'un point de vue diagnostic, mais aussi pour évaluer les effets d'un traitement.

Impact sur l'hémodynamique cérébrale

Une sténose de la carotide peut entraîner des symptômes neurologiques de trois manières :

- **Obstruction d'un vaisseau** (risque thrombo-embolique) ;
- **Baisse de la pression de perfusion cérébrale**, entraînant une chute de débit et une ischémie (risque hémodynamique) ;

- **Progression de la sténose** jusqu'à l'occlusion de la carotide entraînant là encore une chute de pression de perfusion cérébrale donc de débit.

Les facteurs hémodynamiques

L'importance des facteurs hémodynamiques dans la genèse des accidents ischémiques du territoire carotidien demeure controversée. Si le risque thrombo-embolique croît avec le degré de la sténose (Ringelstein et al., 1989 ; Weiller et al., 1991), la sévérité de la sténose ne préjuge pas des conditions hémodynamiques ipsilatérales, c'est-à-dire du côté de la sténose (Powers, 1991), car celles-ci dépendent à la fois du degré de la sténose et de l'état des voies de suppléance (circulation dite collatérale). Une sténose de la carotide n'induit pas d'effet hémodynamique distal à moins d'atteindre un seuil « critique » de réduction de la lumière du vaisseau. Une fois ce seuil atteint, une petite progression de la sténose va entraîner une chute élevée de la pression de perfusion et du débit sanguin régional (Powers, 1991). On estime que la valeur critique de la sténose est située entre 50% et 75% de réduction du diamètre du vaisseau (Archie et Feldtman, 1981 ; DeWeese et al., 1970). Cependant, le débit sanguin est le plus souvent maintenu, même pour ces degrés de sténose, en raison du développement de la circulation collatérale.

Cas des zones jonctionnelles

Ces régions seraient potentiellement plus vulnérables à une ischémie ou à un infarctus. Une sténose serrée de la carotide induirait un flux inadéquat dans les branches distales des artères cérébrales (Romanul et Abramowicz, 1964 ; Leblanc et al., 1987).

Evaluation de l'effet hémodynamique de la sténose

Une évaluation précise de l'effet d'une sténose de la carotide sur l'hémodynamique cérébrale ne peut être effectuée qu'à la condition de prendre en compte les contributions de la circulation collatérale. La présence des collatérales peut être déterminée au moyen de l'angiographie ou du doppler transcrânien (voir partie suivante). En revanche, aucune de ces deux techniques ne permet d'évaluer leur impact hémodynamique. Une mesure du débit sanguin régional seul ne permet pas non plus de mettre en évidence l'adéquation ou l'inadéquation du système de collatérales. A partir de ces considérations, deux stratégies ont été développées pour l'évaluation de l'hémodynamique régionale en cas de sténose, toutes deux basées sur le principe connu de l'autorégulation cérébrale :

- **Mesure au repos**

Cette méthode s'appuie sur les mesures de volume et de débit sanguin régional du cerveau au repos, parfois combinées avec des mesures de *rOEF* (Sette et al., 1989 ; Gibbs 1984 ; Powers 1987). Le rapport $rCBV/rCBF$ est considéré comme un indicateur plus sensible que *rCBV* seul, puisque ce rapport peut augmenter alors que *rCBV* se rapproche de sa limite supérieure normale (Sette et al., 1989 ; Gibbs et al., 1984 ; Powers et al., 1987) ;

- **Mesure sous vasodilatateur**

Cette méthode consiste à effectuer des mesures de débit sanguin cérébral régional au repos et après l'administration d'un stimulus vasodilatateur, par exemple le dioxyde de carbone, CO₂ ou l'acétazolamide (ACZ). Une augmentation de *rCBF* moins prononcée indique une vasodilatation préexistante due à une réduction de la pression de perfusion cérébrale. Le paramètre qui permet de décrire la gravité de la sténose en fonction des capacités d'augmentation du débit sous l'effet d'une substance vasodilatatrice est appelé « réserve de perfusion » cérébrale.

Des études comparatives de ces deux méthodes ont montré qu'il existe une corrélation étroite entre les résultats obtenus (Herold et al., 1988 ; Schroeder, 1986). Ces méthodes d'évaluation de l'hémodynamique intracrânienne ne sont appropriées que pour l'évaluation des paramètres hémodynamiques du tissu non infarcté à un instant éloigné de l'ischémie, faute de quoi, les relations d'interdépendance entre le volume, le débit et la fraction d'extraction en oxygène ne sont pas valables.

1.3.3. Prévention des AIC liés à l'athérosclérose

La prévention des AIC liés à l'athérosclérose repose sur trois éléments (Figure 1-14) :

- **Dépistage et traitement des facteurs de risque vasculaire ;**
- **Traitement anti-thrombotiques**, dont le but est de prévenir la formation d'un thrombus sur la plaque d'athérome, source d'embolies thrombotiques distales (d'artère à artère) ;
- **Chirurgie carotidienne** pour un sous-groupe particulier de patients en fonction du caractère symptomatique ou non et du degré de la sténose carotidienne.

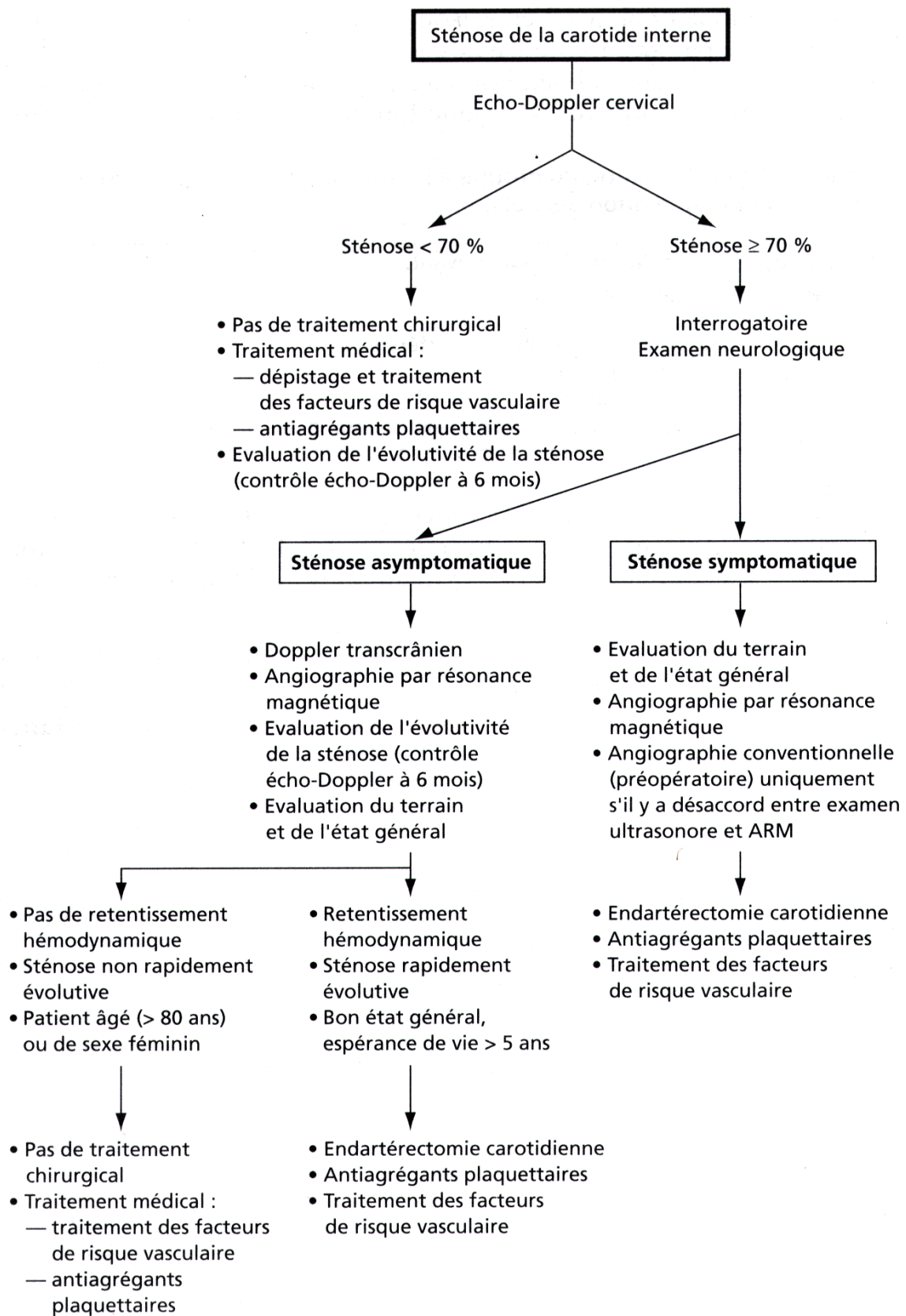


Figure 1-14. Conduite à tenir devant une sténose de la carotide interne (Emmerich J, *Maladie des vaisseaux*, Doin ed., 1998)

Bénéfices et risques de la chirurgie carotidienne

La technique la plus utilisée est l'endartérectomie, qui consiste à enlever la plaque d'athérome de l'origine de la carotide interne. La situation est radicalement différente selon que la sténose est symptomatique ou asymptomatique (Figure 1-14) :

Pour les sténoses serrées symptomatiques (au moins 70% en mesure européenne, 50% en mesure américaine), les deux grands essais NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial collaborators*, 1991) et ESCT (*European Carotid Surgery Trialists's Collaborative Group*, 1991) ont apporté des résultats remarquablement concordants. Dans l'étude NASCET, le risque d'infarctus a chuté de 26% dans le groupe médical à 9% dans le groupe chirurgical, en tenant compte des décès et accidents vasculaires imputables à la chirurgie, mettant en évidence le bénéfice de la chirurgie pour ce groupe de patients ;

Dans le cas des sténoses serrées asymptomatiques, en revanche, le débat reste conflictuel (Bousser, 1995 ; Lanska et Kryscio 1997). Le risque d'infarctus cérébral est de 2% par an ; il sera réduit à 1% par an par l'endartérectomie carotide (ACAS, 1995). Le centre du débat concerne l'appréciation respective du bénéfice et des risques de l'intervention dans chaque situation. L'intervention chirurgicale doit tenir compte de l'âge du patient et de son sexe (bénéfice supérieur chez l'homme), du terrain, des facteurs de risque vasculaire, du degré de la sténose de la carotide, de sa rapidité d'évolution et de l'existence éventuelle d'un retentissement hémodynamique en aval (évalué par le doppler transcrânien et l'angiographie par résonance magnétique).

Dans les sténoses inférieures à 70% (en mesure européenne, soit inférieure à 50% en mesure américaine), qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques, il n'y a pas à ce jour d'efficacité démontrée de la chirurgie.

1.4. Techniques de mesure de l'hémodynamique cérébrale

La plupart des techniques de mesure de la perfusion reposent sur le suivi d'un traceur du compartiment vasculaire et l'enregistrement de la distribution de ce traceur dans l'organe étudié (Figure 1-15). Le suivi de la concentration des traceurs permet de connaître leur vitesse de distribution et par conséquent le débit sanguin. Au plan théorique, les principes utilisés par l'imagerie moderne sont ceux qui ont été énoncés au siècle dernier pour mesurer des débits à partir des courbes de dilution d'un indicateur coloré.

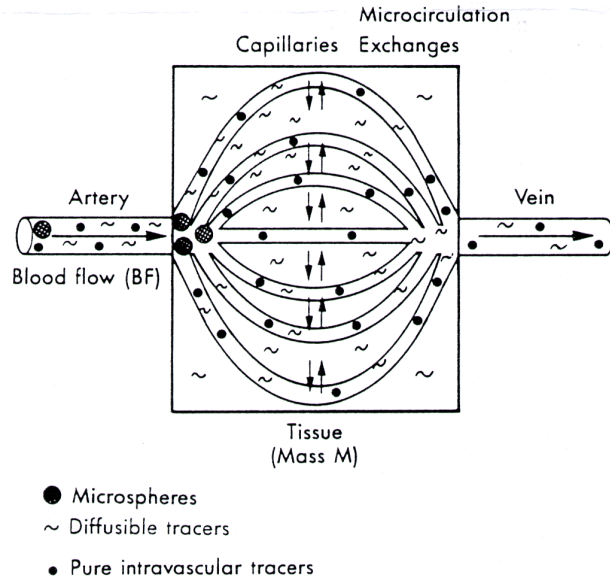


Figure 1-15. Méthodes de mesure de la perfusion

Pour mesurer la perfusion, plusieurs approches conventionnelles ont été utilisées. Les microsphères sont entièrement bloquées dès le premier passage, la quantité déposée dans le tissu reflète directement le débit. Les traceurs diffusibles envahissent progressivement le tissu ; le suivi de leur concentration tissulaire permet de connaître leur vitesse de distribution et donc le débit sanguin. Les traceurs intravasculaires transitent dans les capillaires sans quitter les vaisseaux, leur cinétique de transit au premier passage permet de calculer le débit. (Le Bihan, *Invest Radiol*, 1992;27:S6-S11)

1.4.1. Principe général

La détermination de la quantité de traceur présente dans une région donnée repose sur le principe de conservation de la masse énoncé par Fick en 1972. Les hypothèses de ce modèle sont les suivantes :

- Le traceur et le sang sont parfaitement mélangés ;
- La quantité de traceur injectée est suffisamment faible pour ne pas perturber le système ;
- Le traceur circule à la vitesse du sang.

Dans le cas de traceurs diffusibles, on applique la théorie de Kety et Schmidt (Kety et Schmidt, 1948). Pour les traceurs non-diffusibles (intravasculaires), c'est le modèle dit de Stewart-Hamilton qui est utilisé.

1.4.2. Principales méthodes de mesure de la perfusion

La méthode de référence pour la mesure de débits régionaux est la technique des microsphères radioactives. Cette technique est utilisée exclusivement chez l'animal en raison de son caractère invasif. Plusieurs techniques ont été développées pour évaluer le débit sanguin cérébral chez l'homme de manière non-invasive (Heiss et Podreka, 1993). Actuellement, les traceurs radioactifs servent de référence dans ce domaine, avec deux types d'imagerie scintigraphique : la scintigraphie par émission de photons simples et la tomographie par émission de positons.

Microsphères radioactives

Les microsphères radioactives sont des microbilles en matière plastique ou en carbone, calibrées pour emboliser les capillaires. Un émetteur gamma est inclu dans la microbille, avec différents radioéléments disponibles, chacun ayant un spectre gamma distinct. Les radioéléments les plus couramment utilisés sont le scandium ^{46}Sc , le cérium ^{141}Ce , le niobium ^{95}Nb et le strontium ^{85}Sr . Ces différents radio-isotopes donnent la possibilité de réitérer des mesures de débit au cours de l'expérience (McCalden, 1979). Les microsphères sont détectées par des techniques telles que la spectroscopie gamma.

Le principe consiste à introduire dans la circulation artérielle systémique des microsphères qui se bloquent dans les capillaires tissulaires dès le premier passage. Cette technique repose sur le principe de dilution : on fait l'hypothèse que les microsphères sont parfaitement mélangées au sang au niveau du site d'injection et qu'elles sont distribuées par le flux sanguin dans les tissus en proportion exacte du débit qui perfuse chacun d'entre eux. La fraction distribuée dans l'organe reflète alors directement le flux au travers de cet organe. Après calibrage par un système de référence, la distribution tissulaire de la radioactivité dans le cerveau permet de calculer le débit sanguin cérébral dans chaque région en ml/100g/min de tissu (Heistad et al., 1977). La fiabilité de la méthode impose néanmoins un certain nombre de précautions d'utilisation :

- La taille des microsphères doit être uniforme pour une répartition parfaite dans tous les capillaires ;
- Le mélange doit être convenablement homogénéisé pour que la distribution des microsphères soit similaire à celle des globules rouges ;
- L'embolisation des microsphères dans les capillaires doit être totale dès le premier passage, ce qui implique une taille de microsphères appropriée ;
- L'injection et l'embolisation ne doivent en aucun cas entraîner de perturbations hémodynamiques, ce qui implique l'injection d'une quantité suffisamment faible.

Pour la mesure de la perfusion cérébrale, on utilise des microsphères avec un diamètre moyen de 15 μm , ce qui donne un taux de microsphères bloquées au cours du premier passage dans le cerveau de 97% (Marcus et al., 1976). Les résultats obtenus avec les microsphères sont très bien corrélés avec ceux obtenus en utilisant d'autres méthodes, telles que l'autoradiographie ou la clairance du xénon (Deroo et Gerber, 1976 ; McCalden, 1979). Cela a amené à considérer cette technique comme une méthode de référence pour la mesure du débit sanguin. Cette technique est utilisée exclusivement chez l'animal, puisqu'elle nécessite le sacrifice de l'animal (comptage par tranche).

La tomographie par émission monophotonique

Les techniques de tomographie d'émission monophotonique (TEMP ou *Single photon emission computed tomography*, *SPECT*) par reconstruction de coupe sont utilisées quotidiennement en médecine nucléaire, notamment pour l'exploration de la circulation cardiaque et cérébrale (Figure 1-16). Ces techniques reposent sur l'injection d'un isotope radioactif gamma (traceur) qui se fixe de manière élective sur l'organe cible, permettant une étude sélective de la fonction régionale. L'enregistrement est réalisé en faisant tourner une caméra à scintillation autour de la partie du corps à explorer, le crâne par exemple. Durant cette rotation, l'ordinateur couplé à la caméra enregistre les différentes projections nécessaires à la reconstruction des images représentant la distribution du traceur. Les meilleures résolutions spatiales actuelles sont de 5 mm environ (matrice 64×64 ou 128×128). L'estimation de la perfusion se fait principalement à l'aide des traceurs suivants (voir Tableau 1-2) :

- **Molécules marquées au technétium ^{99m}Tc**

L'HmPAO (hexaméthyl propylèneamine oxime) est la molécule la plus couramment utilisée. Bien que l'hypothèse selon laquelle cette molécule se distribuerait en proportion du *rCBF* ait été vérifiée par autoradiographie et par des résultats cliniques (Holmes et al., 1985 ; Podreka et al., 1987), le *rCBF* serait sous-estimé à haut flux, en raison du reflux d'une faible quantité d'HmPAO du tissu vers le sang, qui est fonction de la perfusion (Lassen et al., 1988). L'étude de l'ECD (éthyl cysténiate dimère) est plus récente. Son action est voisine de celle de l'HmPAO, à l'exception d'une clairance sanguine plus rapide (Leveillé et al., 1992).

- **Molécules marquées à l'iode ^{123}I**

Certaines amines marquées à l'iode ^{123}I , comme l'IMP (isopropyl amphétamine) ou l'HIPDM (hydroxylméthyl propanediamine), traversent la BHE et sont retenus temporairement dans le parenchyme cérébral. La distribution de cet agent est proportionnelle au débit sanguin à condition que la mesure soit réalisée peu après l'injection.

- **Gaz lipophile inerte ^{133}Xe**

Inhalé ou injecté par voie intraveineuse après dissolution dans une solution saline, le xénon se diffuse dans le cerveau de manière instantanée et complète. En modélisant la manière dont la clairance du xénon modifie le signal de chacune des projections, une cartographie de *rCBF* absolu peut être reconstruite (Bruyant et al., 1998).

Gaz inertes lipophiles

^{133}Xe (DVP = 5.3 jours, PEM = 1 keV)

Molécules marquées à l' ^{123}I (DVP = 13.2 heures, PEM = 159 keV)

N-Isopropyl ^{123}I *p*-iodoamphetamine (^{123}I IMP)

N,N,N'-Trimethyl-*N'*-(2-hydroxyl-3-methyl-5- ^{123}I iodobenzyl)-1,3-propanediamine (^{123}I HIPDM)

Molécules marquées au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (DVP = 6.1 heures, PEM = 140 keV)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hexamethylpropylene amine oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ethylcysteinate dimere ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD)

Isotopes utilisés pour marquer les globules rouges et le plasma

$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Pertechnetate

utilisé principalement pour la marquage *in vivo* des globules rouges (indicateur du volume sanguin cérébral) après pré-injection de chlorure ou de fluor stannique ; l'albumine du serum humain (indicateur du volume plasmatique) peut également être marqué à l'aide de cet isotope

^{111}In (DVP = 2.83 jours, PEM = 171 et 245 keV)

en raison de sa demi-vie longue, la cinétique des globules rouges peut être étudiée sur une longue période ; cependant son énergie gamma élevée produit une quantité considérable de radiations diffusées et entraîne une dégradation prononcée de la qualité de l'image.

DVP : demi-vie physique ; PEM : pic d'énergie moyenne

Tableau 1-2. Traceurs utilisés pour l'étude de la perfusion cérébrale en tomographie d'émission monophotonique

(D'après Heiss et Podreka, *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1993;5(4):235-263)

Ces méthodes présentent l'avantage de la simplicité d'utilisation, donc d'une application clinique large. Cependant, dans la plupart des cas, elles ne sont pas quantitatives. De plus, le nombre de paramètres accessibles est limité en raison du nombre restreint de traceurs utilisables, en comparaison avec la tomographie par émission de positons.

La tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP ou *Positron Emission Tomography*, PET) utilise des isotopes radioactifs d'éléments que l'on trouve naturellement dans la plupart des molécules (le carbone ^{11}C , l'oxygène ^{15}O , l'azote ^{13}N , le fluor ^{18}F). Ces isotopes radioactifs, émetteurs β^+ (positons ou anti-électron), peuvent être incorporés dans les traceurs (eau, acide gras, etc) sans en modifier la structure. L'annihilation du positons émis avec un électron de la matière produit deux photons gamma de 511 keV, émis à 180° l'un de l'autre. La détection de ces deux photons fait appel soit à une caméra à deux têtes équipée de dispositifs spéciaux pour permettre une détection par coïncidence, soit à un appareillage spécifique, constitué d'un grand nombre de détecteurs disposés autour du patient et opérant 2 à 2 par coïncidence, solution spécifique, plus performante, mais onéreuse. La TEP se caractérise par une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm et une résolution temporelle de l'ordre d'une seconde. Le principe

même de double émission permet une quantification absolue de la concentration radioactive locale et par conséquent de la perfusion. L'avantage principal de cette modalité d'imagerie est qu'elle permet de mesurer chez un même sujet lors d'un seul examen non seulement le débit et le volume sanguin régionaux, mais aussi la consommation cérébrale d'oxygène et le taux d'extraction d'oxygène, paramètres fondamentaux pour la compréhension de la situation hémodynamique locale (Baron et Marchal, 1993)(Figure 1-17).

La mesure du $rCBF$ par la TEP fait appel aux radiotraceurs inertes et diffusibles, tout particulièrement l'eau marquée à l'oxygène 15 ($H_2^{15}O$). Pour obtenir du $H_2^{15}O$ dans le cerveau, le sujet peut inhaler du monoxyde de carbone ($C^{15}O$), de l'oxygène ($O^{15}O$) ou encore du dioxyde de carbone $C^{15}O_2$ marqués à l'oxygène 15 (Powers et al., 1984 ; Powers et al., 1987 ; Sette et al., 1989 ; Heiss et al., 1993 ; Østergaard et al., 1998a,b). Une fois dans le sang, les atomes de ^{15}O remplacent rapidement les atomes d'oxygène des molécules d'eau. Il est également possible d'injecter du $H_2^{15}O$ directement dans le sang (Raichle et al., 1983). Le $rCBV$ est mesuré à l'aide de monoxyde de carbone marqué à l'oxygène 15 ou au carbone 11 (^{11}CO). Enfin, la consommation cérébrale d'oxygène et le taux d'extraction d'oxygène sont obtenus grâce à l'inhalation d'oxygène moléculaire O_2 marqué à l'oxygène 15 (Tableau 1-3).

Variable	Traceur	Isotope	Demi-vie (min)
Débit sanguin cérébral	H_2O^{15}	O^{15}	2
Débit sanguin cérébral	$C^{15}O_2$	O^{15}	2
Débit sanguin cérébral	$[^{15}O]butanol$	O^{15}	2
Volume sanguin cérébral	$^{18}F-CH_3$	^{18}F	110
Volume sanguin cérébral	$C^{15}O$	O^{15}	2
Consommation cérébrale en oxygène	^{11}CO	^{11}C	20
Consommation cérébrale en glucose	$[^{18}F]Fluorodeoxyglucose$	^{18}F	110
Concentration tissulaire en H^+ (pH)	$^{11}CO_2$	^{11}C	20
Concentration tissulaire en H^+ (pH)	$[^{11}C]DMO$	^{11}C	20
Barrière hémato-encéphalique	$^{68}Ga-$	^{68}Ga	68
	Ethylenediaminetetraacetate		
Synthèse de protéine	$[^{11}C]Methionine$	^{11}C	20
Tissu hypoxique	^{18}F -Misonidazole	^{18}F	110
Canaux Ca^{2+} activés	$[^{11}C]Nimodipine$	^{11}C	20

Tableau 1-3. Traceurs radioactifs utilisés pour l'étude des pathologies ischémiques en tomographie par émission de positons
(D'après Heiss et Podreka, *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1993;5(4):235-263)

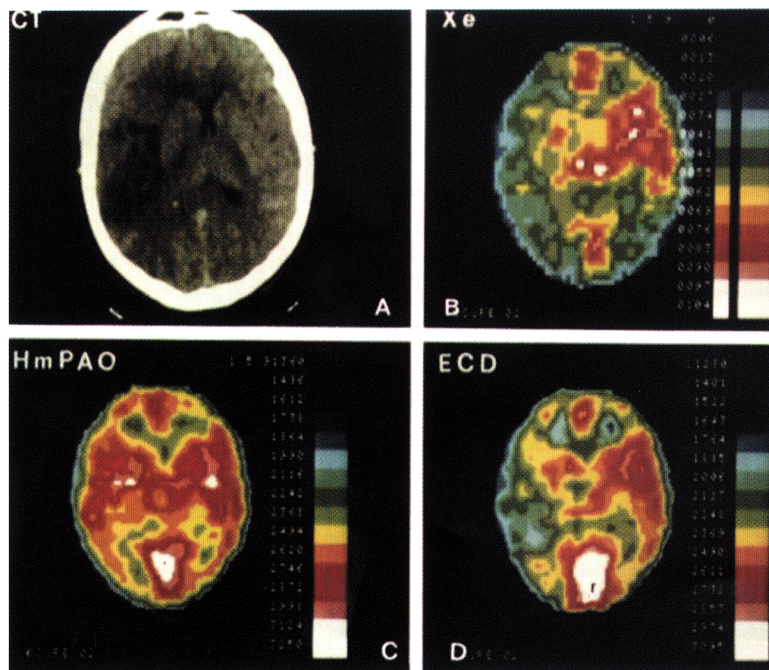


Figure 1-16. Cartographies de perfusion réalisées en tomographie par émission monophotonique (TEMP) Homme de 32 ans ayant présenté un accident vasculaire ischémique (J17). (A) Le scanner met en évidence une zone hypodense temporo-pariétale gauche cortico-sous-corticale. La TEMP réalisée à l'ECD à J35 montre une hypofixation sévère dans le même territoire (D), alors qu'une étude réalisée 48h plus tard avec le HmPAO (C) montre une distribution "normale" et symétrique correspondant à une probable perfusion de luxe.

Le contrôle réalisé trois jours plus tard avec le xénon 133 retrouve l'hypodébit visualisé avec l'ECD (B). Ce cas souligne les différences existantes entre les traceurs de perfusion : l'ECD ne met jamais en évidence les perfusions de luxe pouvant survenir à la phase subaiguë d'un infarctus cérébral, indiquant qu'il s'agit plus d'un traceur du métabolisme que d'un traceur vrai de la perfusion. (Steinling, *Neurologie* 1999;2:273-276)

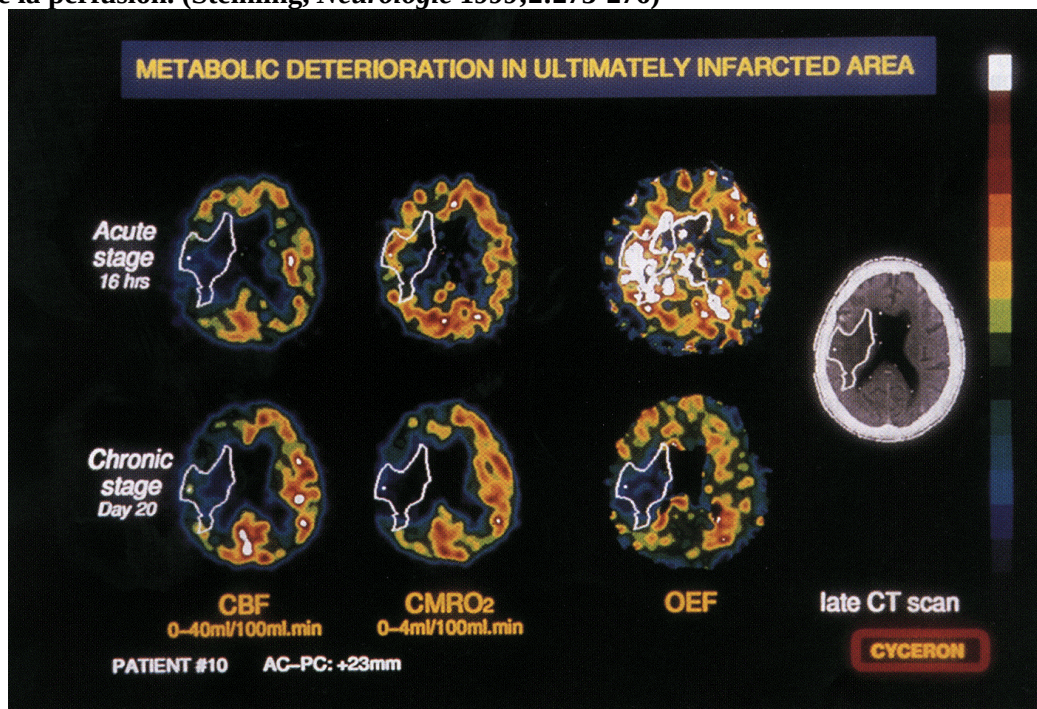


Figure 1-17. Cartographies de perfusion réalisées en tomographie par émission de positons (TEP)

Cartographies du débit sanguin cérébral (CBF), de la consommation en oxygène (CMRO₂) et du taux d'extraction en oxygène (OEF), réalisées par TEP à 16h (ligne du haut) et 20 jours (ligne du bas) après une lésion ischémique du territoire de l'artère cérébrale moyenne, et scanner X tardif montrant les contours de la lésion hypodense. Au stade aigu, une région de perfusion de misère est observée, avec une réduction du CBF et une augmentation du OEF, tandis que le CMRO₂ demeure constant, indiquant une zone de pénombre. Cette observation est confirmée par le fait qu'une partie de cette région s'est détériorée d'un point de vue métabolique lors du suivi par TEP et a abouti à une nécrose sur le scanner tardif, indiquant un tissu effectivement à risque. (Baron, *Cerebrovasc Dis* 1999;9:193-201)

L'utilisation de la TEP en routine clinique est limitée par plusieurs facteurs. D'une part, du fait de la demi-vie physique brève des isotopes radioactifs (respectivement 20, 2, 10 et 110 minutes pour le carbone ^{11}C , l'oxygène ^{15}O , l'azote ^{13}N et le fluor ^{18}F), leur production nécessite de disposer d'un cyclotron à proximité immédiate du lieu d'examen. D'autre part, outre le coût élevé de ce type d'étude, la complexité du post-traitement des images nécessaire pour obtenir les paramètres de perfusion rend leur utilisation difficile en matière de pathologie vasculaire cérébrale.

La tomodensitométrie par rayon X

La tomodensitométrie par rayons X (TDM ou *computed tomography*, CT) repose sur la mesure de l'atténuation des rayons X par les tissus biologiques. L'image d'une coupe du corps est reconstituée à partir d'une série d'analyses de densité effectuées par le balayage ou la rotation d'un dispositif associant tube à rayons X et détecteur. L'absorption des rayons X (densité RX) est calculée par ordinateur sur tous les points d'une coupe ; ces calculs permettent de reconstruire les structures anatomiques, en tenant compte de la différence d'absorption ou densité. La densité est exprimée en unités Hounsfield (UH) avec une valeur de 0 pour l'eau, de 1000 pour l'os compact et de - 1000 pour l'air ; la graisse a une densité caractéristique d'environ - 60 UH. Plusieurs méthodes ont été proposées pour l'étude de la perfusion en tomodensitométrie :

- **Iodoantipyrine**

Initialement utilisé comme traceur radioactif (^{14}C - iodoantipyrine) pour des mesures de débit chez l'animal par autoradiographie (Sakurada et al., 1978), cet indicateur iodé peut également être utilisé en TDM en raison de l'atténuation des rayons X par l'iode (Drayer et al., 1980). Il fait partie de la classe des traceurs diffusibles. Connaissant une entrée artérielle, il est possible de remonter au coefficient de partition λ , et de mesurer quantitativement la perfusion.

- **Produits iodés intravasculaires**

La mesure de la perfusion repose sur l'acquisition continue de données pendant le premier passage d'un bolus de produit de contraste (Figure 1-18). Les variations de densité du tissu cérébral lors du passage du produit de contraste peuvent être utilisées pour calculer des paramètres de perfusion, en se basant sur la théorie des indicateurs colorés (Axel, 1980 ; Miles, 1991 ; Gobbel et al., 1991 ; König, 1998a,b).

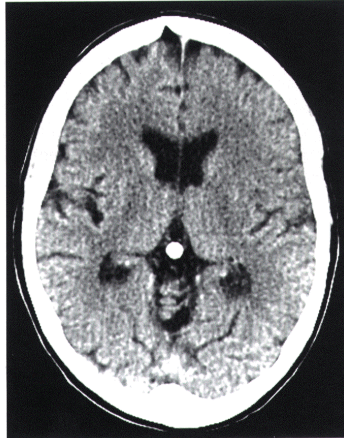


Figure 1a: Plain

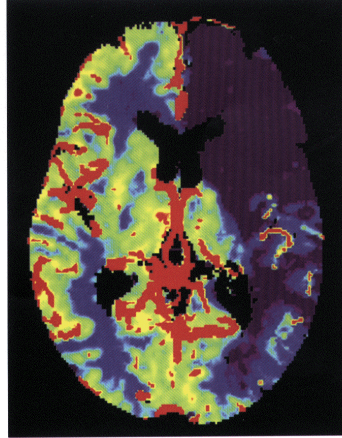


Figure 1b: CBF image

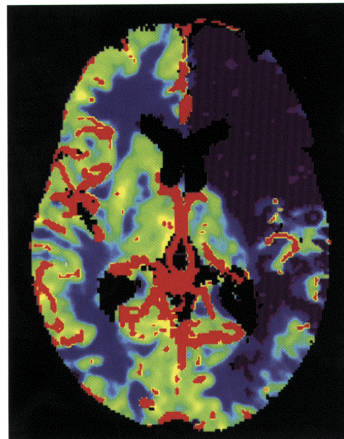


Figure 1c: CBV image

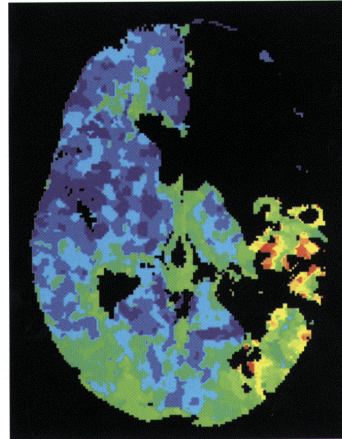


Figure 1d: Time-to-peak image



Figure 1e: Follow-up CT
electromedica 66 (1998) no. 2

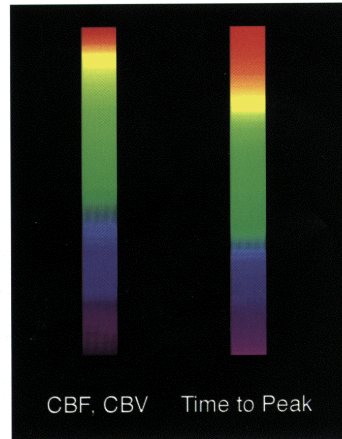


Figure 1f: Color-scale

Figure 1-18. Cartographies de perfusion réalisées à l'aide de la tomodensitométrie (TDM)

Cartographies de débit sanguin cérébral (CBF), de volume sanguin cérébral (CBV) et de temps au pic (*Time-to-peak*), réalisées à partir d'une acquisition dynamique de TDM couplée à l'injection d'un produit de contraste iodé. Cas d'une femme de 71 ans présentant une hémiparésie du côté droit et une aphasie globale. Le scanner X réalisé 90 minutes après les premiers symptômes ne révèle aucun signe précoce d'ischémie (Figure 1a). Les images paramétrées, en revanche, montrent l'étendue de l'ischémie, avec une diminution prononcée du débit et du volume sanguin régional, ainsi qu'une absence de détection du bolus sur la cartographie de temps au pic (Fig. 1b-d). Cette région apparaît hypodense sur le scanner tardif (Fig. 1e). (König et al., *electromedica* 66 1998;2:61-67)

- **Xénon stable**

Cette technique repose sur l'augmentation du contraste tissulaire due au xénon, gaz inerte et diffusible (Penn et al., 1975). L'acquisition des données s'effectue avant et pendant l'inhalation de xénon à forte concentration, jusqu'à 33% du gaz inspiré (Yonas et al., 1984). La variation de la concentration de xénon est utilisée pour calculer le coefficient de partition I , ainsi que le débit sanguin régional, pour chacun des tissus cérébraux (Gur et al., 1989). Cette technique est limitée par le coût élevé du xénon et par le faible signal-sur-bruit obtenu. Les propriétés anesthésiques du xénon à fortes concentrations (>33% du gaz inspiré) perturbent le $rCBF$, empêchant l'utilisation de doses plus fortes (Gur et al., 1982).

L'avantage de la tomодensitométrie est qu'elle est à la fois munie d'excellentes résolutions spatiale et temporelle et surtout, qu'elle est très accessible. Les principaux inconvénients proviennent du fait que les produits iodés présentent des effets indésirables, et du caractère ionisant des rayons X.

Echographie Doppler transcrânienne

Les techniques basées sur l'effet Doppler ont donné accès à la fonction de conduction des vaisseaux sanguins, et ceci en temps réel. Il est possible, grâce aux ultrasons, de détecter et de qualifier instantanément un flux sanguin. L'examen par Doppler pulsé des artères intracrâniennes est gêné par la barrière que constitue l'os. Celui-ci est en effet peu perméable aux ultrasons. Cependant, certaines régions de la boîte crânienne ont une structure propice à l'examen Doppler (épaisseur moindre et organisation lamellaire de l'os évitant des phénomènes de diffraction trop importants). L'écho-Doppler à codage couleur est une méthode récente de diagnostic qui permet une représentation bidimensionnelle de l'écoulement sanguin du cercle de Willis (Figure 1-19). Les sondes utilisées ont une fréquence basse (2 MHz) en mode B, couplée à de basses fréquences Doppler pulsé et couleur. Cette technique permet à la fois le repérage des vaisseaux cérébraux et l'enregistrement en mode duplex des vitesses circulatoires et des index de résistance. L'incidence des lésions carotidiennes intracrâniennes (sténoses ou occlusions) s'apprécie de deux manières :

- Modification du flux sur l'artère cérébrale moyenne et l'artère cérébrale antérieure ipsilatérale ;
- Mise en jeu des suppléances : artère communicante antérieure, artère communicante postérieure et artère ophtalmique.

Cet examen, qui est opérateur-dépendant, est parfois difficile (vaisseaux non vus, doute diagnostique). De plus, le coût de l'appareillage est élevé.

L'imagerie par résonance magnétique

En plus de son caractère non-invasif et de son excellente résolution spatiale, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) présente l'avantage de permettre différentes explorations lors d'un même examen : imagerie anatomique, de perfusion, de diffusion, spectroscopie métabolique, etc. Une compréhension plus complète des mécanismes pathophysiologiques peut ainsi être envisagée. Les méthodes et modélisations mathématiques utilisées en médecine nucléaires peuvent être adaptées à l'IRM pour construire des cartographies de paramètres relatifs à la perfusion (Figure 1-20). Cependant, l'analyse des images se heurte à une difficulté supplémentaire qui est de connaître la relation entre l'intensité du signal observé et la concentration de l'agent de contraste. Cette relation est difficile en IRM, en raison du caractère plurifactoriel des images. Nous allons aborder cette modalité d'imagerie plus en détail dans le chapitre suivant.



Figure 1-19. Echo-doppler à codage couleur du cercle de Willis

Les flux convergeant vers la sonde sont codés en rouge. (Kchouk et al., *Doppler transcrânien*, Ed. Masson, 1996)

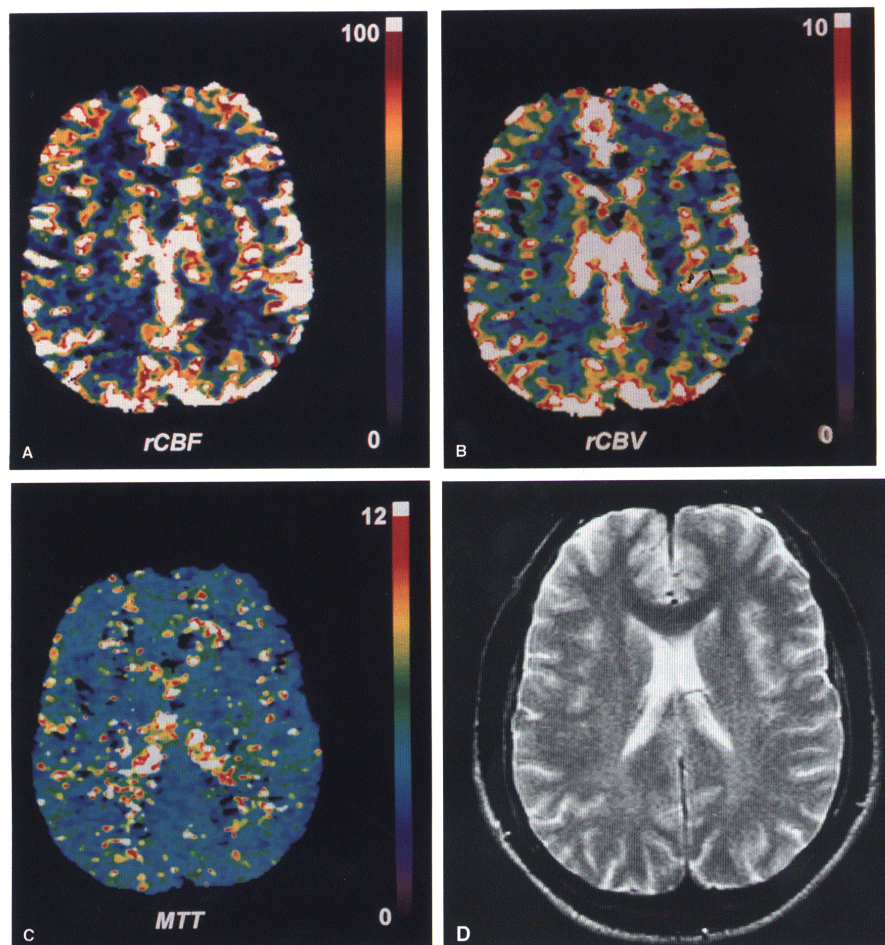


Figure 1-20. Cartographies de perfusion réalisées en imagerie par résonance magnétique (IRM) Cartographie de (A) volume sanguin régional ($rCBV$), (B) de débit sanguin régional ($rCBF$) et (C) de temps de transit moyen (MTT), chez un volontaire sain, réalisées à l'aide de l'IRM avec produit de contraste. (D) Image conventionnelle Spin-Echo pondérée T_2 correspondante. (Schreiber et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18(10):1143-1156)

Résumé

- ❑ La perfusion cérébrale, ou débit sanguin cérébral régional, représente le volume de sang traversant une portion de tissu par unité de temps. Elle est plus importante dans la substance grise, siège de l'activité cérébrale, que dans la substance blanche. Le volume sanguin cérébral régional est défini comme le volume de sang présent par unité de masse de tissu. La consommation cérébrale et le taux d'extraction en oxygène caractérisent respectivement la respiration cellulaire et l'adéquation entre l'apport circulatoire d'oxygène et les besoins énergétiques tissulaires.
- ❑ D'après le principe de l'autorégulation cérébrale, lors d'une chute de pression de perfusion, la perfusion cérébrale est maintenue par une vasodilatation compensatrice. Lorsque les capacités de vasodilatation sont atteintes, une diminution de pression de perfusion entraîne une chute du débit. Le niveau métabolique des cellules est alors maintenu par l'augmentation du taux d'extraction en oxygène (stade de l'oligémie). En cas de diminution supplémentaire de la pression de perfusion, le débit continue de chuter jusqu'à ce que l'augmentation du taux d'extraction en oxygène ne soit plus suffisante pour la demande énergétique tissulaire : la consommation en oxygène diminue, c'est le stade de l'ischémie.
- ❑ A l'heure actuelle, il semble admis que les accidents ischémiques cérébraux sont plus souvent dus à des phénomènes emboliques qu'à une baisse de la perfusion cérébrale. Néanmoins, l'importance des facteurs hémodynamiques dans la genèse des accidents ischémiques en cas de sténose de la carotide interne reste sujet à controverse. Les zones jonctionnelles, situées à la frontière entre le territoire de deux artères principales, pourraient être particulièrement vulnérables. La prévention des accidents ischémiques cérébraux liés à une sténose carotide repose notamment sur la chirurgie carotidienne (endarterectomie). Si cette opération diminue le risque thrombo-embolique, son impact hémodynamique demeure mal connu.
- ❑ La plupart des techniques de mesure de la perfusion repose sur le suivi d'un traceur du secteur intravasculaire. Par rapport aux autres techniques tels que la tomographie par émission de positons et la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) offre l'avantage d'être non-invasive, de présenter une excellente résolution spatiale, et de permettre différentes explorations lors d'un même examen.

Conclusion

D'un point de vue clinique, deux questions demeurent controversées :

1. Existe-t-il des modifications hémodynamiques associées à une sténose de la carotide ?
2. Existe-t-il un impact hémodynamique de la chirurgie carotidienne ?

Pour répondre à ces questions, il est nécessaire de disposer d'une méthode d'investigation de la perfusion cérébrale fiable et peu invasive. L'IRM dynamique avec produit de contraste pourrait constituer un outil de choix pour l'étude de la perfusion cérébrale en raison de ses excellentes résolutions spatiale et temporelle, et de la possibilité de mener des études quantitatives chez l'homme. Nous consacrons le chapitre suivant à la description de cette modalité d'imagerie.

Chapitre 2 Mesure de la perfusion en IRM

Ce chapitre a pour vocation de préciser la spécificité de la technique d'IRM pour l'étude de la perfusion, notamment en ce qui concerne la méthode avec injection de produit de contraste. Les deux parties qui le composent répondent aux objectifs suivants :

- Exposer les principes de base de l'IRM et de l'IRM de perfusion en particulier ;
- Présenter la modélisation de la cinétique d'un traceur et son application à l'IRM de perfusion.

2.1. L'IRM de perfusion cérébrale

L'IRM repose sur des bases physiques complexes. Il est dans un premier temps nécessaire de bien connaître les facteurs qui composent le contraste, avant d'étudier les possibilités d'agir principalement sur l'un ou l'autre de ces facteurs dans le but de mesurer la perfusion cérébrale.

2.1.1. Facteurs de contraste intrinsèques

Principe de l'IRM

Le principe de la résonance magnétique protonique est d'agir spécifiquement sur les moments magnétiques des noyaux d'hydrogènes (protons) d'un corps placé dans un champ magnétique à l'aide d'impulsions radiofréquence. Brièvement, lorsqu'un échantillon tissulaire est soumis à un champ magnétique $\mathbf{B}_0$, un état d'équilibre apparaît, avec la création d'une aimantation macroscopique $\mathbf{M}$ de même direction et de même sens que le champ magnétique. La formalisation de l'apparition de l'aimantation macroscopique fait appel à deux modèles de la physique :

- **Modèle quantique**

Lorsqu'un proton est placé dans un champ magnétique, son moment cinétique intrinsèque ou spin (donc également son moment magnétique intrinsèque qui est proportionnel au moment cinétique) ne peut prendre que deux valeurs quantifiées possibles : deux états, parallèle (*up*) ou antiparallèle (*down*), qui correspondent à deux niveaux d'énergie. Ainsi, lorsqu'une

population de protons (échantillon tissulaire) est soumise à un champ magnétique, elle va se répartir en deux populations à peu près équivalentes de protons, l'une dans l'état parallèle et l'autre dans l'état antiparallèle. A peu près équivalentes, car il y a un peu plus de protons dans l'état parallèle (niveau de basse énergie).

- **Modèle vectoriel**

Par analogie avec la mécanique classique, on représente le moment cinétique intrinsèque (spin) d'un proton plongé dans un champ magnétique comme un vecteur ayant un mouvement de rotation autour de l'axe du champ magnétique. Ce mouvement de rotation est appelé précession. La vitesse angulaire de précession, dite de Larmor, est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique. Le sens du vecteur spin est donné par son état : sens du champ magnétique s'il est parallèle ou sens inverse s'il est antiparallèle. Les protons en excès dans l'état parallèle sont à l'origine de la composante longitudinale du vecteur d'aimantation macroscopique. A l'équilibre, le déphasage aléatoire des spins élémentaires aboutit à une aimantation transversale nulle (Figure 2-1).

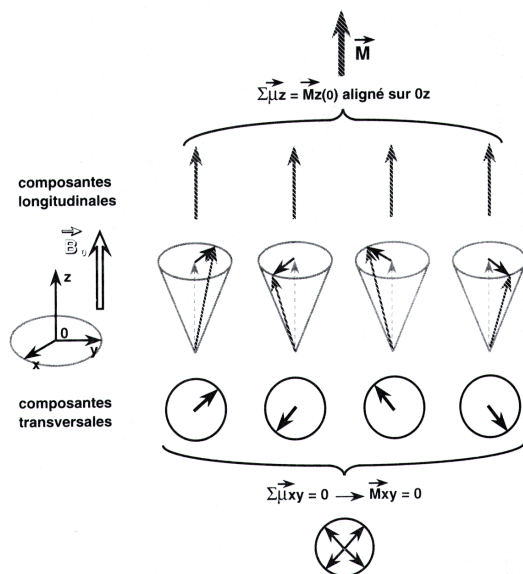


Figure 2-1. Echantillon de protons dans un champ magnétique statique
A l'équilibre, les protons s'alignent selon B_0 , précession autour de B_0 avec un angle de précession donné : ce qui fait apparaître une composante longitudinale ; mais il y a une dispersion des composantes transversales élémentaires (les protons sont déphasés) : il n'y a pas de composante transversale résultante.

Un apport d'énergie par une onde radiofréquence, dont la fréquence est égale à la fréquence de Larmor (condition de résonance), entraîne respectivement la disparition de la composante longitudinale et l'apparition d'une composante transversale de l'aimantation (cas d'une impulsion de 90°). Cet état est instable, et, dès la fin de l'excitation, il va y avoir retour à l'état d'équilibre, au cours duquel les phénomènes inverses vont avoir lieu. D'une part, l'aimantation longitudinale repousse progressivement, selon une combinaison linéaire d'exponentielles où la constante de relaxation T_1 est caractéristique d'un tissu donné. D'autre

part, l'aimantation transversale décroît rapidement, selon une exponentielle décroissante où la constante de relaxation T_2 est caractéristique d'un tissu donné. C'est par la relaxation des protons que le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) devient observable. Il est nécessaire de séparer les deux processus de relaxation, car l'aimantation ne garde pas un module constant lors de cette relaxation. Dans les tissus biologiques en particulier, la diminution de l'aimantation transversale est plus rapide que l'augmentation de l'aimantation longitudinale.

Mécanisme de relaxation T_1

L'excitation par l'impulsion RF de 90° (apport d'énergie) a pour conséquence de faire disparaître la composante longitudinale du vecteur d'aimantation par égalisation des spins sur les deux niveaux d'énergie (absorption d'énergie). Après la fin de l'excitation de l'échantillon, il va y avoir retour à l'équilibre. L'énergie absorbée lors de l'excitation est alors restituée par interaction avec le milieu moléculaire environnant ou réseau. Ce mode de relaxation est appelée relaxation spin-réseau. Le temps de relaxation longitudinal T_1 caractérise la repousse de l'aimantation longitudinale au cours du temps, d'où le nom plus courant de relaxation T_1 . La valeur numérique des temps T_1 des tissus biologiques dépend fortement de l'intensité du champ magnétique utilisé. La valeur de T_1 est également fonction de la microviscosité du milieu. Elle dépend aussi de la masse et de la taille des molécules constituant le tissu. Dans l'eau pure, les mouvements de rotation ou de translation des molécules sont très rapides, ils ont des fréquences caractéristiques beaucoup plus grandes que la fréquence de Larmor. Il y a donc peu d'échange d'énergie avec les noyaux excités, et le temps de relaxation longitudinal est long. Si le milieu examiné contient des molécules de taille moyenne comme les lipides, les mouvements moléculaires sont plus lents. Ils ont une efficacité maximale, les temps de relaxation des protons sont alors plus courts. Pour les milieux fluides tels que le liquide céphalo-rachidien, les valeurs de T_1 sont supérieures à la seconde. Pour les tissus plus structurés (substance blanche, substance grise), les valeurs de T_1 sont de l'ordre de quelques centaines de millisecondes.

Mécanisme de relaxation T_2

La relaxation T_2 est également appelée relaxation spin-spin car ce phénomène est la conséquence d'une interaction des protons (« spins ») entre eux. Dans le modèle vectoriel, l'impulsion de 90° se traduit par une mise en phase des spins, d'où l'apparition de l'aimantation transversale. Les protons évoluant dans des environnements moléculaires

différents, de petits champs magnétiques locaux se superposent (s'ajoutent ou se retranchent) au champ magnétique principal : on parle d'hétérogénéités de champ d'origine moléculaire. Les spins précessent par conséquent à des vitesses différentes. Dès l'arrêt de l'excitation, ils vont se déphaser et l'aimantation transversale disparaître. Les phénomènes de relaxation transversale ne font pas intervenir d'échange d'énergie. La décroissance de l'aimantation transversale au cours du temps est caractérisée par le temps de relaxation transversal T_2 . Dans l'eau pure, la valeur de T_2 est de 3 secondes et le rapport T_1/T_2 est égal à l'unité. Dans les tissus biologiques, les valeurs numériques de T_2 sont en général inférieures à celles de T_1 , le temps T_2 étant d'autant plus long que l'échantillon est fluide.

Notion de T_2^*

En fait, la relaxation transversale observée est liée aux homogénéités du champ d'origine moléculaire, auxquelles s'ajoutent les hétérogénéités propres du champ magnétique externe, mais aussi d'autres effets, comme les effets dits de susceptibilité magnétique (gradient de champ magnétique intrinsèque à l'interface de deux structures de susceptibilités magnétiques très différentes). L'existence de flux (sanguin ou céphalo-rachidien) et de diffusion dans l'échantillon peut aussi être une cause de décroissance plus rapide du signal. On utilise le symbole T_2^* pour représenter la conjonction de ces effets.

2.1.2. Facteurs de contraste extrinsèques

Mesure du signal RMN

Nous venons de voir que les phénomènes de relaxation longitudinale et transversale font intervenir des mécanismes distincts, dont la durée n'est pas la même. La réduction de l'aimantation transversale est bien plus rapide que la repousse de l'aimantation longitudinale. La composante transversale de l'aimantation totale décrit donc une spirale dans le plan transversal. Cette rotation induit un courant électrique dans l'antenne réceptrice. Ce signal est appelé le signal de précession libre (*Free Induction Signal, FID*). La *FID* observée est liée à la fois aux hétérogénéités de champ d'origine moléculaires (T_2) auxquelles s'ajoutent les hétérogénéités propres du champ magnétique externe $\mathbf{B}_0$ (T_2^*). Or ce qui nous intéresse *a priori* c'est le « vrai » T_2 (caractéristique de l'échantillon étudié) et non le T_2^* , lié aux qualités de l'imageur. Hahn proposa dès 1955 une méthode pour se débarrasser des hétérogénéités propres du champ principal et accéder ainsi au « vrai » T_2 : c'est l'écho de spin.

Les séquences de base

Echo de spin (ES)

C'est la séquence de base en imagerie par résonance magnétique. La séquence élémentaire est constituée de deux impulsions séparées par un intervalle de temps $TE/2$ (Figure 2-2). La première impulsion est une impulsion radiofréquence de 90° qui bascule l'aimantation totale dans le plan de mesure. La seconde impulsion est une impulsion de 180° qui va provoquer une remise en phase progressive des différents moments magnétiques individuels. Il est alors possible d'enregistrer, à l'instant TE , un « écho » du signal d'origine. L'intervalle de temps TE est appelé « temps d'écho ». Chaque séquence élémentaire de deux impulsions est répétée après un intervalle de temps TR appelé « temps de répétition », permettant la repousse de l'aimantation longitudinale. Les deux paramètres TE et TR , appelé paramètres d'acquisition, sont choisis pour privilégier un signal dépendant préférentiellement d'un paramètre tissulaire donné. Schématiquement, le TR conditionne la pondération en T_1 d'une séquence (plus on raccourcit le TR , plus la séquence est pondérée T_1), le TE conditionne la pondération en T_2 d'une séquence (plus on allonge le TE , plus la séquence est pondérée T_2) et une pondération en densité de proton est obtenue avec un TR long, qui minimise le contraste en T_1 , et un TE court, qui minimise le contraste en T_2 .

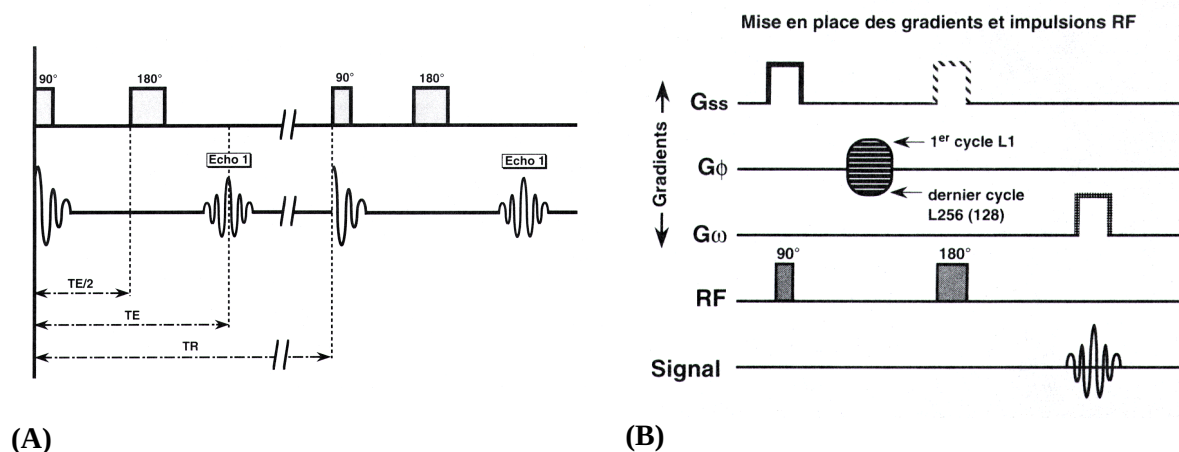


Figure 2-2. Séquence d'écho de spin

(A) Chronologie des impulsions RF et des paramètres de la séquence d'écho de spin (gauche). Un cycle d'impulsion de 90° et 180° ne permet d'obtenir qu'une ligne de la matrice image. Pour obtenir les lignes suivantes, il va falloir répéter pour chaque ligne ce cycle. Le temps d'écho correspond au temps de mesure et le temps de répétition à l'intervalle séparant deux impulsions de 90° . (B) Mise en place des impulsions RF et des trois gradients qui vont se succéder lors au cours d'une même excitation. (Kastler, *Principe de l'IRM*, Ed. Masson, 1997)

Inversion-Récupération (IR)

Le contraste en T_1 d'une séquence d'écho de spin n'est pas excellent, en raison du TE qui limite la réduction du TR. Pour engendrer un contraste optimal, il faut modifier la configuration de la séquence : c'est la séquence d'Inversion-Récupération. La séquence de base est constituée d'une série de trois impulsions. L'impulsion initiale est une impulsion de 180° . Immédiatement après cette impulsion, l'aimantation totale est parallèle au champ magnétique mais de sens opposé. Après un certain intervalle de temps TI, appelé « temps d'inversion », une impulsion de 90° bascule l'aimantation dans le plan de mesure. Puis, comme dans la séquence d'écho de spin, une impulsion de 180° remet en phase les différents moments magnétiques, le signal étant détecté après un intervalle de temps TE. Pour obtenir un contraste dépendant fortement de T_1 et variant en fonction de T_1 dans le même sens que la séquence courte d'écho de spin, le TI doit être choisi égal à 1 à 1,5 fois les temps T_1 de l'échantillon examiné. Dans une séquence IR d'imagerie du tissu cérébral à 1,5 T (T_1 de l'ordre de 600 ms), on choisira par exemple un TI de 400 ms, un TR de 7000 ms, et un TE de 60 ms (Figure 2-3).

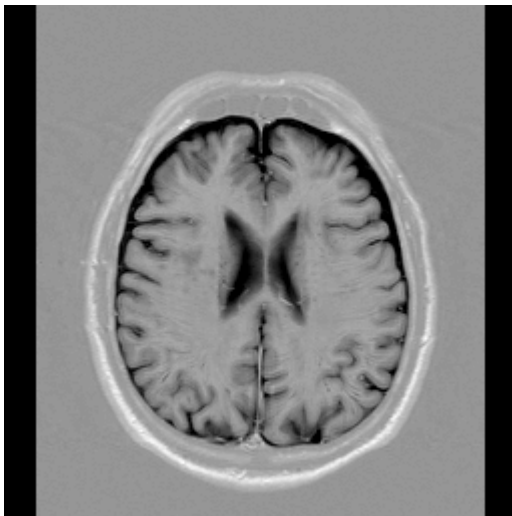


Figure 2-3. Séquence d'Inversion-Récupération
Coupe axiale passant par les ventricules obtenue à l'aide d'une séquence d'Inversion-Récupération avec les paramètres suivants : TI 400 ms, TR 7000 ms, et TE 60 ms. Cette séquence produit un excellent contraste entre la substance grise (gris foncé) et la substance blanche (gris clair).

Echo de gradient (EG)

La technique d'écho précédente offre l'avantage d'éliminer l'effet des hétérogénéités de B_0 . Elle présente cependant des inconvénients liés à l'utilisation d'une impulsion de 180° : en inversant l'orientation de tous les spins, on s'interdit l'emploi des techniques qui cherchent à gagner du temps par la limitation de l'angle de basculement du moment macroscopique M , pour ne pas avoir à attendre longtemps la restauration de l'aimantation longitudinale. De là l'intérêt d'une deuxième technique d'écho reposant non plus sur l'inversion des spins mais sur celle d'un gradient : pendant une durée $TE/2$ on applique un gradient qui déphase et donc accentue la décroissance du signal puis, pendant un laps de temps équivalent, un gradient de même valeur absolue mais de sens inverse, qui, pour les mêmes raisons que dans la technique d'impulsion de 180° , rephase et fait apparaître l'écho. Les séquences en écho de gradient peuvent de la même manière être pondérées T_1 ou T_2 , mais seront néanmoins toujours perturbées par des effets T_2^* dus aux hétérogénéités de champ et aux flux des protons (Figure 2-4).

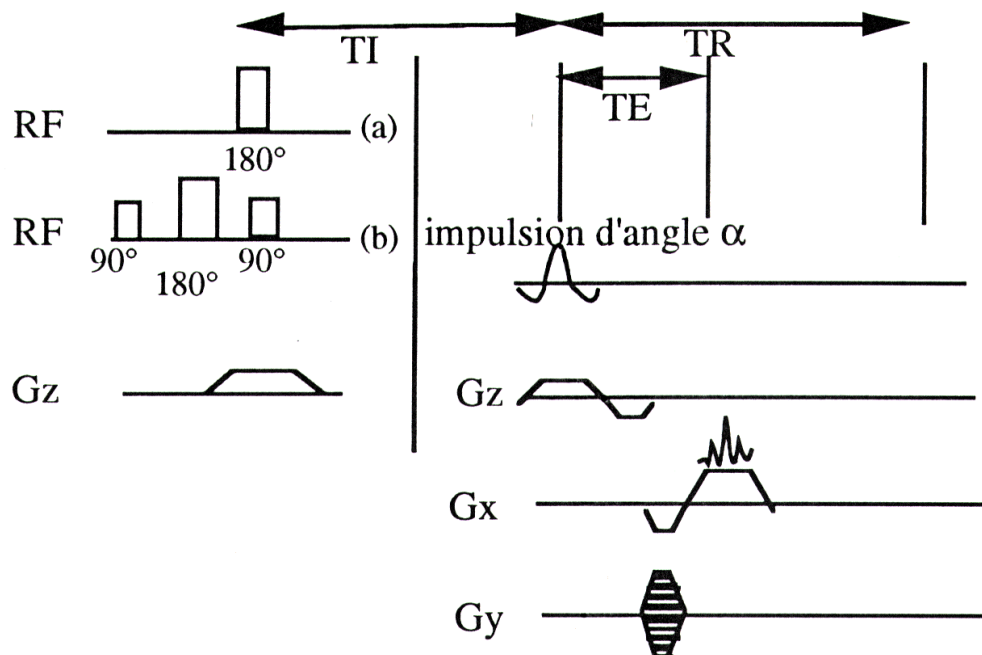


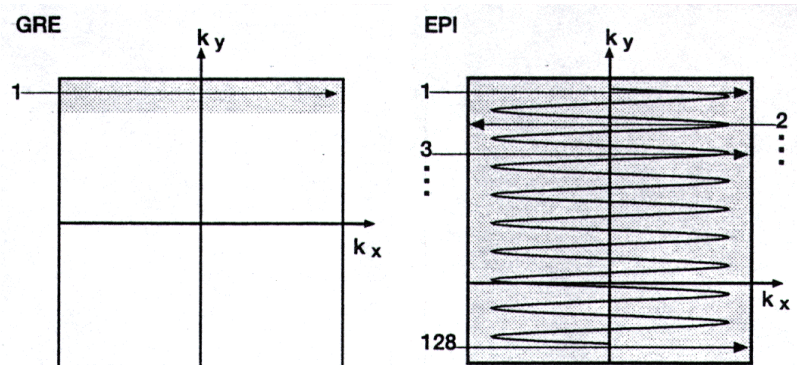
Figure 2-4. Séquence turboFLASH

Cette figure présente la séquence turboFLASH, basée sur l'écho de gradient, et les schémas préparatoires T_1 (a) ou T_2 (b). RF est l'impulsion d'excitation radio-fréquence, calculée pour basculer l'aimantation d'un angle α dans le motif principal. Gx, Gy et Gz sont respectivement les gradients de sélection de coupe, de fréquence et de phase. TR et TE sont les temps de répétition et d'écho. TI est le temps d'inversion entre l'application de l'impulsion préparatoire à 180° et l'impulsion principale d'angle α .

Echo Planar Imaging (EPI)

L'imagerie par résonance magnétique était considérée, il y a encore quelques années, comme une technique essentiellement morphologique. Le développement des techniques d'imagerie rapides et ultra-rapides offre à présent la possibilité à l'IRM de constituer un nouvel outil d'exploration fonctionnelle. Les techniques d'imagerie par écho planar (*Echo Planar Imaging, EPI*) sont actuellement les plus rapides, permettant de réaliser une image en 50 ms. Brièvement, le principe consiste à coder l'ensemble du plan de Fourier (lignes de la matrice d'acquisition) à la suite d'une seule excitation par commutation de gradients très puissants qui réalisent une série d'échos de gradients successifs. La séquence d'écho-planar peut utiliser exclusivement des échos de gradient ou combiner un écho de spin avec le train des échos de gradients (Figure 2-5).

Dans une séquence d'écho de gradient conventionnelle, l'écho généré par une impulsion d'excitation remplit une seule ligne de données brutes. Par contre, EPI remplit toutes les lignes de données brutes, habituellement 128, avec une seule excitation (ici : en « zigzag »).



Impulsion d'excitation
Gradient de codage de phase constant

Echos
Gradient de lecture oscillant
Echos

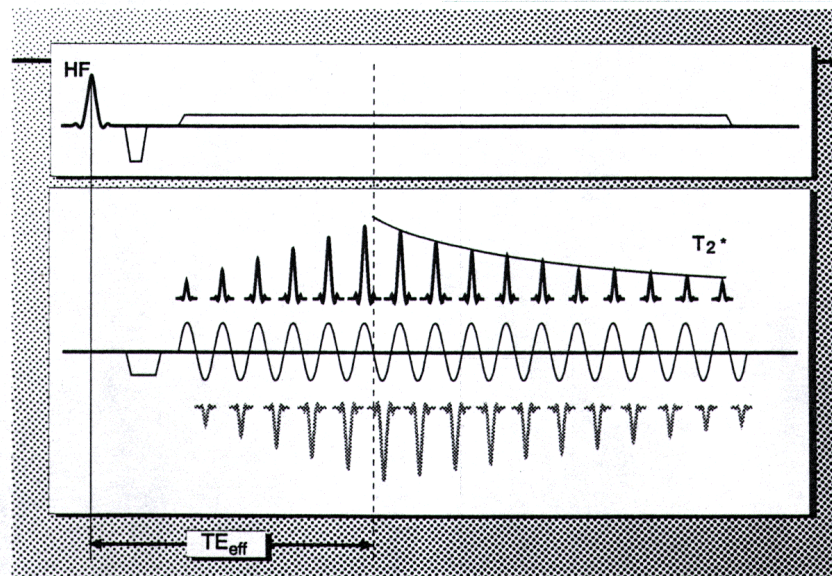


Figure 2-5. Caractéristiques de la séquence d'Echo Planar Imaging (EPI)

Les agents de contraste

Les agents de contraste sont utilisés en IRM comme dans d'autres modalités d'imagerie dans le but d'augmenter le rendement diagnostique de l'examen. Ces produits modifient l'environnement magnétique des protons, notamment par des effets de susceptibilité

magnétique. La susceptibilité magnétique, notée χ , est le rapport de la valeur $\mathbf{M}$ du moment magnétique acquis à l'équilibre par un corps et de la valeur $\mathbf{B}_0$ du champ magnétique : $\mathbf{M} = \chi \mathbf{B}_0$. La susceptibilité caractérise quantitativement la capacité d'un corps à s'aimanter. On classe les corps selon leur comportement dans un champ magnétique en trois catégories :

- **Les substances diamagnétiques** créent un champ magnétique qui s'oppose au champ magnétique appliqué (susceptibilité négative, de l'ordre de 10^{-6}) ;
- **Les substances paramagnétiques** créent un champ magnétique dans le même sens que le champ magnétique appliqué (susceptibilité positive, de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-2}) ;
- **Les substances superparamagnétiques et ferromagnétiques**, enfin, présentent une susceptibilité magnétique positive élevée, comprise entre 1 et 10^6 .

Alors que le paramagnétisme est une propriété de l'atome seul, le ferromagnétisme et le superparamagnétisme sont des propriétés relatives au regroupement de milliers d'atomes paramagnétiques en une structure cristalline. Les corps ferromagnétiques, organisés en domaines cristallins, conservent une aimantation rémanente après l'arrêt du champ magnétique externe. Les corps superparamagnétiques sont également organisés en domaines cristallins, mais à l'échelle microscopique (micro-domaines). En raison de ces micro-domaines, les corps superparamagnétiques ont une susceptibilité magnétique très importante, mais qui disparaît hors de l'influence du champ. L'usage des produits superparamagnétiques (particules d'oxyde de fer) se développe ; néanmoins, les produits de contraste les plus utilisés restent les produits paramagnétiques, représentés notamment par les complexes du gadolinium, auxquels nous allons nous intéresser plus particulièrement.

Action des produits de contraste paramagnétiques sur les temps de relaxation

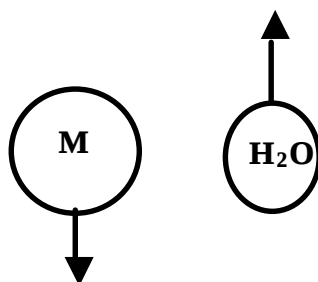
Les temps de relaxation (T_1 et T_2) sont souvent exprimés sous forme de vitesses de relaxation ($1/T_1$ et $1/T_2$). En présence d'une substance paramagnétique, la vitesse de relaxation observée ($1/T_{1\text{post}}$, respectivement $1/T_{2\text{post}}$) est la somme de la vitesse de relaxation initiale du tissu, c'est-à-dire avant l'adjonction de la substance paramagnétique ($1/T_{1\text{pré}}$, respectivement $1/T_{2\text{pré}}$) et de la contribution à la relaxation de la substance paramagnétique ($1/T_{1\text{para}}$, respectivement $1/T_{2\text{para}}$) :

$$\frac{1}{T_{i\text{post}}} = \frac{1}{T_{i\text{pré}}} + \frac{1}{T_{i\text{para}}} \quad i = 1, 2$$

L'effet paramagnétique est lié à l'existence d'électrons non-appariés, responsable d'un fort moment magnétique électronique (paramagnétisme électronique) interagissant avec le

spin nucléaire des protons. Il existe trois types d'interactions entre le moment magnétique du noyau et le moment magnétique de la substance paramagnétique (Lauffer et al., 1985) :

- **Une interaction forte** grâce à des liaisons covalentes entre l'ion métallique (représenté par un « M » sur le schéma ci-dessous) et la molécule d'eau approchant à moins de 5 Å de l'ion au niveau de la sphère de coordination primaire : M-OH₂ ;
- **Une interaction faible** à travers les liaisons hydrogènes entre l'ion métallique et la molécule d'eau au niveau de la sphère de coordination secondaire : M-X-H-OH₂ ;
- **Une interaction plus lointaine** lorsque les molécules d'eau diffusent près de la substance paramagnétique sans formation de complexe.



Les deux premières interactions sont appelées « interaction sphère interne », tandis que la dernière est appelée « interaction sphère externe » (Figure 2-6). La vitesse de relaxation totale ($1/T_{1\text{para}}$, respectivement $1/T_{2\text{para}}$) due à la substance paramagnétique est la somme des vitesses de relaxation liées à la sphère interne et à la sphère externe :

$$\frac{1}{T_{i\text{para}}} = \frac{1}{T_{i\text{int}}} + \frac{1}{T_{i\text{ext}}} \quad i = 1, 2$$

(i) Relaxation sphère interne

Prenons l'exemple de protons de l'eau dont l'aimantation a été basculée dans le plan transversal. Les mouvements de la molécule paramagnétique génèrent localement un champ magnétique variable. Comme ses mouvements possèdent des composantes fréquentielles à la fréquence de Larmor, il existe un transfert d'énergie entre la molécule paramagnétique et les spins des protons voisins. De même, les mouvements vibratoires des spins électroniques induisent des variations de champ magnétique proche des protons. Si ces variations de champ magnétique ont une composante égale à la fréquence de Larmor du noyau étudié, il se produira un échange d'énergie entre la molécule paramagnétique et les spins des protons. Ces échanges énergétiques, issus d'une interaction dipolaire électron-proton, provoquent des transitions supplémentaires entre les états parallèles et antiparallèles des spins, accélérant le retour à l'équilibre de l'aimantation des protons de l'eau, donc entraînant une réduction du temps de relaxation T_1 . De plus, les variations de champ magnétique local induites par les

molécules paramagnétiques entraînent des modifications locales de la fréquence de résonance de précession des spins nucléaires. Cette distribution des fréquences accélère la perte de cohérence de phase des spins entre eux, ce que l'on observe macroscopiquement par une diminution de T_2 .

Au plan théorique, le phénomène de relaxation interne est décrit par les équations de Solomon-Bloembergen-Morgan (Kennan et al., 1991). Entre autres facteurs, la vitesse de relaxation longitudinale R_1 est liée :

- au nombre de sites de coordination de molécules d'eau ;
- au moment magnétique de la substance paramagnétique ;
- à la concentration de l'agent de contraste paramagnétique ;
- au temps de corrélation de l'interaction dipolaire τ_c :

$$\frac{1}{\tau_c} = \frac{1}{\tau_r} + \frac{1}{\tau_s} + \frac{1}{\tau_m}$$

où $1/\tau_r$ est la fréquence de rotation du complexe paramagnétique (une rotation plus lente, proche de la fréquence de résonance, favorise la relaxation T_1), $1/\tau_s$ la vitesse de relaxation de l'électron (une relaxation électronique plus lente favorise les interactions), $1/\tau_m$ la vitesse des échanges avec les molécules d'eau de la sphère d'hydratation. C'est le temps le plus court de τ_r , τ_s et τ_m qui détermine la valeur de τ_c . La vitesse de relaxation est maximale pour un τ_c de l'ordre de grandeur de la vitesse de précession nucléaire (Figure 2-6-A).

A faible concentration, les substances paramagnétiques induisent une variation de la vitesse de relaxation transversale similaire à la vitesse de relaxation longitudinale. Cependant, comme le temps de relaxation T_1 est plus long que le temps de relaxation T_2 dans de nombreux tissus, la relaxation longitudinale est proportionnellement plus rapide. Ainsi, l'effet sur le T_1 est plus visible et ces agents sont dits agents de contraste T_1 .

(ii) Relaxation sphère externe : effet de susceptibilité

Ce mécanisme de relaxation se produit lorsque les molécules d'eau diffusent au niveau du site de coordination externe de la substance paramagnétique. La relaxation avec la sphère externe est par conséquent un phénomène qui se produit à distance, sans liaison intermoléculaire, et qui dépend (Figure 2-6-B) :

- de la distance d entre la molécule d'eau et le complexe métallique ;

- du temps qu'il faut aux molécules d'eau et de métal pour se déplacer l'une de l'autre d'une distance d (vitesse de diffusion τ_d) ;
- du temps de relaxation de spin électronique τ_s .

Pour de faibles concentrations de substances paramagnétiques, les variations de vitesse de relaxation en rapport avec la sphère externe sont similaires pour le T_1 et le T_2 : les vitesses de relaxation sont directement proportionnelles à la concentration en ions métalliques. Pour des solutions contenant de fortes substances paramagnétiques ou contenant des particules de grande taille (superparamagnétiques ou ferromagnétiques), l'effet sur le T_2 est prédominant. Le mécanisme de la diminution prédominante de T_2 est en rapport avec les hétérogénéités de champ magnétique dues à de larges différences de susceptibilité magnétique entre les particules et leur environnement. En effet, lorsque la distribution du produit de contraste est hétérogène dans un volume imagé, par exemple en présence d'une substance paramagnétique intravasculaire dans les capillaires, les différences de susceptibilités magnétiques induisent un gradient de champ magnétique qui est sensible du bord des capillaires jusqu'à approximativement deux fois son rayon (Villringer et al., 1988). La fréquence de résonance locale des protons environnants est par conséquent modifiée, ce qui induit un déphasage accéléré des aimantations transversales (effet T_2^*).

L'effet d'un produit magnétique sur le signal dépend aussi de la biodistribution de l'agent. En effet, si l'agent est confiné dans le secteur intravasculaire, l'accès direct des molécules d'eau est réduit. L'interaction avec la sphère externe et les effets de susceptibilité magnétiques deviennent alors les principaux mécanismes d'action, avec comme résultante sur le signal un effet T_2^* . Il a été montré, à la fois empiriquement (Villringer et al., 1998 ; Rosen et al., 1990 ; Hedehus et al., 1997) et à l'aide de simulations Monte Carlo (Fisel et al., 1991 ; Weisskopf et al., 1994 ; Boxerman et al., 1995 ; Kennan et al., 1994), que la variation du taux de relaxation R_2^* de concentration d'un produit de contraste intravasculaire est approximativement proportionnelle à la concentration de traceur pour le tissu normalement perfusé :

$$\Delta R_2^* = \Delta \left(\frac{1}{T_2^*} \right) = k_2 C_{tissu}(t)$$

Le facteur de proportionnalité k_2 est une constante qui dépend du tissu, de l'agent de contraste, du champ, et des paramètres de la séquence.

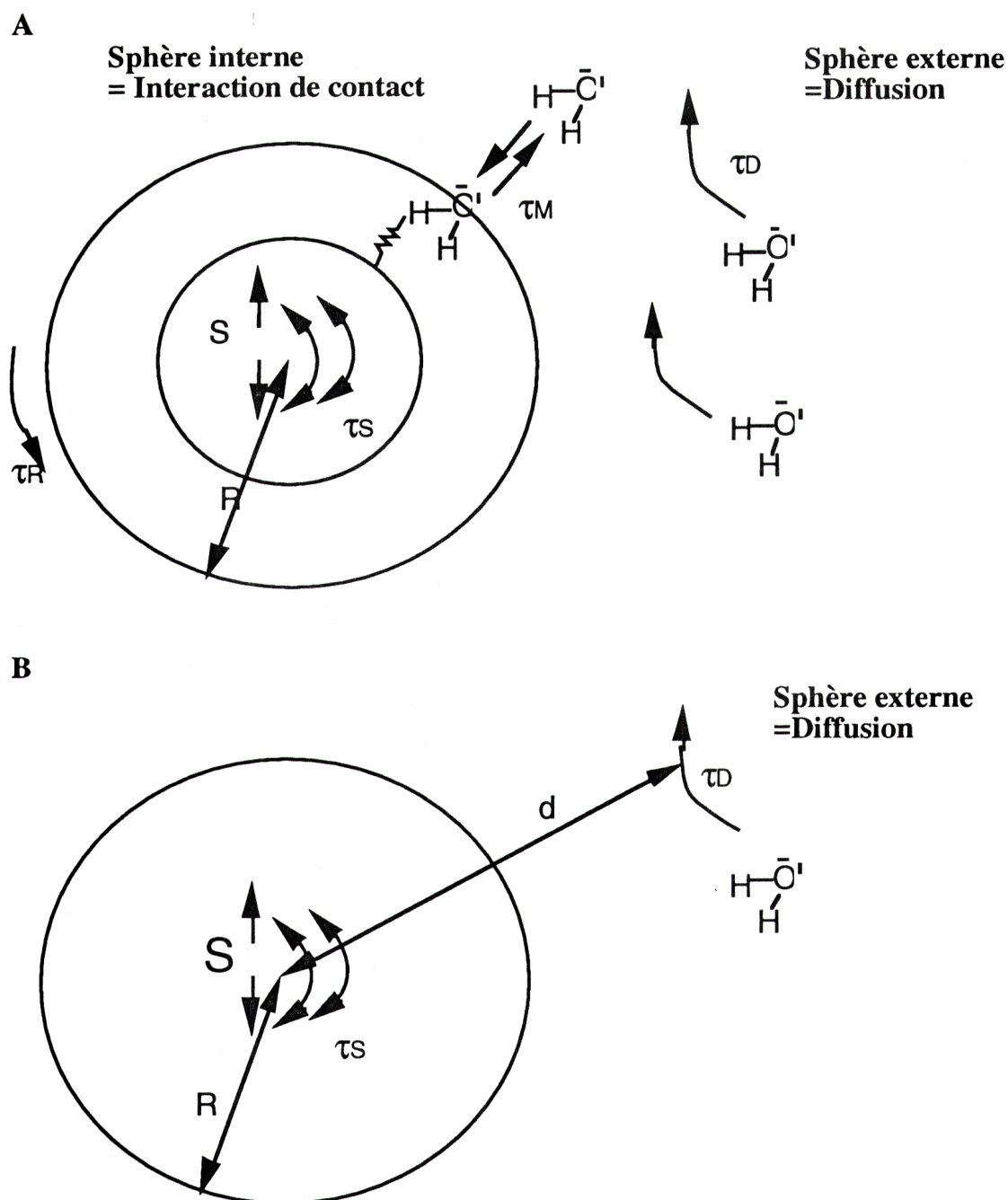


Figure 2-6. Interaction sphère interne et sphère externe

(A) Mécanisme de relaxation de la sphère interne et (B) dans la sphère externe. S représente le centre paramagnétique, R le rayon de la sphère d'hydratation. Les effets sur la relaxation du proton situé dans la sphère d'hydratation dépendent de la fréquence de rotation du complexe paramagnétique (t_R), de la relaxation propre de l'électron du centre paramagnétique (t_S), et des vitesses d'échange entre les molécules d'eau (t_M). Pour une action optimum, t_M doit être suffisamment long vis-à-vis de t_R et de t_S , mais court par rapport au temps de relaxation T_1 des protons de la molécule d'eau de la première sphère d'hydratation. Dans la sphère externe, les effets de relaxation de la molécule d'eau qui diffuse à proximité du centre paramagnétique dépendent du temps t_D (temps de diffusion), et de la distance minimum d du centre paramagnétique S.

Les chélates de gadolinium

Parmi les agents paramagnétiques, le gadolinium présente l'effet le plus important, en raison de ses sept électrons non appariés. A ce titre, c'est l'agent de contraste le plus utilisé en IRM. A l'état libre, il est toxique et doit être chélaté pour pouvoir être injecté à l'homme (Gd-DOTA, laboratoire Guerbet, France ou Gd-DTPA, laboratoire Schering, Allemagne). Ces chélates affectent peu les propriétés paramagnétiques car ils laissent libre un site de coordination pour les molécules d'eau (Figure 2-7). Le complexe de gadolinium présente une grande inertie biologique. Injecté par voie intraveineuse, il se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter la volémie, ni perturber l'équilibre hémodynamique. Il ne franchit pas la barrière hémodynamique saine. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la demi-vie plasmatique est d'environ 90 minutes. Il est éliminé par voie rénale (filtration glomérulaire).

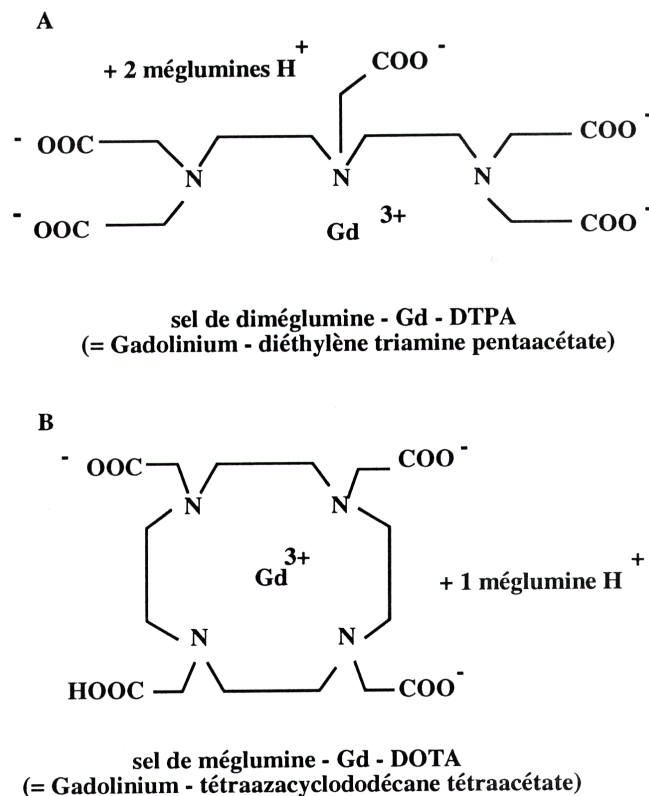


Figure 2-7. Complexes de gadolinium

(A) Gd-DTPA et (B) Gd-DOTA. Ces complexes sont utilisés sous forme de sels, respectivement de diméglumine et de méglumine. Dans les deux cas, il ne reste qu'un site d'accès pour une molécule d'eau, qui suffit néanmoins pour provoquer un important effet T_1 par le mécanisme de relaxation dans la sphère interne.

2.1.3. Mesure de la perfusion cérébrale en IRM

L'IRM conventionnelle n'apporte pas de renseignement sur la perfusion cérébrale et sur les paramètres hémodynamiques. Les méthodes utilisées en IRM pour mesurer la perfusion diffèrent par leur utilisation respective de traceurs IRM endogènes ou exogènes.

Méthodes de marquage intrinsèque du flux

La sensibilité de la résonance magnétique nucléaire aux mouvements des spins dans les liquides circulants a été remarquée très tôt (Singer, 1959) et a abouti au développement fondamental de la technique d'angiographie par résonance magnétique (Potchen et al., 1993). L'utilisation de mécanismes de contraste intrinsèque pour imager la perfusion est cependant difficile principalement en raison des vitesses très lentes dans les capillaires (0.5-1.5 mm/s) et de la faible fraction vasculaire de la plupart des tissus (2-10%) (Pawlik, 1981).

Mouvement intravoxel incohérent

Le Bihan et al. (1986) et Turner (1988) ont effectué les travaux pionniers dans ce domaine, en mesurant un indice de perfusion basé sur le déphasage des protons de l'eau circulants dans un gradient de champ magnétique spécifique (*intravoxel incoherent motion*). L'hémodynamique régionale est alors caractérisée en terme de densité de capillaires fonctionnels, exprimée en ml de sang/100g de tissu ou de vitesse moyenne sanguine, en mm/s. Pour retrouver l'expression de la perfusion tissulaire en ml/100g/min, il faut établir un modèle décrivant la géométrie des capillaires. Cependant, cette méthode est limitée par un temps d'acquisition relativement long, une grande sensibilité au mouvement, ainsi qu'une gamme de dynamique insuffisante pour une quantification efficace de la perfusion.

Désoxyhémoglobine

La désoxyhémoglobine, contenue dans les globules rouges, est paramagnétique du fait de la présence de quatre électrons célibataires. La désoxyhémoglobine n'entraîne pas ou peu de modification du T_1 en raison de son court temps de relaxation du spin électronique, mais surtout de l'impossibilité des molécules d'eau de se rapprocher de l'hème (sous-unité de l'hémoglobine) à moins de 3 Å (Thulborn et al., 1982). En revanche, la vitesse de relaxation transversale du sang, $1/T_2$, est proportionnelle à la quantité de désoxyhémoglobine. Cette chute de temps de relaxation T_2 correspond à la diffusion des molécules d'eau au sein des gradients de champs magnétiques induits par les différences de susceptibilité magnétique entre la désoxyhémoglobine (paramagnétique) et le plasma environnant (diamagnétique).

Ainsi, il est possible de mesurer en IRM la variation de l'activité cérébrale, celle-ci étant représentée par les variations de concentration de désoxyhémoglobine dans le sang (Ogawa et al., 1990). Cette technique est connue sous le nom de *Blood Oxygenation-level dependent effect* (effet BOLD). Si les variations de la quantité de désoxyhémoglobine s'accompagnent de variations de la perfusion, il est possible de mesurer la perfusion par ce biais (Detre et al., 1995). Peu de travaux ont été réalisés à ce jour pour extraire la valeur de la perfusion des variations de quantité de désoxyhémoglobine.

Eau artérielle endogène

Une autre technique, dite d'*Arterial Spin Labeling (ASL)*, est basée sur la sensibilité de l'image RM à l'effet de flux entrant de spins dès lors que ces spins sont dans un état magnétique différent de ceux du tissu environnant. Il est alors possible de différencier l'eau artérielle de l'eau tissulaire et plus particulièrement d'observer les variations de signal lorsque l'on marque l'eau artérielle et que celle-ci se mélange avec l'eau tissulaire. Une image pondérée en perfusion peut être reconstruite par soustraction de l'image dans laquelle les spins ont été marqués, avec une image sans marquage. Des cartographies de paramètres de perfusion quantitatives peuvent être calculées, en accord avec un modèle physiologique, à condition que d'autres paramètres (comme le T_1 du tissu et l'efficacité du marquage) soient aussi mesurés. Le Tableau 2-1 synthétise les différentes techniques de marquage existantes.

TABLE 2. Principal classifications of the arterial spin labeling techniques

Technique	CASL or PASL	Tagged experiment	Control experiment	Tagged experiment (schematic)	Control experiment (schematic)	Notes
Steady-state/continuous	CASL	Proximal AFP inversion at level of feeding arteries	Distal AFP inversion			Post-labeling (w) delay reduces δ -sensitivity; AM control or 2-coil technique allows multislice acquisition
FAIR	PASL	Slice-selective inversion	Non-slice-selective inversion			Amenable to multislicing; susceptible to slice profile imperfections
UNFAIR	PASL	Non-selective followed by a selective inversion	Dual non-selective inversion (360°)			See FAIR
EPISTAR	PASL	Proximal slab inversion	Distal slab inversion or double inversion			See FAIR
PICORE	PASL	Proximal slab inversion	Inversion pulse applied without selective gradient			See FAIR
QUIPSS/QUIPSS II	PASL	Bolus time-width defined by saturation pulse in the imaging (QUIPSS) or labeled region (QUIPSS II) of the above pulse sequences		See Fig. 1 in (Wong et al., 1998a)		Generic means of reducing δ -sensitivity of the PASL techniques

δ denotes the transit time. The schematic representations of the experiments are shown relative to a sagittal view of the brain. The dashed lines represents the area of the imaging slice;  depicts the inverted area and  denotes the presaturation of the imaging slice. The schematic representation of the CASL tagging experiment displays a labeling plane that intersects the carotid arteries.

AFP, adiabatic fast passage; AM, amplitude modulated; CASL, continuous arterial spin labeling; EPISTAR, echo planar imaging and signal targeting with alternating radiofrequency; FAIR, flow-sensitive alternating inversion recovery; PASL, pulsed arterial spin labeling; PICORE, proximal inversion with control for off-resonance effects; QUIPSS, quantitative imaging of perfusion using a single subtraction; UNFAIR, uninverted flow-sensitive alternating inversion recovery.

Tableau 2-1. Classification des principales techniques de marquage des spins artériels (Calamante et al., *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:701-735)

Parmi ces techniques, on peut distinguer deux sous-groupes :

- **Marquage continu** (Figure 2-8)

Les spins de l'eau artérielle sont marqués continûment en un point (la carotide par exemple) pour obtenir un régime d'équilibre, soit en saturant les spins (Detre et al., 1992), soit en les inversant (Williams et al., 1992) ;

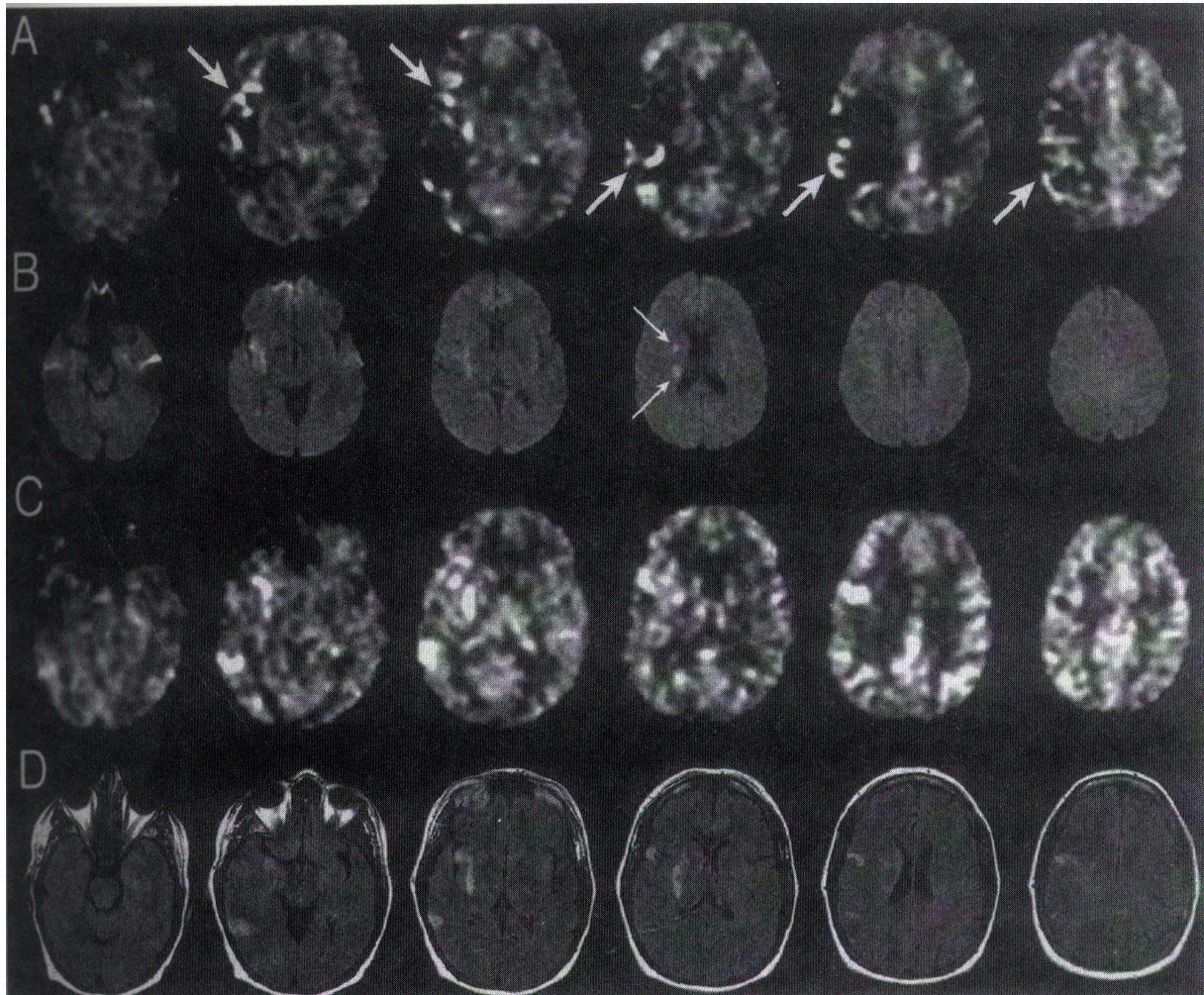


Figure 2-8. Cartographies de perfusion obtenues avec la technique de marquage artériel (continu)

(A) Cartographies de perfusion réalisées à l'aide de la technique de marquage continu des spins artériels (*Continuous arterial spin-labeling, CASL*) chez un patient avec une sténose de l'artère cérébrale moyenne droite. Une région d'hypoperfusion dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne est observée, ainsi qu'un retard de transit artériel cortical (flèches épaisses). (B) Imagerie de diffusion correspondante. Une région hyperintense est présente dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne subcorticale (flèches minces). (C) Cartographies de perfusion obtenues avec la technique CASL cinq jours plus tard : la perfusion est restaurée dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne. (D) Images obtenues par la technique *FLAIR*. (Chalela et al. *Stroke*, 2000;31:680-687)

- **Marquage pulsé** (Figure 2-9)

Une tranche de tissu proximale à la coupe d'intérêt est inversée sélectivement. Les spins artériels situés dans le volume d'inversion perfusent ensuite le tissu, modifiant son aimantation. La technique *EPISTAR* (*Echo planar imaging with alternating radiofrequency*) représente une variante de cette méthode (Edelman et al., 1994). Une mesure des variations de perfusion basée sur les variations dynamiques du T_1 du tissu est également réalisable, à l'aide de la technique *FAIR* (*Flow-sensitive alternating inversion recovery*). Celle-ci consiste à acquérir deux images d'inversion-récupération : la première après une inversion sélective (signal lié au T_1 apparent de la coupe) et la seconde après une inversion globale (signal lié au T_1 intrinsèque du tissu). La soustraction de ces deux images conduit à un signal directement lié au flux (Kwong et al., 1995).

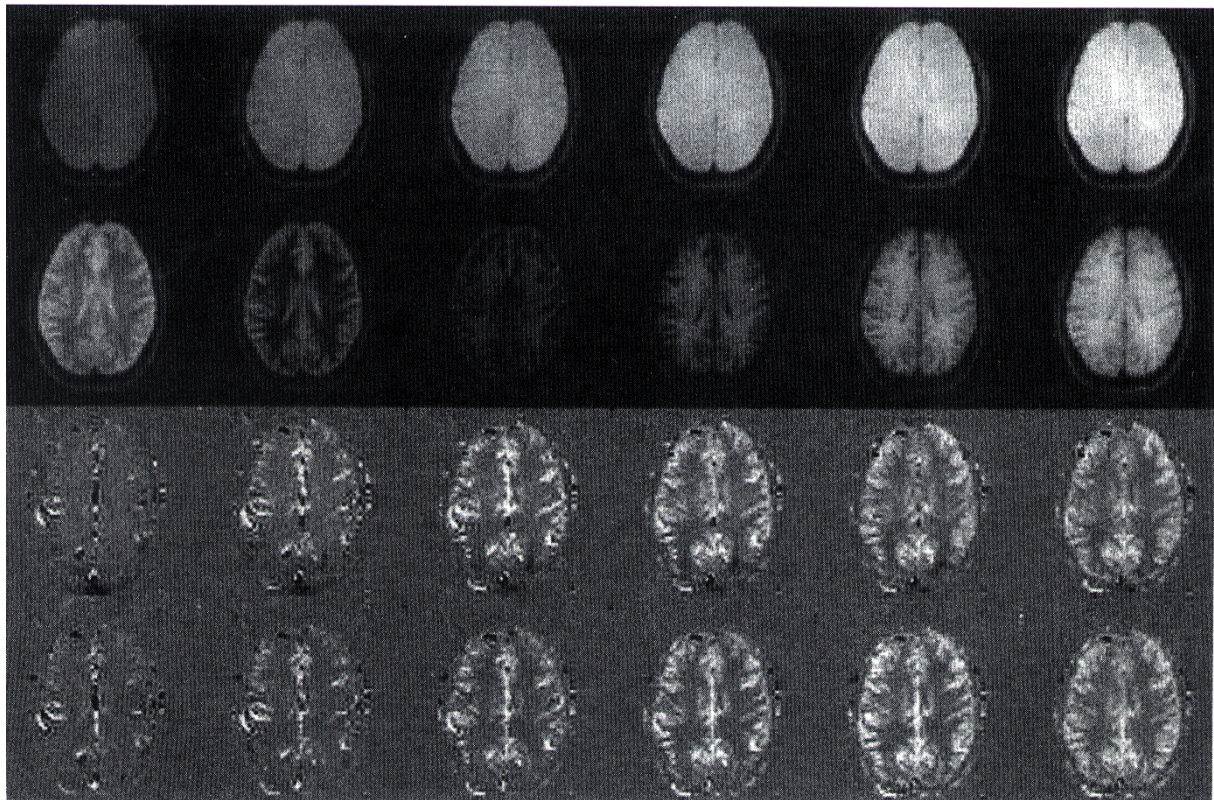


Figure 2-9. Cartographies de perfusion obtenues avec la technique de marquage artériel (pulsé) Images natives obtenues par marquage des spins artériels et images-différence (avec les images sans marquage) pour les techniques de marquage pulsées *EPISTAR* et *FAIR*, en fonction du temps d'inversion (TI). De haut en bas : images natives *EPISTAR*, images natives *FAIR*, images-différence *EPISTAR*, images-différences *FAIR*. Les TI sont égaux à (de gauche à droite) : 200, 400, 600, 800, 1000, et 1200 millisecondes. Bien que le contraste du tissu statique soit différent pour les deux techniques, les images-différences dépendent seulement du flux entrant du sang marqué. (Wong et al., *NMR Biomed* 1997;10:237-249)

Bien que ces techniques partagent des bases identiques, elles offrent des avantages et des limitations différentes (Calamante et al., 1999). La méthode de marquage continu présente l'avantage de produire un maximum de variations du signal de l'eau tissulaire : le marquage continu permet à l'aimantation d'atteindre sa valeur d'équilibre. La technique par marquage continu connaît deux problèmes majeurs : les effets de transfert d'aimantation, causés par l'application d'une longue impulsion radiofréquence hors-résonance avant l'acquisition de l'image, et la perte du marquage entre le plan de marquage et le plan de coupe acquis. La technique par marquage pulsé minimise ces sources d'erreurs pour faciliter la quantification du débit sanguin cérébral. Cependant des problèmes subsistent y compris avec cette méthode, en particulier, le rapport signal-sur-bruit est plus faible.

Utilisation de traceurs exogènes

Traceurs diffusibles

Le débit est calculé en utilisant les méthodes mathématiques appliquées aux indicateurs diffusibles. Les méthodes analysant la courbe d'élimination d'un traceur, ou clairance (*clearance*), sont basées en RMN sur la résonance de noyaux autres que le proton :

- **Fluor ^{19}F**

Le fluor 19 (spin = $1/2$, $\gamma = 40,01 \text{ MHz.T}^{-1}$, abondance naturelle = 100 %, sensibilité = 83% celle du proton) constitue un bon traceur de la perfusion. Il est utilisé sous forme gazeuse, c'est-à-dire inhalé, après incorporation à un gaz inerte comme l'halothane (Rudin et Sauter, 1989 ; Brunetti et al., 1990), le fréon-22 (Ewing et al., 1989) ou le fréon-23 (trifluorométhane, CHF_3) (Ellef et al., 1988 ; Barranco et al., 1989 ; Detre et al., 1990b ; van Zijl et al., 1990 ; Branch et al., 1991 ; Branch et al. 1992 ; Pekkar et al., 1994 ; Ligeti et al., 1995 ; Pekkar et al., 1995). Il existe des effets secondaires liés à l'inhalation des deux premiers composants (propriétés anesthésiques de l'halothane, influence du fréon-22 sur le rythme cardiaque, sur la tension artérielle et sur la perfusion), d'où l'utilisation plus répandue du fréon-23. Cependant, Barranco a observé de petites variations de débit sanguin dans certaines régions du cerveau après l'inhalation de fréon-23 marqué au ^{19}F (Barranco et al., 1989). L'analyse de la courbe d'élimination nécessite (1) d'enregistrer la cinétique de la concentration artérielle ; (2) d'estimer par des méthodes statistiques le modèle de distribution (élimination à un ou plusieurs composants, et leur pondération respective), le temps d'apparition du traceur dans le tissu, et le coefficient de partition entre le sang et le tissu cérébral et enfin (3) d'ajuster l'ensemble de la courbe à une fonction mathématique appropriée dont les paramètres

permettent de calculer le débit tissulaire. Les mesures de perfusion reportées avec le fréon-23 marqué au ^{19}F sont inférieures aux valeurs obtenues par les méthodes de référence : microsphères radioactives (Barranco et al., 1989) ou ^{133}Xe (Detre et al., 1990b), probablement en raison de la diffusion limitée du fréon-23 dans le cerveau (Detre et al., 1990b) ;

- **Deutérium ^2H**

Le deutérium est un isotope stable, détectable par RMN (spin = 1, $\gamma = 6,54 \text{ MHz.T}^{-1}$, abondance naturelle = $1,5.10^{-2} \%$, sensibilité = 0,97% celle du proton) et qui est généralement utilisé sous forme d'eau lourde, $^2\text{H}_2\text{O}$ (Ackerman et al., 1987 ; Detre et al., 1990a ; Kim et Ackerman, 1990 ; Corbett et al., 1991). L'administration est réalisée par voie intraartérielle ou intramusculaire. Cette dernière méthode, quoique moins invasive, présente l'inconvénient de nécessiter la mesure parallèle d'une entrée artérielle. Peu après l'injection, le $^2\text{H}_2\text{O}$ se transforme en $^2\text{HO}^1\text{H}$ du fait de l'échange proton-deuteron. Cette dernière molécule semble se comporter comme de l'eau tissulaire ($^1\text{H}_2\text{O}$). Contrairement aux gaz, l'eau ne peut être considérée comme un traceur purement diffusible pour de très hauts débits. En effet dans ce cas, l'eau passe très rapidement du tissu aux veines de drainage, et une fraction de traceur quitte le tissu avant d'avoir pu y diffuser à 100%, ce qui conduit à une sous-estimation des hauts débits. Pour remédier à cet effet, il faut faire appel à une modélisation plus complexe, en particulier par des méthodes d'analyse compartimentales et statistiques. D'après une étude menée chez le cochon, les mesures de perfusion obtenues avec le deutérium sont bien corrélées avec les mesures issues de la technique des microsphères radioactives (Corbett et al., 1991) ;

- **Oxygène ^{17}O**

L'oxygène 17 est détectable par RMN (spin = 5/2, $\gamma = 5,76 \text{ MHz.T}^{-1}$, abondance naturelle = $3,7.10^{-2} \%$). L'eau marquée à l'oxygène 17, H_2^{17}O , et le dioxygène $^{17}\text{O}_2$ ont été utilisés pour mesurer la perfusion cérébrale et le métabolisme en oxygène chez l'animal (Kwong et al., 1991a,b ; Pekar et al., 1991 ; Arai et al., 1991 ; Fiat et al., 1992 ; Fiat et Kang, 1993a ; Pekar et al., 1995 ; Arai et al., 1998) et chez l'homme (Fiat et al., 1993b). Cet isotope de l'oxygène 16 peut être utilisé comme traceur de la perfusion soit indirectement par son effet sur la relaxation des protons environnants, soit directement en mesurant son signal RMN. La première méthode exploite le fait que l'oxygène 17 agit de la même manière que les agents paramagnétiques en induisant une chute de l'intensité du signal par effet T_2 . Cet effet paramagnétique est dû à un couplage entre le noyau de l'oxygène 17 et les protons. Cette méthode implique d'établir la relation existant entre l'intensité du signal et la concentration

du traceur dans le tissu. En faisant l'hypothèse d'une relation linéaire entre la concentration d'eau marquée à l'oxygène 17 et les variations de relaxivité transversale, il est néanmoins possible de mesurer la perfusion cérébrale de manière quantitative chez l'animal (Kwong et al., 1991b). L'avantage de cette approche est de travailler avec la résolution spatiale de l'imagerie proton. La seconde méthode consiste à recueillir l'intensité du signal à la fréquence de résonance de l'oxygène 17 et à appliquer les équations obtenues dans le cas des traceurs diffusibles. Le $rCBF$ peut également être obtenu en imageant la clairance du $H_2^{17}O$ dans le cerveau après injection d'un bolus artériel d'une solution contenant du $H_2^{17}O$. L'injection intraartérielle sous forme de bolus simplifie l'analyse de la clairance, mais est limitée par son caractère invasif (Pekar et al., 1991). Enfin, une combinaison de ses deux approches, reposant sur le fait que l'effet du $H_2^{17}O$ en tant qu'agent de contraste peut être utilisé (imagerie 1H) et annihilé (imagerie ^{17}O) à volonté, a été proposée (Reddy et al., 1996 ; Ronen et al., 1997 ; Stolpen et al., 1997). La concentration en $H_2^{17}O$ peut être déterminée à partir de l'analyse des mesures des variations périodiques de signal résultantes, permettant ainsi la détection d'une région ischémisée chez le rat (de Crespigny et al., 2000 ; Figure 2-10).

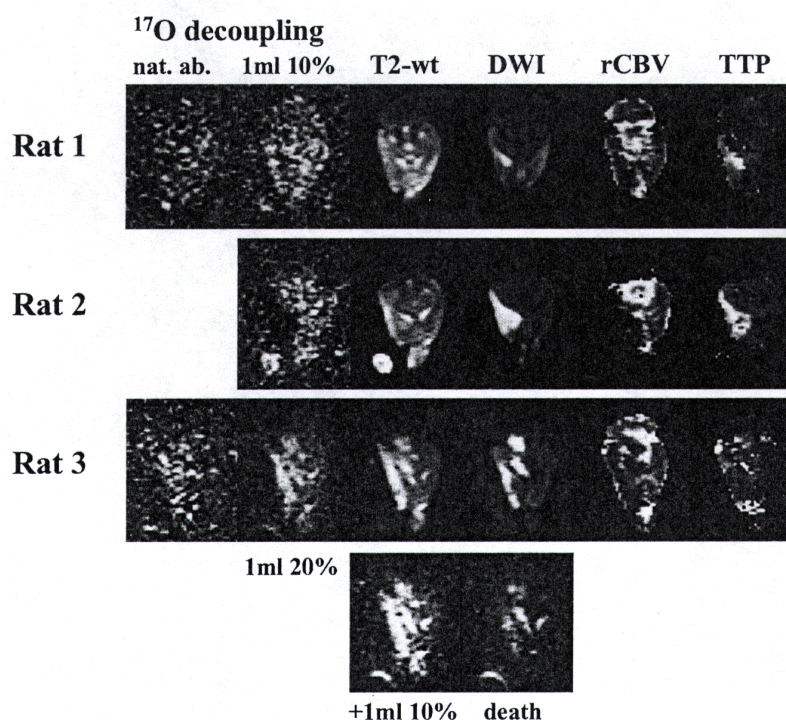


Figure 2-10. Images de 3 rats avec une lésion ischémique obtenues par imagerie ^{17}O
 Nat. Ab. : *natural abundance* (abondance naturelle) ; 1ml 10% : après injection de 1 ml à 10% d'eau marqué à l'oxygène 17 ($H_2^{17}O$) (rats 1 et 2) , 1 ml 20 % : injection de 1 ml à 20 % pour le rat 3 ; T2-wt : images pondérées T2 ; DWI : images de diffusion ; rCBV et TTP : cartographie de volume sanguin et de temps-au-pic réalisées à l'aide de la technique IRM avec injection de produit de contraste. La lésion visualisée sur les images après injection de $H_2^{17}O$ (en noir) se retrouve sur les cartographies de contrôle. (de Crespigny, *Magn Reson Med* 2000;43(6):876-883)

- **Xénon ^{129}Xe hyperpolarisé**

Le xénon, comme on l'a vu, peut être utilisé pour mesurer la perfusion en tomographie monophotonique (^{133}Xe) et en tomodensitométrie (xénon stable). Ce gaz est inerte d'un point de vue métabolique et très soluble dans les lipides (Merrick, 1998). Deux isotopes du xénon ont un spin non nul et sont détectables par RMN : le ^{129}Xe de spin 1/2 et le ^{131}Xe de spin 3/2. Il est possible d'augmenter la sensibilité du ^{129}Xe (spin = 1/2, $\gamma = 11,78 \text{ MHz.T}^{-1}$, abondance naturelle = 26,44%, sensibilité = 2% celle du proton) par pompage optique indirect. Brièvement, cette opération consiste à polariser des atomes de rubidium à l'état gazeux. Le principe de polarisation électronique du rubidium repose sur l'absorption par celui-ci d'une onde électromagnétique (laser, $\lambda = 795 \text{ nm}$). Cette absorption modifie les populations des deux niveaux d'énergie de ces atomes provoquant le dépeuplement du niveau $m = -1/2$ et le remplissage du niveau $m = +1/2$. La polarisation nucléaire du ^{129}Xe s'effectue alors par échange de spin entre les atomes du ^{129}Xe et les atomes de vapeur de rubidium polarisés électroniquement (méthode d'échange de spin ou *spin exchange*). On parle de xénon « hyperpolarisé ». Le ^{129}Xe hyperpolarisé peut être administré sous forme gazeuse, par inhalation, ou sous forme de solution, après dissolution du gaz dans une émulsion lipidique par exemple, par injection intra-carotidienne (Duhamel et al., 2000). S'il est inhalé, le gaz se dissout dans le sang et est transporté au cerveau où il s'accumule dans le tissu cérébral tout en conservant une partie de son hyperpolarisation. Des images de la distribution de xénon dans le cerveau ont été obtenues chez le rat (Swanson et al., 1997 ; Chupp et al., 1999 ; Duhamel et al., 2000, Figure 2-11). Ces résultats constituent une première étape vers la mesure de la perfusion cérébrale à l'aide du xénon hyperpolarisé.

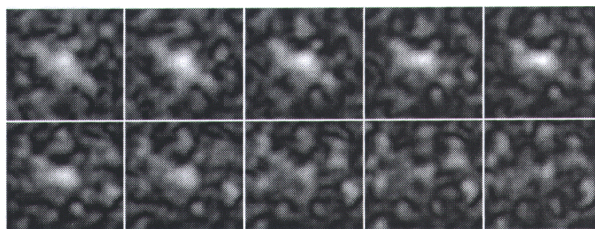


Figure 2-11. Images dynamiques d'un cerveau de rat obtenues après injection de xénon ^{129}Xe hyperpolarisé.
(Duhamel et al., *8th annual meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine – Denver (USA) april 3-7 2000, 2011*)

Le principal inconvénient des méthodes employant des traceurs diffusibles est leur faible sensibilité, due à la faible abondance naturelle des noyaux utilisés. Dans le cas du xénon, il est possible de compenser en augmentant la polarisation ; néanmoins, l'hyperpolarisation est un état instable, qui nécessite des conditions de stockage et de transport particulières. Ces approches ont également l'inconvénient de présenter des résolutions spatiale et temporelle limitées. De plus, le coût élevé des marqueurs enrichis avec les isotopes en limite l'utilisation.

Enfin, toutes ces techniques font appel à un appareillage spécifique (possibilité de choisir une fréquence de résonance autre que celle du proton, antennes dédiées à ces analyses).

Traceurs intravasculaires

L'utilisation d'agents de contraste exogènes pour étudier la perfusion cérébrale est connue depuis plus de dix ans (Villringer et al., 1988 ; Rosen et al., 1990). En raison de la barrière hématoencéphalique (BHE), les produits de contraste RM conventionnels, comme les chélates de gadolinium, demeurent intravasculaires dans le cerveau. Ces agents de contraste permettent d'extraire différents paramètres reliés au flux sanguin cérébral régional (*rCBF*), comme le volume sanguin cérébral régional (*rCBV*) et le temps de transit moyen (*MTT*) du sang à travers un volume de tissu (voir partie suivante). La technique d'IRM utilisée, souvent désignée sous le nom de *Dynamic Susceptibility Contrast enhanced - MRI (DSC-MRI)*, fait appel à l'injection en bolus d'un agent de contraste (typiquement 0.1 à 0.3 mmol/kg) et à l'acquisition rapide de la chute de signal causée par le déphasage des spins (chute du T_2 et du T_2^*) pendant son premier passage dans le tissu (Villringer et al., 1988) (Figure 2-12). Bien que l'espace vasculaire constitue une faible fraction du volume tissulaire total (environ 5% dans le cerveau humain), la compartimentation de l'agent de contraste à l'intérieur de l'espace intravasculaire entraîne une chute de signal transitoire significative, due aux gradients de champ magnétique engendrés par la différence de susceptibilité magnétique entre les capillaires remplis d'agent paramagnétique et le tissu environnant. Cet effet de susceptibilité s'étend au-delà de l'espace vasculaire (Gillis et Koenig, 1987 ; Villringer et al., 1988) et domine sur l'effet de réhaussement T_1 . L'exploitation de cet effet de susceptibilité pour le calcul des paramètres de perfusion est détaillé dans la partie suivante. En cas de rupture de la BHE, l'extravasation du produit de contraste dans le compartiment extravasculaire-extracellulaire entraîne une diminution des effets de susceptibilité et une augmentation de la relaxivité T_1 , qui affaiblit la perte de signal due à l'effet T_2 . Cet effet T_1 peut être utilisé pour extraire des informations liées à la perméabilité et au flux, en modélisant l'extravasation du traceur hors du compartiment intravasculaire. Cette propriété présente un grand intérêt, notamment pour l'étude des tumeurs cancéreuses. Plusieurs modèles d'analyse ont été proposés, mais leur description dépasse l'objectif de ce travail (voir Tofts, 1997 pour un état de l'art récent).

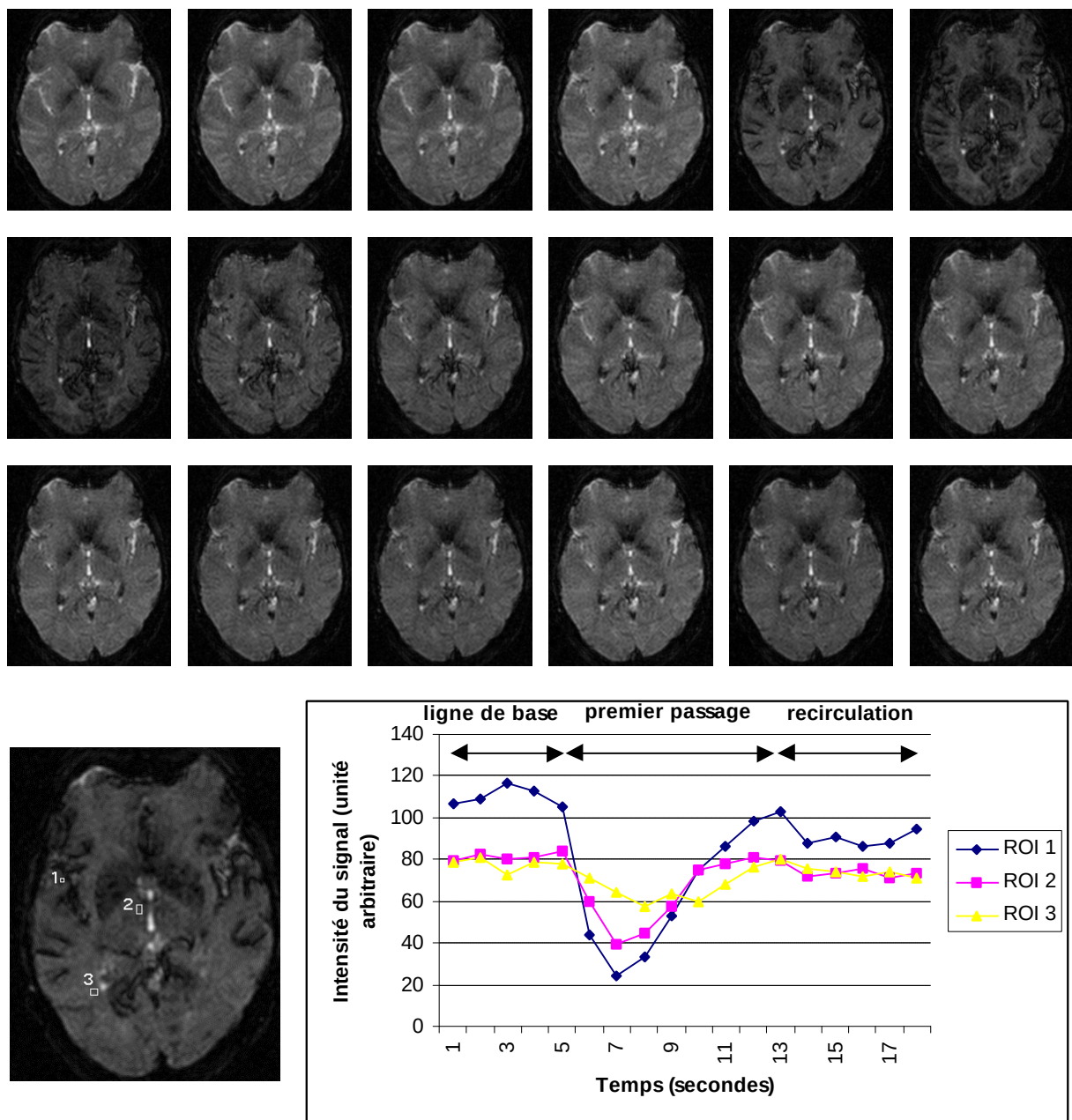


Figure 2-12. Séquence d'images obtenue en DSC-MRI

Séquence d'Echo Planar (EPI) pendant le premier passage d'un bolus de produit de contraste et courbes de variation du signal RM dans 3 régions d'intérêt (ROI) : ROI 1, petite artère corticale, ROI 2, substance grise, ROI 3, substance blanche. La résolution temporelle est de 1 s (de gauche à droite et de haut en bas).

Le choix de la séquence est déterminant pour la mesure de la perfusion avec la technique de DSC-MRI et principalement conditionné par les considérations suivantes :

Contrainte temporelle

Comme le temps de transit du bolus à travers le tissu n'est que de quelques secondes, une excellente résolution temporelle est indispensable pour obtenir une séquence d'images comprenant l'arrivée (*wash in*) et le départ (*wash out*) du produit de contraste, et, ainsi, enregistrer le premier passage du traceur (Figure 2-12). La possibilité d'utiliser la technique de *DSC-MRI* a été favorisée par l'accessibilité croissante de la technique d'écho planar (*EPI*). Cette technique d'imagerie rapide permet d'améliorer la caractérisation du passage du bolus et de faciliter l'acquisition multicoupe, donc d'augmenter la couverture régionale ;

Echo de gradient vs écho de spin

La technique de *DSC-MRI* peut être utilisée soit à l'aide d'une séquence spin-écho, soit d'une séquence d'écho de gradient, puisque le premier passage du contraste affecte à la fois le T_2 et le T_2^* . En raison des effets plus importants observés avec l'écho de gradient, la plupart des études utilisent ce type de séquence pour suivre le passage du traceur à travers le cerveau. Cependant, des simulations Monte-Carlo ont montré que le contraste dû aux effets de susceptibilité pour les images par écho de gradient provient à la fois des petits et des gros vaisseaux, tandis qu'en spin-écho, il provient essentiellement des petits vaisseaux, de la taille des capillaires (Weisskopf et al., 1994 ; Boxerman et al., 1995 ; Kennan et al., 1994). Bien que l'utilisation d'un écho de spin pour refocaliser le signal réduise la perte de signal, les échos de spin n'éliminent pas tous les effets de l'agent de contraste en raison de la diffusion. Les molécules d'eau sont en effet constamment en mouvement thermique. Dans un intervalle de temps de 10 à 50 ms, elles peuvent se déplacer de l'intérieur d'un petit vaisseau à l'extérieur où le champ magnétique est légèrement différent. La refocalisation due à l'écho de spin élimine seulement les effets de l'hétérogénéité de champ magnétique lorsque chaque spin est soumis au même champ magnétique pendant toute la durée de l'écho. Puisque les molécules d'eau ne peuvent pas diffuser à l'intérieur et à l'extérieur des gros vaisseaux (ceux-ci jouant le rôle de transport), l'imagerie en écho de spin privilégie les petits vaisseaux par rapport aux gros vaisseaux. Le signal T_2 à l'intérieur des gros vaisseaux est quand même affecté par la présence de l'agent de contraste, car l'eau diffuse entre le mélange plasma-agent de contraste et les globules rouges, à l'intérieur desquelles le produit de contraste ne peut pas pénétrer. C'est pourquoi certaines études sont effectuées à l'aide de séquences d'écho de spin, qui reflètent mieux la perfusion microvasculaire. Cette amélioration de la qualité de l'image a cependant comme contrepartie un rapport signal-sur-bruit moins important, puisque la variation de signal obtenue avec l'écho de spin est inférieure à la variation obtenue avec

l'écho de gradient. De plus, le débit sanguin cérébral déterminé de cette manière n'est pas le débit sanguin total (même après la prise en compte du taux d'hématocrite) mais seulement le débit sanguin microvasculaire (Boxerman et al., 1995 ; Østergaard et al., 1998b). Néanmoins, la possibilité d'utiliser dans le futur des doses de produit de contraste plus élevées et le développement d'agents encore plus paramagnétiques pourrait diminuer l'avantage de l'écho de gradient en termes de rapport signal-sur-bruit.

Avantages et inconvénients des deux techniques ASL et DSC-MRI

Les techniques d'ASL et de DSC-MRI sont deux techniques distinctes ayant émergé ces dernières années, chacune d'entre elles avec l'objectif de permettre une évaluation quantitative de la perfusion. Nous allons tenter de dégager les avantages et inconvénients respectifs de ces méthodes.

Traceurs endogènes vs traceurs exogènes

Bien que les deux techniques puissent être considérées comme non-invasives en raison de l'absence de radiations ionisantes, la technique d'ASL présente l'avantage supplémentaire d'utiliser un agent de contraste endogène. Par conséquent, des mesures répétées peuvent en principe être réalisées sans restriction. Bien qu'il soit possible d'injecter plusieurs bolus d'agent de contraste, il existe une limite de dose maximale à ne pas dépasser. Effectuer des injections multiples suppose de diminuer la dose, donc de réduire la sensibilité de la méthode. En contrepartie, les variations de signal sont beaucoup plus importantes avec le produit de contraste exogène.

Comportement en présence de flux extrêmes

Bien que les deux techniques donnent des résultats relativement bons (dans les études quantitatives qui sont assez rares ; voir Tableau 2-2) dans la gamme de perfusion normale, des difficultés apparaissent pour les bas et les hauts flux. En cas de bas flux, la limitation première est de toute évidence le faible signal-sur-bruit de la mesure. Ce rapport peut être amélioré avec la technique d'ASL en augmentant le nombre de moyennages (au prix d'un allongement du temps d'acquisition). En revanche, pour la technique de DSC-MRI, il n'y a pas de solution à ce problème en raison du caractère dynamique de l'approche, à moins d'augmenter la dose, avec les limites évoquées plus haut.

TABLE 1. Studies of flow quantification using continuous and pulsed arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI techniques

Species	Technique	GM CBF	WM CBF	G/W ratio	n	Notes	References
Rat	CASL	105 ± 28		N/A	3	Global value; diffusion gradients to crush out blood signal; 2D-FT spinecho (SE) sequence	Detre et al., 1992
Rat	CASL	139 ± 42		N/A	5	Global value; diffusion gradients; FLASH sequence	Williams et al., 1992
Rat	CASL	110 ± 20		N/A	4	Global value; diffusion gradients; STEAM spectroscopy; T _{1sat} incorporated into model	Zhang et al., 1992
Human	CASL	93 ± 16	38 ± 10	2.6 ± 0.8	9	First human application; 2D-FT gradient-echo (GE) sequence	Roberts et al., 1994
Human	DSC-MRI	70 ± 30	34 ± 12	2.1 ± 0.5		Absolute CBF with assumed parameter values; modified FLASH sequence	Rempp et al., 1994
Human	FAIR	99 ± 27	45 ± 27	N/A	4	First use of PASL for human flow quantification; different T ₁ s of blood and tissue incorporated in T ₁ model	Kwong et al., 1995
Rat	CASL (2-coil)	98 ± 15*	N/A	N/A	4	Introduction of 2-coil technique allowing multi-slice acquisition	Zhang et al., 1995a
Rat	CASL (1-coil)	198 ± 47		N/A	9	Standard (1-coil) vs. 2-coil	Zhang et al., 1995b
Rat	CASL (2-coil)	174 ± 37		N/A	6	Comparison; global value; STEAM spectroscopy; T _{1sat} measured	
Cat	CASL	115		N/A	1	Global value; diffusion gradients; 4-step protocol to eliminate MT effect; 2D-FT SE sequence	Pekar et al., 1996
Rat	FAIR	104 ± 21		N/A	8	Global value; T ₁ -subtraction method; FLASH imaging	Schwarzbauer et al., 1996
Human	CASL	51 ± 11		N/A	6	Global value; diffusion gradients; 4-step protocol; implementation of rapid SE-EPI sequence	Ye et al., 1996
Human	CASL	91 ± 13	36 ± 10	2.6 ± 0.4	5	Introduction of post-labeling (w)-delay (w = 900ms) to reduce δ-sensitivity and intravascular signal; T _{1sat} measured; GE-EPI sequence	Alsop et al., 1996
Human	DSC-MRI	N/A	N/A	2.8 ± 0.1	6	relCBF using deconvolution with SVD; SE-EPI sequence	Østergaard et al., 1996b
Human	DSC-MRI	58 ± 20		N/A	13	Method of (Rempp et al., 1994); flow values in territory of unoccluded MCA in patients with occlusive cerebrovascular disease	Gückel et al., 1996
Rat	CASL	262 ± 118	N/A	N/A	5	Assumed, constant T ₁ value; ROI placed in parietal cortex; no w-delay; 2D-FT sequence	Forbes et al., 1997
Human	CASL	81 ± 20	23 ± 7	3.9 ± 1.4	7	Diffusion gradients; 4-step protocol; no w-delay; SE-EPI sequence	Ye et al., 1997
Human	QUIPSS	30	13	2.4	1	PASL sequence with reduced δ-sensitivity;	Wong et al., 1998a
	QUIPSS II	66	22	3.0	1	multi-slice (QUIPSS II); SE-EPI sequence	
Human	CASL	88 ± 9	N/A	N/A	4	CASL vs. PASL comparison; CBF analysis	Wong et al., 1998b
	QUIPSS II	87 ± 4	N/A	N/A		assumed theoretical values for α; multislice; for CASL, w = 1 sec; SE-EPI sequence	
Human	FAIR	59 ± 7	21 ± 2	2.8 ± 0.3	4	Multislice; spiral EPI sequence	Yang et al., 1998
Human	DSC-MRI	N/A	N/A	2.9 ± 0.4	6	relCBF using a model of vascular topology to reduce sensitivity to vascular delay and dispersion; SE-EPI	Østergaard et al., 1999
Human	DSC-MRI	67 ± 16	24 ± 5	2.7 ± 0.7	11	Method of (Rempp et al., 1994) with modified deconvolution procedure; FLASH sequence	Schreiber et al., 1998
Cat	FAIR	45 ± 4	N/A	N/A	7	Modified FAIR to minimise radiation damping; SE-EPI	Zhou et al., 1998
Rat	FAIR	91 ± 31	N/A	N/A	5	High-field (9.4T); FLASH sequence	Tsekos et al., 1998
Rat	CASL _(no delay)	179 ± 21	N/A	N/A	10	w = 0 ms	Calamante et al., 1999
	CASL _(delay)	89 ± 8	N/A	N/A	2	w = 500 ms	
Gerbil	FAIR	146 ± 22	N/A	N/A	8	high-field (8.5T); FLASH sequence	
						Diffusion gradients; inflow time considered; SE-EPI	Pell et al., 1999
Typical CBF measurements obtained using other techniques for comparison:							
Human	PET	55 ± 12	22 ± 5	2.6 ± 0.8	33	[¹⁵ O]-labeled water	Leenders et al., 1990
Human	Xe-CT	85 ± 14	20 ± 5	N/A	67		Yonas et al., 1991
Cat	microspheres	88 ± 4*	53 ± 20*	N/A	2	IMP microspheres	Hossmann et al., 1985
Cat	H ₂ -clearance	72 ± 34	N/A	N/A	23	Cortical measurement	Marcy and Welsh, 1984
Rat	autoradiography	156 ± 11	N/A	N/A	6	[¹⁴ C]-IAP tracer	Ginsberg et al., 1986
Rat	H ₂ -clearance	94 ± 8	N/A	N/A	48	Cortical measurement	Todd et al., 1986
Gerbil	autoradiography	156 ± 4*	N/A	N/A	5	[¹⁴ C]-IAP tracer	Hatakeyama et al., 1992
Gerbil	H ₂ -clearance	155 ± 60	N/A	N/A	11	Cortical measurement; for 50 μm electrodes inserted to a 1 mm depth	Verhaegen et al., 1992

Absolute CBF values and GM/WM flow ratios (denoted G/W ratio in the table) obtained in these studies are compared to measurements acquired with other standard techniques. This table is arranged chronologically and values expressed as mean ± SD in units of mL 100g⁻¹ min⁻¹ and were obtained under control, normocarbic conditions in grey matter (GM), white matter (WM) or as a global reading. n is the number of subjects in each study; δ is the transit time; α describes the inversion efficiency; w is the post-labelling delay; T_{1sat} is the T₁ in the presence of flow and off-resonance irradiation. The 2D-FT technique is the two-dimensional Fourier Transform standard method of image acquisition; N/A denotes non-applicable data. CASL, continuous arterial spin labeling; CT, computed tomography; DSC, dynamic susceptibility contrast; FAIR, flow sensitive alternating inversion recovery; FLASH, fast low-angle shot; IAP, iodoantipyrine; IMP, ¹³I-isopropylidoamphetamine; PASL, pulsed arterial spin labeling; QUIPPS, quantitative imaging of perfusion using a single subtraction; STEAM, stimulated echo acquisition mode.

*CBF values calculated from data in paper. GM regional values derived from the average of measurements in the cortex, thalamus, hypothalamus and hippocampus.

Tableau 2-2. Etudes de quantification de la perfusion à l'aide des techniques de marquage de spin (continu et pulsé) et de la technique de DSC-MRI (Calamante et al., *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:701-735)

Cependant, le rapport signal-sur-bruit ne constitue pas le seul problème de la mesure de bas débits. Le second problème provient de l'existence de longs retards d'arrivée du sang artériel dans le volume d'intérêt, notamment pour une région pathologique irriguée par la circulation collatérale. Des retards allant jusqu'à plusieurs secondes peuvent être observés dans le tissu ischémique. Bien que les séquences d'*ASL* les plus récentes (Alsop et Detre, 1996 ; Wong et al., 1998) soient moins sensibles aux différences de temps de transit moyen, de longs temps de transit pourrait rendre la technique d'*ASL* impossible à réaliser. En effet, en cas de long retard, il pourrait être impossible d'acquérir la coupe au moment où les spins marqués arrivent dans le tissu et par conséquent aucun effet ne serait observé. Ce problème constitue l'une des limitations fondamentales de la technique d'*ASL* pour mesurer la perfusion en présence d'une pathologie ischémique (Calamante et al., 1999).

L'existence de longs temps d'arrivée du bolus pose aussi problème avec la technique de *DSC-MRI*. Le transit du bolus du site d'injection (typiquement une veine) au volume d'intérêt peut introduire un retard et une dispersion (élargissement de la forme du bolus). Si l'on ne prend pas en compte ce retard et cette dispersion, le temps de transit moyen pourrait être surestimé et le débit sous-estimé (Østergaard et al., 1996a,b ; Schreiber et al., 1998). Le problème principal est que la technique de *DSC-MRI* ne fait pas la différence entre la dispersion dans les artères (entre le moment où l'entrée artérielle est mesurée et le moment où le bolus arrive dans le volume d'intérêt) et la dispersion intravoxélieuse dans les microvaisseaux du tissu (Østergaard et al., 1996a,b ; Schreiber et al., 1998). Alors que l'on peut prendre en compte la dispersion survenant entre le site d'injection (veine) et l'artère où l'entrée artérielle est évaluée, on ne peut corriger l'effet de dispersion existant entre l'artère et l'entrée du volume d'intérêt (où la vraie entrée artérielle devrait être mesurée). Cette dispersion supplémentaire est particulièrement prononcée en cas de flux collatéral alimentant la région ischémique. Le cas des hauts débits est aussi problématique pour la technique *ASL* car l'hypothèse d'échange complet n'est plus valide (Silva et al., 1997,a,b). Si cela n'est pas pris en compte, la perfusion sera sous-estimée (puisque que seule une fraction de l'aimantation artérielle est échangée).

Couverture régionale

Les deux techniques peuvent être multicoupes, bien que le nombre maximum de coupe soit limité dans chaque cas. En *DSC-MRI*, la couverture est donnée par un compromis entre le nombre de coupe et la résolution temporelle. Pour une caractérisation complète du premier passage du bolus, une haute résolution temporelle est indispensable (plus le bolus est étroit,

meilleure doit être la résolution temporelle). Pour des temps de répétition typiques, 10 à 15 coupes peuvent être obtenues avec une séquence *EPI*. Il est aussi possible d'utiliser une acquisition tri-dimensionnelle à l'aide d'une séquence en écho de gradient *FS* (*Frequency-shifted*) ou *PRESTO* (*principles of echo shifting with a train of observations*), mais avec une résolution spatiale moins bonne, 3.75 mm dans les trois directions de l'espace pour la séquence *PRESTO* (Petrella et al., 1997 ; van Gelderen et al., 2000). Dans le cas de la technique d'*ASL*, il existe certaines limitations au nombre de coupes maximal. Une quantification précise peut être obtenue typiquement à partir de 5 coupes, et, dans une étude récente, 10 coupes ont été acquises à l'aide d'une séquence *EPI* spiralée, cependant avec une résolution spatiale limitée (Yang et al., 1998).

2.2. Modélisation de la perfusion avec contraste

Dans un premier temps, nous rappelons les concepts de base de la modélisation des systèmes dynamiques. Dans un second temps, nous examinerons comment ces concepts s'appliquent à l'analyse des images de perfusion.

2.2.1. Modélisation des systèmes dynamiques

La représentation des phénomènes au moyen d'un modèle est une méthode courante d'analyse des données. Cette optique présente une importance particulière quand le caractère quantitatif des résultats est indispensable à la compréhension du phénomène étudié. Dans la suite, nous considérerons la méthode des indicateurs comme un aspect de la méthode du modèle, c'est-à-dire en l'insérant dans le contexte conceptuel de la théorie des systèmes.

Définition d'un système dynamique

Un système est constitué d'un ensemble d'éléments qui interagissent entre eux et éventuellement avec le milieu extérieur. Quelle que soit la représentation mathématique adoptée pour décrire un objet, elle repose sur une notion fondamentale, celle d'état. La description d'un objet fait appel à des attributs. Ceux-ci peuvent être très divers : forme, poids, température... A chacun de ses attributs peut être associé une mesure qui en précise la valeur présente. L'état d'un système à un instant donné est l'ensemble des valeurs de ses attributs à cet instant. S'il y a n attributs, l'état du système sera représenté par un point dans un espace à n dimensions à cet instant. Or, au cours du temps, le système peut passer d'un état à un autre. Son évolution sera définie par la connaissance de ses états successifs. Dans

l'espace d'état, le point se déplacera selon une trajectoire. Si le modèle du système est appropriée à son objet, celui-ci permet de prévoir son évolution et de décrire son passé. C'est le but ultime de la théorie des systèmes. Ajoutons que, pour décrire l'évolution d'un système, il faut introduire un autre concept : celui de processus. C'est grâce à « un ensemble de phénomènes conçus comme actifs et organisés dans le temps » (Litré, 1970) que le système passera d'un état 1 à l'état 2. Le terme « dynamique » est souvent employé pour caractériser les systèmes évolutifs. Un système dynamique est un système présentant pour le moins une entrée e et une sortie s (Figure 2-13).

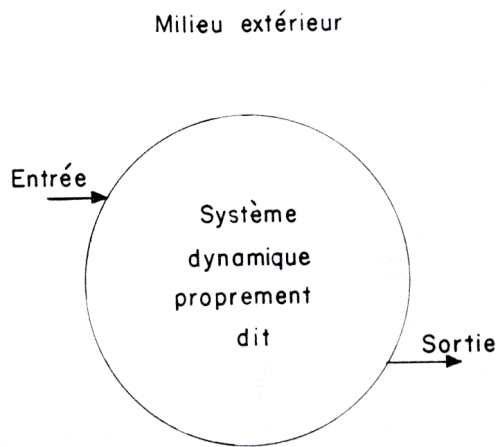


Figure 2-13. Représentation graphique générale d'un système dynamique (Chevallier, *Systèmes et modèles*, Ed. CNRS, 1984)

La relation extrinsèque d'un système est la relation quantitative qui le lie à son milieu extérieur : $s = s(e)$ et qui, de ce fait, en souligne la dépendance (Figure 2-14).

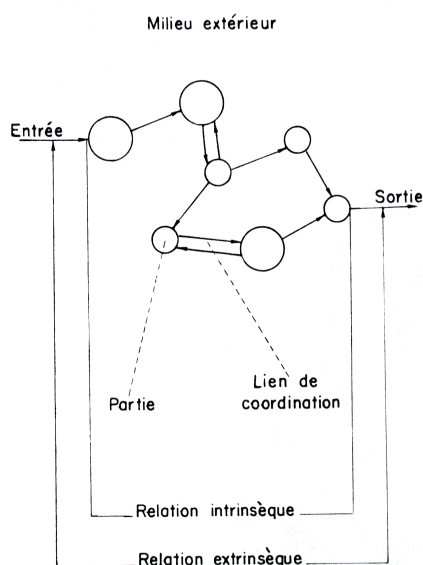


Figure 2-14. Représentation graphique d'un système dynamique et terminologie élémentaire (Chevallier, *Systèmes et modèles*, Ed. CNRS, 1984)

La relation intrinsèque désigne l'ensemble des relations quantitatives qui existent entre les différentes parties du système. Dans le cas où l'expérimentateur ne connaît que les variations en fonction du temps de la sortie du système consécutives à celles qui sont provoquées à l'entrée, il ignore la relation intrinsèque. Le système constitue alors ce que l'on appelle une « boîte noire ». Quel que soit l'aspect fonctionnel sous lequel nous considérons un système dynamique (relations intrinsèques et extrinsèques), il est défini, comme tout système, par des grandeurs spécifiques dont la nature permet de les classer en deux grandes catégories :

Les paramètres

Un paramètre d'un système dynamique est une grandeur dont la valeur régit la dynamique ou le comportement. Un système dynamique est dit à « structure permanente » lorsque les valeurs de ses paramètres sont constantes.

Les variables

Une variable indépendante est une grandeur dont la valeur est indépendante de ce qui se passe dans le système. C'est de sa valeur que va dépendre l'état du système dans un contexte comportemental défini par le ou les paramètres. Une variable dépendante est une grandeur dont la valeur est fonction des valeurs du (ou des) paramètre(s), et, de la (ou des) variable(s) indépendante(s). Une telle variable est dite d'« état ».

Démarche de l'automatique et son symbolisme

La démarche de l'automatique est strictement déterministe. Toute cause détermine un effet. L'effet ou la conséquence est le résultat d'un mécanisme simple ou complexe, enclenché par la cause. Cet enchaînement est représenté de la manière suivante (Figure 2-15).

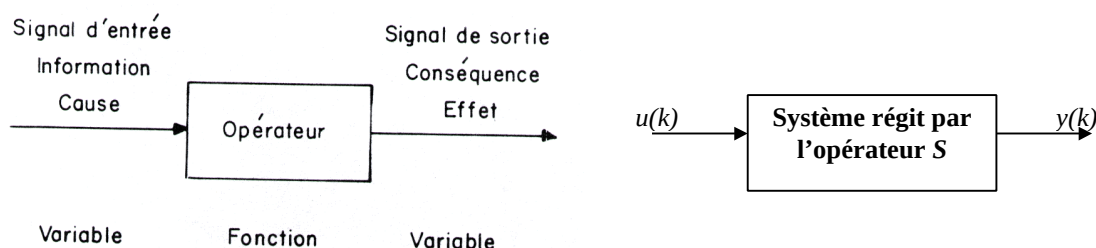


Figure 2-15. Symbolisme de l'automatique
(Chevallier, *Systèmes et modèles*, Ed. CNRS, 1984)

Une boîte rectangulaire symbolise le mécanisme. Celui-ci est sollicité par un signal d'entrée u représenté par une flèche entrante. Le mécanisme émet un signal de sortie y représenté par une flèche sortante. Ainsi, le symbolisme de l'automatique veut que toutes les

variables (les signaux) soient représentés par des flèches, tandis que toutes les opérations mathématiques le soient par des surfaces délimitées (boîte rectangulaire dans le cas présent). Ce symbolisme peut s'appliquer à la dynamique des systèmes biologiques. Sous la forme la plus générale, un tel modèle est un opérateur fonctionnel (ou transformation) S qui agit sur un signal d'entrée u (excitation) et le transforme en un signal y (réponse) (Figure 2-15). Un opérateur est une équation ou un ensemble d'équations spécifiant la relation mathématique entre u et y . Cette opération est représentée formellement par : $y = S[u]$. Les systèmes dynamiques peuvent présenter les propriétés suivantes :

Système stationnaire

Un système est dit stationnaire si une même excitation produit toujours la même réponse. Considérons deux excitations u_1 et u_2 :

Si $u_1 = u_2$ alors $S[u_1] = S[u_2]$.

Système linéaire

Un système linéaire traite une somme d'excitations comme si elles étaient appliquées séparément, les résultats étant additionnés par la suite :

$$S[au_1 + bu_2] = aS[u_1] + bS[u_2]$$

où a et b sont deux constantes et où y_1 et y_2 sont les réponses respectives aux excitations u_1 et u_2 .

Système invariant

Le système est dit invariant si la réponse à $u(t-t)$ est $y(t-t)$ où t est un nombre réel quelconque. L'invariance est donc liée au décalage. Dans la mesure où la variable indépendante représente le temps dans notre étude, on parle alors d'invariance dans le temps.

Système causal

Les systèmes causaux sont caractérisés par le fait que leur réponse ne précède jamais leur excitation, c'est-à-dire si l'on a : $u(t)=0$ pour $t<0$, alors on doit avoir $y(t)=0$ pour $t<0$ où $u(t)$ est la réponse à l'excitation $u(t)$.

Un système peut être à la fois stationnaire, linéaire invariant et causal. Nous allons examiner comment ses propriétés se traduisent mathématiquement. Il nous faut d'abord distinguer les systèmes numériques, ou en temps discrets, des systèmes analogiques, ou en temps continus. Un système numérique est un système dont l'entrée et la sortie sont

échantillonnées au cours du temps. Par convention, nous utiliserons l'indice k pour le cas discret et l'indice t pour le cas continu. Les systèmes linéaires sont entièrement caractérisés par leur réponse à une impulsion unité. Considérons la décomposition d'un signal quelconque en fonction d'impulsions unités :

$$u(k) = \sum_{i=-\infty}^{+\infty} u(i) d(k-i)$$

où d est l'opérateur de Dirac, défini par $d(k-i) = \begin{cases} 1 & \text{si } k = i \\ 0 & \text{si } k \neq i \end{cases}$

Dans cette décomposition, le signal est exprimé comme une combinaison linéaire d'impulsions pondérées par des poids égaux aux valeurs des échantillons du signal. Un système linéaire agissant sur un tel signal conduit à :

$$y(k) = S \left[\sum_{i=-\infty}^{+\infty} u(i) d(k-i) \right] = \sum_{i=-\infty}^{+\infty} u(i) S[d(k-i)]$$

En représentant par $h(k,i)$ la réponse du système à un échantillon $d(k-i)$, on obtient :

$$y(k) = \sum_{i=-\infty}^{+\infty} u(i) h(k,i)$$

La fonction $h(k,i)$ est appelée la réponse impulsionnelle du système. Dans le cas continu, cette même relation s'écrit :

$$y(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} u(t) h(t,t) dt$$

L'invariance n'étant pas liée à la propriété de linéarité, il est possible d'imposer la contrainte d'invariance pour obtenir des systèmes linéaires invariants dans le temps. Pour de tels systèmes, la réponse à l'impulsion $d(k-i)$ est une fonction $h(k,i)$ qui ne dépend plus que d'une seule variable, par opposition à la relation précédente. Pour les systèmes linéaires invariants, on a alors :

Cas discret :
$$y(k) = \sum_{i=-\infty}^{+\infty} u(i) h(k-i)$$

Cas continu :
$$y(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} u(t)h(t-t)dt$$

Cette relation est connue sous le nom de produit de convolution. Elle permet de calculer la réponse d'un système linéaire invariant à une excitation donnée pour autant que sa réponse impulsionnelle soit connue. Le produit de convolution est symbolisé par le signe d'opération $\otimes$, ce qui donne :

$$y(t) = u(t) \otimes h(t)$$

Si le système est de plus causal, alors la réponse impulsionnelle du système correspondant doit nécessairement être nulle pour les valeurs négatives de t . Si de plus le signal d'entrée est causal, le produit de convolution est réduit à l'intégrale entre 0 et l'infini :

$$y(t) = \int_0^{+\infty} u(t)h(t-t)dt$$

2.2.2. Application à l'étude de la perfusion cérébrale

Définition du système dynamique

Le modèle utilisé pour la quantification de la perfusion est basé sur la théorie de la cinétique des traceurs non diffusibles (Zierler, 1962 ; Zierler, 1965 ; Axel, 1980) et repose sur l'hypothèse qu'en présence d'une barrière hématoencéphalique intacte, le produit de contraste demeure intravasculaire. Le tissu cérébral perfusé peut être considéré comme un système dynamique, la matière entrante et sortante étant dans ce cas le sang, dont le comportement est matérialisé par le traceur (produit de contraste en IRM). Le système dynamique est défini par les grandeurs suivantes :

Paramètres

Ce sont le débit sanguin régional $rCBF$ et le volume sanguin régional $rCBV$;

Variables

Le temps t est considéré comme une variable indépendante. Les concentrations artérielles, veineuse et tissulaire du traceur, respectivement $C_a(t)$, $C_v(t)$ et $C_{tissu}(t)$, sont des variables dépendantes ; elles sont fonction de t , mais aussi des paramètres $rCBF$ et $rCBV$.

Modélisation du système à l'aide du formalisme de l'automatique

Les hypothèses du modèle sont :

Conservation de la matière

La quantité de traceur entrant dans le tissu moins la quantité de traceur sortant du tissu est égale à la quantité de traceur dans le tissu.

$$\text{Entre } t \text{ et } t + dt, \text{ on a : } dm = dm_{\text{entrant}} - dm_{\text{sortant}} \quad [2-1]$$

La quantité de traceur entrant est égale au volume de sang entrant multipliée par la concentration de traceur dans le sang entrant (sang artériel). Si l'on considère que le flux entrant est égal au flux sortant F , le volume de sang entrant correspond au produit du flux F par le temps d'observation :

$$\text{Entre } t \text{ et } t + dt \quad dm_{\text{entrant}} = Fdt \cdot C_a(t) \quad [2-2]$$

La même relation existe pour le sang veineux :

$$\text{Entre } t \text{ et } t + dt \quad dm_{\text{sortant}} = Fdt \cdot C_v(t) \quad [2-3]$$

$$\text{On en déduit : } dm = F(C_a(t) - C_v(t))dt \quad [2-4]$$

Linéarité et invariance du système par rapport au traceur

La somme de deux injections d'entrée en une seule injection produit la même réponse que la somme des réponses individuelles à chacune des injections d'entrées considérées séparément ;

Causalité du système

La réponse à une injection de traceur ne précède jamais l'injection ;

Stationnarité des paramètres systémiques

Le système est en équilibre pour tous les paramètres systémiques. $rCBF$, $rCBV$ sont tous constants (le système est de structure permanente). Pour le traceur, cela signifie que la même entrée donne toujours la même sortie.

Le système étant stationnaire, et linéaire invariant, on peut écrire :

$$C_v(t) = C_a(t) \otimes h(t) \quad [2-5]$$

où $h(t)$ est la réponse impulsionnelle du système. Dans le contexte de l'hémodynamique, $h(t)$ est également appelée « fonction de transport ». Physiquement, cette fonction reflète la

distribution des temps de transit à travers le tissu ($h(t)$ est la fraction de traceur ayant un temps de transit égal à τ), qui dépend de la structure vasculaire et du flux.

De plus, on sait que ([2-4]): $dm = F(C_a(t) - C_v(t))dt$

Ce qui donne :

$$m(t) = F \int_0^t (C_a(t) - C_v(t)) dt$$

En remplaçant par [2-5] :

$$m(t) = F \int_0^t (C_a(t) - C_a(t) \otimes h(t)) dt$$

$$m(t) = F \int_0^t (C_a(t) \otimes (d(t) - h(t))) dt$$

$$m(t) = F.C_a(t) \otimes \int_0^t (d(t) - h(t)) dt$$

$$m(t) = F.C_a(t) \otimes \left(1 - \int_0^t h(t) dt \right)$$

On pose : $R(t) = 1 - \int_0^t h(t) dt$ [2-6]

L'intégrale représente la fraction de traceur qui a quitté le tissu entre l'instant 0 et l'instant t . $R(t)$, appelée « fonction résidu », représente donc la fraction de traceur toujours présent dans le tissu à l'instant t . Notons que : $R(t = 0) = 1$, c'est-à-dire que tout le traceur est présent dans le volume d'intérêt à l'instant $t = 0$. La fonction résidu est la réponse tissulaire à un bolus de traceur unité idéal.

On a : $m(t) = F.C_a(t) \otimes R(t)$ [2-7]

En divisant par la masse tissulaire les deux membres de l'égalité, on obtient :

$$\frac{m(t)}{M_{tissu}} = rCBF.C_a(t) \otimes R(t)$$

En imagerie, le tissu cérébral est « décomposé » en volumes élémentaires d'intérêt (*volume of interest, VOI*) ou voxels. Nous utiliserons donc l'indice *VOI* pour désigner les paramètres *tissulaires* définis par rapport à l'imagerie, c'est-à-dire que les indices *tissu* et *VOI* sont dans

la suite interchangeables. La concentration du traceur dans *VOI* représente la quantité de traceur par unité de volume :

$$C_{VOI}(t) = \frac{m(t)}{V_{tissulaire}} = \frac{m(t)}{M_{tissu}} \cdot \frac{M_{tissu}}{V_{tissulaire}} \quad [2-8]$$

ce qui donne :

$$C_{VOI}(t) = rCBF \cdot C_a(t) \otimes R(t) \cdot r \quad [2-9]$$

Comme le système est causal, cette relation se développe en :

$$C_{VOI}(t) = r \cdot rCBF \int_0^t C_a(t) \cdot R(t-t) dt \quad [2-10]$$

Cette expression peut être interprétée en considérant l'entrée artérielle comme une superposition de bolus idéaux consécutifs $C_a(t)dt$ injectés à l'instant τ . Pour chaque bolus idéal, la quantité de traceur toujours présente dans le *VOI* à l'instant t est proportionnelle à $C_a(t) \cdot R(t-t)dt$, et la concentration totale $C_{VOI}(t)$ est donnée par la somme (ou l'intégrale) de toutes les contributions.

Calcul du débit sanguin cérébral régional, rCBF

Pour calculer $rCBF$, l'équation [2-9] doit être déconvoluée pour isoler $r \cdot rCBF \cdot R(t)$. En approximant la masse volumique cérébrale r à 1 ($r = 1,04$ g/ml), le flux $rCBF$ est obtenu à partir de la valeur à $t = 0$ (point initial de la courbe tissulaire déconvoluée). Cependant, en pratique, il peut exister un retard et une dispersion de la courbe entre l'artère où l'entrée artérielle est estimée et le tissu périphérique (Østergaard et al., 1996b). Comme le décrivent Østergaard et al. (1996b), ces effets introduisent un élargissement de la courbe déconvoluée, et à la place du point initial (qui sous-estimerait le flux), le maximum de la courbe doit être utilisé. Afin de minimiser ces effets, l'entrée artérielle doit être mesurée le plus près possible du *VOI*.

Calcul du volume sanguin cérébral régional, rCBV

Le volume sanguin régional $rCBV$ est relié à la fraction vasculaire l par la masse volumique du tissu cérébral :

$$rCBV = \frac{V_{vasculaire}}{M_{tissu}} = \frac{V_{vasculaire}}{V_{tissulaire}} \cdot \frac{V_{tissulaire}}{M_{tissu}} = \frac{l}{r} \quad [2-11]$$

La concentration de traceur dans le *VOI* est inférieure à sa concentration veineuse d'un facteur l puisque le *VOI* comprend l'ensemble du tissu et pas seulement le compartiment vasculaire :

$$C_{VOI}(t) = l C_v(t) \quad [2-12]$$

Selon les hypothèses du modèle, la totalité de la quantité de traceur apportée dans le tissu par les artères se retrouve dans les veines de drainage :

$$m_0 = \int_0^{\infty} F.C_a(t)dt = \int_0^{\infty} F.C_v(t)dt \quad [2-13]$$

$$\text{D'après [2-12], on a donc : } l = \frac{\int_0^{\infty} F.C_{VOI}(t)dt}{\int_0^{\infty} F.C_a(t)dt} \quad [2-14]$$

$$\text{Finalement : } rCBV = \frac{1}{r} \frac{\int_0^{\infty} C_{VOI}(t)dt}{\int_0^{\infty} C_a(t)dt} \quad [2-15]$$

$rCBV$ est donc proportionnel à la quantité totale de traceur dans le *VOI*, normalisée par la quantité de traceur dans l'entrée artérielle. La normalisation à l'aide de l'entrée artérielle prend en compte le fait que, indépendamment du volume sanguin, si une quantité plus importante de traceur est injectée, une plus grande concentration de traceur atteindra le *VOI*. Remarquons que puisque l'entrée artérielle d'un organe est déterminée à partir d'une mesure commune pour tous les voxels de l'image, le $rCBV$ relatif ($rrCBV$) peut être mesuré sans connaître l'entrée artérielle (Rosen et al. 1990). Cela explique l'utilisation répandue des cartographies de $rrCBV$ dans les premières études de *DSC-MRI*.

Calcul du temps de transit moyen cérébral régional, MTT

La moyenne des temps de transit est donnée par la somme des temps de transit pondérés par les fractions d'indicateur correspondantes :

$$MTT = \int_0^{\infty} th(t)dt \quad [2-16]$$

A l'aide de [2-4], on peut aussi écrire que la fraction d'indicateur ayant un temps de transit compris entre t et $t + dt$ est $|dm/m_0|$, soit :

$$MTT = \int_0^{\infty} t \frac{|dm|}{m_0} = \frac{F}{m_0} \left(\int_0^{\infty} t.C_a(t)dt - \int_0^{\infty} t.C_v(t)dt \right) \quad [2-17]$$

ce qui donne d'après [2-12] :

$$MTT = F \left(\frac{\int_0^{\infty} t.C_a(t)dt}{\int_0^{\infty} F.C_a(t)dt} - \frac{\int_0^{\infty} t.C_v(t)dt}{\int_0^{\infty} F.C_v(t)dt} \right) = \frac{\int_0^{\infty} t.C_a(t)dt}{\int_0^{\infty} C_a(t)dt} - \frac{\int_0^{\infty} t.C_v(t)dt}{\int_0^{\infty} C_v(t)dt} \quad [2-18]$$

En cas d'injection en bolus unité idéal, le premier moment de la courbe de concentration artérielle est nul, la fraction d'indicateur ayant un temps de transit compris entre t et $t + dt$ est $-dm/m_0$ (clairance : dm est négatif), et on a :

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} t.C_v(t)dt}{\int_0^{\infty} C_v(t)dt} \quad [2-19]$$

Cette relation est formellement identique à [2-16] : en effet la fonction de transport $h(t)$ représente la concentration que l'on obtiendrait en sortie si l'injection était un bolus idéal unité, l'aire sous cette courbe entre 0 et l'infini valant 1 (la probabilité d'avoir un temps de transit compris entre 0 et l'infini vaut 1 : c'est l'événement certain). L'expression [2-19] a entraîné certaines confusions. En effet, d'après [2-12], elle est équivalente à :

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} t.C_{VOI}(t)dt}{\int_0^{\infty} C_{VOI}(t)dt}, \quad [2-20]$$

ce qui explique que de nombreuses équipes utilisent le premier moment de la courbe de premier passage, $m_{C_{tissu}}^{(1)}$, pour calculer le temps de transit moyen. Or en pratique, l'entrée

artérielle du VOI n'est pas un bolus idéal. Le premier moment de la courbe mesurée en IRM n'est donc pas *stricto sensu*, le temps de transit moyen *du tissu*.

De plus, l'expérimentateur n'a pas accès à la mesure de la sortie veineuse, donc l'équation [2-5] ne peut être déconvoluée pour en déduire $h(t)$. En fait, selon la théorie de la cinétique des traceurs, le temps de transit moyen du tissu est donné par la relation aire/maximum :

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} m(t)dt}{m_0}$$

Pour le démontrer, on part de [2-17]. En remarquant que $d(m.t) = m.dt + t.dm$

$$\text{et puisque } \int_0^{\infty} d(m.t) = [m.t]_0^{\infty} = m(\infty)t(\infty) - m(0)t(0) = 0$$

$$\text{on obtient : } 0 = \int_0^{\infty} d(m.t) = \int_0^{\infty} m dt + \int_0^{\infty} t dm = \frac{\int_0^{\infty} m(t)dt}{m_0} + \int_0^{\infty} t \frac{dm}{m_0}$$

$$\text{D'où on en déduit : } - \int_0^{\infty} t \frac{dm}{m_0} = \frac{\int_0^{\infty} m(t)dt}{m_0}.$$

$$\text{Finalement, on a : } MTT = \frac{\int_0^{\infty} m(t)dt}{m_0}$$

$$\text{Avec : } m(t) = \frac{M_{tissu}}{r} C_{VOI}(t) \text{ ([2-8]) et } m_0 = \int_0^{\infty} F.C_a(t)dt \text{ ([2-12])}$$

$$\text{On a : } MTT = \frac{M_{tissu}}{F \cdot r} \frac{\int_0^{\infty} C_{VOI}(t)dt}{\int_0^{\infty} C_a(t)dt} = \frac{rCBV}{rCBF}$$

Si $rCBF$ et $rCBV$ sont connus, MTT peut aussi être calculé à l'aide de cette relation, connu sous le nom de théorème du volume central (Stewart, 1894 ; Meier et Zierler, 1954) :

$$MTT = \frac{rCBV}{rCBF} \quad [2-21]$$

A l'inverse, le théorème du volume central a été utilisé dans certaines études pour estimer un « index de perfusion » (« CBFi ») à partir du rapport entre $rCBV$ et le premier moment de la courbe de concentration, $m_{C_{tissu}}^{(1)}$. Cependant, cet « indice de perfusion » dépend de la forme du bolus, puisque le premier moment de la courbe tissulaire, $m_{C_{tissu}}^{(1)}$, comprend des contributions du premier moment de l'entrée artérielle (Axel, 1995). Plus le MTT est petit, plus cette dernière contribution devient proportionnellement importante, et l'on ne peut s'attendre à une relation linéaire simple entre $rCBF$ et « CBFi », particulièrement pour des flux élevés (Wittlich et al., 1995).

Mesure absolue du $rCBF$, $rCBV$ et MTT

En pratique, ce que l'on mesure en IRM, ce n'est pas la concentration dans le VOI , mais les variations de signal dues au passage de l'agent de contraste fortement paramagnétique dans les capillaires. De plus, cette mesure est échantillonnée : on mesure $S_{VOI}(k)$. En faisant l'hypothèse d'une relation exponentielle simple, la variation du taux de relaxation est obtenue à partir des variations de signal par rapport à ligne de base, précédant l'administration du contraste (S_0) :

$$\Delta R_2^*(k) = -\frac{1}{TE} \ln \frac{S_{VOI}(k)}{S_0} \quad [2-22]$$

où $S_{VOI}(k)$ est l'intensité du signal mesuré dans le VOI sur la k ème image, et TE le temps d'écho de la séquence. Les valeurs de $\Delta R_2^*(k)$ représentent les échantillons de la fonction continue $\Delta R_2^*(t)$. Dans ce qui suit, nous adoptons les notations continues ; néanmoins, les mêmes équations peuvent être obtenues dans le formalisme discret. On a vu qu'il existait une relation de proportionnalité entre les variations de relaxivité transversale et la concentration de produit de contraste dans le tissu. Posons :

$$\Delta R_{2tissu}^*(t) = k_{tissu} C_{VOI}(t) \quad [2-23]$$

$$\Delta R_{2art}^*(t) = k_{artère} Ca(t) \quad [2-24]$$

On a :

$$\Delta R_{2tissu}^*(t) = \frac{k_{tissu}}{k_{artère}} \cdot r \cdot rCBF \cdot \Delta R_{2artère}^*(t) \otimes R(t) \quad [2-25]$$

De même, [2-14] devient :

$$rCBV = \frac{1}{r} \frac{k_{artère}}{k_{tissu}} \frac{\int_0^\infty \Delta R_{2tissu}^*(t) dt}{\int_0^\infty \Delta R_{2artère}^*(t) dt} \quad [2-26]$$

Le gadolinium *Gd-DTPA* est un produit de contraste qui ne pénètre pas dans les érythrocytes (Koenig et al., 1986). Il est donc nécessaire d'introduire un facteur de correction $k_H = (1 - H_{art}) / (1 - H_{cap})$ pour prendre en compte la différence de l'hématocrite dans les capillaires (H_{cap}) et dans les artères (H_{art}) :

$$\Delta R_{2tissu}^*(t) = \frac{1}{k_H} \cdot \frac{k_{tissu}}{k_{artère}} \cdot r \cdot rCBF \cdot \Delta R_{2artère}^*(t) \otimes R(t) \quad [2-27]$$

$$rCBV = \frac{k_H}{r} \frac{k_{artère}}{k_{tissu}} \frac{\int_0^\infty \Delta R_{2tissu}^*(t) dt}{\int_0^\infty \Delta R_{2artère}^*(t) dt} \quad [2-28]$$

Pour obtenir $rCBF$ et $rCBV$ en unités absolues (respectivement en $\text{ml.100 g}^{-1}.\text{min}^{-1}$ et en ml.100 g^{-1}), il est possible de faire l'hypothèse de valeurs fixes pour les constantes de proportionnalités (Rempp et al., 1994 ; Schreiber et al. 1998 ; Gückel et al., 1996). Par exemple, les valeurs de l'hématocrite sont supposées uniformes (typiquement, $H_{art} = 0.45$ et $H_{cap} = 0.25$), la densité du tissu cérébral (ρ) est posée comme égale à 1.04 g/ml et on fait l'hypothèse d'une unique constante de proportionnalité uniforme pour le tissu et pour l'entrée artérielle dans les équations [2-11] et [2-15], soit $k_{tissu} = k_{artère}$ quel que soit le tissu. Avec ces hypothèses, des valeurs de $rCBF$ en bon accord avec les données publiées à l'aide d'autres techniques ont été reportées chez des volontaires sains (Rempp et al., 1994 ; Schreiber et al., 1998). Cependant la validité de ces hypothèses dans des conditions pathologiques, ou une analyse systématique de l'erreur introduite de cette manière, restent à étudier. Remarquons que comme les mêmes constantes de proportionnalités sont utilisées pour la normalisation de

$rCBF$ et $rCBV$, le rapport $rCBV/rCBF$ donne une mesure absolue de MTT (Østergaard et al. 1996b).

Une approche alternative pour le calcul de valeurs absolues de $rCBF$ fait appel à la calibration à l'aide d'une autre technique (Østergaard et al. 1998a,b ; Wittlich et al., 1995). Dans une de ces études, les mesures de $rCBF$ sont effectuées à l'aide d'une part de la technique de *DSC-MRI* et d'autre part du *PET* chez les mêmes animaux (cochons) (Østergaard et al. 1998b). En comparant les flux moyens dans toute une région, un facteur de conversion empirique (pour obtenir une valeur absolue de $rCBF$) est calculé à partir des données de *DSC-MRI*. Récemment, cette calibration a été aussi effectuée chez des volontaires sains (Østergaard et al. 1998a). Cependant, la validité de l'hypothèse selon laquelle le facteur de conversion serait identique chez les volontaires sains que chez des patients présentant une hémodynamique altérée et pour différents types de tissus, reste à démontrer. Une approche similaire, utilisant la technique de *DSC-MRI* et l'autoradiographie a été utilisée pour mesurer le $rCBF$ absolu chez des rats pendant une occlusion de la carotide cérébrale moyenne (Wittlich et al., 1995). Cependant, dans cette étude, l'entrée artérielle n'a pas été mesurée et le MTT était approximé par le premier moment de la courbe, $m_{C_{tissu}}^{(1)}$.

Hypothèses du modèle

En plus des hypothèses précédentes, pour que le modèle décrit soit valide, il est nécessaire :

- que l'agent de contraste utilisé soit réellement un traceur, c'est-à-dire qu'il n'ait pas d'effet sur débit sanguin régional (Doerfler et al., 1997) et que son volume soit négligeable ;
- que la recirculation du traceur soit négligeable ;
- que les variations de relaxivité T_1 soient négligeables ;
- que la dispersion et le retard du bolus lorsqu'il atteint le *VOI* ne soient pas significatifs.

Cette dernière hypothèse n'est probablement pas valide en cas d'ischémie et peut entraîner une sous-estimation des paramètres de perfusion calculés.

2.2.3. Applications cliniques

Ischémie aiguë

Dans les premières heures de l'ischémie, on distingue une zone dite de pénombre : zone d'ischémie où le tissu est encore viable. Cette zone à risque circonscrit une zone déjà détruite ou de nécrose. L'évolution de la pénombre est imprévisible (réversible ou non). Elle est liée à

la restauration de la perfusion cérébrale. Un traitement thrombolytique est susceptible d'assurer la reperfusion. Il est donc important d'estimer à la phase initiale de l'ischémie, son retentissement tissulaire lequel est dépendant du niveau d'hypoperfusion. Les moyens disponibles sont représentés par :

- **IRM de diffusion** : elle détecte les altérations cellulaires ;
- **IRM de perfusion** : elle précise les altérations de la perfusion.

Les patients présentant une hypoperfusion sévère détectée par l'IRM de perfusion associée à une atteinte modérée en IRM de diffusion répondraient plus favorablement à un traitement thrombolytique précoce que ceux qui présentent une zone d'hypoperfusion superposable aux lésions observées en IRM de diffusion. Ces moyens sont de nature à préciser l'éligibilité des patients candidats à une thrombolyse (seul traitement efficace mais potentiellement dangereux : risque d'hémorragie) ; Ces moyens d'imagerie permettraient en routine d'évaluer l'impact thérapeutique des agents neuroprotecteurs.

Au début des années 90, peu d'études portant sur l'ischémie cérébrale ont été effectuées pendant la phase subaiguë (premières heures), en raison de l'insensibilité de l'IRM conventionnelle à l'infarctus, mais aussi du manque de traitement défini. Dans ces études, la technique de *DSC-MRI* était essentiellement utilisée pour évaluer l'état de perfusion de la région touchée (Edelman et al., 1990 ; Warach et al., 1992). De plus, la séquence d'*EPI* n'étant pas accessible dans la plupart des centres, les études initiales étaient réduites à des acquisitions monocoupes avec des séquences d'écho de gradient rapides. Dans quelques études effectuées pendant la phase subaiguë, la coupe sélectionnée ne passait pas par la région ischémisée et des faux-négatifs ont été obtenus (Warach et al., 1992 ; Röther et al., 1996). Avec l'avènement de la thérapie thrombolytique et la nécessité d'une évaluation précoce de la région ischémisée, les études de *DSC-MRI* couplées aux études de diffusion se sont orientées vers le diagnostic de l'hyperaigu, l'identification du tissu à risque et la prédiction de l'issue neurologique (Sorensen et al., 1996, 1997 ; Østergaard et al., 1996a ; Baird et al., 1997 ; Rordorf et al., 1998 ; Tong et al., 1998 ; Schwamm et al., 1998 ; Barber et al., 1998, Neumann-Haefelin et al., 1999, 2000 ; Schellinger, 2000 ; Lansberg et al., 2000).

Ischémie chronique

La technique de *DSC-MRI* a également été utilisée pour évaluer les déficits de perfusion chez les patients présentant une occlusion unilatérale symptomatique de la carotide (Gückel et al., 1994 ; Nighoghossian et al., 1996 ; Kluytmans et al., 1998). Toutes ces études montrent des variations de divers paramètres quantitatifs relatifs, suggérant une diminution de la

réserve de perfusion du côté ipsilatéral à la lésion. De plus, ces variations hémodynamiques se situent principalement dans la matière blanche (Kluytmans et al., 1998), ce qui est cohérent avec l'idée que la substance blanche est plus vulnérable chez les patients avec une occlusion de la carotide interne. Remarquons qu'en raison de son caractère dynamique, la *DSC-MRI* fournit des informations liées à la perfusion qui ne sont pas accessibles dans les études TEP ou en TEMP. Par exemple, cinq heures et demi après un accident vasculaire cérébral, Sorensen et al. (1997) ont montré que malgré la forme et l'aire normales du bolus (indiquant probablement un *rCBV* et un *rCBF* normaux), celui-ci arrivait dans le tissu ischémié avec un certain retard, ce que l'on peut relier au lent débit collatéral. Des résultats identiques ont été obtenus dans une région adjacente à un accident vasculaire cérébral chronique (Sorensen et al., 1995).

L'acétazolamide (ACZ) est un agent vasodilatateur puissant qui est de plus en plus utilisé pour évaluer la réserve vasculaire en cas de pathologie cérébrovasculaire. La technique de *DSC-MRI* offre la possibilité d'évaluer la réactivité cérébrovasculaire à l'aide de deux injections en bolus de produit de contraste : l'une avant (pour obtenir une mesure au repos), l'autre après l'administration d'ACZ. Plusieurs études concernent la capacité de la technique de *DSC-MRI* pour mesurer les variations de *rCBV* chez des volontaires sains (Levin et al., 1995 ; Petrella et al., 1997 ; Berthezène et al., 1998), et la dépendance avec l'âge de cette réponse de vasodilatation (Petrella et al., 1998). Deux études ont été effectuées sur l'application du test ACZ chez des patients avec une maladie cérébrovasculaire occlusive (Gückel et al., 1996 ; Schreiber et al., 1998). Ces études mesurent non seulement le *rCBV* mais aussi le *rCBF* et le *MTT*. Elles font parties du peu d'études où les mesures de ces paramètres sont quantitatives. Gückel et al. (1996) ont évalué la réserve de perfusion cérébrovasculaire chez des patients présentant une occlusion de la carotide interne ou moyenne. Des régions d'intérêt ont été choisies dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne, sans toutefois inclure de tissu infarcté. Une diminution significative de la réponse de *rCBF* a été trouvée dans le territoire ischémié de l'artère cérébrale moyenne, indiquant une capacité de réserve cérébrovasculaire sévèrement compromise. Dans une étude récente, Schreiber et al. (1998) ont évalué la réponse à l'ACZ chez des patients présentant une occlusion ou une sténose serrée de la carotide. Une diminution identique de la réserve cérébrovasculaire a été trouvée dans les régions péri-infarctées. L'un des résultats intéressants de cette étude est la corrélation entre les variations de *rCBF* et de la valeur au repos de *MTT*. Cela pourrait signifier que les mesures au repos de *MTT* pourraient être utilisées pour évaluer

la réserve de perfusion cérébrale. Le test ACZ implique d'effectuer plusieurs injections de produit de contraste, il est donc indispensable de faire attention à éviter (ou à prendre en compte) les effets résiduel de l'agent de contraste de la première à la seconde injection (Runge et al., 1994 ; Levin et al., 1995 ; Levin et al., 1998).

Autres applications

Dans une étude récente, Cutrer et al. (1998) ont utilisé la technique de *DSC-MRI* couplée à la technique de diffusion pour étudier l'hémodynamique cérébrale pendant des auras visuelles spontanées chez des patients sujets à migraine. Une réduction modérée des paramètres relatifs (*rrCBV*, *rrCBF* et *MTT*) a été observée dans le lobe occipital, tandis qu'aucune variation de la diffusion de l'eau n'a été observée. Une autre application clinique de la technique de *DSC-MRI* repose sur l'évaluation de la perfusion de maladies chroniques neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Bien qu'aucune mesure de *rCBF* n'ait été réalisée à notre connaissance, un certain nombre d'études ont porté sur les variations de *rrCBV*, en corrélation avec des mesures TEP (Gonzalez et al., 1995 ; Caramia et al., 1995), *SPECT* (Harris et al., 1998), ou des scores du *Mini Mental State Examination* (Maas et al., 1997 ; Harris et al., 1996). Cette technique a également été utilisée pour d'autres applications, telles que l'augmentation de volume observée chez des patients immunodéficients (Tracey et al., 1998), chez des patients schizophrènes (Cohen et al., 1995), et chez des patients épileptiques (Warach et al., 1994), ou encore les modifications de perfusion entraînées par la prise de cocaïne aussi bien chez l'homme (Kaufman et al., 1998) que chez l'animal (Li et Suojanen, 1995).

En raison de leur différence de débit sanguin et de structure vasculaire, les tumeurs cérébrales sont également susceptibles d'être étudiées en *DSC-MRI*. La plupart des études portent sur l'évaluation de *rCBV*, avec peu d'études concernant le *rCBF* ou les autres paramètres (Østergaard et al., 1996a ; Sorensen et al., 1997). Il existe une bonne corrélation entre le degré de la tumeur et le *rCBV* (Aronen et al., 1994 ; Rosen et al., 1991b). Les cartographies de volume sanguin régional ont également été utilisées pour différencier les tumeurs récurrentes des nécroses dues aux radiations (Rosen et al., 1991a ; Caramia et al., 1995 ; Sorensen et al., 1997) et pour étudier les modifications liées à la radiothérapie (Wenz et al., 1996). L'hétérogénéité tumorale, indétectable en IRM conventionnelle (avec ou sans injection de contraste) a été mise en évidence sur les cartographies de *rCBV* (Rosen et al., 1991b, Caramia et al., 1995). Une étude comparative du *rrCBV* mesuré en IRM, en TEP et en TEMP (Siegal et al., 1997) a montré que la technique de *DSC-MRI* était très sensible aux

petites variations régionales. Cependant, une rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE) peut se produire dans certains cas, entraînant une extravasation de l'agent de contraste. Ceci a pour conséquence une diminution des effets de susceptibilité et une augmentation du taux de relaxation T_1 , qui contrecarre la perte de signal T_2 (souvent visualisé comme une pente positive après le retour du pic à la ligne de base). Ces effets peuvent être minimisés avec un choix approprié des paramètres de la séquence, et, en cas de rupture modérée de la BHE, une technique pour corriger le réhaussement T_1 dans les cartographies $rCBV$ a été proposée (Weisskopf et al., 1994 ; Vonken et al., 2000). Une autre alternative consiste à utiliser un agent de contraste à base de dysprosium (Dy) à la place d'un chélate de gadolinium (Gd) (Kucharczyk et al., 1993 ; Lev et al., 1997). En raison de son réhaussement T_1 beaucoup plus petit ($\Delta R_1(\text{Dy}) \approx \Delta R_1(\text{Gd})/40$) (Villringer et al., 1998 ; Moseley et al., 1991), cet agent de contraste devrait permettre d'obtenir une plus grande précision aux calculs de paramètres de perfusion. Lorsque la BHE est endommagée, le produit de contraste peut également être utilisé comme un agent T_1 pour mesurer des paramètres de perméabilité et de flux. Cette propriété a été notamment exploitée pour dans des applications cliniques impliquant des lésions de sclérose en plaque ou des tumeurs cancéreuses (Tofts et Kermode, 1991 ; Larsson et al., 1990 ; Brix et al., 1991 ; Schwarzbauer et al., 1997 ; Tofts et al., 1999).

Résumé

- A la différence des autres méthodes d'imagerie médicale, plusieurs grandeurs physico-chimiques interviennent dans la formation de l'image par résonance magnétique. L'IRM conventionnelle n'apporte pas de renseignement sur la perfusion cérébrale, d'où l'intérêt d'utiliser des marqueurs du secteur vasculaire pour augmenter la sensibilité de la technique aux variations de la microcirculation tissulaire, avec comme but ultime la mesure directe et quantitative du débit et du volume sanguin régional. Actuellement, on distingue principalement deux méthodes de mesure quantitative de la perfusion en IRM : la première, dite *d'arterial spin labeling*, est basée sur le marquage intrinsèque du flux, tandis que la seconde, dite *dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI (DSC-MRI)* repose sur le suivi dynamique du premier passage d'un produit de contraste.
- L'étude de la perfusion cérébrale avec la technique *DSC-MRI* fait appel à la théorie de la cinétique des traceurs non-diffusibles. En effet, en raison de la barrière hématoencéphalique, le gadolinium diméglumine (Gd-DTPA), produit de contraste utilisé en routine clinique, reste intravasculaire. Le tissu cérébral, considéré comme un système dynamique, est caractérisé par sa réponse impulsionnelle (fonction de transport), dont la connaissance est nécessaire pour calculer les paramètres caractéristiques de la perfusion. Nous faisons l'hypothèse que ce système est linéaire, invariant, causal et stationnaire. La concentration tissulaire de traceur peut être formalisée comme un produit de convolution entre la fonction résidu (qui est directement liée à la fonction de transport) et la fonction d'entrée artérielle. Ainsi, connaissant la concentration de traceur dans le tissu et sa concentration dans une entrée artérielle, l'opération mathématique de déconvolution permet en théorie de remonter au débit sanguin cérébral régional, au volume sanguin cérébral, ainsi qu'au temps de transit de moyen. En pratique cependant, la plupart des études sont fondées sur le calcul de paramètres quantitatifs relatifs et non absolus, en raison des difficultés liées à la mesure d'une entrée artérielle fiable, notamment en cas de pathologie vasculaire, et au choix d'une méthode de déconvolution adaptée.

Conclusion

La quantification de la perfusion en *DSC-MRI* demeure difficile en raison de problèmes intrinsèques à la technique. En particulier, les questions qui se posent sont les suivantes :

1. Comment mesurer une entrée artérielle fiable ?
2. Quelle modélisation utiliser pour mesurer les paramètres de perfusion ?

Dans un premier temps, nous nous proposons de mettre au point et d'évaluer une méthode de quantification de la perfusion cérébrale, avec l'objectif final d'appliquer cette approche à l'étude de la perfusion chez des patients présentant une sténose de la carotide interne.

Chapitre 3. Quantification de la perfusion cérébrale : modélisation des données à l'aide d'une fonction de type gamma

L'objectif de ce chapitre est de mettre au point et d'évaluer une méthode de quantification de la perfusion basée sur l'ajustement des données par une fonction de type gamma. Notre approche se décompose en deux temps :

- Validation de la méthode chez des témoins ;
- Application chez des patients présentant une sténose de la carotide interne.

3.1. Mise au point et validation de la méthode

3.1.1. Introduction

Plusieurs groupes ont utilisé la technique de *DSC-MRI* pour mesurer le débit et le volume sanguin régional cérébral (Rempp et al., 1994 ; Østergaard et al., 1998 ; Hagen et al., 1999 ; Lythgoe et al., 2000). Ces paramètres peuvent être évalués en unités absolues, si une entrée artérielle peut être mesurée et utilisée pour déconvoluer les courbes tissulaires dans le cas du *rCBF* ou pour normaliser ces courbes dans le cas du *rCBV*. Le choix de l'entrée artérielle étant déterminant pour l'obtention de résultats corrects (Lythgoe et al., 2000), il est nécessaire d'évaluer la fiabilité des entrées artérielles en préalable à l'utilisation d'une approche par déconvolution.

Objectifs

L'objectif de cette étude est double :

- (1) Analyser les courbes d'entrée artérielle choisies par un opérateur à partir d'exams multicoupes de témoins en comparant les valeurs du volume sanguin régional (en ml/100g de tissu) avec les valeurs de la littérature ;
- (2) Définir une méthode d'analyse des données adaptée à notre problématique clinique finale (étude du retentissement hémodynamique d'une sténose carotide).

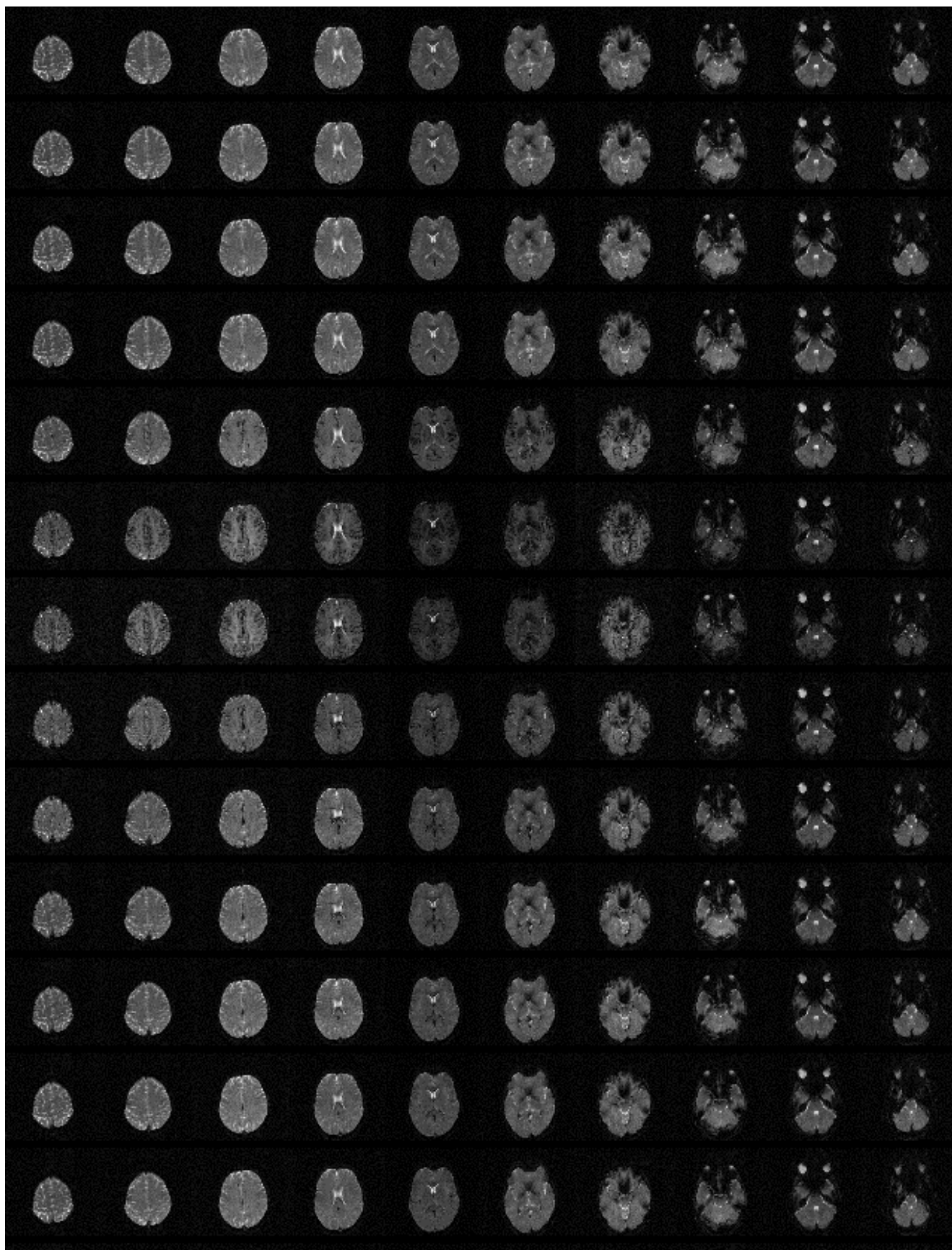


Figure 3-1. Série dynamique chez un témoin

Cette figure présente les 13 premières images (de haut en bas) pour chacune des 10 coupes (de gauche à droite). Deux images successives d'un même niveau de coupe sont acquises à 1 seconde d'intervalle. L'arrivée du produit de contraste dans les capillaires se traduit par une chute du signal RM.

3.1.2. Matériels et méthodes

Acquisition des données IRM

Les expériences ont été réalisées sur un système clinique Siemens (Vision, Erlangen, Allemagne) fonctionnant à 1,5 T. Nous avons utilisé une séquence multicoupes (10 coupes axiales) d'EPI sans motif préparatoire, avec les paramètres suivants : $TE_{\text{effectif}} = 54$ ms, angle 30° , épaisseur de coupe : 5 mm, champ de vue $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$ et matrice 256×256 . Cinq secondes après le début de la séquence, un bolus de gadopentetate diméglumine (Magnevist ; Schering, Berlin, Allemagne) à la dose de 0.1 mmol/kg était injecté par voie intraveineuse. Pour une coupe donnée, la série dynamique consiste en 90 images, avec une résolution temporelle d'une seconde (Figure 3-1). Cette étude a été réalisée chez 5 témoins (3 femmes et 2 hommes, âge : de 40 à 68 ans, âge moyen : 57 ± 11 ans). Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique local.

Analyse des données

Les examens ont été transférés au format DICOM 3 par *ftp* sur une station de travail *Sun Sparc 20*, après avoir été rendus anonymes. Le post-traitement a été effectué à l'aide d'un logiciel interactif que nous avons développé dans le cadre de cette thèse, en langage C en utilisant la bibliothèque IDO du laboratoire CREATIS. Les variations de signal $S_{VOI}(k)$ sont d'abord converties en variations de relaxivité transversale $\Delta R_2^*(k)$ (k représentant le temps échantillonné) :

$$\Delta R_2^*(k) = -\frac{1}{TE} \ln \frac{S_{VOI}(k)}{S_0}$$

où TE représente le temps d'écho de la séquence, et S_0 le signal pré-contraste, calculé comme la moyenne des 5 premières images avant l'injection du produit de contraste :

$$S_0 = \frac{1}{5} \sum_{k=1}^5 S_{VOI}(k)$$

Puis, la recirculation est éliminée en modélisant ces variations par une fonction de type gamma, que nous avons définie de la manière suivante :

$$G(t; G_{peak}, a, t) = G_{peak} \left(\frac{t}{t} \right)^a e^{-a \frac{t}{t} + a}$$

avec G_{peak} , t et a qui sont 3 réels positifs à ajuster (Figure 3-2-A).

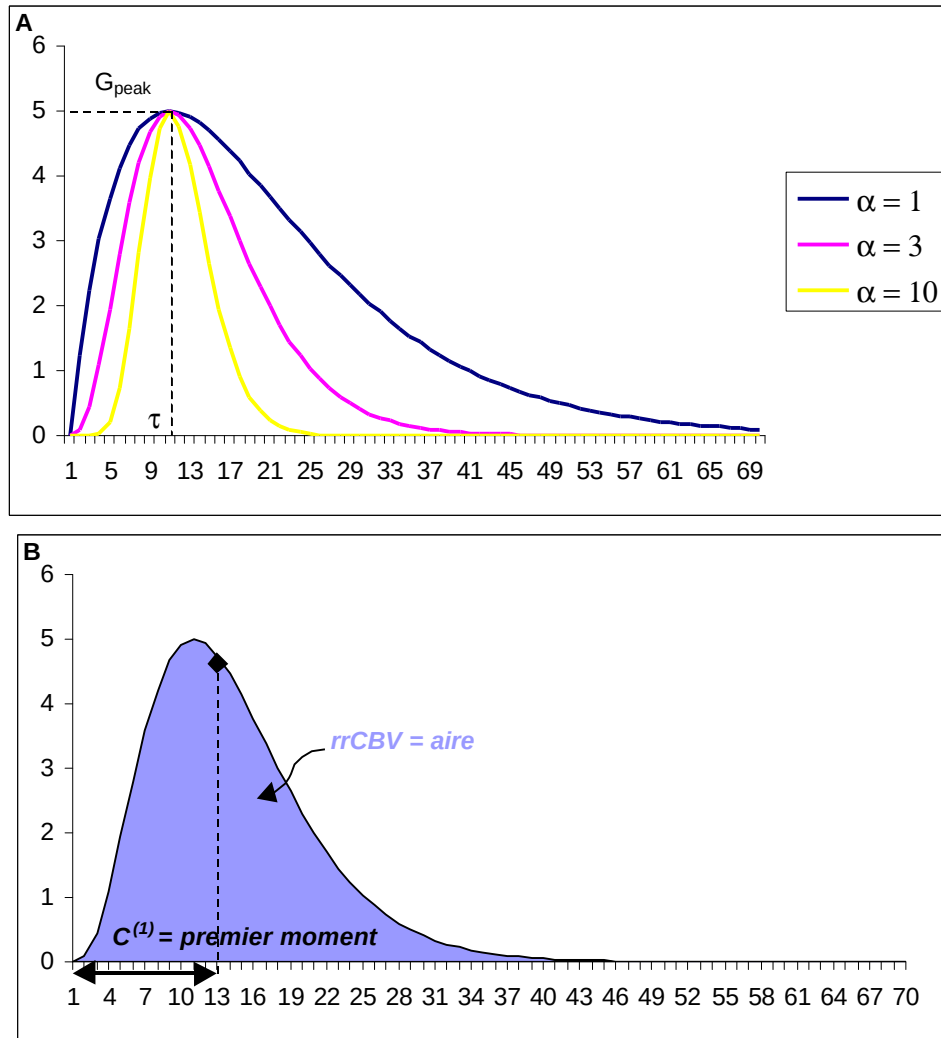


Figure 3-2. La fonction d'ajustement (fonction de type gamma)

(A) Interprétation physique des paramètres du modèle. L'expression mathématique du modèle est une fonction de type gamma :

$$G(t; G_{peak}, a, t) = G_{peak} \left(\frac{t}{t} \right)^a e^{-a \frac{t}{t} + a}$$

G_{peak} est le maximum de la courbe, t est l'instant où ce maximum est atteint et a est un facteur qui conditionne les pentes des parties ascendante et descendante. A G_{peak} et t donnés, plus a est petit, plus la courbe est étroite et réciproquement. Cette propriété est illustrée en montrant les courbes obtenues pour 3 valeurs de a ($a = 1, 3$ et 10) avec $G_{peak} = 5$ et $t = 10$.

(B) Analyse des données modélisées : le volume sanguin cérébral régional relatif, $rrCBV$, est donné par l'aire sous la courbe à l'aide des paramètres du modèle :

$$rrCBV = G_{peak} \left(\frac{e}{a} \right)^a t \cdot \Gamma(a)$$

Le premier moment correspond au centre de gravité de la courbe, il est donné par :

$$m_G^{(1)} = t \frac{a + 1}{a}.$$

L'ajustement est réalisé avec la méthode des moindres carrés non-linéaire à l'aide de l'algorithme de Levenberg-Macquardt (Press et al., 1992). Des paramètres relatifs à la perfusion (voir ci-après) sont ensuite calculés pixel à pixel et pour des régions d'intérêt. Pour le calcul des cartographies, les images sont d'abord filtrées à l'aide d'un moyennage spatial 3×3 , c'est-à-dire que l'intensité du signal RM de chaque pixel de l'image est remplacée par la moyenne de l'intensité du signal dans un carré de côté 3 centré sur le pixel considéré.

Choix des régions d'intérêt (Figure 3-3)

Pour chaque témoin, deux entrées artérielles sont choisies : l'une dans l'hémisphère droit et l'autre dans l'hémisphère gauche, l'entrée artérielle définitive étant la moyenne de ces deux entrées (Figure 3-3-A). Les entrées artérielles sont choisies après observation de l'ensemble des séries dynamiques : les pixels choisis sont ceux qui visuellement « noircissent » le plus. Typiquement, une entrée artérielle comprend 4 pixels (volume de 20 mm^3). Une région d'intérêt (ROI) est également prise dans le cervelet, organe choisi comme référence pour normaliser les paramètres de synthèse (Figure 3-3-B). La ROI du cervelet comprend typiquement 30 pixels (volume de 150 mm^3). Les régions d'intérêt étudiées sont choisies dans la substance blanche et dans la substance grise de chaque hémisphère, sur les coupes où ces deux substances sont bien visibles (Figure 3-3-C). Typiquement, une région d'intérêt comprend 25 pixels dans la substance blanche (volume de 125 mm^3) et 9 pixels dans la grise, soit un volume de 45 mm^3 .

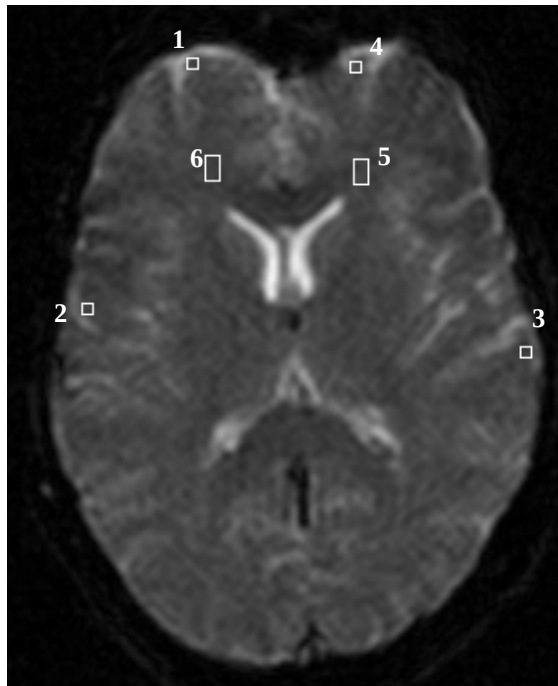
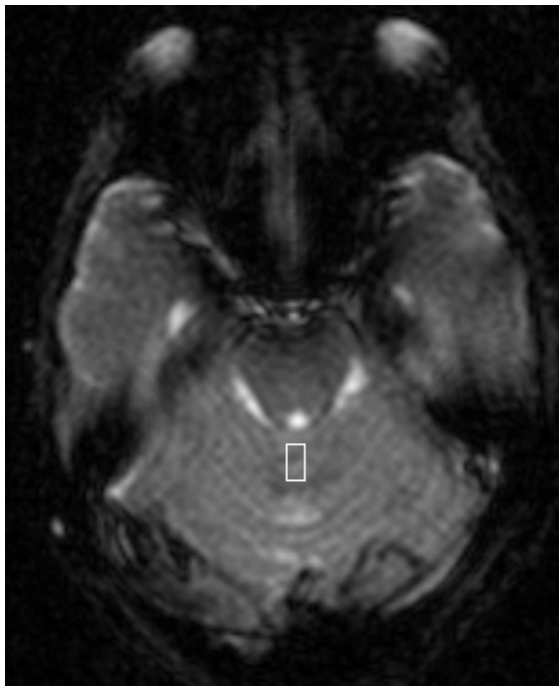
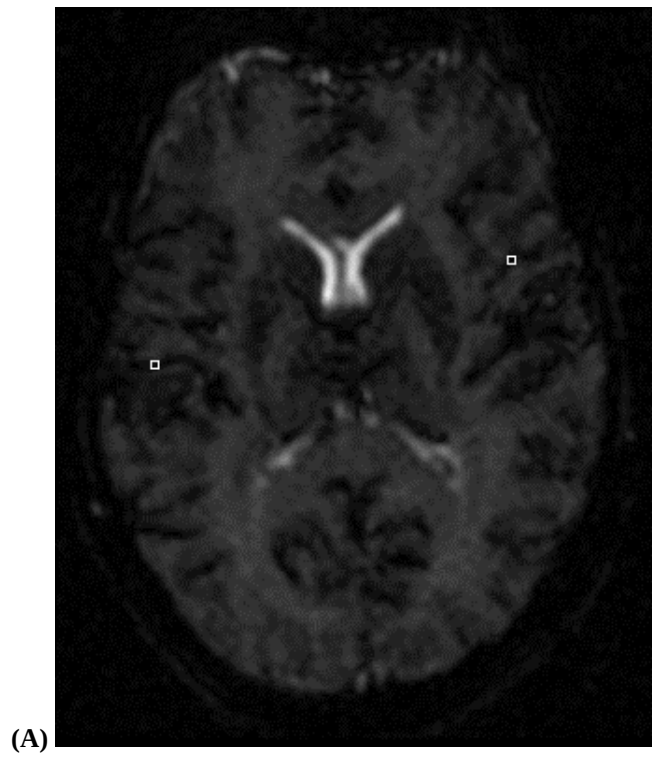


Figure 3-3. Positionnement des régions d'intérêt (ROIs)

(A) Entrées artérielles (coupe 5), (B) cervelet (coupe 8) et (C) Substance grise (1, 2, 3 et 4) et substance blanche (5 et 6) pour la coupe 5.

Calcul des paramètres relatifs à la perfusion

Nous avons étudié les paramètres suivants : le volume sanguin régional, $rCBV$, le premier moment de la courbe $m_G^{(1)}$ (qui est souvent utilisé pour évaluer le temps de transit moyen), et le rapport entre ces deux paramètres (indice de perfusion) ; ainsi que ces mêmes paramètres normalisés à l'aide des valeurs dans le cervelet. Ces trois paramètres peuvent être calculés sans déconvoluer les données par l'entrée artérielle.

- **Calcul du volume sanguin relatif $rCBV$**

On sait que :

$$rCBV = \frac{k_H}{r} \frac{k_{art\grave{e}re}}{k_{tissu}} \frac{\int_0^{\infty} G_{tissu}(t) dt}{\int_0^{\infty} G_{art\grave{e}re}(t) dt}$$

Nous avons fait les hypothèses suivantes : (1) $k_{art\grave{e}re}/k_{tissu} = 1$ et (2) $r \equiv 1$. La valeur de k_H est calculée en prenant $H_{art} = 0.45$. Pour la substance blanche, on prend $H_{cap} = 0.25$, soit $k_H = 0.73$ et $H_{cap} = 0.29$ pour la substance grise, c'est-à-dire $k_H = 0.77$ (ces choix seront discutés dans la partie Discussion).

On veut connaître l'aire sous la courbe A, telle que :

$$A = \int_0^{\infty} G(t) dt = G_{peak} \left(\frac{e}{t} \right)^a \int_0^{\infty} t^a e^{-a \frac{t}{t}} dt \quad [3-1]$$

On cherche donc à calculer I telle que :

$$I = \int_0^{\infty} t^a e^{-a \frac{t}{t}} dt \quad [3-2]$$

avec comme hypothèses : $a \in \mathbb{R}^+$ et $t \in \mathbb{R}^+$

On pose : $t = \frac{t}{a} x$ on a : $dt = \frac{t}{a} dx$

$$[3-2] \text{ donne : } I = \int_0^{\infty} \left(\frac{t}{a} x \right)^a e^{-x} \frac{t}{a} dx \quad [3-3]$$

ce qui donne :

$$I = \left(\frac{t}{a}\right)^{a+1} \int_0^{\infty} x^a e^{-x} dx \quad [3-4]$$

On introduit alors la fonction gamma définie comme suit :

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} x^{z-1} e^{-x} dx \quad [3-5]$$

d'où

$$I = \left(\frac{t}{a}\right)^{a+1} \Gamma(a+1)$$

L'une des propriétés de la fonction gamma est donnée par : $\Gamma(z+1) = z\Gamma(z)$ [3-6]

On a donc :

$$I = \left(\frac{t}{a}\right)^{a+1} a\Gamma(a) = a^{-a} t^{a+1} \Gamma(a) \quad [3-7]$$

On en déduit :

$$A = G_{peak} \left(\frac{e}{t}\right)^a a^{-a} t^{a+1} \Gamma(a) \quad [3-8]$$

Finalement :

$$\begin{cases} A = G_{peak} \left(\frac{e}{a}\right)^a t \cdot \Gamma(a) \\ rCBV = k_H \times \frac{A_{tissu}}{A_{artère}} \times 100 \end{cases} \quad [3-9]$$

Le facteur 100 permet d'obtenir le $rCBV$ en ml/100 g de tissu. En faisant l'hypothèse que la fonction d'entrée artérielle est la même dans tout le cerveau, on peut définir le volume sanguin régional relatif $rrCBV$ tel que (Figure 3-2-B):

$$rrCBV = \int_0^{\infty} G_{tissu}(t) dt \quad [3-11]$$

D'après l'équation [2-15] (Chapitre 2), cette grandeur est proportionnelle au $rCBV$.

D'après ce qui précède :

$$rrCBV = G_{peak} \left(\frac{e}{a}\right)^a t \cdot \Gamma(a) \quad [3-12]$$

Le volume sanguin régional relatif normalisé, $rrCBV_{norm}$, est obtenu en divisant le $rrCBV$ du VOI par le $rrCBV$ du cervelet :

$$rrCBV_{norm} = \frac{rrCBV_{tissu}}{rrCBV_{cervelet}} \quad [3-13]$$

- **Calcul du moment d'ordre 1** $m_G^{(1)}$

On a :

$$m_G^{(1)} = \frac{\int_0^{\infty} tG(t)dt}{\int_0^{\infty} G(t)dt}$$

On a vu que : $\int_0^{\infty} G(t)dt = rrCBV = G_{peak} \left(\frac{e}{a} \right)^a t \cdot \Gamma(a)$

Posons $N = \int_0^{\infty} tG(t)dt$ [3-14]

On a : $N = G_{peak} \left(\frac{e}{t} \right)^a \int_0^{\infty} t^{a+1} e^{-a \frac{t}{t}} dt$

Avec le même changement de variable que précédemment, on obtient :

$$N = G_{peak} \left(\frac{e}{t} \right)^a \left(\frac{t}{a} \right)^{a+2} \Gamma(a+2)$$
 [3-15]

Par suite : $N = G_{peak} \left(\frac{e}{a} \right)^a t^2 \cdot \Gamma(a) \frac{a+1}{a}$ [3-16]

C'est-à-dire : $N = rrCBV t \frac{a+1}{a}$ [3-17]

On en déduit : $m_G^{(1)} = t \frac{a+1}{a}$ [3-18]

Le premier moment peut être interprété géométriquement comme le centre de gravité de la courbe normalisée (Figure 3-2-B) :

$$G_{norm}(t) = \frac{G(t)}{\int_0^{\infty} G(t)dt}$$
 [3-19]

Schématiquement, le premier moment peut être considéré comme un temps qui traduit la largeur de la courbe. Insistons sur le fait que ce paramètre ne représente pas le temps de

transit moyen du tissu, l'élargissement de la courbe étant dépendant de la fonction d'entrée artérielle. Le premier moment peut aussi être normalisé par sa valeur dans le cervelet :

$$m_{G\ norm}^{(1)} = \frac{m_{G\ tissu}^{(1)}}{m_{G\ cervelet}^{(1)}} \quad [3-20]$$

- **Calcul d'un indice de perfusion**

Deux indices de perfusion ont été calculés. Le premier s'appuie sur les données prenant en compte l'entrée artérielle :

$$\text{indice de perfusion}_1 = \frac{rCBV}{m_G^{(1)}} \times 60, \quad [3-21]$$

le facteur 60 permettant d'obtenir l'indice de perfusion en ml/100 g et par minute (puisque $m_G^{(1)}$ est exprimé en seconde). Le second paramètre est calculé à partir des données normalisées à l'aide du cervelet :

$$\text{indice de perfusion}_2 = \frac{rrCBV_{tissu}}{m_{G\ tissu}^{(1)}} \quad [3-22]$$

3.1.3. Résultats

Typiquement, le signal-sur-bruit précontraste de l'entrée artérielle, dans le cervelet, la substance grise et la substance blanche était de 15. La chute de signal typique était de 75 %, 26 %, 26 % et 19 % respectivement. Après conversion des courbes de signal en courbes de relaxivité, les pics typiques de l'entrée artérielle et des ROIs dans le cervelet, la substance grise et la substance blanche étaient de 24, 6, 6 et 4 respectivement. La Figure 3-4 présente les courbes de relaxivité typiques obtenues dans l'entrée artérielle, la substance grise et la substance blanche. Notons que la durée du bolus dans l'entrée artérielle devrait *a priori* être plus courte que dans le tissu, ce qui n'est pas le cas. Le pic de relaxivité dans la substance blanche est inférieur à celui de la substance grise, reflétant la différence de perfusion entre ces deux tissus.

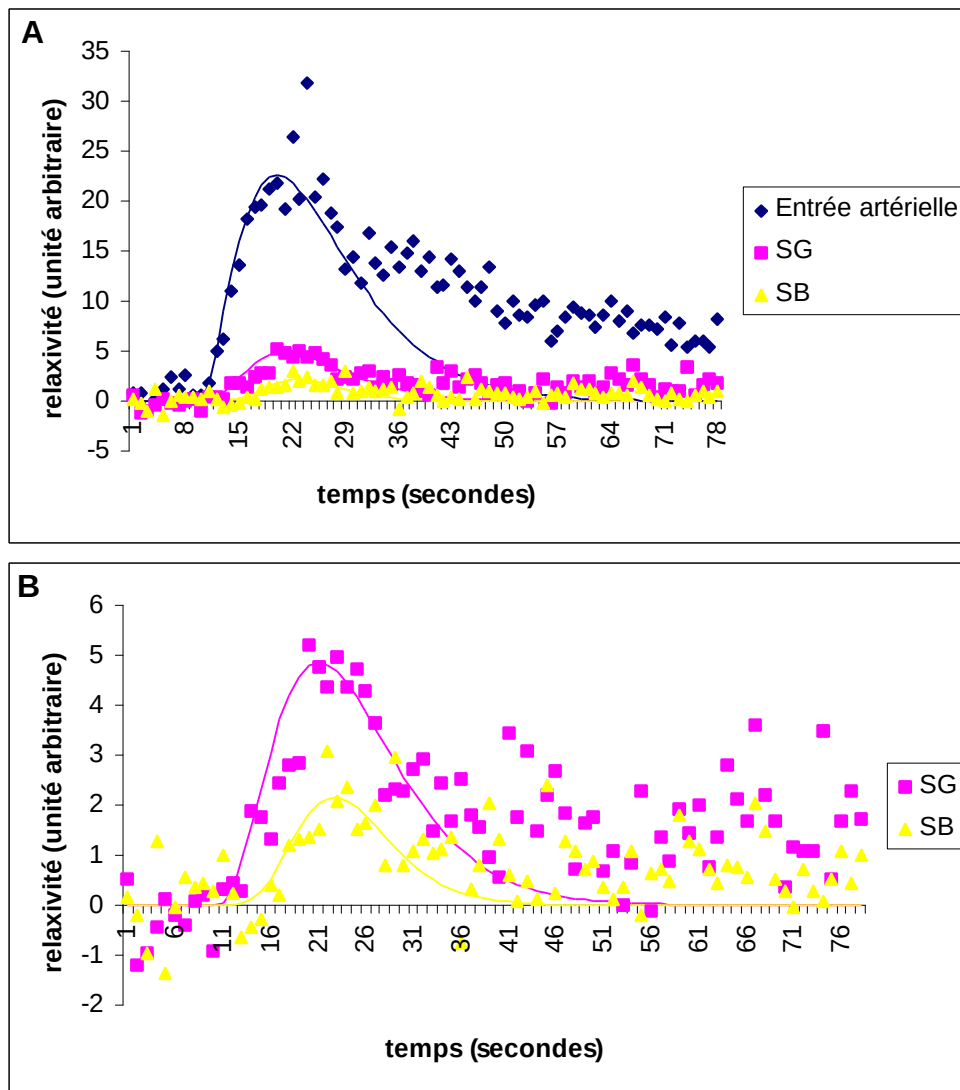


Figure 3-4. Courbes de premier passage du bolus de produit de contraste
(A) Entrée artérielle obtenue dans une artère corticale et courbes de relaxivité dans la substance grise (SG) et la substance blanche (SB) avec les modèles correspondants (ajustement par une fonction de type gamma). Remarquons que le transit du bolus dans l'entrée artérielle est étonnamment plus long que dans le tissu, vraisemblablement en raison d'un effet de volume partiel. **(B)** Courbes obtenues pour la SB et la SG, à l'échelle. On notera que les données sont très bruitées (moyennage sur 9 pixels). La courbe de la substance blanche présente un pic moins élevé que la courbe de la substance grise, ce qui traduit un volume moins élevé.

La Figure 3-5 montre un autre cas typique de mesure d'une entrée artérielle : la chute de signal atteint le niveau du bruit (mesurée dans une ROI positionnée dans le fond de l'image). En deçà de ce niveau, il n'est pas possible de mesurer une chute supplémentaire de signal.

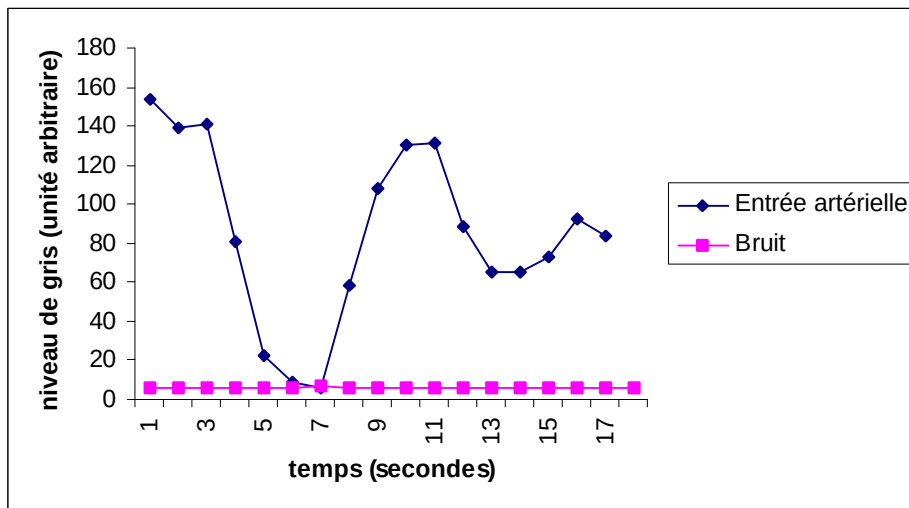


Figure 3-5. Exemple de saturation du signal pour une entrée artérielle

Le graphe présente les variations du niveau de gris pour une entrée artérielle et une région prise dans le bruit. La chute de signal dans l'entrée artérielle atteint le niveau du bruit : c'est le phénomène de saturation. Dans ces conditions, le maximum de chute de signal ne peut être enregistré et l'entrée artérielle pourrait être sous-estimée.

Enfin, le caractère bruité des données est illustré Figure 3-6, y compris après application d'un filtre 3×3 (moyennage sur 9 pixels). Dans la substance blanche en particulier, il peut être difficile de détecter le premier passage du bolus. Néanmoins comme nous le voyons sur cet exemple, l'ajustement par une fonction gamma peut donner une indication sur la nature de la perfusion, en caractérisant ces régions par un pic de relaxivité faible et par un temps de transit élevé.

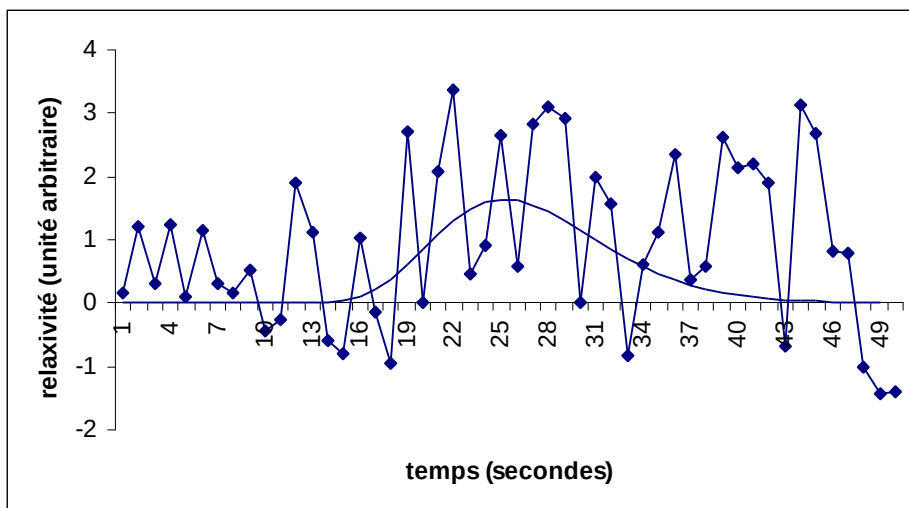


Figure 3-6. Courbe de premier passage du produit de contraste dans le tissu

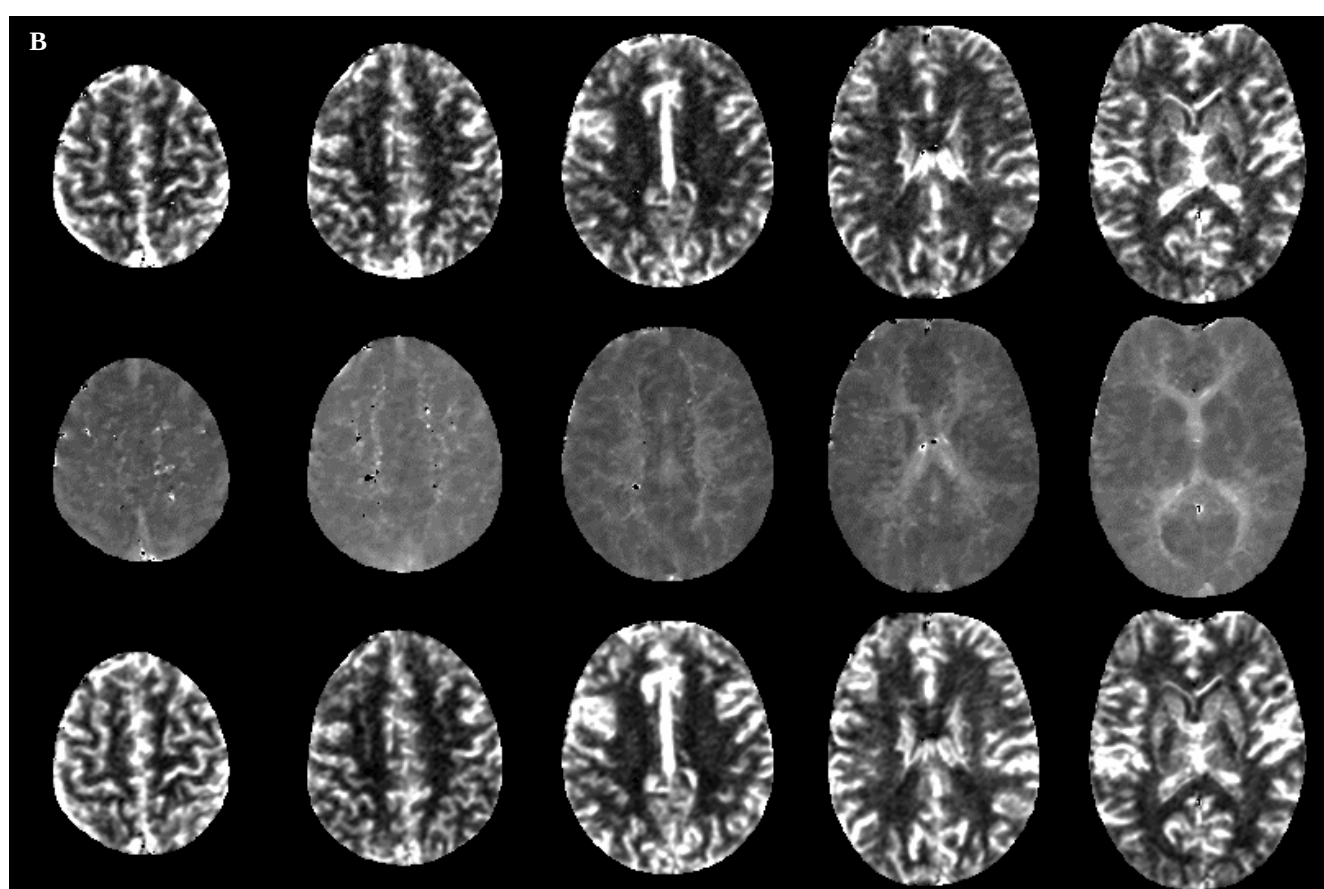
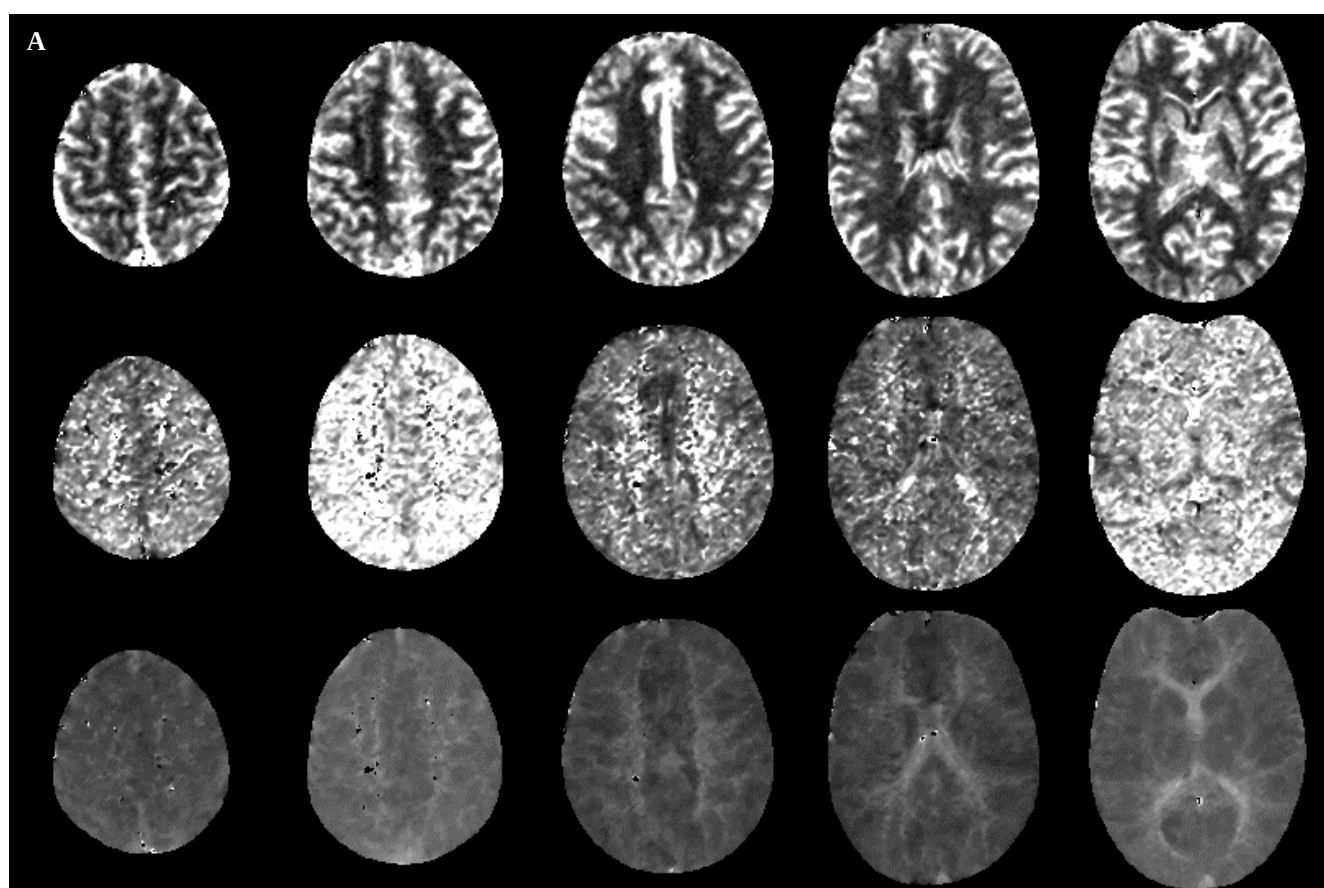
Ce graphe montre la courbe de relaxivité d'une ROI tissulaire (moyennage sur 9 pixels) et l'ajustement par une fonction de type gamma correspondant. Dans certaines régions du cerveau, notamment dans la substance blanche, la courbe obtenue est très bruitée et le premier passage du bolus n'est pas visuellement identifiable, comme nous le montrons ici. L'ajustement par une fonction type gamma peut néanmoins être efficace même dans ce cas, indiquant un pic très bas et un temps de transit particulièrement élevé.

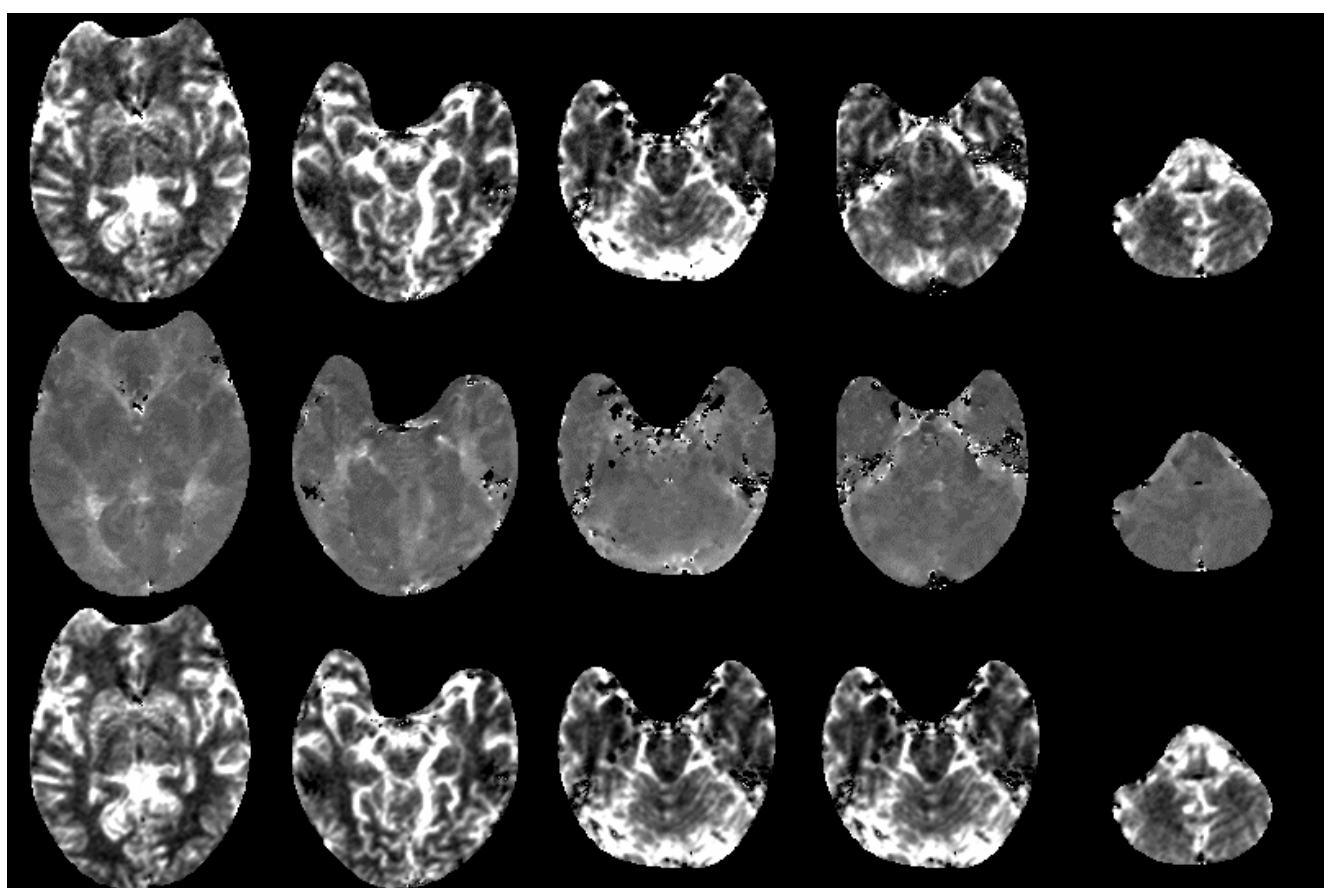
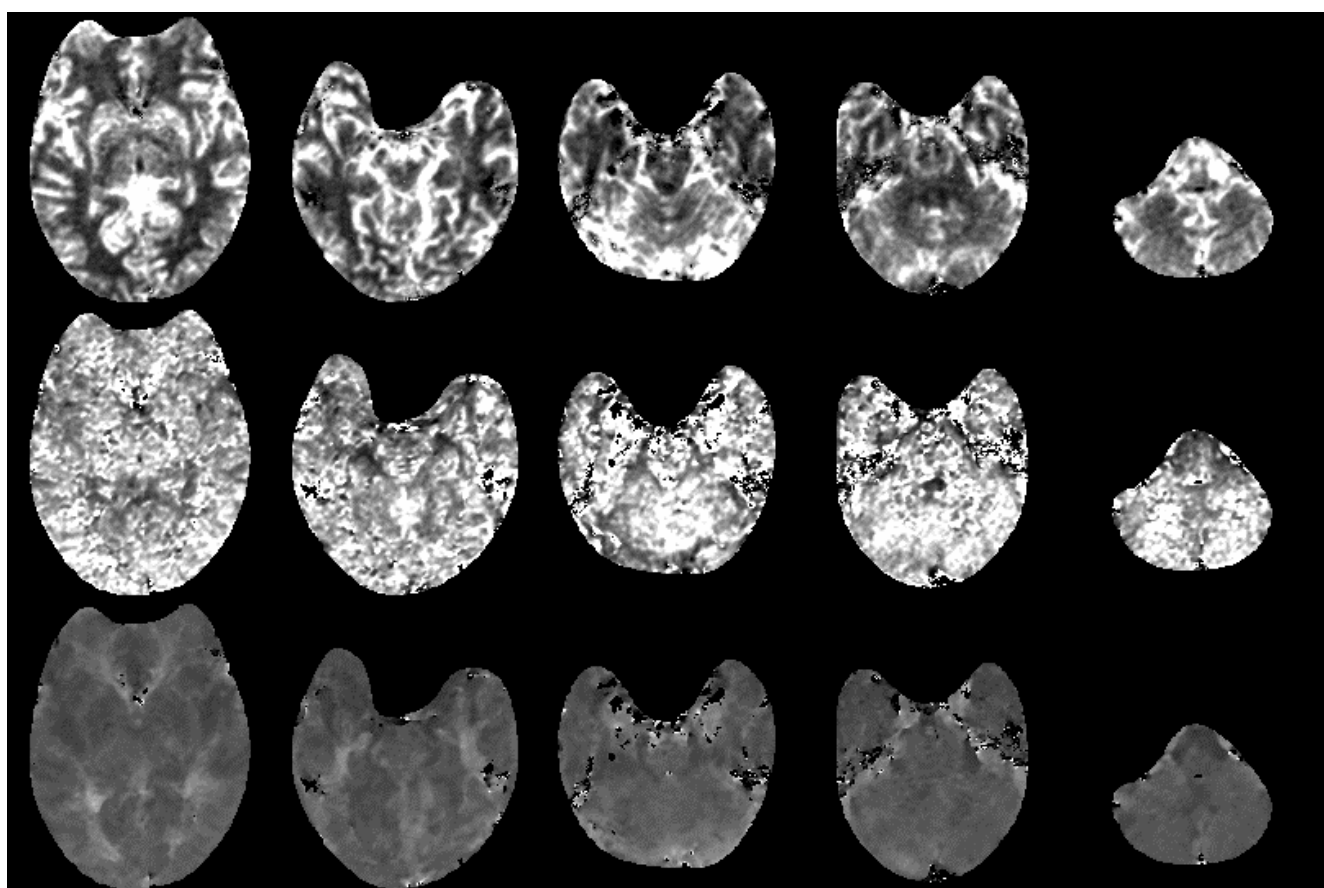
La Figure 3-7-A présente les cartographies des paramètres d'ajustement (G_{peak} , a et t) chez un témoin pour les 10 coupes. Les résultats sont présentés après contourage manuel du cerveau (fond en noir), avec une échelle de gris allant du noir (valeurs faibles) au blanc (valeurs fortes), après recadrage linéaire entre 0 et 25 pour G_{peak} , 0 et 10 pour a et 0 et 10 pour t . Les pics de concentrations (G_{peak}) sont plus élevés dans la substance grise (cortex et noyaux caudés) que dans la substance blanche et relativement homogènes à l'intérieure d'une substance donnée. Le temps au pic t est quant à lui homogène sur toute la coupe, avec des valeurs légèrement plus élevées au niveau des ventricules (régions plus claires). Les valeurs du paramètres a sont en revanche hétérogènes aussi bien au niveau d'une coupe que d'une coupe à l'autre. Notons que malgré le faible signal-sur-bruit, l'ajustement par une fonction gamma a été réalisé pour la grande majorité des pixels, et ce pour toutes les coupes. Les coupes les plus basses présentent des artefacts de susceptibilité au niveau des sinus (interfaces tissu-air), d'où les échecs d'ajustement plus nombreux (pixels noirs). La Figure 3-7-B présente les cartographies des paramètres de synthèse $rrCBV$, $m_G^{(1)}$ et le rapport $rrCBV/m_G^{(1)}$, obtenues chez le même témoin. Les valeurs utilisées pour le recalage sont respectivement : 100, 10 et 25. Les cartographies de volume sanguin relatif ($rrCBV$) montrent un contraste important entre la substance grise et la substance blanche. De même que pour le temps au pic, le premier moment de la courbe est relativement uniforme dans l'ensemble du cerveau. Par conséquent, le rapport $rrCBV/m_G^{(1)}$ produit une cartographie similaire à la cartographie de volume relatif.

Figure 3-7. Cartographies pour les 10 coupes (de gauche à droite) d'un témoin (pages suivantes)

(A) Cartographies des paramètres d'ajustement ; de haut en bas : G_{peak} , a , t

(B) Cartographies des paramètres de synthèse ; de haut en bas : $rrCBV$, $m_G^{(1)}$, $rrCBV/m_G^{(1)}$





SG	SB	SG/SB	n	Notes	Références
				rrCBV	
N/A		2.0 ± 0.5	7	chiens	Belliveau et al., 1990
0.025 ± 0.015 0.036 ± 0.016	0.014 ± 0.011 0.018 ± 0.011	2.0 ± 1.2	18	témoins avec doses de 10 et de 20 ml respectivement	Edelman et al., 1990
				rrCBV	
N/A		3.29	5	témoins calculé comme pic de relaxivité	Zigun et al., 1993
				rCBV	
8.0 ± 3.1	4.2 ± 1.0	1.9 ± 0.5	12	témoins	Rempp et al., 1994
				rCBV	
N/A		2.30 ± 0.65	15	témoins	Gückel et al., 1994
				rCBV	
4.7 ± 1.4		N/A	13	territoire non occlu chez patients avec une occlusion carotide	Gückel et al., 1996
10.2 ± 0.1 9.8 ± 0.1	3.8 ± 0.9 3.9 ± 0.1	2.9 ± 0.3 2.5 ± 0.3		rrCBV témoins hémisphères droit et gauche respectivement	Nighoghossian et al., 1996
				rrCBV	
90.2 ± 11.6	36.9 ± 6.7	2.44	10	témoins	Nighoghossian et al., 1997
				rCBV	
5.3 ± 0.9	2.5 ± 0.4	$2.1 \pm 0.2^*$	11	témoins	Schreiber et al., 1998
				rrCBV _{norm}	
1.00 ± 0.22	0.40 ± 0.07	N/A	33	témoins	Kluytmans et al., 1998a
				rrCBV _{norm}	
0.98 ± 0.24	0.39 ± 0.08	2.49 ± 0.27	34	témoins	Kluytmans et al., 1998b
				rCBV	
4.1 ± 0.8	2.9 ± 0.4	$1.4 \pm 0.3^*$	19	témoins	Koshimoto et al., 1999
				rCBV	
2.8 ± 0.6		N/A	9	témoins	Lythgoe et al., 2000

Tableau 3-1. Valeurs du volume sanguin régional

Valeurs absolues (*rCBV*), relatives (*rrCBV*) et normalisées à l'aide du cervelet (*rCBV_{norm}*) du volume sanguin cérébral régional dans la substance grise (SG), dans la substance blanche (SB), ou globalement obtenues à l'aide de l'IRM (technique *DSC-MRI*) ; N/A indique les valeurs non accessibles ; n est le nombre de sujets pour chaque étude. Ce tableau est organisé par ordre chronologique et les valeurs sont exprimées moyenne $\pm$ déviation standard en ml/100g de tissu pour les valeurs absolues et en unité arbitraires pour les autres. * valeurs calculées à partir des données de l'article.

Le Tableau 3-1 propose une synthèse des valeurs du volume sanguin cérébral régional, absolues ou relatives, rapportés dans la littérature à l'aide de l'IRM avec produit de contraste. Le Tableau 3-2 présente les paramètres de synthèse mesurés dans notre étude chez les 5 témoins pour les substances grise et blanche, ainsi que les ratios grise:blanche obtenus pour chacun de ces paramètres.

		Substance grise	Substance blanche	Ratio grise:blanche
$rCBV$	(ml/100 g)	14 ± 6	8 ± 3	1.8 ± 0.6
$rrCBV_{norm}$	(s.u.)	0.93 ± 0.26	0.60 ± 0.14	1.7 ± 0.5
$m_G^{(1)}$	(secondes)	8 ± 5	9 ± 4	0.9 ± 0.2
$m_{G\ norm}^{(1)}$	(s.u.)	0.91 ± 0.14	1.03 ± 0.21	0.9 ± 0.2
$rCBV / m_G^{(1)}$	(ml/100g/min)	166 ± 170	77 ± 64	2.0 ± 0.6
$rCBV_{norm} / m_{G\ norm}^{(1)}$	(s.u.)	1.02 ± 0.27	0.60 ± 0.16	1.9 ± 0.6

Tableau 3-2. Valeurs des paramètres de synthèse évalués chez 5 témoins
L'indice *norm* indique la normalisation par les valeurs mesurées dans le cervelet
s.u. = sans unité.

3.1.4. Discussion

La méthode présentée est basée sur le suivi de la perte de signal induite par le passage d'un bolus de produit de contraste paramagnétique à travers la structure microvasculaire à l'aide de la technique de *Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MRI*. Les courbes de variation du signal RM mesurées sont converties en courbes de variations de la relaxivité dans le tissu, modélisées par une fonction de type gamma et analysées selon les principes de la théorie des indicateurs colorés. La fiabilité des fonctions artérielles a été évaluée à l'aide de la mesure du volume sanguin absolu $rCBV$, qui est le seul paramètre quantitatif accessible sans utiliser de technique de déconvolution. Les valeurs de $rCBV$ étaient sur-évaluées par rapport aux valeurs de la littérature (8 ± 3 ml/100g de tissu dans la substance blanche vs 4 ± 1 selon Rempp et al., 1994), probablement en raison d'une sous-évaluation de la fonction d'entrée artérielle. Des paramètres de synthèse (premier moment de la courbe et rapport premier moment:volume) ont également été calculés, avec et sans normalisation avec les valeurs

obtenues dans le cervelet. Les grandeurs normalisées étaient en bon accord avec les valeurs rapportées par Kluytmans et al. (1998).

Aspects méthodologiques : problèmes liés à la quantification

La technique de *DSC-MRI* permet en principe la quantification de *rCBF*, *rCBV* et *MTT* régionaux. Cependant, en raison de difficultés pratiques et théoriques, des approches plus simplistes sont couramment utilisées. Il existe trois différents types d'approches pour la quantification des données obtenues à l'aide de la technique *DSC-MRI* : (1) la quantification absolue ; (2) la quantification de paramètres relatifs ; et (3) la quantification à l'aide de paramètres de synthèse, comme le temps au pic (*time to peak*, *TTP*), temps d'arrivée du bolus (*bolus arrival time*, *BAT*), le pic maximum (*maximum peak*, *MP*), la largeur à mi-hauteur, l'aire sous la courbe, le premier moment de la courbe ($m_{VOI}^{(1)}(t)$), et les paramètres définis à partir des coefficients de la fonction de type gamma. Les deux premières approches (quantifications absolue et relative) impliquent une déconvolution avec l'entrée artérielle et, par conséquent exigent une détermination précise de l'entrée artérielle.

Mesure de l'entrée artérielle

L'entrée artérielle ne dépend pas seulement de la forme du bolus injecté, mais aussi de la sortie cardiaque, de la géométrie vasculaire, et de la résistance vasculaire cérébrale (Mottet et al., 1997). La fonction d'entrée artérielle « vraie » de chaque voxel de l'image ne peut pas être mesurée pour des raisons évidentes. Une estimation de l'entrée artérielle peut en revanche être mesurée dans les petites artères corticales visibles sur les plans de coupes tissulaires (Østergaard et al., 1996a,b ; Lythgoe et al., 2000). Les difficultés liées à la mesure de l'entrée artérielle sont de deux ordres. Les effets de volume partiels dus au tissu environnant, d'abord, peuvent conduire à une sur-estimation de *rCBF* et *rCBV*. Dans notre étude, les entrées artérielles mesurées pour chaque témoin présentaient un temps de transit du bolus (visualisé par la largeur de la courbe) plus élevé dans l'entrée artérielle que dans le tissu (Figure 3-2). Si le voxel où la mesure est effectuée contient non seulement une artère, mais encore une fraction de tissu, la courbe résultante représente alors un moyennage des différentes contributions et le volume artériel (aire sous la courbe artérielle) est sous-estimé. Plusieurs méthodes interactives ont été proposées pour mesurer une fonction d'entrée artérielle de manière standard. Rempp et al. (1994) ont notamment mis au point une méthode qui accepte comme voxels de l'entrée artérielle uniquement ceux dont la durée de transit du bolus est courte et le pic de relaxivité élevé, en comparaison avec leurs valeurs tissulaires. Bien que les

effets de volume partiel puissent être largement évités à l'aide de cette méthode, ils ne sont pas nécessairement supprimés et peuvent conduire dans certains cas à une sur-estimation des paramètres de perfusion (Schreiber et al., 1998). Ensuite, la dispersion du bolus de traceur entre l'entrée artérielle et le tissu où la mesure est effectuée pourrait entraîner une sur-estimation du temps de transit moyen, l'élargissement de la courbe étant improprement attribué à la dispersion intravoxelle due à la structure microvasculaire. Bien que l'on puisse probablement négliger ce phénomène chez les témoins, il est possible que l'effet de dispersion affecte la mesure des paramètres de perfusion pour les patients chez qui la circulation collatérale est mise en jeu, entraînant parfois des retards de plusieurs secondes entre la mesure de l'entrée artérielle et l'arrivée du produit de contraste dans le tissu du côté lésé (Calamante et al., 2000). Enfin, l'obstacle majeur à la mesure d'une entrée artérielle fiable est la saturation du signal RM. Si le signal chute en dessous du niveau du bruit de fond, l'entrée artérielle sera sous-estimée, introduisant des erreurs dans la quantification absolue (Figure 3-4). Afin de réduire cette source d'erreur, deux temps d'écho différents peuvent être utilisés, avec un temps d'écho plus court pour la détermination de l'entrée artérielle (Perman et al., 1992 ; Rempp et al., 1994 ; Schreiber et al., 1998). Cependant dans ce cas, l'étude du parenchyme cérébral est limitée à une seule coupe.

Méthodes de déconvolution

Plusieurs méthodes ont été proposées pour déconvoluer l'équation [2-9] (Chapitre 2). Østergaard et al. (1996b) ont comparé les performances de certaines d'entre elles, en utilisant à la fois des simulations Monte Carlo et des données expérimentales. Deux sortes d'approches ont été analysées :

- **Approche modèle-dépendante (Jacquez, 1972)**

Une expression analytique empirique est choisie pour décrire la rétention vasculaire du traceur, c'est-à-dire qu'une expression analytique spécifique de $R(t)$ est supposée. Le modèle le plus commun consiste à considérer le lit vasculaire comme un compartiment unique, bien mélangé. On a alors : $R(t) = e^{-t/MTT}$ (Bassingth-waighte et Goresky, 1984 ; Lassen et al., 1984).

- **Approche modèle-indépendante (Gobbel et Fike, 1994 ; Rempp et al., 1994)**

$rCBF$ et $R(t)$ sont déterminés tous deux par une déconvolution non-paramétrique, la fonction résidu étant aussi considérée comme une variable inconnue. Cette approche peut être divisée en deux catégories :

1. Approche par transformée :

Le théorème de déconvolution de la transformée de Fourier (TF) est utilisé pour déconvoluer l'équation [2-9] :

$$rCBF.R(t) = \mathbf{F}^{-1} \left\{ \frac{\mathbf{F}[C_{voi}(t)]}{\mathbf{F}[C_a(t)]} \right\}$$

Où $\mathbf{F}^{-1}$ représente l'inverse de la transformée de Fourier $\mathbf{F}$.

2. Approche algébrique :

L'équation [2-9] est réécrite sous une forme matricielle et est résolue soit par une approche de régularisation, soit à l'aide d'une technique de décomposition des valeurs singulières (*singular value deconvolution, SVD*) (Press et al., 1992).

Les résultats obtenus par Østergaard et al. (1996b) suggèrent que l'approche modèle-dépendante permet d'estimer correctement le $rCBF$ absolu seulement dans le cas où l'entrée artérielle est suffisamment décrite par le modèle. Elle permet aussi d'estimer le flux relatif de manière raisonnable, si la forme de $R(t)$ est relativement uniforme pour tout le cerveau. Cependant, cela n'est probablement pas le cas dans les tissus pathologiques ou dans les tissus avec une hémodynamique altérée. Dans le cas de l'approche par transformée de Fourier, il a été montré que l'estimation de $rCBF$ est biaisée par le $rCBV$, entraînant une sous-estimation en cas de haut flux et d'un MTT court (par rapport au temps d'échantillonnage). La déconvolution non-paramétrique à l'aide de la régularisation donne des valeurs de $rCBF$ précise dans une large gamme, bien qu'une dépendance avec le volume sanguin ait aussi été mise en évidence. Finalement, les résultats suggèrent que la technique de déconvolution par *SVD* donne, en général, une bonne précision, indépendamment de la structure vasculaire, $R(t)$, et du volume, $rCBV$, même pour un rapport signal-sur-bruit typique de l'*EPI*.

Østergaard et al. (1996b) ont testé ces méthodes de déconvolution sans modélisation des données (déconvolution non-paramétrique), contrairement à Rempp et al. (1994) et Hagen et al. (1999), qui ajustent les données par une fonction de type gamma avant de procéder à la déconvolution par transformée de Fourier (déconvolution paramétrique). Dans une étude récente, Smith et al. (2000) ont comparé les techniques de déconvolution paramétriques et non-paramétriques et montré que les techniques paramétriques donnaient de meilleurs résultats que les techniques non-paramétriques, en raison notamment du caractère débruité de la courbe utilisée pour déconvoluer. Dans l'approche paramétrique, c'est-à-dire par

ajustement des données à l'aide d'une fonction gamma, les valeurs de $rCBF$ obtenues avec la déconvolution par *SVD* et par TF étaient en excellente concordance ($r^2 = 0.96$), indiquant qu'il n'existe pas de supériorité d'une méthode par rapport à l'autre si les mêmes courbes sont utilisées pour la déconvolution. La déconvolution par *SVD* diffère de la déconvolution par TF sur deux points. D'abord, la technique *SVD* approxime le produit de convolution, tandis que la technique par TF est exacte, à condition de disposer de données continues, ce qui est le cas lorsque l'on modélise les données à l'aide d'une fonction de type gamma. Ensuite, l'existence d'un retard entre la fonction d'entrée artérielle et une région tissulaire introduit des erreurs dans le calcul du $rCBF$ avec la déconvolution *SVD*. En revanche, un décalage temporel entre l'entrée artérielle et la sortie tissulaire se traduit avec la méthode de déconvolution par TF par un décalage de phase et n'a pas d'effet sur les valeurs de la courbe déconvoluée, donc sur le $rCBF$. En cas de sténose de la carotide, il peut exister des retards entre l'entrée artérielle et le tissu (Lythgoe et al., 2000), ce qui plaide en faveur de l'utilisation d'une méthode de déconvolution par TF après ajustement des données par une fonction gamma. Cependant, dans cette étude, les entrées artérielles mesurées n'étaient pas fiables, donc nous n'avons pas utilisé de méthode de déconvolution. Des études complémentaires sont par conséquent nécessaires pour préciser la place de la déconvolution paramétrique dans l'évaluation de la perfusion cérébrale, notamment chez des patients présentant une pathologie ischémique.

Choix du modèle

L'utilisation d'un modèle pour traiter les données ne permet pas seulement de débruiter et d'extrapoler les données, mais aussi d'éliminer la recirculation. En effet, la théorie exposée dans le chapitre précédent n'est valable que pour le premier passage du traceur. Or, la concentration mesurée, $C_{VOI}(t)$, peut contenir des contributions de la recirculation (identifié comme un petit second pic ou un retour incomplet à la ligne de base). Par conséquent, ces contributions doivent être éliminées avant toute évaluation de paramètres de perfusion. Cela peut être effectué, soit en considérant la courbe uniquement jusqu'à l'apparition de la recirculation, soit en ajustant une partie de la courbe à l'aide d'une fonction représentant un bolus. La famille de courbe représentée par la fonction :

$$C(t_i) = k(t_i - t_a)^a e^{-(t_i - t_a)/b}$$

où k , a et b sont des paramètres arbitraires, t_a l'instant d'apparition, t_i le i ème instant, et $C(t_i)$ la concentration d'indicateur au temps t_i , donne d'excellents ajustements des courbes de dilution (Starmer et Clarck, 1969). Une telle fonction est appelée « fonction de type gamma »

(*gamma-variate function*) car son intégrale fait apparaître une fonction gamma (voir équation [3-9]). L'expression originale proposée dans cette étude pour le modèle d'ajustement :

$$G(t; G_{peak}, a, t) = G_{peak} \left(\frac{t}{t} \right)^a e^{-a \frac{t}{t} + a},$$

est liée à l'interprétation physique simple de ses paramètres (Figure 3-4-A) :

G_{peak} représente le maximum de la courbe représentative du modèle ;

t représente le temps où est atteint ce maximum : $G(t) = G_{peak}$;

a est un paramètre permettant d'ajuster les parties croissantes et décroissantes de la courbe. L'origine des temps a ici été choisie comme l'instant d'apparition du produit de contraste, c'est-à-dire $t_a = 0$. Le premier avantage de cette expression est que les paramètres ajustés donnent d'emblée des informations sur le statut de la perfusion : G_{peak} donne une indication sur le volume sanguin, ainsi que l'on peut l'observer en comparant visuellement les cartographies de G_{peak} et de $rrCBV$, tandis que t est lié au temps de transit moyen, tout comme $m_G^{(1)}$, les deux cartographies étant similaires (Figure 3-7). L'interprétation de a est plus difficile, on remarque néanmoins que sa valeur est plus importante dans la substance blanche que dans la substance grise, traduisant une clairance plus lente dans ce tissu. En raison du faible rapport signal-sur-bruit, l'ajustement par une fonction type gamma peut échouer ou aboutir à un résultat absurde. Lorsque les calculs sont effectués pixels à pixels, il n'est pas possible de vérifier visuellement chaque ajustement et il devient nécessaire de disposer de critères d'évaluation de l'ajustement. Le fait que les paramètres de la fonction utilisée comme modèle aient un sens physique, permet de plus de traduire très facilement les contraintes imposées à l'ajustement pour qu'il soit jugé acceptable. D'abord, G_{peak} , t et a doivent être positifs. Ensuite, G_{peak} , en tant que mesure d'un pic de relaxivité, ne peut pas être supérieur au maximum mesurable. Une limite supérieure, calculée comme 1,1 fois le maximum des maxima de tous les pixels d'une coupe donnée, a été fixée pour chaque coupe afin d'éliminer les ajustements inadéquats (voir Figure 3-8-A). De même, le pic de contraste ne pouvant être atteint en dehors de la fenêtre de mesure (dans le cas d'une détection de bolus), les valeurs de t supérieures à 90 s sont considérées comme indiquant un échec d'ajustement (Figure 3-8-B). Les pixels qui ne remplissent pas ces critères sont caractérisés par un pic de contraste faible et/ou par une durée élevée du passage du bolus. Les paramètres hémodynamiques de ces voxels sont mis à zéro.

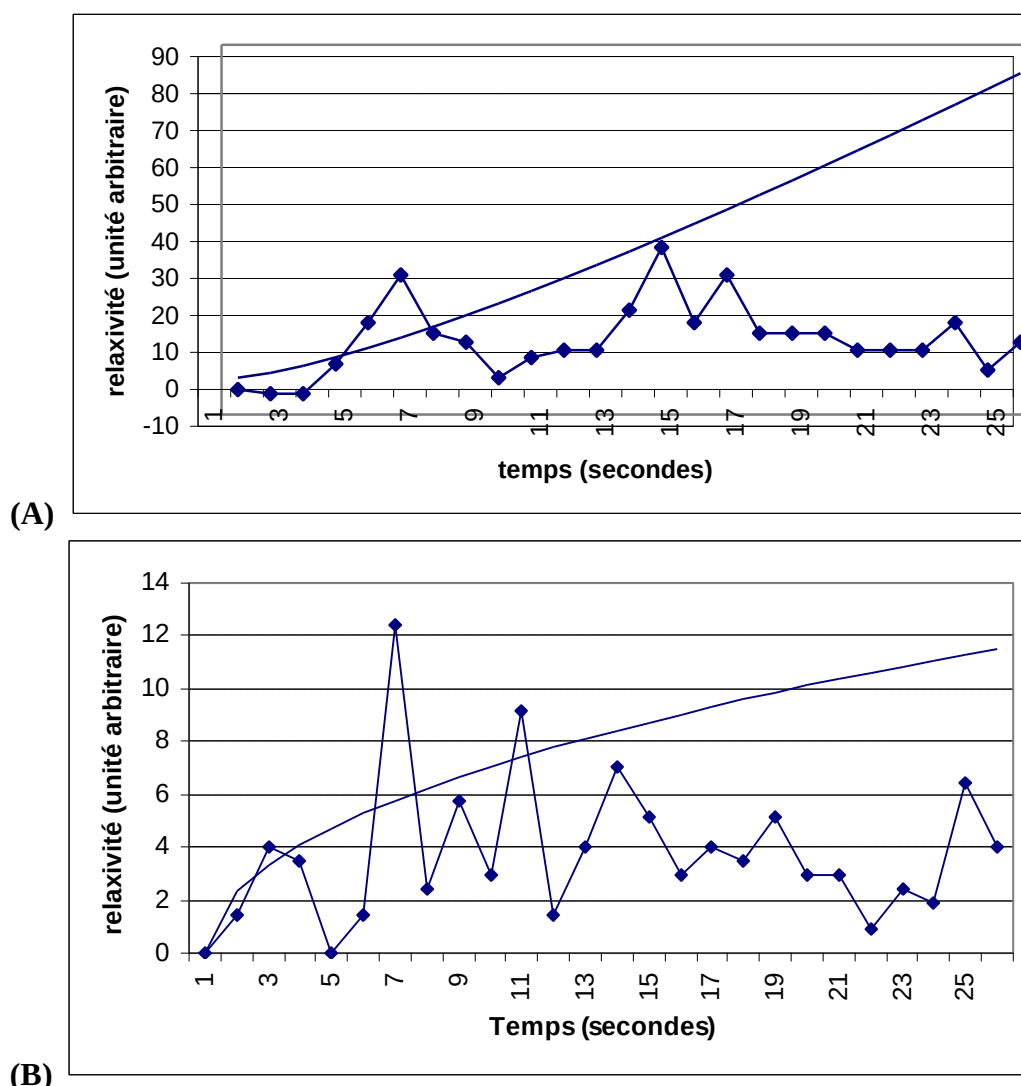


Figure 3-8. Exemples d'échecs de l'ajustement par une fonction de type gamma

(A) Le maximum du modèle est très supérieur au maximum des données ; sur cet exemple, les paramètres de la fonction d'ajustement sont : $G_{peak} = 707$, $a = 1.3$ et $t = 496$. La valeur limite du maximum était $G_{peak}^{max} = 81$.

(B) Le maximum est atteint en dehors de la fenêtre de mesure. Ici, les paramètres de la fonction d'ajustement sont : $G_{peak} = 29$, $a = 0.5$ et $t = 406$, pour une valeur maximale de t égale à 90.

L'avantage d'utiliser un modèle mathématique avec une expression simple réside enfin dans le fait que l'intégration peut être réalisée de manière analytique, ce qui simplifie et accélère la procédure de calcul des paramètres de synthèse. De plus, les paramètres descriptifs de la courbe de relaxivité tels que le premier moment de la courbe et l'aire sous la courbe sont ainsi calculés de manière exacte et reproductible. A notre connaissance, les paramètres issus de l'ajustement par une fonction gamma que l'on trouve dans la littérature (Tableau 3-1) sont

toujours calculés par intégration numérique de la courbe, c'est-à-dire entre deux bornes déterminées par l'opérateur.

Validité des hypothèses

Différentes hypothèses ont été formulées dans cette étude. D'une part, en ce qui concerne la conversion du signal RM en variations de relaxivité, l'équation [2-22] (Chapitre 2) est supposée valide à la fois pour le tissu cérébral et l'entrée artérielle. La validité de cette relation, basée sur l'hypothèse d'une diminution de signal monoexponentielle, a été montrée dans différentes études aussi bien pour le tissu cérébral (Fisel et al., 1991 ; Weisskopf et al., 1994 ; Boxerman et al., 1995) que pour la détermination de l'entrée artérielle dans une artère corticale avec une séquence d'EPI (Porkka et al., 1991). De plus, les constantes de proportionnalités $k_{artère}$ et k_{tissu} (relations [2-23] et [2-24]) ont été posées comme égales pour les artères et le tissu. Bien qu'il n'existe pas de raison pour que cette hypothèse soit *a priori* correcte, des simulations effectuées par Boxerman et al. (1995) ont montré que, en utilisant une séquence en écho de gradient, la constante de proportionnalité k entre la concentration de produit de contraste et la variation de relaxivité transversale était indépendante de la taille du vaisseaux, ce qui légitime l'hypothèse $k_{tissu}/k_{artère} = 1$. Cependant, en l'absence de validation de cette hypothèse avec la séquence utilisée dans notre étude, il faut prendre en considération le fait que les valeurs de $rCBV$ sont affectées par un facteur $k_{tissu}/k_{artère}$. Néanmoins, comme la séquence et les paramètres d'acquisition étaient identiques pour les 5 témoins, l'erreur induite par cette hypothèse peut être considérée comme un biais systémique. D'autre part, l'hématocrite dans les capillaires (H_{cap}) a été supposée constante dans chaque substance d'intérêt (blanche et grise) pour la relation [2-28]. Chez le rat, il a été démontré que l'hématocrite était relativement constant dans la substance blanche ($H_{cap} = 0.25$) tandis que dans la substance grise saine, H_{cap} variait entre 0.26 et 0.37 (Bereczki et al., 1993). Dans la substance grise corticale, les auteurs ont mesuré un hématocrite de 0.29, valeur que nous avons adoptée dans notre étude.

Aspects quantitatifs

Paramètres absolus

Il est intéressant de noter la disparité des résultats quantitatifs absolus relevés dans la littérature (Tableau 3-1 : de 4.1 ± 0.8 à 8.0 ± 3.1 pour la seule substance grise, par exemple). Bien que les études se basent toutes sur la même théorie, il existe des différences importantes

dans la manière d'appliquer cette théorie, ce qui explique en partie les écarts observés. En revanche, le rapport grise:blanche est relativement homogène pour toutes les études, autour de 2.0 (entre 1.4 et 3.3). Pour le $rCBV$ absolu, nous avons mesuré un rapport grise:blanche de 1.8 ± 0.6 , ce qui est cohérent avec les valeurs de la littérature. En revanche, les valeurs quantitatives absolues apparaissent très élevées, c'est-à-dire que le volume sanguin relatif cérébral régional est sur-estimé (14 ± 6 ml/100g et 8 ± 3 ml/100g respectivement dans les substances grise et blanche). Ce résultat pourrait être attribué à une sous-estimation de l'entrée artérielle en raison d'un effet de volume partiel ou encore d'une saturation du signal, ainsi que nous l'avons développé plus haut. Le moment d'ordre 1 déterminé dans la substance grise est similaire à celui de la substance blanche (8 ± 5 vs 9 ± 4 s respectivement, pour un rapport grise:blanche de 0.9 ± 0.2). Sa valeur est élevée par rapport à la valeur du temps de transit moyen typique dans le cerveau (quelques secondes). Les indices de perfusion (rapports premier moment:volume sanguin régional) donnent un rapport grise:blanche de 2.0 ± 0.6 pour le rapport entre valeurs absolues, à rapprocher du rapport grise:blanche du $rCBF$, compris entre 2 et 4 selon les études (voir Tableau 2-2, Chapitre 2). Si l'on considère les valeurs absolues de l'indice de perfusion comme un débit sanguin régional cérébral, on voit qu'elles sont très élevées par rapport aux valeurs attendues, avec des déviations standard particulièrement importantes (166 ± 170 ml/100g/min dans la substance grise et 77 ± 64 ml/100g/min dans la substance blanche). En fait, non seulement le volume sanguin est sur-estimé dans notre étude, mais comme nous l'avons déjà souligné, le premier moment de la courbe n'est pas une mesure du temps de transit moyen. Le rapport volume sanguin sur premier moment n'est donc pas strictement égal au débit sanguin cérébral régional (Weisskoff et al., 1993).

Paramètres relatifs

Les valeurs des paramètres obtenus par normalisation avec les valeurs dans le cervelet sont en adéquation avec les données de Kluytmans et al. (1998), qui rapportent un $rrCBV_{norm}$ dans la matière grise de 1.00 ± 0.22 , dans la matière blanche de 0.40 ± 0.07 et un « temps de transit moyen » (en fait le premier moment de la courbe) respectivement de 1.01 ± 0.07 et de 0.99 ± 0.05 dans la substance grise et dans la substance blanche. Le rapport des volumes sanguins relatifs normalisés grise:blanche est légèrement inférieur au rapport des valeurs quantitatives absolues (1.7 ± 0.5), en raison de l'hypothèse implicite dans le calcul des paramètres normalisés d'un taux d'hématocrite identique quel que soit la substance considérée (même

taux pour la substance blanche et la substance grise). Avec cette approche, le rapport grise:blanche est par conséquent légèrement sous-estimé ($0.73/0.77 = 0.95$ fois le rapport grise:blanche quantitatif). Néanmoins, l'avantage d'adopter strictement (c'est-à-dire sans prendre en compte les variations de taux d'hématocrite) la méthode décrite par Kluytmans et al. (1998) pour le calcul des paramètres normalisés, est que nous disposons ainsi de mesures de référence. De surcroît, l'analyse des données à l'aide des paramètres relatifs repose sur des comparaisons interhémisphériques (voir partie suivante) qui ne justifient pas d'introduire de facteur de proportionnalité supplémentaire. En revanche, le rapport grise:blanche est identique pour les premiers moments absolus et normalisés, puisque le taux d'hématocrite n'intervient pas dans le calcul de ce paramètre.

L'utilisation de paramètres de synthèse ne nécessite pas d'opération de déconvolution du signal mesuré et a été largement utilisée, aussi bien dans des modèles animaux et pour des études chez l'homme, en raison du traitement plus simple et moins coûteux en temps. Cependant, cette méthode présente des inconvénients par rapport aux autres approches, puisqu'il n'existe pas de relation simple entre les paramètres de synthèse et $rCBF$. Ces paramètres dépendent aussi de $rCBV$, MTT , du volume et de la forme du bolus, du taux d'injection, et de la sortie cardiaque. L'interprétation des cartographies de paramètres de synthèse sont en conséquence moins immédiates (Weisskoff et al., 1993 ; Gobbel et al., 1991). Néanmoins, lorsque l'on ne peut recueillir d'information concernant l'entrée artérielle, les paramètres de synthèse représentent la seule option quantitative, et, dans bien des cas, peuvent être utiles pour différencier un certain nombre de situations pathologiques et/ou physiologiques.

3.1.5. Conclusion

Le phénomène de saturation du signal RM et les effets de volume partiel compromettent la mesure d'une entrée artérielle fiable, donc l'obtention de paramètres quantitatifs. Dans ce contexte, la sous-estimation de l'entrée artérielle entraîne une sur-estimation du $rCBV$. La mesure quantitative de $rCBF$ et MTT à l'aide d'une méthode de déconvolution suppose également de disposer d'une entrée artérielle fiable. Comme nos données ne nous permettent pas d'y accéder, la solution consiste à analyser les images sur la base de paramètres de synthèse. Les paramètres relatifs que nous avons déterminés donnent des rapports entre la substance grise et la substance blanche en bon accord avec la littérature (Tableau 3-1 et Tableau 3-2). De plus, la normalisation avec le cervelet autorise les comparaisons intra et

inter-témoins, avec des résultats quantitatifs en concordance avec les études du même type (Kluytmans et al., 1998). Nous avons par conséquent adopté cette méthode pour l'étude de l'hémodynamique des patients présentant une sténose de la carotide.

3.2. Application de la méthode chez des patients avec une sténose de la carotide

Les travaux présentés dans cette partie ont donné lieu à une publication (Wiar M, Berthezène Y, Adeleine P, Feugier P, Trouillas P, Froment JC, Nighoghossian N. Vasodilatory response of border zones to Acetazolamide before and after endarterectomy: an echo planar imaging-dynamic susceptibility contrast enhanced MRI study in patients with high-grade unilateral internal carotid artery stenosis. Stroke 2000;31(7):1561-1565).

3.2.1. Introduction

Rappel du contexte clinique

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 1, une sténose de la carotide interne peut entraîner des symptômes neurologiques soit en étant à l'origine d'un accident thrombo-embolique, soit, moins couramment, en induisant une chute de la pression de perfusion cérébrale distale à la lésion. Dans ce dernier cas de figure, la mise en jeu de l'autorégulation cérébrale entraîne initialement une augmentation du volume sanguin cérébral régional au repos. La capacité des microvaisseaux à réagir à un autre stimulus à caractère vasoactif est alors limitée, c'est-à-dire que la réserve de perfusion est réduite. Les patients avec une sténose carotide serrée dont la réserve de perfusion est diminuée sont susceptibles de revenir à une situation normale après endartérectomie (Cikrit et al., 1992 ; Russel et al, 1992 ; Sacca et al., 1992 ; Hartl et al., 1994). Bien que l'importance des facteurs hémodynamiques dans le déclenchement d'un accident cérébral ischémique soit controversée, des données récentes suggèrent que chez les patients asymptomatiques, une faible vasoréactivité serait associée à un risque accru (Kleiser et Widder, 1992 ; Yonas et al., 1993 ; Gur et al., 1996). Une sténose carotide unilatérale serrée peut également être associée à une ischémie jonctionnelle, caractérisée notamment par un débit sanguin régional faible et un volume sanguin régional augmenté (Leblanc et al., 1987). Cependant, les données concernant le bénéfice hémodynamique de la chirurgie carotidienne sont contradictoires à la fois à court et à long terme (Kluytmans et al., 1998). Ces désaccords pourraient s'expliquer en partie par le fait que différentes méthodes d'évaluation de la perfusion ont été utilisées, de même que différents temps d'exploration après l'endartérectomie.

Objectifs

L'objectif de cette étude est d'utiliser la technique de *DSC-MRI* pour :

- (1) Détecter un éventuel compromis hémodynamique chez des patients présentant une sténose unilatérale serrée de la carotide interne, en particulier dans les régions particulièrement vulnérables à une hypoperfusion (les zones jonctionnelles, à la frontière entre les territoires de deux artères principales) ;
- (2) Evaluer l'impact de la chirurgie carotidienne sur la capacité de vasodilatation à l'aide du test à l'acétazolamide (ACZ).

3.2.2. Matériels et méthodes

Présentation du protocole

Critère d'inclusion

Le critère d'inclusion dans cette étude était une sténose carotidienne unilatérale symptomatique ou asymptomatique supérieure à 80 % selon les critères NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial collaborators*, 1991).

Sujets

Entre mars 1998 et avril 1999, 13 patients et 5 témoins ont été inclus dans l'étude. Le groupe de patients était formé de 11 hommes et 2 femmes, âgés de 47 à 76 ans, avec un âge moyen de 64 ± 10 ans. Le groupe de témoins était formé de 2 hommes et de 3 femmes, âgés de 40 à 68 ans, âge moyen : 57 ± 11 ans. Le consentement éclairé a été recueilli avant inclusion dans le protocole. Ce protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique local (C.C.P.P.R.B. Lyon B : avis favorable le 18/03/98).

Diagnostic de la sténose

Les sténoses symptomatiques ($n = 8$) ont été diagnostiquées soit à la suite d'un accident ischémique transitoire, soit à la suite d'une attaque cérébrale mineure. Les accidents n'étaient pas liés à un facteur hémodynamique (hypotension orthostatique, facteur postural, effort). Le délai entre l'événement neurologique et l'étude était d'au moins 5 semaines. Les carotides asymptomatiques ($n = 5$) ont été détectées lors des examens de routine chez des patients à haut risque vasculaire. Le degré de la sténose était évalué à l'aide de l'écho Doppler et de l'angiographie intra-artérielle (Figure 3-9).



Figure 3-9. Sténose de la carotide interne gauche visualisée sur un artériographie

Evaluation de la circulation collatérale

L'irrigation artérielle du territoire de l'artère sylvienne (artère cérébrale moyenne) du côté de la sténose carotide a été déterminée à l'aide des artériographies. Cette irrigation est qualifiée de (Figure 3-10) :

- **Carotide**, c'est-à-dire antérograde via la carotide interne ipsilatérale ;
- **Willis**, au moins via le cercle antérieur issue de la carotide opposée ;
- **Ophtalmique**, via l'artère ophtalmique ipsilatérale issue de la carotide externe ;
- **Méningée**, via les anastomoses piales de la surface du cerveau issues de la circulation artérielle cérébrale antérieure.

Examens

Un scanner cérébral préopératoire et une IRM pondérée T2 ont été réalisés chez tous les patients. Les patients présentant des infarctus cérébraux jonctionnels ou territoriaux étaient exclus, de même que les patients présentant des lésions du côté contralatéral ou du cervelet. La pression sanguine systémique était mesurée quotidiennement chez tous les patients avant et après la chirurgie de la carotide. Le protocole de *DSC-MRI* était réalisé exclusivement chez les patients pour qui une chirurgie préventive de la carotide était indiquée. Chez ces patients, l'acquisition des séries de perfusion IRM étaient effectuées en moyenne 5 ± 9 jours avant la chirurgie et 20 ± 11 jours après. Une échographie-Doppler était réalisée chez les témoins avant l'examen IRM et également chez les patients après la chirurgie.

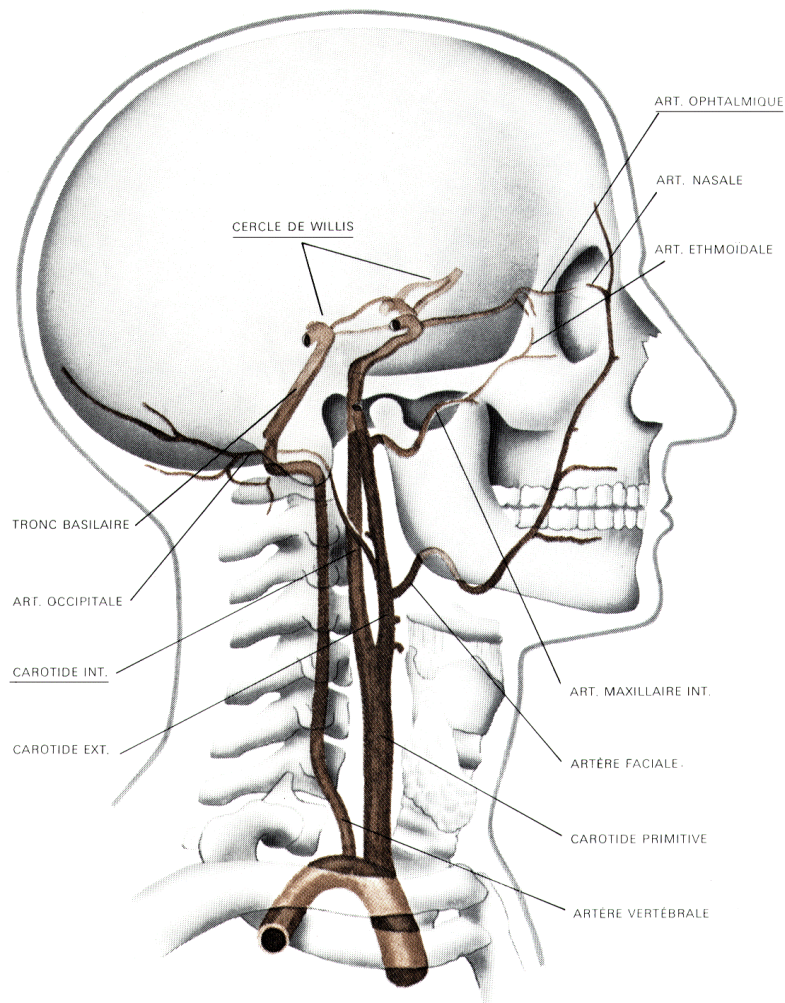


Figure 1 :
Circulation cérébrale. Les voies artérielles d'apport (d'après G. LAZORTHES^{32*}).

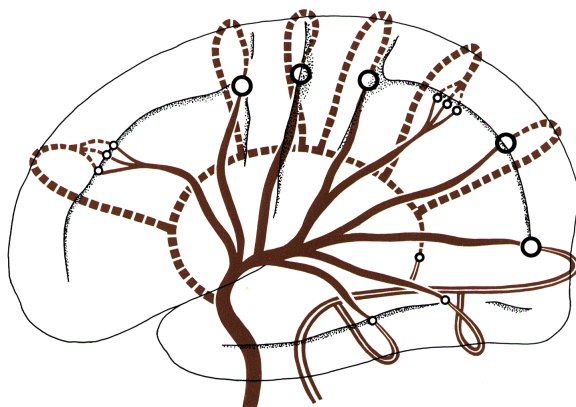


Figure 6 :
Le troisième niveau anastomotique ou niveau péri-axial :
système anastomotique de HEUBNER entre les branches
corticales des trois artères cérébrales.
— Artère cérébrale moyenne : —
— Artère cérébrale antérieure : - - -
— Artère cérébrale postérieure : —
(Schéma de LAZORTHES modifié d'après VAN DER ECKEN ET ADAMS⁶¹).

Figure 3-10. Classification de l'irrigation artérielle du territoire de l'artère sylvienne du côté de la sténose carotide

Ci-dessus : irrigation (soulignée)

- Ophtalmique, via l'artère ophtalmique
- Willis, via le cercle de Willis
- Carotide, via la carotide interne ipsilatérale

Ci-contre : irrigation méningée

(Bes et Geraud, *Circulation Cérébrale*, Ed. Sandoz, 1974)

Produits

L'acétazolamide (ACZ), puissant vasodilatateur, permet d'évaluer la réserve de perfusion. Le mécanisme exact selon lequel l'ACZ induit une vasoréaction n'est pas entièrement compris. L'effet vasodilatateur de l'ACZ administré de manière intraveineuse est le même que lors de l'inhalation de 5% de CO₂ (Ehrenreich et al., 1961). Cet effet est variable dans le temps (Gotoh et al., 1966) : ainsi, après l'injection d'1 g d'ACZ par voie veineuse, l'effet vasodilatateur apparaît au bout de 2 minutes et atteint 80 % de son maximum au bout de 3 minutes (Vorstrup et al., 1984). A 10 minutes, 100% de son effet est atteint et celui-ci persiste au moins 30 minutes après l'injection.

Acquisition des données IRM

Tous les examens ont été effectués sur le système IRM de l'hôpital neurologique (Siemens, 1,5 T, Vision).

Imagerie anatomique

Des images d'inversion-récupération et des images pondérées T₂ ont été acquises pour 10 coupes axiales. Les paramètres de la séquence d'inversion -récupération étaient les suivants : temps d'écho (TE), temps de répétition (TR) et temps d'inversion (TI) respectivement 60, 7000 et 400 ms, angle de bascule 30° , épaisseur de coupe 5 mm, champ de vue 24 cm, et matrice 256×256. La séquence T₂ turbo-spin écho avait les paramètres suivants : TR et TE 98 et 3000 ms respectivement, épaisseur de coupe 5 mm, champ de vue 188 mm×250 mm et matrice 200×512.

Imagerie de perfusion

Les séries de perfusion étaient acquises à l'aide d'une séquence d'EPI, avec les mêmes paramètres que la séquence d'inversion récupération (épaisseur de coupe, positionnement des coupes, etc) à l'exception du TE_{effectif} : 54 ms. Un bolus de gadopentetate diméglumine à la dose de 0.1 mmol/kg (Magnevist ; Schering, Berlin, Allemagne) était injecté par voie intraveineuse, 5 secondes après le début de la séquence. Chaque série comprend 90 images de 10 plans de coupes axiales (900 images au total par série). La résolution temporelle pour une coupe donnée est de 1 seconde. Chez les patients, après l'acquisition d'une série de perfusion au repos, 1 g d'ACZ était injecté par voie intraveineuse, suivi 15 minutes plus tard par l'acquisition d'une autre série de perfusion.

Analyse des données

Les série d'images ont été transférées sur une station de travail *Sun Sparc 20*. Le post-traitement a été effectué à l'aide du logiciel que nous avons développé dans le cadre de cette thèse. Après filtrage des images au moyen d'un moyennage spatial 3×3 , les variations de signal $S_{VOI}(k)$ sont converties en variations de relaxivité transversale $\Delta R_2^*(k)$:

$$\Delta R_2^*(k) = -\frac{1}{TE} \ln \frac{S_{VOI}(k)}{S_0}$$

où TE représente le temps d'écho de la séquence, et S_0 le signal pré-contraste. Les données sont ensuite ajustées à une fonction de type gamma avec la méthode des moindres-carrés non-linéaire à l'aide de l'algorithme de Levenberg-Macquardt :

$$G(t; G_{peak}, a, t) = G_{peak} \left(\frac{t}{t} \right)^a e^{-a \frac{t}{t} + a}$$

avec G_{peak} , t et a qui sont 3 réels positifs. Des paramètres de synthèse (voir plus loin) sont ensuite calculés pixel à pixel et pour des régions d'intérêt.

Choix des régions d'intérêt

Des régions d'intérêts (ROIs) ont été choisies dans la substance blanche et la substance grise du territoire de la carotide interne, sur les coupes de la série de perfusion où ces deux substances étaient bien identifiables. Les images d'inversion-récupération étaient utilisées comme référence anatomique. Les ROIs correspondant aux zones jonctionnelles antérieures étaient localisées dans les régions frontales supérieures, c'est à dire dans les régions d'anastomoses entre les branches antérieures internes de l'artère cérébrale antérieure et les branches pré-frontales de l'artère cérébrale moyenne. Les ROIs des zones jonctionnelles postérieures étaient positionnées entre les régions pariéto-occipitales et temporo-occipitales, ce qui correspond anatomiquement à une région d'anastomoses entre les branches angulaires et postérieures de l'artère cérébrale moyenne et la branche pariéto-occipitale de l'artère cérébrale postérieure (Salomon, 1971 ; Figure 3-11). Une ROI a également été prise dans le cervelet.

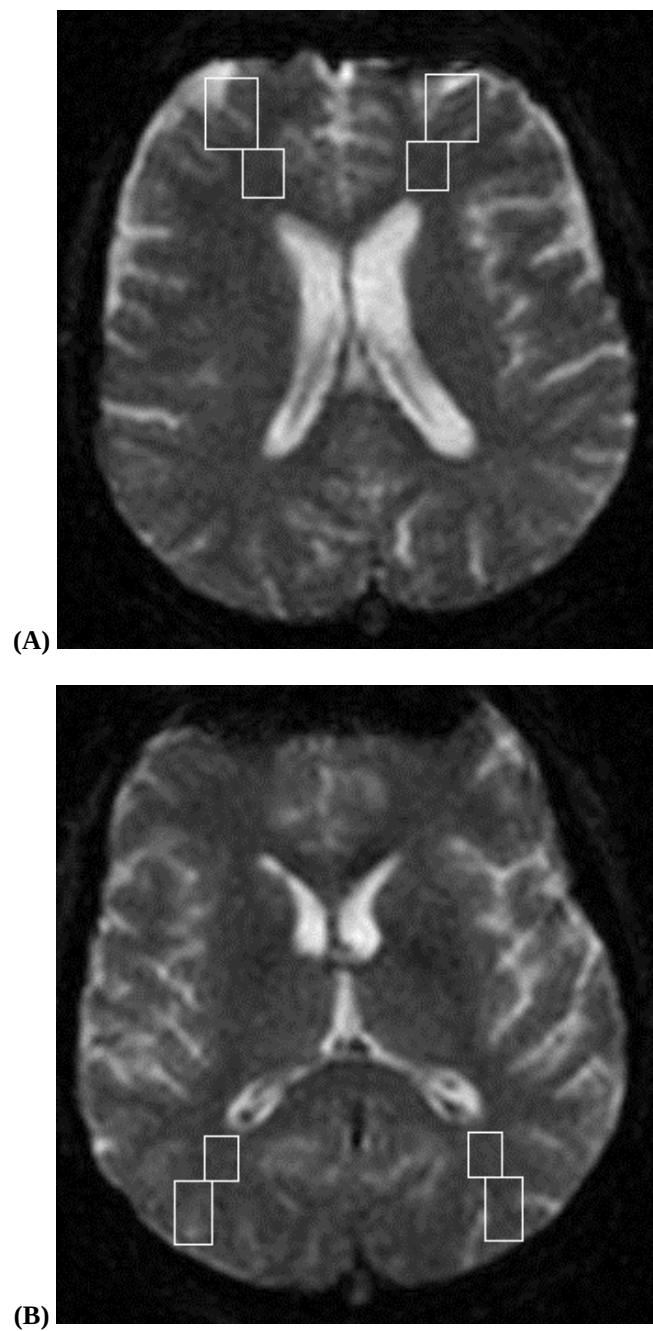


Figure 3-11. Positionnement des ROIs dans les zones jonctionnelles
Les zones jonctionnelles antérieures sont présentées en (A) et les zones jonctionnelles postérieures en (B).

Calcul des paramètres de synthèse

Le volume sanguin régional relatif, $rrCBV$, et le premier moment de la courbe, $m_G^{(1)}$, ont été déterminés de la manière décrite dans la partie précédente. Ces paramètres étaient calculés au repos et après le test ACZ, avant et après chirurgie. Pour chaque tissu d'intérêt (substance blanche, grise, zones jonctionnelles antérieure et postérieure), les valeurs des paramètres étaient moyennées sur l'ensemble des ROIs de chaque hémisphère et normalisées à l'aide des valeurs obtenues dans le cervelet, afin de permettre les comparaisons intra- et inter-patients. La capacité de vasodilatation était déterminée à l'aide d'un indice de vasomotricité (VMR) :

$$\%VMR = \frac{rrCBV(ACZ) - rrCBV(repos)}{rrCBV(repos)} \times 100$$

Analyse statistique

Les données de l'hémisphère ipsilatéral ont été comparées avec les données de l'hémisphère contralatéral à l'aide de test t pairs pour chacun des paramètres dans chaque tissu d'intérêt (substance blanche, grise, zones jonctionnelles antérieure et postérieure). Les résultats sont présentés sous la forme moyenne $\pm$ déviation standard. Une valeur de $p < 0.05$ est considérée significative.

3.2.3. Résultats

L'endartérectomie a été efficace chez 12 patients, chez qui l'écho-Doppler post-chirurgie a montré l'absence de sténose ou d'occlusion. Un patient a eu un accident hémisphérique sérieux après la chirurgie en raison d'une occlusion de la carotide interne, tandis que 2 patients ont refusé le protocole d'IRM après la chirurgie. En tout, 10 patients ont suivi l'ensemble du protocole. Quatre patients avaient une sténose symptomatique de la carotide interne, révélée soit par un accident ischémique transitoire ($n = 4$), soit par une attaque cérébrale mineure ($n = 2$). Un flux collatéral à travers le cercle de Willis a été détecté chez 10 patients. Parmi eux, 9 avaient un flux collatéral via l'artère communicante antérieure. Trois patients seulement avaient un flux provenant de l'artère ophtalmique, tandis que 8 patients avaient une suppléance collatérale à travers les vaisseaux leptoméningés. La pression sanguine systémique de même que le taux d'hématocrite avant et après chirurgie n'ont pas montré de variation avant et après chirurgie. Les données cliniques, morphologiques et angiographiques des patients sont résumées dans le Tableau 3-3.

Patient N°	Sexe	Age (ans)	Symptômes	% Sténose	IRM anatomique	Suppléance artérielle			
						Carotide	Willis	Ophtalmique	Meningée
1	F	56	DNIRP	90-99% DACI	petit DACM Infarctus T	oui	non	non	oui
2	M	70	DNIRP	90-99% GACI	petit GACM Infarctus T	oui	oui	non	non
3	M	75	ATI	90-99% GACI	normal	oui	oui	non	oui
4	F	76	ATI	90-99% DACI	normal	oui	non	oui	oui
5	M	47	non	80-90% DACI	normal	oui	oui	non	non
6	M	70	non	80-90% GACI	normal	oui	oui	non	non
7	M	70	non	90-99% DACI	normal	oui	oui	oui	oui
8	M	63	ATI	80-90% GACI	normal	oui	oui	non	non
9	M	68	non	80-90% GACI	normal	oui	non	non	oui
10	M	49	ATI	90-99% GACI	normal	oui	oui	non	oui
11	M	65	ATI	90-99% DACI	normal	oui	oui	non	non
12	M	72	non	90-99% GACI	normal	oui	oui	non	oui
13	M	55	DNIRP	80-90% GACI	petit GMCA infarctus	oui	oui	oui	oui

ACI = artère carotide interne; ACM = artère cérébrale moyenne ; D = droite, G = gauche ; M = masculin, F = féminin ; DNIRP = déficit neurologique ischémique réversible prolongé ; ATI = attaque transitoire ischémique ; oui = présente, non = absente.

Tableau 3-3. Données cliniques et angiographiques des patients

Témoins

Aucune différence n'a été trouvée au repos entre l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche. Par conséquent, les paramètres des deux hémisphères ont été moyennés (Tableau 3-4).

Patients

Avant la chirurgie

Une différence significative a été trouvée pour $rrCBV$ dans les zones jonctionnelles antérieures entre l'hémisphère ipsilatéral et l'hémisphère contralatéral (Tableau 3-4). De même, les indices VMR étaient plus bas du côté de la lésion par rapport au côté contralatéral. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative. Les différences entre $m_G^{(1)}$ dans ces régions étaient très proches du niveau statistiquement significatif de 0.05 sans toutefois l'atteindre ($p=0.06$), avec une tendance à l'augmentation de ce paramètre dans l'hémisphère ipsilatéral. Aucune autre asymétrie n'a été détectée avant la chirurgie, quels que soient les ROIs ou les paramètres. La Figure 3-12 montre les cartographies de volume sanguin régional relatif et du premier moment de la courbe, au repos et après le test à l'ACZ. Le volume sanguin augmente sous l'effet du vasodilatateur, tandis que le premier moment reste identique, avec une tendance à l'homogénéisation dans la substance blanche. Aucune symétrie n'était détectable visuellement avant la chirurgie.

Après la chirurgie

L'asymétrie de $rrCBV$ trouvée dans les zones jonctionnelles antérieures n'était plus détectée après la chirurgie. De même, aucune autre asymétrie n'a été détectée, quelles que soient les ROIs ou les paramètres considérés.

		Patients (n = 10)				
		Témoins	Pré-chirurgie		Post-chirurgie	
			(n = 5)	Côté lésion	Côté opposé	Côté lésion
ZJ antérieure						
$rrCBV_{norm}$	0.84 ± 0.19	1.02 ± 0.24*	0.89 ± 0.21*	1.02 ± 0.28	1.01 ± 0.29	
%VMR	...	36.3 ± 39.1	56.5 ± 76.8	25.3 ± 37.3	34.1 ± 39.7	
$m_G^{(1)}_{norm}$	0.95 ± 0.20	1.07 ± 0.07	1.03 ± 0.09	1.05 ± 0.16	1.00 ± 0.11	
ZJ postérieure						
$rrCBV_{norm}$	0.92 ± 0.14	0.97 ± 0.26	1.00 ± 0.31	1.04 ± 0.30	1.07 ± 0.26	
%VMR	...	44.1 ± 46.0	48.2 ± 39.7	34.8 ± 51.5	41.6 ± 53.8	
$m_G^{(1)}_{norm}$	0.96 ± 0.17	1.05± 0.10	1.00 ± 0.08	1.07 ± 0.14	1.05 ± 0.12	
SB						
$rrCBV_{norm}$	0.60 ± 0.14	0.60 ± 0.16	0.61 ± 0.21	0.65 ± 0.33	0.72 ± 0.30	
%VMR	...	43.8 ± 41.3	64.3 ± 59.3	67.7 ± 46.5	55.3 ± 88.2	
$m_G^{(1)}_{norm}$	1.03 ± 0.21	1.23 ± 0.28	1.19 ± 0.22	1.08 ± 0.17	1.09 ± 0.28	
SG						
$rrCBV_{norm}$	0.93 ± 0.26	0.91 ± 0.40	0.81 ± 0.19	0.92 ± 0.33	1.12 ± 0.37	
%VMR	...	57.4 ± 40.0	65.3 ± 47.5	68.2 ± 64.4	53.1 ± 52.1	
$m_G^{(1)}_{norm}$	0.91 ± 0.14	1.10 ± 0.24	0.97 ± 0.10	1.08 ± 0.30	1.03 ± 0.22	

* $p < 0.05$ entre l'hémisphère ipsilatéral et l'hémisphère contralatéral

ZJ = zone jonctionnelle ; SB = substance blanche ; SG = substance grise.

Tableau 3-4. Valeurs normalisées de $rrCBV$, VMR et $m_G^{(1)}_{norm}$ pour les témoins et les patients

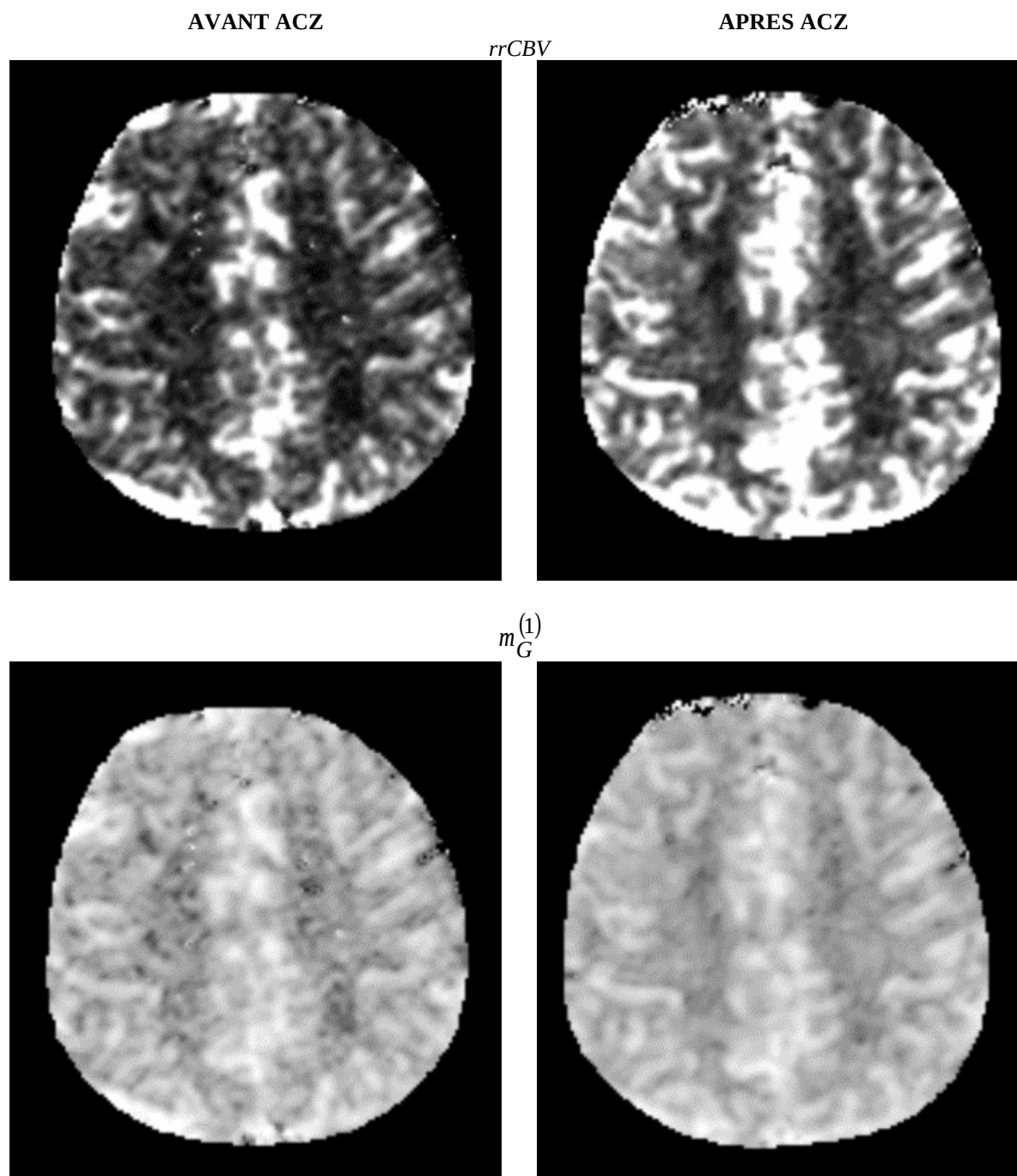


Figure 3-12. Cartographie de volume sanguin relatif ($rrCBV$) et du premier moment de la courbe ($m_G^{(1)}$)

Colonne de gauche : avant le test à l'acétazolamide (ACZ)

Colonne de droite : après le test à l'acétazolamide (ACZ)

3.2.4. Discussion

Aspects cliniques

Chez les patients présentant une sténose carotide, l'accident ischémique cérébral est surtout d'origine thromboembolique. Un affaiblissement de la réserve de perfusion pourrait néanmoins accroître la vulnérabilité à l'ischémie, en particulier dans les zones jonctionnelles. Les effets de la chirurgie carotidienne sur l'hémodynamique cérébrale dépendent du statut hémodynamique préexistant. L'endartérectomie pourrait améliorer l'hémodynamique cérébrale du côté de la sténose, dans le cas de patients présentant une asymétrie préopératoire, associée à une suppléance collatérale insuffisante (Schroeder et al., 1987 ; Hartl et al., 1992).

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour évaluer l'impact hémodynamique de la chirurgie carotidienne (Cikrit et al., 1992 ; Russel et al., 1992 ; Sacca et al., 1992 ; Hartl et al., 1994), mais il existe peu de données concernant les possibilités de la technique d'*EPI-DSC-MRI* dans ce domaine. Les principaux avantages de cette technique par rapport aux autres approches, comme la tomодensitométrie xénon, la tomographie monophotonique ou la tomographie par émission de positons, réside dans le fait que l'IRM possède une meilleure résolution spatiale, un coût moindre, qu'elle est relativement accessible (au moins en comparaison avec la tomographie par émission de positons), qu'elle ne soumet pas le patient à des radiations. De plus, le gadopentetate diméglumine n'induit pas d'effet vasodilatateur, ce qui permet d'utiliser la technique IRM de perfusion avec contraste pour l'étude de la réserve de perfusion. Enfin, le caractère multicoupe de la séquence d'*EPI* offre l'avantage de permettre une exploration de plusieurs parties du cerveau à la fois.

Hémodynamique à l'état basal

Récemment, Kluytmans et al. (1998) ont utilisé la technique d'*EPI-DSC-MRI* pour étudier des paramètres hémodynamiques ($rCBV$, MTT , temps d'arrivée et temps au pic) dans la substance blanche et dans la substance grise. Leurs résultats montrent que la plupart des patients avec une sténose carotide unilatérale ne présentent pas d'asymétrie préopératoire et par conséquent qu'aucun bénéfice hémodynamique n'est attendu chez ces patients. Les paramètres hémodynamiques ($rrCBV_{norm}$, $m_G^{(1)}$) que nous avons mesurés dans la substance blanche et dans la substance grise confirment ces résultats. Cependant, les zones jonctionnelles pourraient être spécifiquement vulnérables à une altération de l'hémodynamique (Kleiser et al., 1991 ; Ringelstein et al., 1994). Les valeurs de $rrCBV$ étaient significativement plus

importantes dans les zones jonctionnelles antérieures du côté ispilatéral par rapport au côté contralatéral. Chez les témoins, aucune asymétrie n'a été détectée dans ces régions. Une augmentation du volume sanguin régional cérébral reflète une vasodilatation compensatoire d'après le principe de l'autorégulation cérébrale, lors d'une chute de la pression de perfusion cérébrale (Powers, 1991). De même, nous avons observé une tendance pour le $m_G^{(1)}$ à être supérieur dans l'hémisphère ispilatéral pour les zones jonctionnelles antérieures, bien que la différence entre les deux hémisphères n'atteignent pas le seuil de signification statistique ($p = 0.06$). Le premier moment de la courbe reflète à la fois le temps de transit moyen artériel et tissulaire. Le fait que la contribution tissulaire ne soit pas isolée pourrait expliquer qu'une différence significative ne soit pas mise en évidence dans cette étude. Un temps de transit moyen tissulaire augmenté traduit un ralentissement de la circulation cérébrale. Couplé à une augmentation du volume sanguin régional, cette augmentation est le signe d'un débit sanguin cérébral régional maintenu constant lors d'une chute de la pression de perfusion.

A l'inverse, aucune asymétrie n'a été détectée dans les zones jonctionnelles postérieures entre les 2 hémisphères. Une étude de tomographie par émission de positons (Leblanc et al., 1987) dédiée à l'impact hémodynamique d'une sténose unilatérale serrée de la carotide interne dans les zones jonctionnelles rapporte aussi une altération hémodynamique dans les zones jonctionnelles antérieures, tandis que les valeurs mesurées dans les zones jonctionnelles postérieures appartenaient à l'intervalle normal. Les zones jonctionnelles postérieures correspondent anatomiquement à une région d'anastomose entre les branches temporales de l'artère cérébrale moyenne et la branche pariéto-occipitale de l'artère cérébrale postérieure, contrairement aux zones jonctionnelles antérieures, qui sont situées aux confins de 2 territoires du système carotidien. Une suppléance collatérale efficace, issue du système vertébro-basilaire, expliquerait le fait que les zones jonctionnelles postérieures seraient moins vulnérables que les zones jonctionnelles antérieures.

L'impact hémodynamique hémisphérique global d'une sténose carotide est modeste du fait d'un réseau de collatérales efficace. Kluytmans et al. (1999) ont décrit différentes situations de perturbations hémodynamiques en relation avec les flux collatéraux. Un flux collatéral à travers l'artère communicante antérieure est le signe d'un statut hémodynamique bien préservé pour l'ensemble de l'hémisphère. La plupart des patients inclus dans ce protocole ont développé une collatéralité à travers l'artère communicante antérieure, plus rarement à travers l'artère ophtalmique. La pression de perfusion serait donc initialement

réduite dans les zones jonctionnelles antérieures et globalement maintenue pour l'ensemble de l'hémisphère via une suppléance collatérale efficace.

Hémodynamique après un stimulus de vasodilatation

D'après une étude réalisée à l'aide de la tomographie par émission monophotonique (Bohdiewicz et al., 1994) la vasoréactivité serait plus diminuée dans le cas d'infarctus jonctionnels que dans le cas d'une lésion territoriale. Ainsi, l'évaluation d'un indice de vasoréactivité, *VMR*, pourrait permettre d'évaluer de manière fonctionnelle l'efficacité du flux collatéral. Nous avons déterminé un index *VMR* à l'aide des variations de volume sanguin régional cérébral relatif, ce qui revient à mesurer la réponse cérébrale en vasodilatation au stimulus de l'ACZ. L'ACZ agit initialement sur la compliance artérielle, entraînant une augmentation du volume sanguin régional cérébral. Bien que le niveau de signification statistique n'ait pas été atteint ($p = 0.09$), le *VMR* était moins important du côté de la lésion dans les zones jonctionnelles antérieures. L'évaluation de l'activation liée à l'ACZ est basée sur la latéralité de *rrCBV*, c'est-à-dire sur une asymétrie, en raison de la vaste gamme de réponse à l'ACZ chez les témoins (Schreiber et al., 1998). Cette approche fait l'hypothèse que la vasoréactivité du côté contralatéral est normale. Cependant, une diminution de la vasoréactivité du côté contralatéral dans certains cas n'est pas à exclure (Okudaira et al., 1995). Ainsi, une évaluation de la réserve de perfusion basée sur l'asymétrie pourrait entraîner une sous-estimation des effets et, par conséquent, empêcher la détection d'une réduction de la vasoréactivité. Cependant, les résultats obtenus dans la substance blanche, la substance grise et les zones jonctionnelles postérieures sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle la vasomotricité ne serait pas réduite dans ces régions, attendu qu'aucune vasodilatation préexistante n'y a été observée. Une capacité de vasodilatation réduite est souvent observée chez les patients dont la suppléance collatérale est limitée. La collatéralité efficace décrite précédemment pourrait expliquer le fait que la vasoréactivité ne soit pas altérée chez ces patients.

Les asymétries observées dans les zones jonctionnelles antérieures (*rrCBV_{norm}*, *VMR*, $m_G^{(1)}$) ont disparues après la chirurgie, confirmant ainsi le bénéfice hémodynamique potentiel de l'endartérectomie lorsqu'une asymétrie est présente. Après la chirurgie carotidienne, les valeurs de *rrCBV_{norm}* apparaissent au-delà des valeurs normales. Cet effet pourrait être dû à une hyperperfusion transitoire, parfois observée après une endartérectomie. Un examen plus tardif, par exemple 3 mois après la chirurgie aurait été indiqué pour vérifier cette hypothèse.

Aspects méthodologiques

La limitation principale de cette approche est que les paramètres sont estimés de manière semi-quantitative uniquement (paramètres de synthèse). En théorie, les paramètres pourraient être estimés de manière quantitative après déconvolution par une entrée artérielle. Cependant, dans le cas d'une sténose de la carotide, l'estimation d'une entrée artérielle fiable est difficile (Lythgoe et al., 2000). Schreiber et al. (1998) ont mis au point une méthode permettant la quantification des paramètres de perfusion en utilisant des pixels de l'artère cérébrale moyenne pour évaluer l'entrée artérielle. L'inconvénient majeur de cette approche, qui utilise une séquence *Fast-low angle shot*, est qu'elle ne permet l'acquisition que d'une seule coupe du cerveau. De plus, en cas de sténose de la carotide interne, d'autres voies de suppléance peuvent être utilisées pour irriguer l'hémisphère ipsilatéral, en raison du recrutement collatéral. La possibilité d'acquisition multicoupe donnée par l'*EPI* devrait permettre de choisir une entrée artérielle dans de petites artères corticales, à la place des grosses artères. Cependant, le choix de l'entrée artérielle dans ce cas pathologique précis nécessite des études supplémentaires, notamment en raison des effets de volume partiel. Bien que l'utilisation de paramètres relatifs soit limitée par rapport aux paramètres quantitatifs, les paramètres de synthèse présentent néanmoins un intérêt certain pour détecter une situation hémodynamique pathologique, lorsque l'on n'a pas accès à l'entrée artérielle.

Les équations utilisées pour déterminer les paramètres de synthèse reposent sur l'hypothèse que l'injection du produit de contraste est effectuée en bolus rapide et compact, ce qui en pratique est difficile à obtenir. De plus, des variations intra- et inter-patients peuvent survenir du fait de l'injection manuelle du produit de contraste. Dans ce contexte, les valeurs des paramètres mesurées dans le cervelet ont été utilisées comme grandeurs de normalisation. Cette méthode suppose que la perfusion du cervelet est normale. Bien que l'on ne connaisse pas l'influence d'une sténose de la carotide sur la circulation vertébro-basilaire, nous pouvons raisonnablement faire l'hypothèse qu'une perturbation hémodynamique éventuelle au niveau du cervelet serait négligeable par rapport aux variations au sein du tissu cérébral (Kluytmans et al., 1998). L'évaluation de la vasoréactivité a été réalisée à l'aide d'un indice de vasodilatation. Ce paramètre a été calculé à l'aide des valeurs relatives du volume sanguin régional, et pas les valeurs normalisées, puisque le cervelet subit également une vasodilatation suite au test ACZ. Cependant, une évaluation plus précise de la vasoréactivité nécessite une détermination quantitative du *rCBV*.

3.2.5. Conclusion

Ces résultats suggèrent que chez les patients présentant une sténose serrée unilatérale de la carotide interne, une perturbation hémodynamique pourrait survenir sélectivement dans les zones jonctionnelles antérieures. La disparition de l'asymétrie après chirurgie suggère que l'endartérectomie a un impact sur l'hémodynamique dans le cas d'une sténose serrée unilatérale.

Résumé

□ Modélisation du premier passage d'un bolus de produit de contraste pour la quantification de la perfusion

Nous avons dans un premier temps développé et testé une méthode de modélisation des données d'IRM de perfusion basée sur l'ajustement des courbes de premier passage par une fonction de type gamma. L'expression de la fonction proposée comme modèle permettait de calculer de manière analytique l'aire sous la courbe et le premier moment de la courbe. Des entrées artérielles ont été choisies sur l'une des coupes de chaque examen multicoupe et utilisées pour la quantification du volume sanguin régional dans des régions d'intérêt choisies dans la substance grise et dans la substance blanche. Les valeurs ainsi obtenues étaient sur-estimées par rapport aux valeurs de la littérature, probablement en raison d'une sous-estimation de la fonction d'entrée artérielle. Des effets de volume partiel et de saturation du signal au niveau des petites artères corticales expliquent ce phénomène. En l'absence d'entrées artérielles fiables, nous n'avons pas déconvolué les courbes tissulaires avec les courbes artérielles. Nous avons en revanche utilisé des mesures effectuées dans le cervelet pour normaliser le volume sanguin régional relatif et le premier moment de la courbe (paramètre de synthèse lié au temps de transit moyen). Les résultats ainsi obtenus étant en bon accord avec les données de la littérature, nous avons choisi d'adopter cette méthode pour la suite.

□ Application à l'évaluation de l'hémodynamique cérébrale chez des patients présentant une sténose unilatérale serrée de la carotide

Objectifs : L'impact des sténoses de l'artère carotide interne et l'apport de la revascularisation sur l'hémodynamique cérébrale restent controversés. Le but de cette étude étaient d'utiliser la technique de *DSC-MRI* et le test de vasoréactivité à l'acétazolamide (ACZ) pour évaluer (1) le retentissement hémodynamique d'une sténose de la carotide ; et (2) les effets hémodynamiques de l'endartérectomie, avec une attention particulière pour les régions situées aux confins de deux territoires vasculaires, les zones jonctionnelles.

Matériel et Méthode : Le volume sanguin régional relatif ($rrCBV$) et le premier moment de la courbe ($m_G^{(1)}$) ont été calculés dans des régions d'intérêt situées dans la substance grise, la substance blanche, les zones jonctionnelles antérieures et postérieures, avant et après chirurgie. Chacun de ces paramètres a été normalisé à l'aide des valeurs mesurées dans le cervelet pour permettre les comparaisons intra- et inter-patients ($rrCBV_{norm}$ et $m_G^{(1)}_{norm}$). Un indice de vasodilatation a également été calculé à partir des valeurs de $rrCBV$ mesurées au

repos et après injection d'1 g d'ACZ. Treize patients présentant une sténose serrée de la carotide (> 80%) ont été examinés.

Résultats : Avant chirurgie, les valeurs de $rrCBV_{norm}$ des zones jonctionnelles antérieures étaient significativement ($p < 0.05$) plus élevées dans l'hémisphère du côté de la lésion que dans l'autre hémisphère. Une diminution de la vasodilatation et une augmentation de $m_G^{(1)}_{norm}$ étaient également observées dans l'hémisphère ipsilatéral, sans atteindre cependant le niveau de signification. Dans les autres régions, aucune différence significative inter-hémisphérique n'a été détectée. Après chirurgie, les asymétries présentes dans les zones jonctionnelles antérieures avaient disparu.

Discussion : L'augmentation de $rrCBV_{norm}$ observée dans les zones jonctionnelles antérieures peut être interprétée comme le reflet d'une vasodilatation compensatoire liée à une chute de perfusion. Cependant, l'augmentation de $m_G^{(1)}_{norm}$ observée dans ces régions n'était pas significative, probablement en raison de la non-adéquation de ce paramètre avec le temps de transit moyen. La vasoréactivité était diminuée du côté de la lésion dans les zones jonctionnelles antérieures, bien que le seuil de signification n'ait pas été atteint. L'évaluation de la vasoréactivité était basée sur la latéralité de $rrCBV$, en raison des réponses très variables des témoins au test à l'acétazolamide. Cette approche fait l'hypothèse d'une vasoréactivité normale du côté contralatéral. La détection d'une asymétrie de vasoréactivité pourrait être compromise si cette hypothèse n'était pas satisfaite.

Conclusion : L'impact hémodynamique d'une sténose serrée de la carotide apparaît initialement limité aux zones jonctionnelles antérieures. La correction de ces anomalies après la chirurgie suggère un bénéfice hémodynamique de l'endartérectomie.

Conclusion

Nous avons développé et testé une méthode de post-traitement des images de perfusion acquises à l'aide de la technique de *DSC-MRI*. Cette méthode est basée sur l'ajustement des données par une fonction de type gamma, définie de telle sorte que des paramètres de synthèse puissent être calculés de manière analytique. La quantification du volume sanguin cérébral relatif régional et du premier moment de la courbe de premier passage, normalisés à l'aide des valeurs mesurées dans le cervelet, a permis d'identifier des régions pathologiques chez des patients présentant une sténose unilatérale serrée de la carotide interne.

Les mesures de ces paramètres ont été effectuées dans des régions d'intérêt, dessinées par un opérateur sur une image de la série des images de perfusion pour chacune des 10 coupes. Une segmentation automatique des régions d'intérêt permettrait d'isoler les pixels appartenant à chaque tissu d'intérêt (substance blanche, grise, lésion) et d'effectuer des mesures globales dans chacun de ces tissus, voire d'adapter la modélisation à un tissu donné, tel que le tissu ischémique, pour lequel l'ajustement par une fonction gamma pourrait ne pas être le modèle le plus adéquat. Nous avons par suite développé une méthode de segmentation des images RM basée sur la perfusion.

Chapitre 4. Méthode de segmentation des images RM basée sur la perfusion

Dans ce chapitre, nous proposons une nouvelle méthode de post-traitement des images de perfusion. Cette approche utilise la différence d'allure des courbes de variation de l'intensité du signal RM dans le temps pour segmenter des régions de l'image RM en fonction de leurs perfusions respectives. Nous allons successivement :

- ❑ Présenter la méthode et les outils de traitement du signal utilisés ;
- ❑ Valider la méthode de segmentation basée sur la perfusion.

Les travaux présentés dans ce chapitre ont donné lieu à une publication (Wiat M, Rognin N, Berthezène Y, Nighoghossian N, Froment JC, Baskurt A. Perfusion-based segmentation of the human brain using similarity mapping. *Magn Reson Med*, sous presse).

4.1. Outils de traitement du signal et de l'image

4.1.1. Introduction

Position du problème

Les cartographies paramétrées obtenues à l'aide de la méthode décrite dans le chapitre précédent permettent de localiser visuellement les régions présentant un déficit de perfusion. Une caractérisation plus précise de ces régions suppose d'effectuer une mesure quantitative des paramètres de perfusion. Dans ce but, des régions d'intérêt sont définies manuellement dans les parties de l'image où l'on souhaite mesurer la perfusion (Gückel et al., 1996 ; Schreiber et al., 1998 ; Schlaug et al., 1999). La segmentation des différents tissus cérébraux permettrait d'éviter cette opération manuelle et autoriserait une estimation quantitative des paramètres de perfusion dans chaque tissu segmenté, avec de meilleures statistiques. Elle consiste à classifier les pixels de l'image en un nombre défini de classes d'intérêt. Cette opération aboutit à la création de masques binaires (tissu appartenant à la classe i / autre tissu) qui peuvent être utilisés par la suite comme régions d'intérêt.

Présentation de l'approche

Brièvement, la méthode que nous avons développée comporte 3 étapes : 1) modélisation de la chute de signal RM (de la dynamique) dans un tissu donné à l'aide d'un modèle

préfabriqué appelé « modèle ARMA » ; 2) comparaison de la courbe de chaque pixel de l'image avec la courbe modélisée : construction d'une cartographie de similarité ; et 3) classification des pixels selon la valeur de la similarité, aboutissant à la segmentation des images en régions de perfusion homogène, à l'aide de la méthode de Fisher (Figure 4-1).

4.1.2. Modélisation de la chute de signal dans un tissu d'intérêt

Définition des notations

Pour un pixel (n,m) donné, la variation de l'intensité du signal RM en fonction du temps peut être décrite par un vecteur, y_{nm} , appelé « évolution temporelle ». Chaque élément de ce vecteur représente l'intensité du pixel pour chaque image de la série (Figure 4-2).

$$y_{nm} = [y_{nm}(1) \ y_{nm}(2) \dots y_{nm}(k) \dots y_{nm}(N)]$$

où N est le nombre d'images de la série.

Puisque nous nous intéressons uniquement à la dynamique des pixels, les pixels dont la ligne de base est différente mais qui subissent une même perte de signal doivent avoir la même similarité. Ainsi, l'évolution temporelle de chaque pixel est translatée de telle sorte que les valeurs avant l'arrivée de l'agent de contraste soient nulles (Figure 4-3). Soit y_{nm}^{sh} le vecteur translaté correspondant au pixel (n,m) :

$$y_{nm}^{sh} = [y_{nm}^{sh}(1) \ y_{nm}^{sh}(2) \dots y_{nm}^{sh}(k) \dots y_{nm}^{sh}(N)]$$

$$\text{où } y_{nm}^{sh}(k) = y_{nm}(k) - \frac{1}{t_{\min}} \sum_{i=1}^{t_{\min}} y_{nm}(i).$$

Le temps $t_{\min}$ représente l'instant d'arrivée du produit de contraste dans le voxel.

Notre hypothèse est que tous les pixels appartenant à un tissu donné présentent la même forme de dynamique. Si l'on peut déterminer la dynamique typique d'un tissu d'intérêt (dynamique de référence), alors il devient de possible de classer chaque pixel de l'image sur la base de son degré de similarité par rapport à la dynamique de référence. Le bruit de l'image pourrait perturber l'analyse si la dynamique de référence provenait directement d'une région d'intérêt. La dynamique de référence a par conséquent été modélisée à l'aide du modèle ARMA (Ljung, 1987).

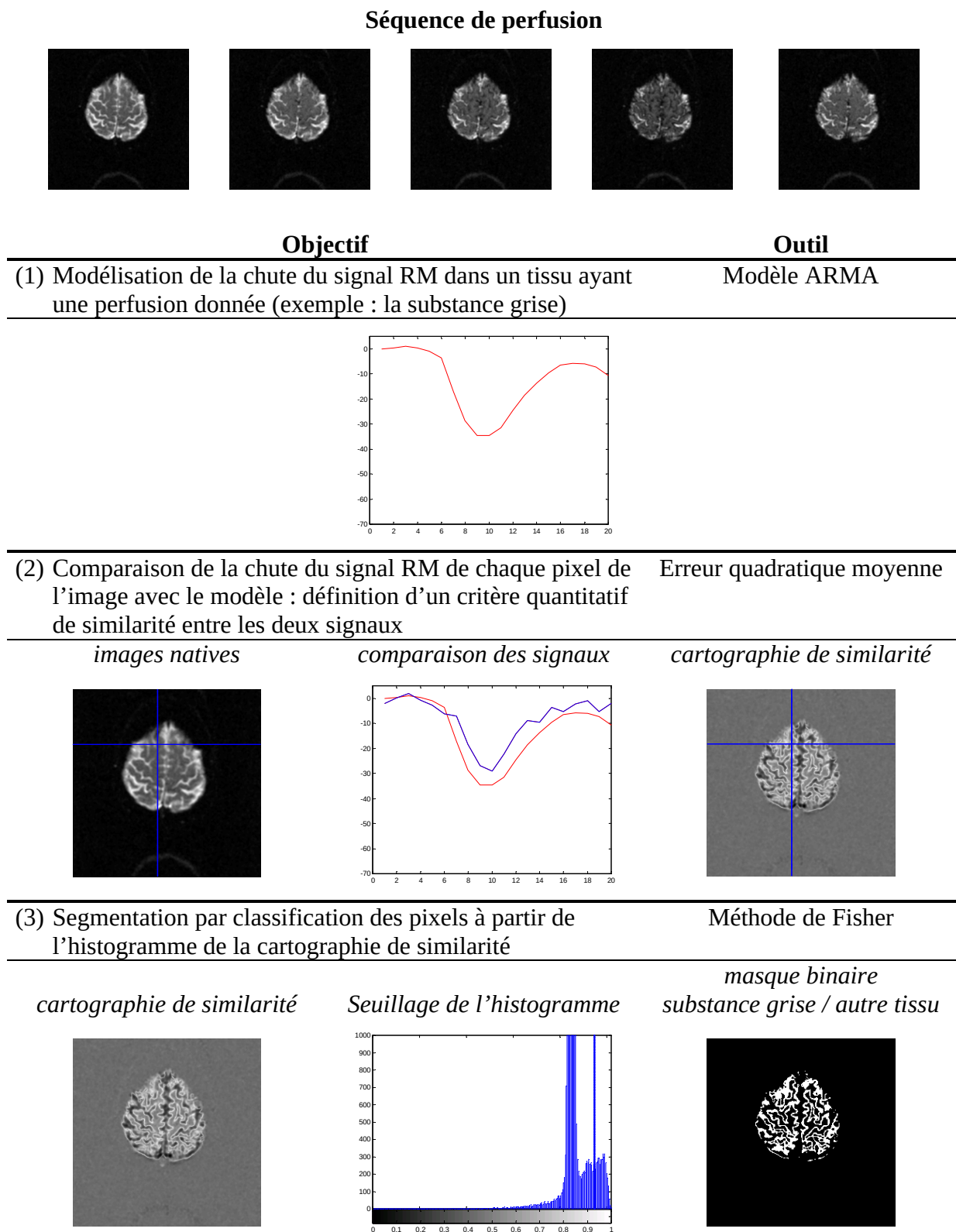


Figure 4-1. Schéma synoptique représentant les différentes étapes de la méthode de segmentation ainsi que les outils de traitement du signal choisis à chaque étape

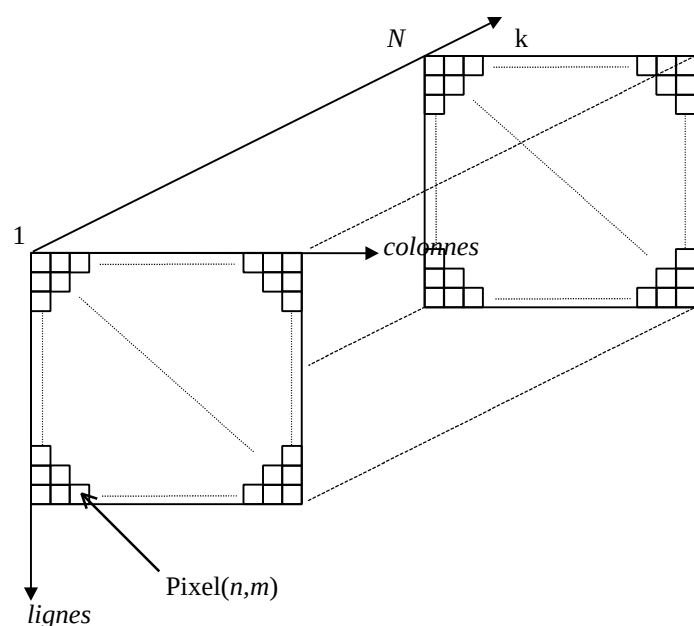


Figure 4-2. Evolution temporelle d'un pixel

$$y_{nm} = [y_{nm}(1) \dots y_{nm}(k) \dots y_{nm}(N)]$$

n, m : coordonnées spatiales du pixel

k : instant d'échantillonnage

N : nombre d'images de la séquence

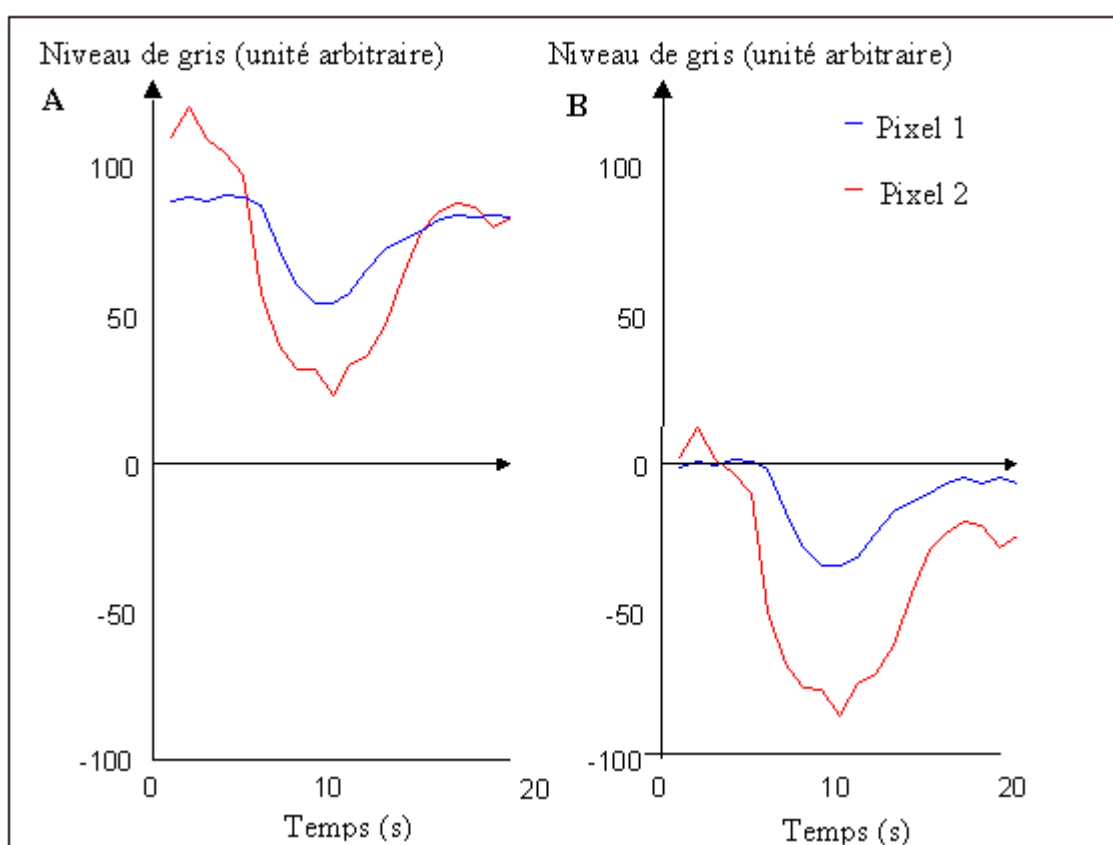


Figure 4-3. Evolutions temporelles de deux pixels avant (A) et après (B) translation

Le principe de la cartographie de similarité consiste à comparer les dynamiques (chute du signal) de chaque pixel. Les évolutions temporelles sont donc translatées de telle sorte que la ligne de base soit ramenée à zéro pour tous les pixels.

Le modèle ARMA

Le modèle ARMA permet de prédire la valeur de la sortie d'un système dynamique à n'importe quel instant k , connaissant les n_b valeurs précédentes de l'entrée observée, u , les n_a valeurs précédentes de la sortie observée, y , et un éventuel retard entre u et y . Dans notre cas, l'entrée du système dynamique est une entrée artérielle, tandis que la sortie est une sortie tissulaire. Notre système est aussi affecté par une erreur d'observation, $e(k)$, qui correspond au bruit. La modélisation ARMA va nous permettre de calculer une sortie tissulaire idéalisée $\hat{y}$, c'est-à-dire la sortie que l'on obtiendrait s'il n'y avait pas de bruit d'observation (Figure 4-4). Ce modèle est un cas particulier d'un modèle général appelé modèle de Box-Jenkins qu'il convient de décrire avant d'entrer plus en détail sur sa représentation mathématique. Nous avons vu dans le chapitre 2 (partie 2.2.) que le tissu cérébral perfusé pouvait être considéré comme un système dynamique linéaire, invariant dans le temps et causal. Le modèle de Box-Jenkins est un modèle préfabriqué qui permet de décrire ce type de système.

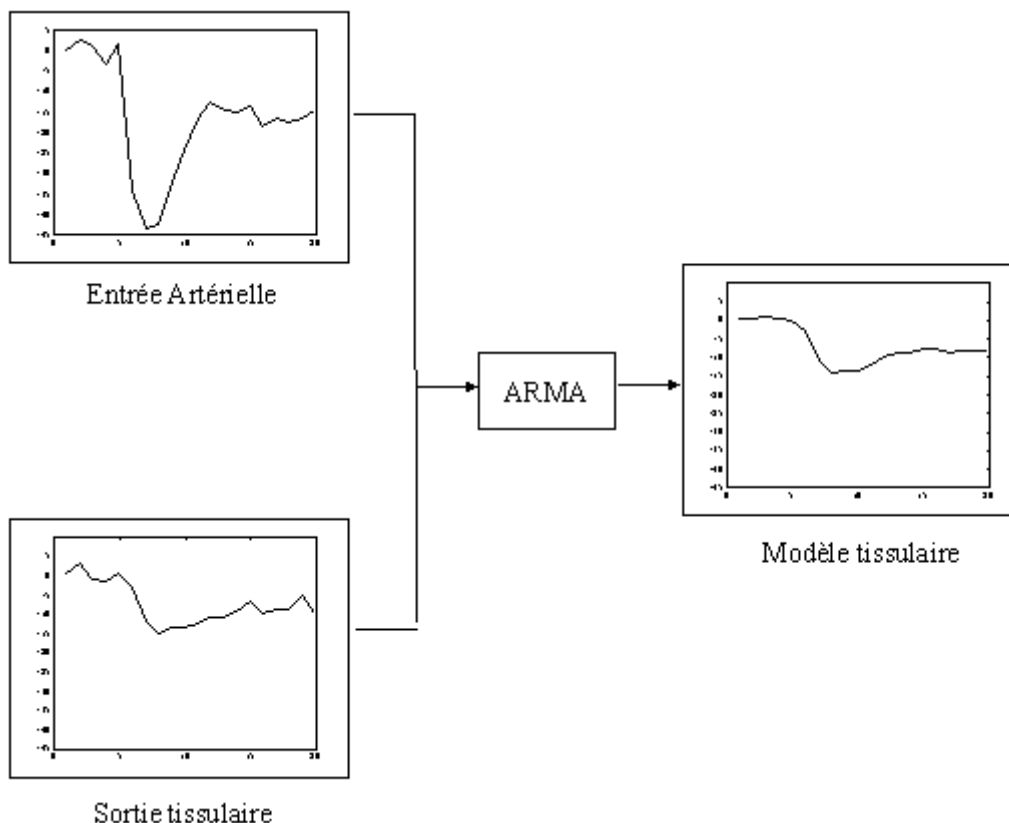


Figure 4-4. Synthèse de la modélisation ARMA

Connaissant une entrée artérielle (en haut à gauche) et une sortie tissulaire (en bas à gauche), le modèle ARMA simule le modèle de sortie (à droite). Le modèle est régulier et lisse. Il est utilisé comme évolution temporelle de référence pour générer les cartographies de similarité.

Modèle de Box-Jenkins

En général, les modèles linéaires échantillonnés sont définis sous la forme suivante :

$$y(k) = \eta(k) + w(k) \quad [4-1]$$

où $y(k)$ est la sortie observée du système, $w(k)$ est un terme de perturbation et $h(k)$ est la sortie du système traité en l'absence de perturbation, que nous pouvons mettre sous la forme :

$$\eta(k) = G(z, \theta)u(k)$$

avec $u(k)$ entrée du système.

On peut choisir $G(z, q)$ comme une fraction rationnelle fonction de l'opérateur de décalage z ($z^{-1}y(k) = y(k-1)$), telle que :

$$G(z, q) = \frac{B(z)}{F(z)} = \frac{b_1 z^{-nk} + b_2 z^{-nk-1} + \dots + b_{nb} z^{-nk-nb+1}}{1 + f_1 z^{-1} + \dots + f_{nf} z^{-nf}}$$

On définit les fonctions de transfert :

$$B(z) = \sum_{i=1}^{nb} b_i z^{-nk-i+1} \quad \text{et} \quad F(z) = 1 + \sum_{j=1}^{nf} f_j z^{-j}$$

Le paramètre q est un vecteur qui contient les coefficients b_i, f_i des fonctions de transfert. Le facteur nk représente un retard pur sur les échantillons d'entrée. Dans toute cette partie, nous considérerons par simplicité d'écriture, que l'intervalle d'échantillonnage T est le temps unité. De la même manière, le terme de perturbation peut être écrit :

$$w(k) = H(z, \theta)e(k)$$

où $e(k)$ est un bruit blanc.

On peut prendre :

$$H(z, q) = \frac{C(z)}{D(z)} = \frac{1 + c_1 z^{-1} + \dots + c_{nc} z^{-nc}}{1 + d_1 z^{-1} + \dots + d_{nd} z^{-nd}}$$

avec les fonctions de transfert suivantes :

$$C(z) = 1 + \sum_{i=1}^{nc} c_i z^{-i} \quad \text{et} \quad D(z) = 1 + \sum_{i=1}^{nd} d_i z^{-i}$$

Par conséquent l'équation [4-1] devient : $y(k) = G(z,q)u(k) + H(z,q)e(k)$ [4-2]

Le vecteur paramètre q contient tous les coefficients (b_i , c_i , d_i , et f_i) des fonctions de transfert. Ce modèle préfabriqué est alors décrit par cinq paramètres de structure nb , nc , nd et nf . Lorsque ces paramètres (ordre des fonctions) ont été choisis, il ne reste plus qu'à ajuster les coefficients b_i , c_i , d_i , et f_i à partir des données acquises (entrée et sortie). Cette détermination des coefficients est introduite dans la partie suivante de l'exposé. Le modèle préfabriqué [4-2] est connu sous le nom de modèle de Box-Jenkins (BJ), défini par les statisticiens G. E. P. Box et G. M. Jenkins (Ljung et Gland, 1994) (Figure 4-5).

Modèles ARMAX et ARMA

Cette formulation généraliste ne s'applique pas dans le cas pratique. Elle est déclinée dans différents modèles à l'aide d'une simplification de son expression. L'un des cas particulier consiste à considérer le même dénominateur pour G et H :

$$F(z) = D(z) = A(z) = 1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_{na} z^{-na}$$

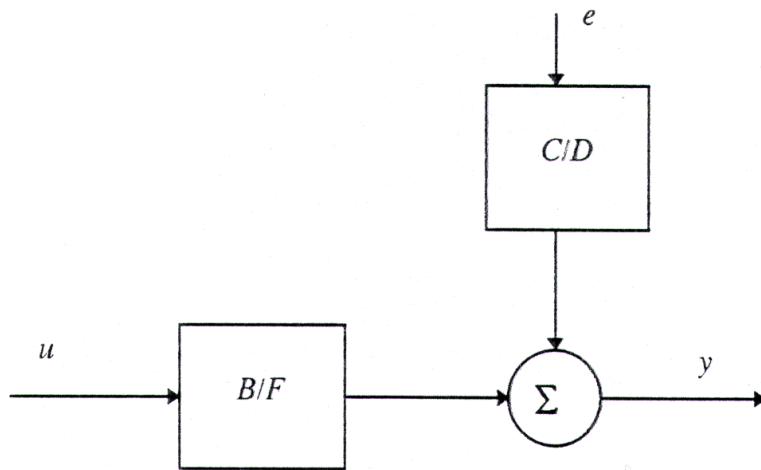
Multiplions les deux membres de [4-2] par $A(z)$

$$A(z)y(k) = B(z)u(k) + C(z)e(k) \quad [4-3]$$

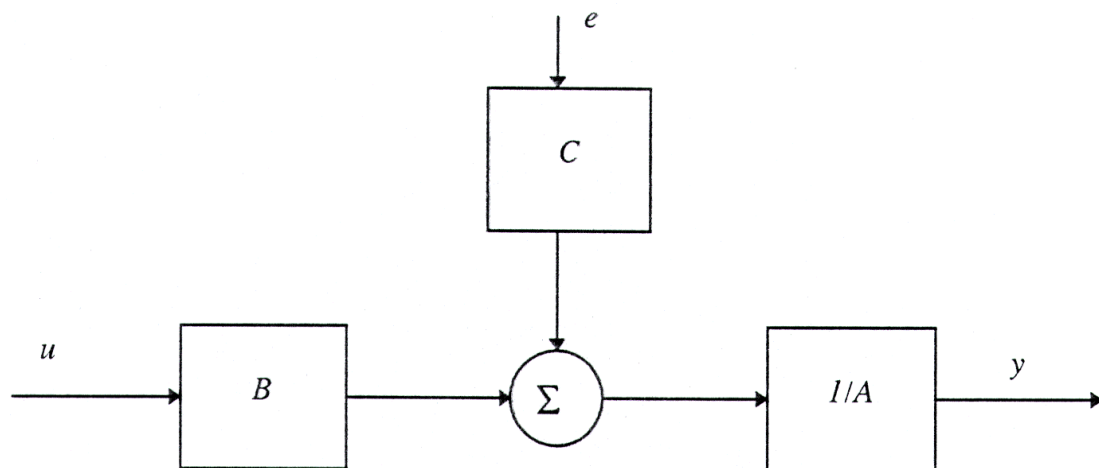
Ce modèle préfabriqué est dénommé le modèle *ARMAX* (Figure 4-5). Cette terminologie est imposée par le fait que $A(z)y(k)$ représente une AutoRegression (partie AR) et $B(z)u(k)$ une Moyenne Ajustée (*Moving Average*, partie MA) de l'entrée, tandis que $C(z)e(k)$ est un bruit supplémentaire (*eXtra*, partie X). L'un des cas particulier du modèle *ARMAX* consiste à considérer un modèle de bruit unitaire ($C(z) = 1$), ce qui revient à considérer que le bruit à l'instant t ne dépend pas du bruit aux instants précédents (bruit aléatoire). On considère alors $nc = 0$. C'est le modèle *ARMA*, qui représente une combinaison linéaire des échantillons précédents de la sortie (partie AR) et de l'entrée (partie MA) (Figure 4-5) :

$$A(z)y(k) = B(z)u(k) + e(k) \quad [4-4]$$

Modèle de Box-Jenkins



Modèle ARMAX



Modèle ARMA

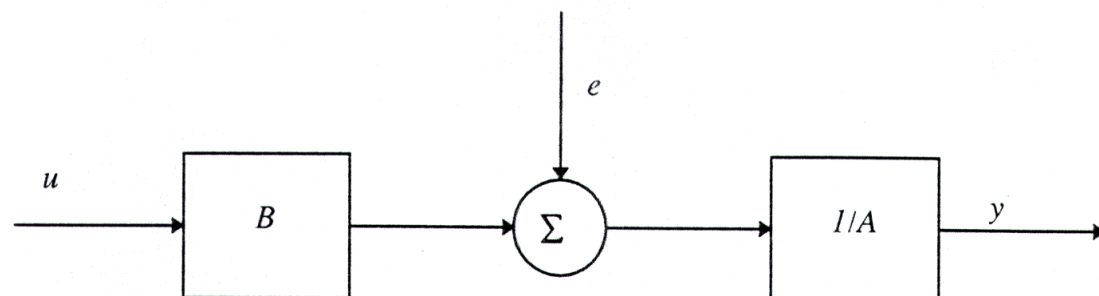


Figure 4-5. Les différentes structures des modèles

Expression du modèle ARMA

Représentation mathématique

La structure générale du modèle ARMA est :

$$A(z)y(k) = B(z)u(k - n_k) + e(k) \quad [4-5]$$

où :

z est l'opérateur de retard $z^{-1}y(k) = y(k-1)$

$A(z)$ un polynôme décrivant la partie Auto-Regressive (AR) du modèle (voir ci-dessous)

$B(z)$ un polynôme décrivant la partie Moving Average (MA) du modèle (voir ci-dessous)

$y(k)$ le $k^{\text{ième}}$ échantillon de la sortie observée

$u(k)$ le $k^{\text{ième}}$ échantillon de l'entrée observée

n_k le retard entre l'entrée et la sortie

$e(k)$ l'erreur d'observation à k

avec : $k = 1, 2, \dots, N$ (N étant le nombre d'images).

Les expressions des polynômes sont :

$$A(z) = 1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_{na} z^{-na}$$

$$B(z) = b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_{nb} z^{-nb}$$

où n_a est l'ordre de la partie AR et n_b l'ordre de la partie MA.

On peut écrire :

$$(1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_{na} z^{-na})y(k) = (b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_{nb} z^{-nb})u(k - n_k) + e(k)$$

soit :

$$y(k) + a_1 y(k-1) + \dots + a_{na} y(k - n_a) = b_0 u(k - n_k) + b_1 u(k - n_k - 1) + \dots + b_{nb} u(k - n_k - n_b) + e(k)$$

d'où :

$$y(k) = -a_1 y(k-1) - \dots - a_{na} y(k - n_a) + b_0 u(k - n_k) + b_1 u(k - n_k - 1) + \dots + b_{nb} u(k - n_k - n_b) + e(k)$$

ce qui s'écrit plus simplement :

$$y(k) = -\sum_{i=1}^{na} a_i y(k-i) + \sum_{j=1}^{nb+1} b_{j-1} u(k - n_k - j + 1) + e(k) \quad [4-6]$$

L'estimation de la sortie à l'instant k est : $\hat{y}(k) = y(k) - e(k)$

C'est-à-dire :

$$\hat{y}(k) = -\sum_{i=1}^{na} a_i y(k-i) + \sum_{j=1}^{nb+1} b_{j-1} u(k - n_k - j + 1) \quad [4-7]$$

L'équation [4-7] permet de calculer la sortie idéalisée du système dynamique, à condition d'identifier les coefficients a_i et des b_j et de déterminer les ordres du modèle n_a , n_b et n_k .

Solution (identification des a_i et des b_j)

Soit q le vecteur solution de l'équation [4-7] :

$$q = [a_1 \ a_2 \ \dots \ a_{n_a} \ b_0 \ b_1 \ \dots \ b_{n_b}]^T$$

et $j(k)$ le vecteur de l'entrée (u) et de la sortie (y) observées à l'instant k :

$$j(k) = [-y(k-1) \ -y(k-2) \ \dots \ -y(k-n_a) \ u(k-n_k) \ u(k-n_k-1) \ u(k-n_k-n_b)]^T$$

où T indique le vecteur transposé.

$$[4-7] \text{ peut s'écrire : } \hat{y}(k) = q^T j(k) \quad [4-8]$$

Pour identifier q , on cherche à minimiser l'erreur quadratique $V(q)$:

$$V(q) = \sum_{k=1}^N e^2(k, q) \quad [4-9]$$

où $e(k, q) = y(k) - \hat{y}(k)$ est l'erreur d'observation.

$$L'estimation de q est alors donnée par : $q_{\text{mod}} = \arg \min_q V(q) \quad [4-10]$$$

Choix de n_a , n_b and n_k

Le choix de n_a , n_b et n_k est basé sur le calcul de différents modèles à l'aide de différentes valeurs de n_a , n_b et n_k . Afin de comparer les résultats les uns avec les autres et de décider quel modèle s'ajuste le mieux aux données, une approche consiste à pondérer l'erreur quadratique $V(q)$ avec une fonction $f(n_a + n_b, N)$, puis de minimiser la fonction ainsi obtenue par rapport à $n_a + n_b$. D'où le critère d'adoption du modèle suivant :

$$\min_{n_a+n_b} \left[f(n_a + n_b, N) \sum_{k=1}^N e^2(k, q) \right] \quad [4-11]$$

La fonction $f(n_a + n_b, N)$ peut avoir différentes expressions. L'une des plus connue est le critère AIC (*Akaike's Information Criterium*), qui donne (Olivier et al., 1997) :

$$f(n_a + n_b, N) = 1 + \frac{2(n_a + n_b)}{N} \quad [4-12]$$

Ainsi, connaissant une entrée artérielle et une sortie tissulaire, il est possible de calculer une estimation de la sortie en absence de bruit. Ce modèle de sortie peut par la suite être utilisé comme dynamique de référence pour le tissu d'intérêt : $y_{\text{ref}} = \hat{y}$.

4.1.3. Comparaison de la dynamique d'un pixel avec la dynamique de référence

Il existe différentes méthodes pour comparer deux signaux entre eux. La ressemblance entre les deux signaux peut être évaluée à l'aide d'une mesure de corrélation ou d'un produit scalaire. Les mesures de distances sont également utilisées dans le domaine de l'ajustement. Nous avons choisi d'évaluer la similarité entre la dynamique d'un pixel de l'image et la dynamique de référence par une mesure de distance entre l'évolution temporelle traduite, y_{nm}^{sh} , du pixel (n,m) et la référence, y_{ref} . La distance peut être déterminée par l'erreur quadratique moyenne (EQM) entre les signaux :

$$EQM(n, m) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y_{nm}^{sh}(k) - y_{ref}(k)]^2}$$

En fait, plus la distance est grande, plus la similarité est petite et réciproquement, plus la distance est petite, plus la similarité est grande (Figure 4-6). Après normalisation des valeurs de l'EQM entre 0 et 1, les valeurs de similarité correspondantes peuvent être définies comme le complément de la distance normalisée :

$$similarité(n, m) = 1 - EQM_{norm}(n, m) \quad [4-13]$$

Une cartographie de similarité peut alors être reconstruite en affectant à chaque pixel la valeur de similarité correspondante. Cette cartographie peut être affichée à l'aide d'une échelle de niveau de gris. Les pixels les plus blancs correspondent aux pixels ayant une similarité élevée par rapport à la référence et les pixels les plus noirs aux pixels ayant une faible similarité avec la référence (Figure 4-6).

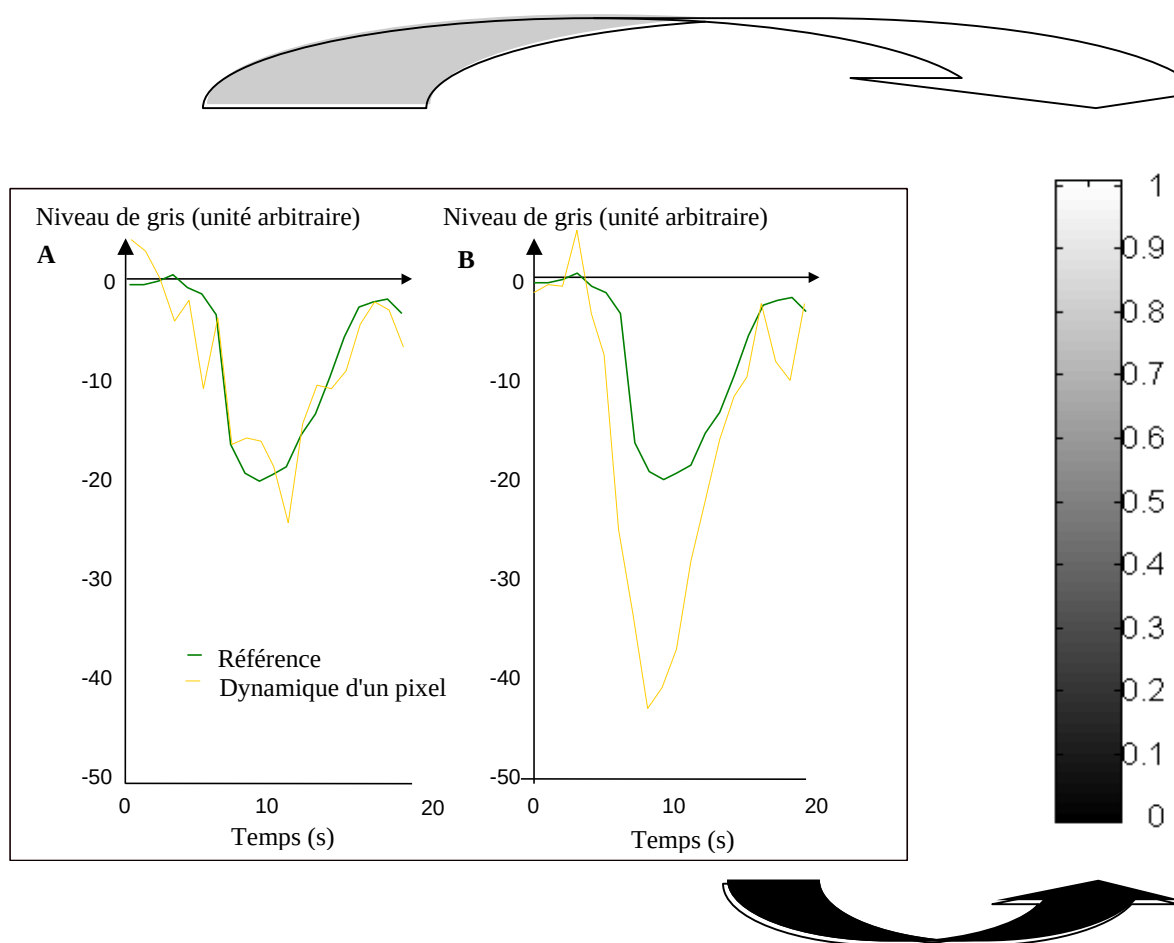


Figure 4-6. Interprétation géométrique du critère de similarité

La référence est représentée en continu et on représente en pointillé l'évolution temporelle de deux pixels différents. (A) La distance entre les 2 courbes est petite : la similarité est élevée. Ce pixel sera représenté par un niveau de gris clair sur la cartographie de similarité (B) La distance entre les 2 courbes est grande : la similarité est faible. Ce pixel sera représenté par un niveau de gris sombre sur la cartographie de similarité.

4.1.4. Segmentation des cartographies de similarité

La dernière étape de la méthode consiste à interpréter la valeur de la similarité en termes de classe : à partir de quel degré de similarité peut-on considérer que le pixel appartient au tissu d'intérêt (c'est-à-dire au tissu dont la dynamique a été modélisée) ? Selon notre hypothèse, tous les pixels appartenant à un même tissu d'intérêt devraient présenter des similarités très élevées et très proches les unes des autres. En construisant l'histogramme, cela devrait se traduire par un pic pour les valeurs de similarité élevées. L'idée est alors d'isoler ce pic à l'aide d'une méthode automatique et de classer les pixels comme appartenant ou non au tissu d'intérêt selon que leur similarité soit supérieure ou inférieure à la valeur-seuil. Après

avoir rappelé ce que l'on entend par « segmentation », nous décrirons la méthode de seuillage adoptée : la méthode de Fisher.

L'opération de segmentation

Par définition, la segmentation est une opération qui consiste à créer une partition de l'image **A** en sous-ensembles **R_i** appelés régions, tels que :

$$\forall i \text{ } \mathbf{R}_i \neq \emptyset$$

$$\forall i, j \quad \mathbf{R}_i \cap \mathbf{R}_j = \emptyset$$

$$\mathbf{A} = \bigcup_i \mathbf{R}_i$$

Une région est un ensemble convexe de points images (*pixels*) ayant des propriétés communes qui les différencient des pixels des régions voisines. Dans notre étude, la propriété commune qui différencie les régions entre elles est leur perfusion. La classification est une opération préalable à la segmentation qui est ensuite obtenue par extraction des composantes connexes des pixels appartenant à une même classe. Une région sera constituée de pixels de même classe, mais il peut y avoir plusieurs régions correspondant à une même classe. Les méthodes ne prenant en compte qu'un seul attribut, comme dans notre cas avec l'attribut de similarité, sont qualifiées de méthodes monodimensionnelles. La plupart d'entre elles extraient automatiquement des seuils puis affectent les pixels à une classe par comparaison de leur niveau de gris à ces seuils. Dans la plupart des cas, et ce pour des raisons liées aux difficultés techniques et aux domaines d'application, l'opération de seuillage est assimilée à la comparaison d'un seuil définissant la limite entre la classe « fond » et la classe « objet ». On parle alors de binarisation. Notre but est de binariser les cartographies de similarité, la classe « objet » correspondant au tissu d'intérêt et la classe « fond » à tous les autres tissus. Pour cela, nous avons fait appel à une méthode de seuillage de l'histogramme appelée méthode de Fisher.

Méthode de Fisher

Cette méthode a pour objectif de trouver le seuil *S* qui minimise le critère « somme des inerties de chacune des classes » (Fisher, 1958). Elle utilise comme moment d'inertie le moment centré d'ordre 2 (somme des variances) de chacune des classes. La méthode de Fisher permet donc d'isoler les différentes composantes d'un histogramme dans le cas où il

est multimodal. Pour une approche deux classes, en notant $h(x)$ l'histogramme de l'image, le centre de gravité G_i d'une classe i s'écrit :

$$G_i(S) = \frac{\sum_{x \in C_i} xh(x)}{\sum_{x \in C_i} h(x)} \quad [4-14]$$

La variance Var_i de la classe i est donnée par :

$$Var_i(S) = \sum_{x \in C_i} (x - G_i)^2 h(x) \quad [4-15]$$

Le seuil S_{opt} qui minimise la somme des variances des 2 classes est défini comme suit :

$$S_{opt} = \arg \min_S (Var_1(S) + Var_2(S)) \quad [4-16]$$

c'est-à-dire :

$$S_{opt} = \arg \min_S \left(\sum_{x \in C_1} (x - G_1)^2 h(x) + \sum_{x \in C_2} (x - G_2)^2 h(x) \right)$$

En simplifiant les termes en carrés qui sont des constantes, cela revient à maximiser la fonctionnelle $J(S)$:

$$J(S) = \frac{\left(\sum_{x \in C_1} xh(x) \right)^2}{\sum_{x \in C_1} h(x)} + \frac{\left(\sum_{x \in C_2} xh(x) \right)^2}{\sum_{x \in C_2} h(x)} \quad [4-17]$$

Pour une image de niveau de gris compris entre 0 et 255, le problème de seuillage ou de partitionnement revient à chercher le seuil S qui maximise $J(S)$ dans $[0,255]$. Ce seuil permet de générer une image binaire : pixels classifiés comme appartenant à la classe « tissu d'intérêt » et pixels n'appartenant pas à cette classe (Figure 4-7).

En pratique, deux tissus d'intérêt sont considérés : la substance blanche et la substance grise saines. La partie suivante présente les applications concrètes de la méthode que nous venons de décrire.

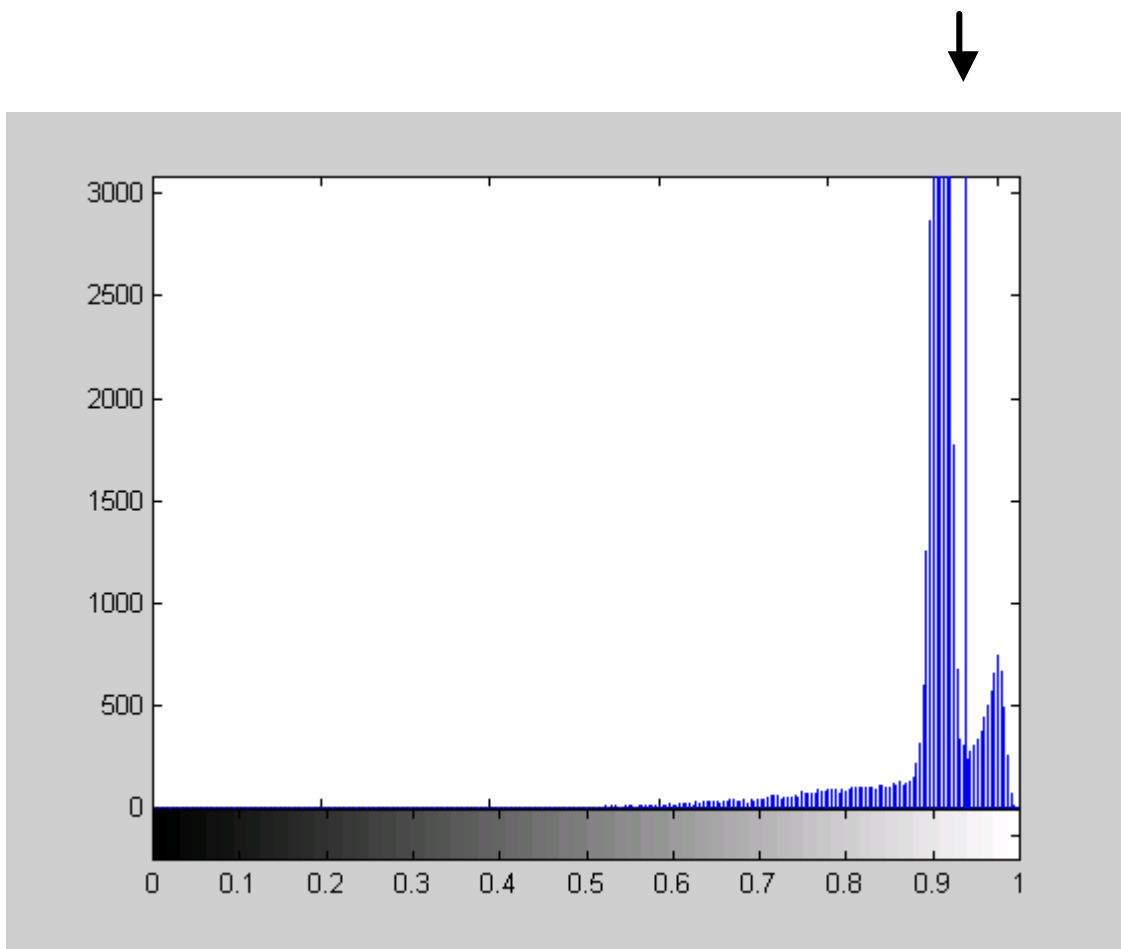


Figure 4-7. Histogramme d'une cartographie de similarité avec la substance blanche

L'histogramme est bimodal : le pic de droite correspond aux parties les plus blanches sur la cartographie de similarité, c'est-à-dire aux pixels dont la dynamique est très similaire au modèle de dynamique calculé dans la substance blanche. La flèche indique le seuil calculé automatiquement par la méthode de Fisher. Sur cet exemple, le niveau de gris du seuil est 240 sur une échelle allant de 0 à 255, ce qui équivaut à une similarité de 0.94. Autrement dit, les pixels dont la similarité par rapport au modèle est au moins égale à 94% sont considérés comme ayant la même dynamique que le modèle, donc comme appartenant à la classe définie par ce modèle (ici la classe substance blanche).

4.2. Méthode de segmentation basée sur la perfusion

4.2.1. Introduction

Objectifs

Les objectifs sont les suivants :

- (1) Valider la technique de segmentation en différenciant la substance grise de la substance blanche, sur la base de leurs différences de dynamique ;

- (2) Vérifier l'hypothèse selon laquelle cette approche permettrait de segmenter une lésion de nature ischémique.

4.2.2. Matériels et méthodes

Acquisition des données IRM

Une séquence multicoupe *EPI* a été utilisée pour acquérir les séries dynamiques (IRM 1.5 T, Siemens). Les paramètres d'imagerie étaient les suivants : $TE_{\text{effectif}} = 54$ ms, temps d'acquisition d'une image = 0.8 ms, angle de bascule = 30° , épaisseur de coupe = 5 mm, FOV = 240 mm $\times$ 240 mm, et matrice = 128 $\times$ 128. Chaque série dynamique comprend 90 images pondérées T_2^* de 10 niveaux de coupe (900 images au total pour une série donnée). Ces images sont acquises avant et pendant l'injection d'un bolus de gadopentetate diméglumine à la dose de 0.1 mmol/kg. Des images anatomiques ont également été acquises à l'aide d'une séquence d'inversion-récupération, avec les mêmes paramètres que précédemment, à l'exception de : $TE/TR/TI = 60/7000/400$ ms.

Analyse des données

L'analyse des série d'images a été réalisée sur un PC, à l'aide d'un logiciel que nous avons développé dans le cadre de cette thèse sous Matlab.

Entrée et sortie observées du système dynamique

L'entrée observée est déterminée par l'opérateur en sélectionnant 2 pixels isolés dans 2 artères corticales, l'une dans l'hémisphère droit et l'autre dans l'hémisphère gauche. L'entrée u est la moyenne des évolutions temporelles de ces pixels. La sortie observée est déterminée en sélectionnant 4 pixels isolés dans un tissu d'intérêt. Ces pixels sont choisis sur les coupes où le tissu d'intérêt est aisément localisable. Les images d'inversion-récupération étaient affichées à côté des images de perfusion comme référence anatomique. Ces pixels sont choisis dans différentes parties du cerveau : 2 dans les zones frontales (un dans chaque hémisphère) et 2 dans les zones pariétales (un dans chaque hémisphère). La moyenne de leurs évolutions temporelles donne la sortie observée, y .

Sortie estimée du système dynamique

La sortie estimée, $\hat{y}$, a été déterminée à l'aide de la modélisation ARMA. Les valeurs typiques pour (n_a, n_b, n_k) étaient : (3, 3, 0). Un seul modèle a été calculé pour les 10 coupes de chaque examen, c'est-à-dire que nous avons fait l'hypothèse que les variations intra-tissu

d'intérêt d'une coupe à l'autre étaient négligeables par rapport aux variations inter-tissus d'intérêt.

Critère de similarité

La similarité a été calculée pixel à pixel à l'aide de l'erreur quadratique moyenne. Une cartographie de similarité a ainsi été reconstruite pour chaque coupe.

Segmentation

La segmentation a été réalisée de manière graduelle à l'aide 1) de l'attribut de similarité par rapport à la substance blanche pour classifier les pixels de la classe « substance blanche » ; et 2) de l'attribut de similarité par rapport à la substance grise pour classifier les pixels de la classe « substance grise » (Figure 4-8). Pour la classification des pixels de la substance blanche, un seuil a été déterminé automatiquement à partir de l'histogramme de la cartographie de similarité avec la substance blanche, à l'aide de la méthode de Fisher. Ce seuillage permet de générer une image binaire : pixels classifiés comme appartenant à la classe « substance blanche » et pixels n'appartenant pas à cette classe. La classe « autre que substance blanche » comprend notamment des pixels de la substance grise, des vaisseaux, et du liquide céphalorachidien. La seconde étape de classification consiste à appliquer le masque binaire obtenu précédemment pour cacher les pixels préalablement classifiés comme « substance blanche », c'est-à-dire que ces pixels sont mis à zéro. Un seuil est à nouveau déterminé à partir de l'image résultante à l'aide de la méthode de Fisher. Cette opération permet d'obtenir un nouveau masque binaire, divisant les pixels restant en deux classes : « substance grise » ou « autre que substance grise ». Cette dernière classe comprend les pixels des vaisseaux et du liquide céphalorachidien. En cas de pathologie, cette classe comprend aussi la région lésée et une troisième opération de seuillage est nécessaire pour isoler la région ischémisée.

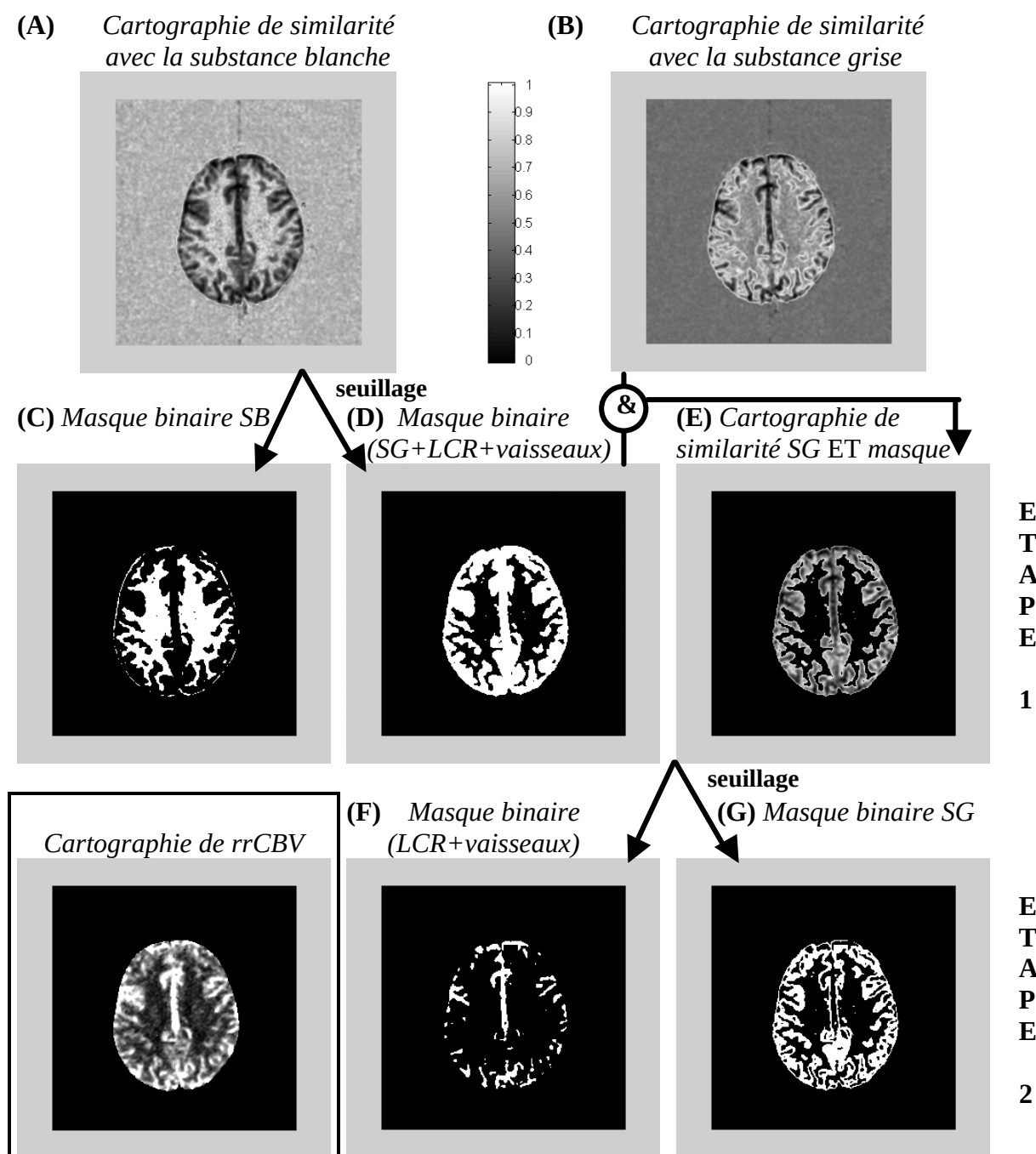


Figure 4-8. Schéma synoptique de la méthode de segmentation

De haut en bas : Etape 1- Calcul des cartographies de similarité (A) avec la substance blanche (SB) et (B) avec la substance grise (SG). Etape 2- Détermination d'un seuil de similarité au-delà duquel les pixels sont classifiés comme appartenant à la classe « substance blanche ». Ce seuil est calculé de manière automatique à l'aide de la méthode de Fisher à partir de l'histogramme de la cartographie de similarité avec la substance blanche. On obtient un masque binaire où les pixels classifiés comme substance blanche apparaissent en blanc (C). Les autres pixels correspondent à la substance grise (SG), au liquide céphalorachidien (LCR) et aux vaisseaux (D). Les pixels classifiés comme « substance blanche » sont cachés sur la cartographie de similarité avec la substance grise (& = opérateur logique ET) (E). Etape 3- L'image (E) est seuillée à partir de son histogramme. Les pixels sont alors classifiés comme appartenant à la classe « substance grise » ou « autre tissu » (G), c'est-à-dire dans le cas d'un témoin « LCR et vaisseaux » (F). La cartographie de volume sanguin cérébral régional relatif (rrCBV) correspondant à cette coupe est également montrée (cadre noir).

Validation

Comme la substance grise présente un débit et un volume plus élevés que la substance blanche, notre premier objectif était de montrer que notre approche permettait de segmenter la substance grise et la substance blanche chez les témoins. Afin de valider nos résultats, nous avons calculé le volume sanguin relatif régional (*rrCBV*) des pixels classifiés comme substance blanche et des pixels classifiés comme substance grise. Le rapport grise:blanche a ensuite été comparé avec les valeurs de la littérature. La détermination de *rrCBV* fait appel à la méthode décrite dans le Chapitre précédent. Brièvement, les variations du signal RM sont converties en variation de relaxation transversale : $\Delta R_2^*(t) = -(1/TE)\ln(S(t)/S_0)$. La recirculation est éliminée par ajustement par une fonction de type gamma, par la méthode des moindres-carrés non-linéaire, à l'aide de l'algorithme de Levenberg-Macquardt. Le *rrCBV* est déterminé comme l'aire sous la courbe ainsi obtenue. Les histogrammes de *rrCBV* ont été construits 1) pour l'ensemble du parenchyme cérébral ; 2) pour les pixels classés substance blanche ; et 3) pour les pixels classés substance grise. La faisabilité de la segmentation basée sur un seuillage des histogrammes de *rrCBV* a été évaluée. Cette méthode a été appliquée chez 6 témoins. Des résultats préliminaires ont également été obtenus chez des patients en phase d'ischémie aiguë.

4.2.3. Résultats

Témoins

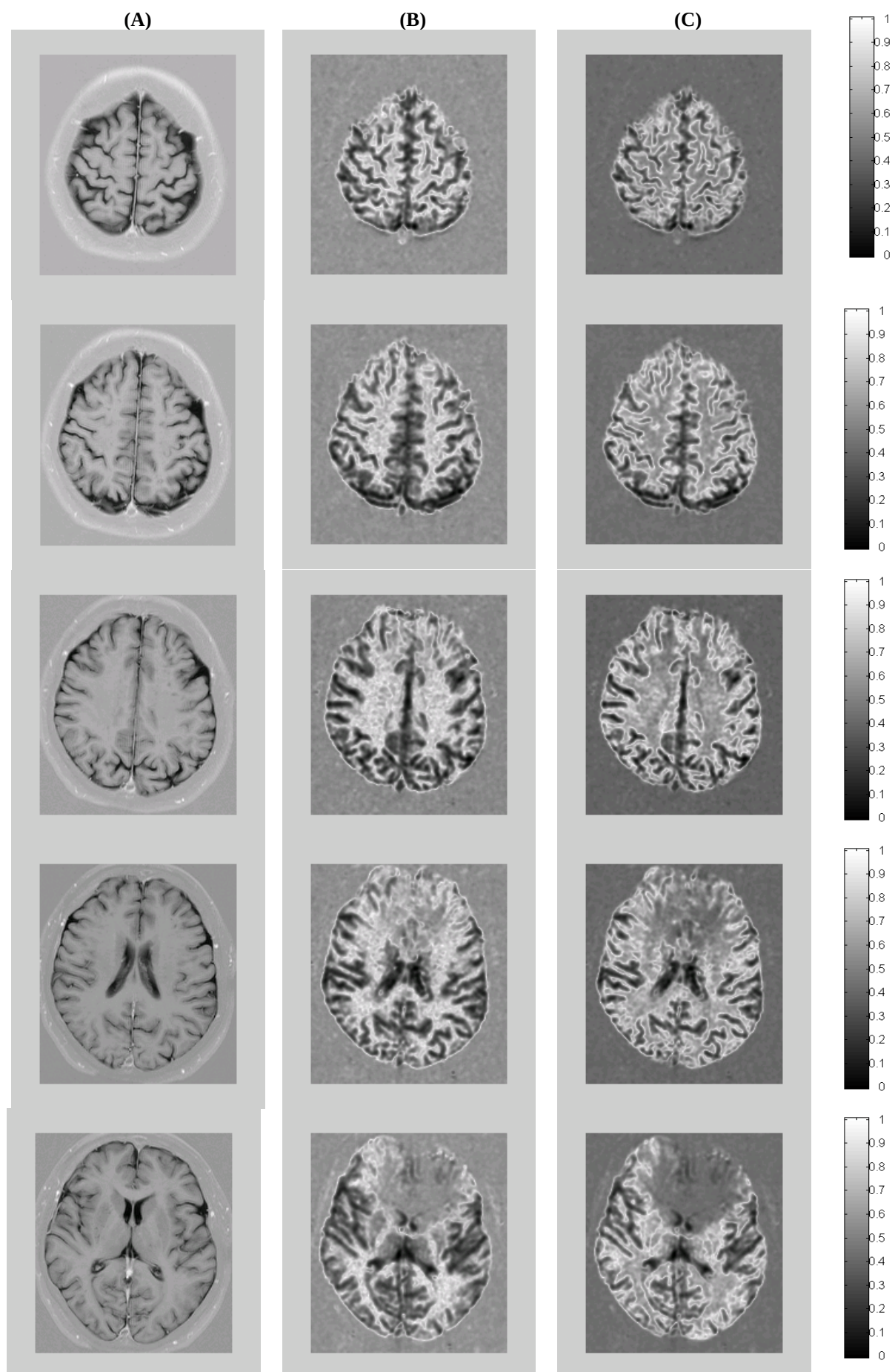
Chez les 6 témoins, la méthode de segmentation basée sur la perfusion a permis de mettre visuellement en évidence des zones de perfusion homogène sur les cartographies de similarité, en comparaison avec les images anatomiques inversion-récupération (Figure 4-9). La Figure 4-8 montre les résultats obtenus aux différentes étapes pour une coupe donnée d'un témoin. Les pixels classifiés comme « substance blanche » sur le masque binaire « substance blanche » et « autres tissus » (étape 1, C : pixels blancs) et ceux qui sont classés comme « substance grise » sur le masque binaire « substance blanche » et « autres tissus » (étape 2, G : pixels blancs) correspondent effectivement aux localisations anatomiques respectives des substances blanches et grises. La Figure 4-10 montre le cas particulier d'une coupe passant par les ventricules, où co-existent les substances grises appartenant à différentes structures (thalamus, cortex, insula), mais formant néanmoins une seule classe de substance grise. En moyenne

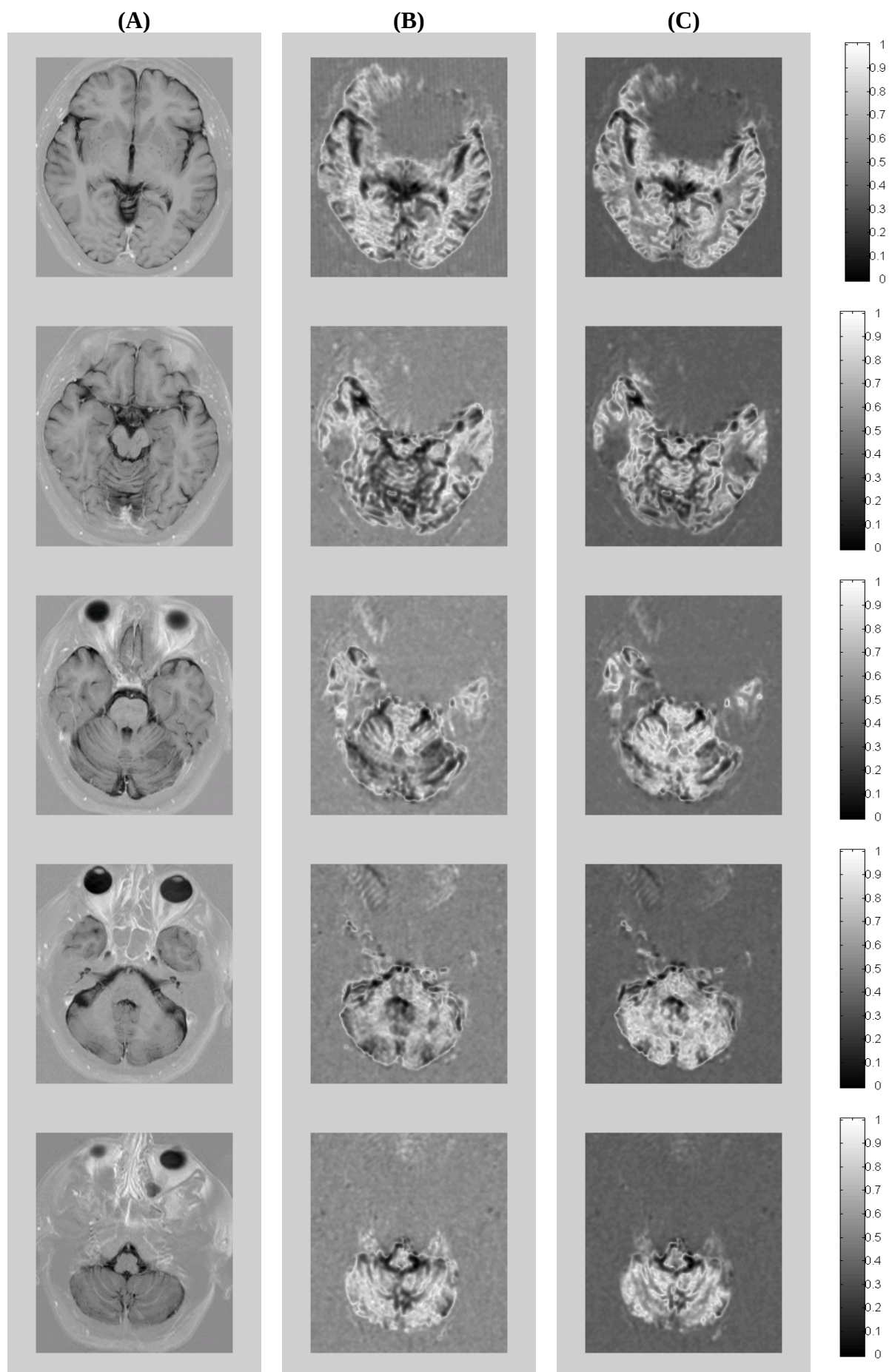
pour les 6 témoins, le rapport grise:blanche de *rrCBV* était de 2.1 ± 0.2 . Le Tableau 4-1 présente le rapport moyen obtenu pour les 10 coupes de chaque témoin.

Témoin n°	Rapport grise:blanche <i>rrCBV</i>
1	1.8 ± 0.2
2	2.0 ± 0.3
3	2.2 ± 0.2
4	2.3 ± 0.2
5	2.0 ± 0.4
6	2.1 ± 0.2
Moyenne	2.1 ± 0.2

Tableau 4-1. Rapport grise:blanche du volume sanguin cérébral régional relatif, *rrCBV*
Résultats chez les témoins (N=6), donnés sous la forme moyenne $\pm$ déviation standard. Les rapports ont été calculés pour chaque coupe et moyennés sur les 10 coupes pour chaque patient. Les régions d'intérêts de la substance blanche (respectivement de la substance grise) ont été déterminées par les masques binaires « substance blanche », respectivement « substance grise » (substance blanche : étape 1 ; substance grise étape 2 - voir Figure 4-8).

Figure 4-9. Cartographies de similarité et images seuillées chez un témoins
 (page suivante) De haut en bas et de droite à gauche : de la coupe la plus haute à la coupe la plus basse. (A) Inversion-Récupération (B) Cartographie de similarité avec la substance blanche (C) Cartographie de similarité avec la substance grise. Les régions les plus claires des cartographies respectivement (B) et (C) correspondent aux régions ayant une dynamique très similaire au modèle de dynamique dans la substance blanche, respectivement dans la substance grise. La localisation de ces régions correspond effectivement à la localisation de la substance blanche et de la substance grise, si on les compare visuellement avec l'image anatomique d'inversion-récupération. Les régions les plus sombres des cartographies correspondent à des régions dont la dynamique est très différentes de la dynamique de chacun des modèles. Il s'agit notamment du liquide céphalo-rachidien. (Page suivante) Masques de substance blanche (A) et de substance grise (B) pour les 10 coupes d'un témoin obtenus après seuillage des cartographies de similarité et classification. Les pixels blancs correspondent au tissu d'intérêt (substance grise ou blanche). Ces régions de pixels blancs définissent les régions d'intérêt dans lesquelles seront calculés les paramètres de perfusion.







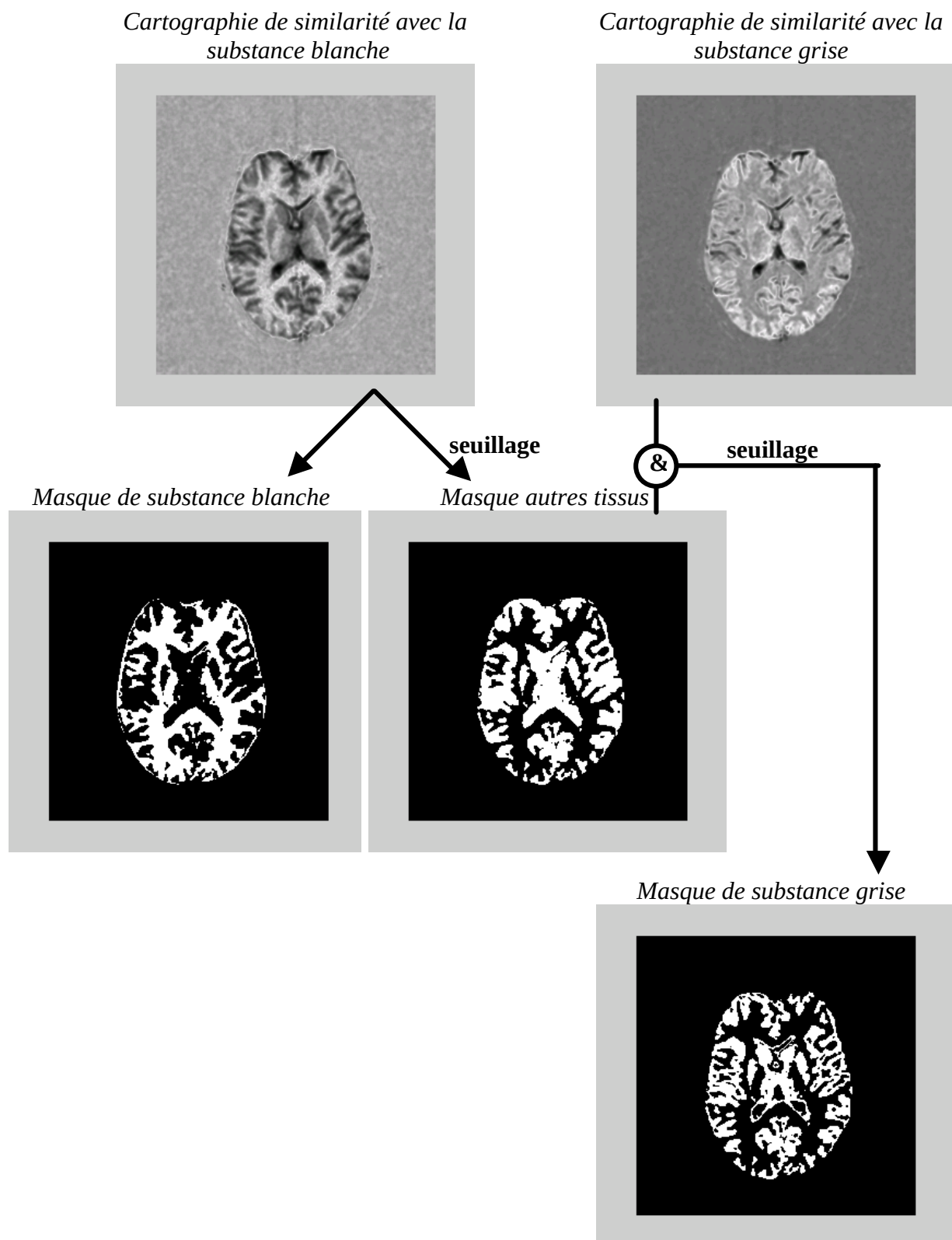
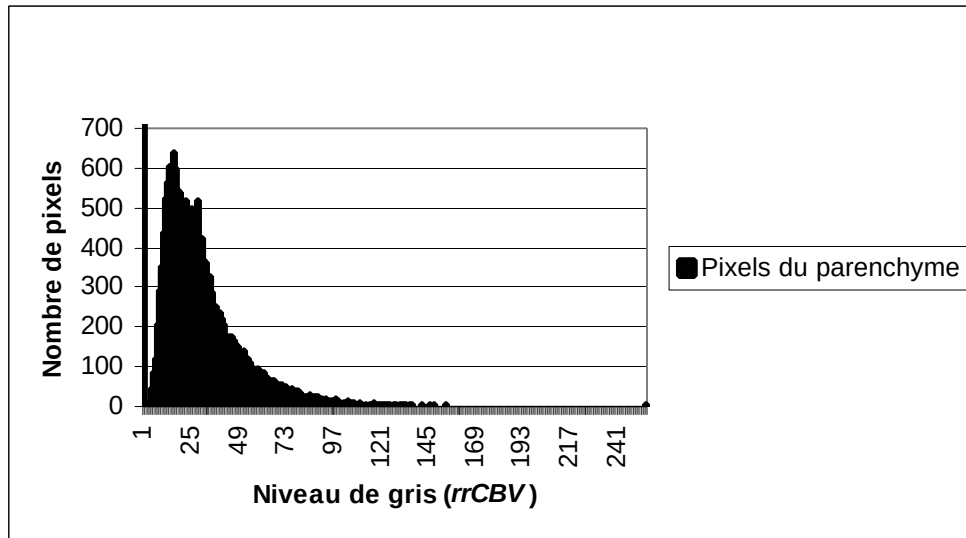


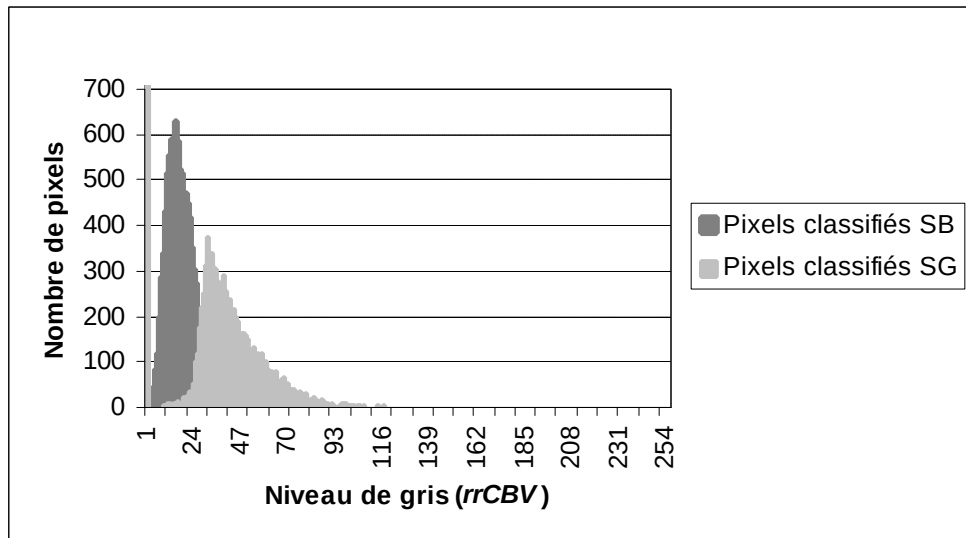
Figure 4-10. Segmentation de la substance grise sur une coupe comportant de la substance grise corticale et de la substance grise insulaire

Le seuillage de l'histogramme de la cartographie de similarité avec la substance blanche permet de classer les pixels dans la classe 'substance blanche'. Ces pixels sont cachés sur la cartographie de similarité avec la substance grise (& = ET logique). Le seuillage de l'image obtenue permet de classer les pixels restant en deux classes : 'substance grise' et 'autres tissus'. Malgré les variations de perfusion dans les différentes substances grises (corticales et insulaires), ces deux structures sont classifiées comme 'substance grise'.

Les histogrammes de *rrCBV* étaient unimodaux (Figure 4-11-A). Ce type d'histogramme ne permet pas de réaliser une segmentation de la substance blanche et de la substance grise basée sur les histogrammes des cartographies de *rrCBV*. A l'inverse, notre approche de segmentation a permis de distinguer deux composantes de l'histogramme : une composante « substance blanche » et une composante « substance grise » (Figure 4-11-B).



(A)



(B)

Figure 4-11. Histogrammes du volume sanguin cérébral régional (*rrCBV*)
(A) pour l'ensemble du parenchyme cérébral ; **(B)** pour les pixels classifiés comme substance blanche (SB) et pour les pixels classifiés comme substance grise (SG). Les cartographies de *rrCBV* ne permettent pas de réaliser un seuillage basé sur l'histogramme puisqu'il est unimodal. La segmentation de la substance blanche et de la substance grise permet en revanche de séparer les contributions respectives de chacun de ces tissus dans l'histogramme global.

Patients

Chez les patients, les cartographies de similarité avec la substance blanche et avec la substance grise permettent toutes deux de mettre en évidence une région pathologique par simple observation visuelle. L'attribut de similarité apparaît homogène dans les régions où le volume est réduit, d'après les cartographies de *rrCBV* (Figure 4-13-A et B). A l'inverse, la lésion apparaît hétérogène sur les cartographies de *rrCBV* en raison des échecs d'ajustement par une fonction de type gamma dans ces régions. Par ailleurs, les régions pathologiques n'ont pas pu être identifiées sur les histogrammes de *rrCBV*, tandis qu'un pic correspondant à la lésion était clairement mis en évidence à partir de l'histogramme de la cartographie de similarité avec la substance grise, après avoir caché les pixels « substance blanche » (Figure 4-13-C et D). Dans les régions identifiées par un tel pic, les courbes de variations de relaxation transversale mettent en évidence un retard d'arrivée du produit de contraste et un faible maximum (Figure 4-13-E). L'image segmentant les 4 classes : substance blanche, substance grise, lésion et autres tissus est présentée Figure 4-12. Nous présentons également les résultats obtenus chez un autre patient (Figure 4-14).

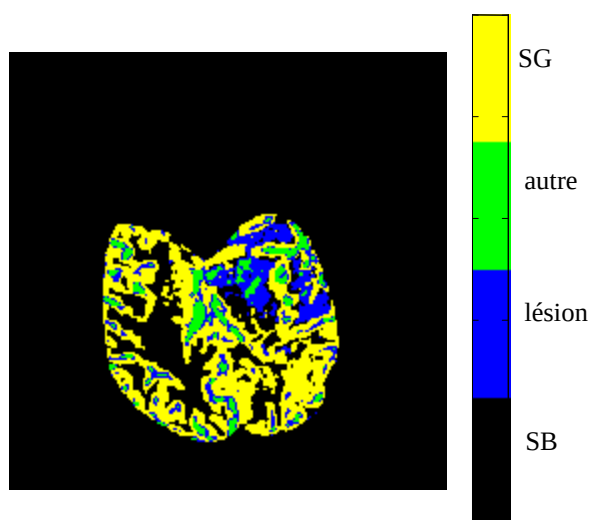


Figure 4-12. Image segmentée en 4 couleurs

Noir : classe substance blanche (SB). Jaune : classe substance grise (SG). Bleu : lésion (pic de l'histogramme, Figure 4-13-E). Vert : classe autres tissus (CSF, vaisseaux).

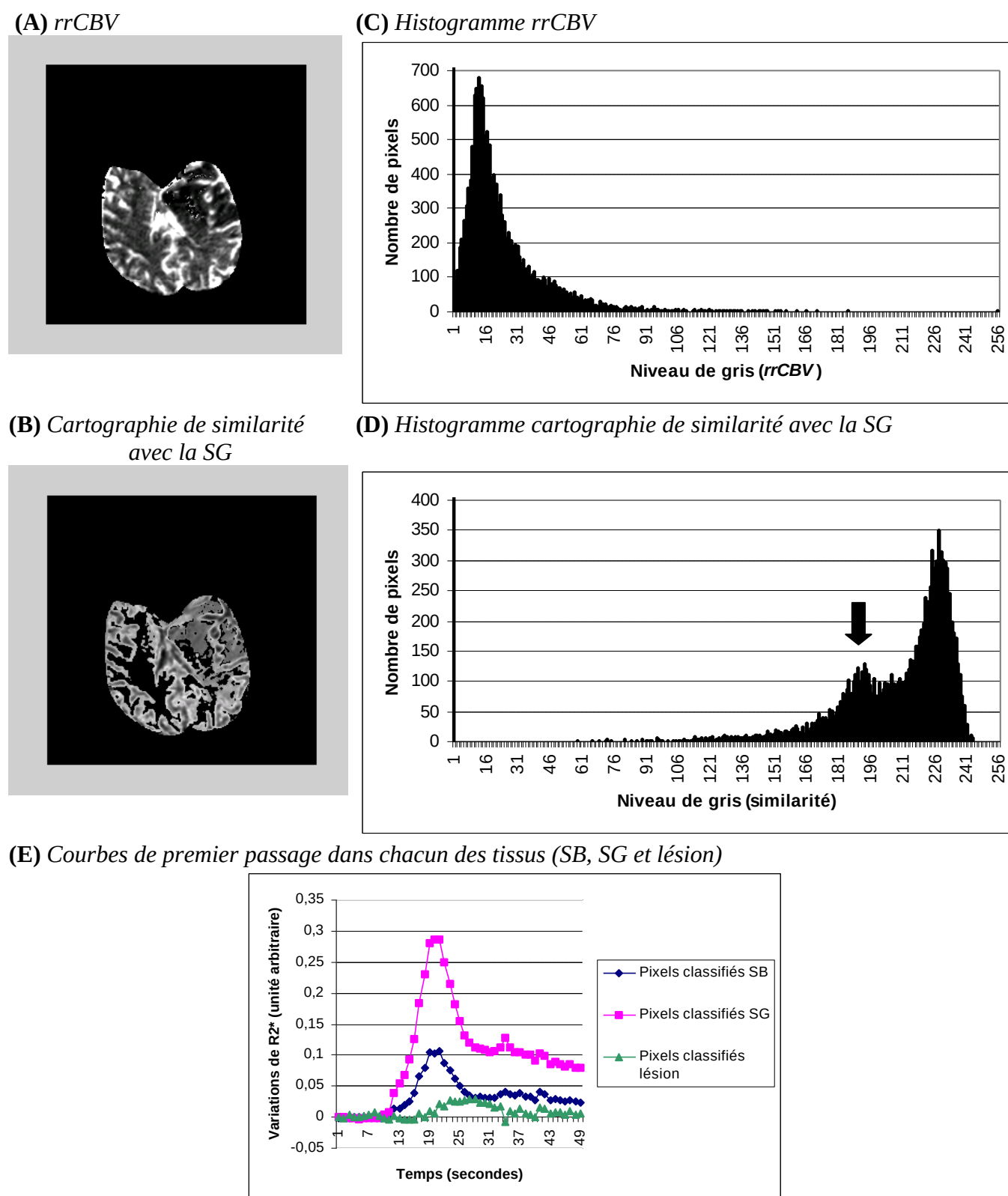


Figure 4-13. Cas d'un patient avec une ischémie aiguë

La cartographie de *rrCBV* (A) permet de mettre en évidence une région anormale en haut de l'hémisphère gauche. L'attribut de similarité est homogène dans cette région sur la cartographie de similarité avec la substance grise où les pixels classifiés comme substance blanche ont été cachés (B). Cela se traduit par un pic (flèche) sur l'histogramme de cette cartographie (D), tandis que l'histogramme de *rrCBV* est unimodal (C). Le premier passage du bolus de contraste est retardé dans la région correspondant au pic et présente un faible maximum, en comparaison avec le premier passage du bolus dans les pixels classifiés substance blanche et substance grise (E).

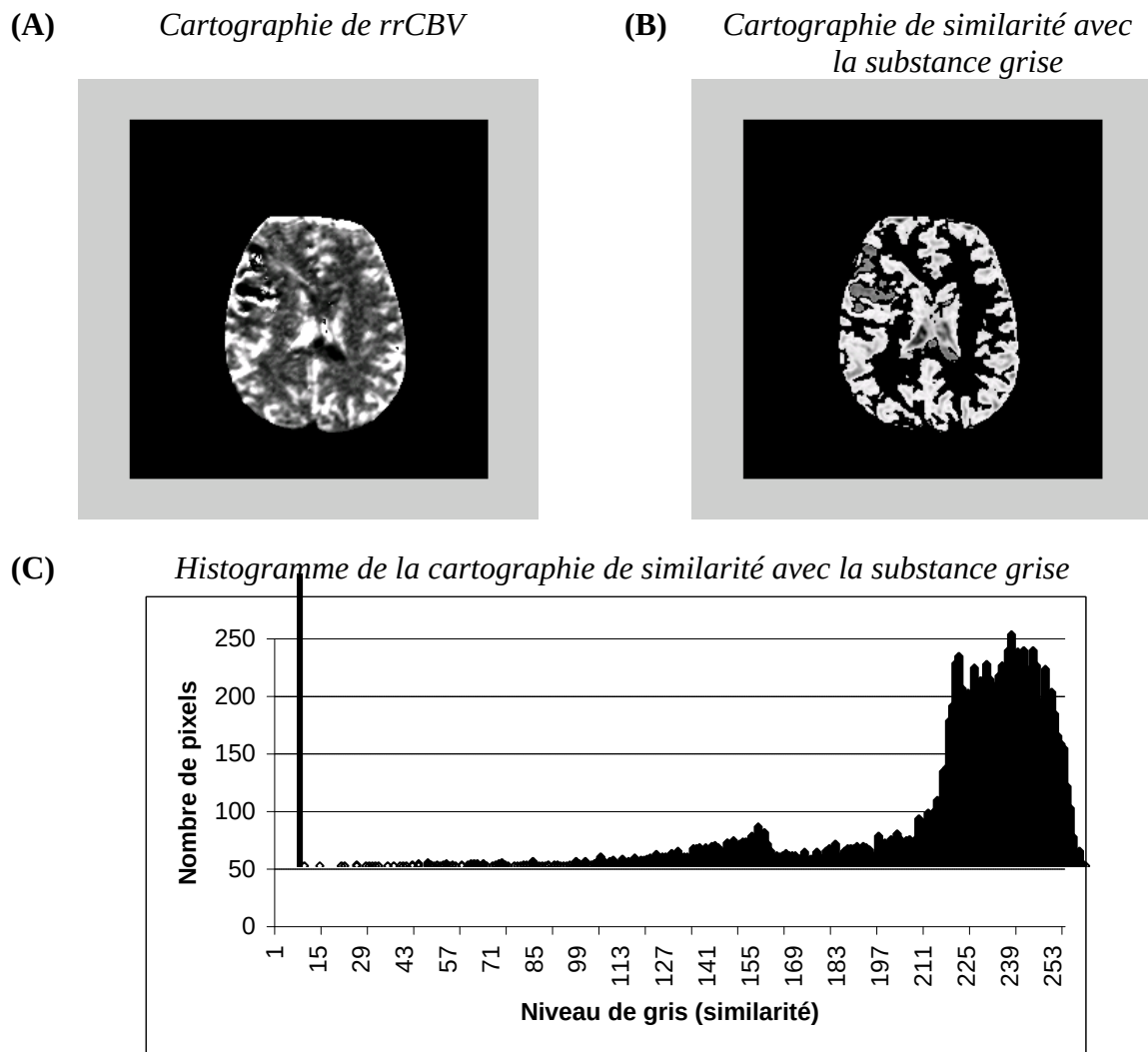


Figure 4-14. Cas du patient #2

(A) La cartographie de volume sanguin cérébral régional relatif (*rrCBV*) montre une région anormale dans l'hémisphère droit. (B) Cette région apparaît homogène sur la cartographie de similarité avec la substance grise où les pixels classifiés comme substance blanche ont été cachés. (C) Le pic correspondant peut être identifié sur l'histogramme de cette dernière cartographie. En raison du plus faible nombre de pixels, le pic est plus petit que pour le patient #1 (voir Figure 4-13), néanmoins, il reste détectable.

4.2.4. Discussion

Nous avons développé une nouvelle méthode permettant de segmenter les images RM de perfusion. La plupart des études utilisent des régions d'intérêt définies manuellement pour évaluer et comparer les paramètres de perfusion. Une méthode de segmentation des images, en préalable à une analyse quantitative, pourrait constituer un outil intéressant, permettant d'éviter le côté imprécis et laborieux de la segmentation manuelle. Kluytmans et al. (1998a,b) ont utilisé une méthode de segmentation semi-automatique des coupes anatomiques pour

délimiter des régions d'intérêt correspondant à la substance blanche et à la substance grise, à l'intérieur desquelles des paramètres dépendant de la perfusion ont été calculés. Dans ces études, les lésions étaient segmentées par délimitation manuelle des régions hyperintenses sur les images T_2^* et exclues par soustraction. L'approche de segmentation que nous proposons est basée sur l'allure de la courbe de variation du signal RM plutôt que sur les images anatomiques. Le principal intérêt de travailler directement sur la série de perfusion réside dans le fait que les régions segmentées sont homogènes du point de vue de la perfusion, ce qui permet d'atteindre une meilleure précision dans l'évaluation des paramètres liés à la perfusion.

Témoins

Dans cette étude, nous avons utilisé les images obtenues chez les témoins pour tester la méthode. Comme la substance blanche et la substance grise présentent des perfusions différentes (Leenders et al., 1990), on s'attend à segmenter ces 2 tissus. Afin de valider les performances de la segmentation, le volume sanguin relatif ($rrCBV$) a été calculé pour chaque tissu, d'où le rapport grise:blanche a été tiré. Les valeurs du rapport grise:blanche calculées à l'aide de données IRM sont comprises entre 1.4 et 3.3 (voir Chapitre 3, Tableau 3-1). Le rapport obtenu dans notre étude appartient à cet intervalle, ce qui suggère que la segmentation blanche/grise est efficace. Dans cette étude, le $rrCBV$ a été calculé comme l'aire sous la courbe de relaxivité, qui, d'après la théorie, est proportionnelle au volume sanguin régional $rCBV$ (Axel et al., 1980). En théorie, le calcul de $rCBV$ absolu pourrait être effectué à l'aide de l'entrée artérielle mesurée, cependant, en pratique, comme nous l'avons observé dans le chapitre précédent, la quantification est rendue difficile par les effets de volume partiel. Le modèle ARMA n'utilise que la forme de l'entrée artérielle pour construire le modèle de sortie estimée et par conséquent cette méthode est moins sensible à une éventuelle contamination de la courbe d'entrée par une composante tissulaire.

Le développement d'une méthode de segmentation implique de trouver un attribut qui soit homogène dans chaque région à différencier. La dispersion des valeurs du volume sanguin cérébral autour de la valeur moyenne dans la substance blanche aussi bien que dans la substance grise rendent une segmentation basée sur l'histogramme, telle que la méthode de Fisher, infaisable, même chez les témoins (Figure 4-11). En cas d'ischémie cérébrale, les dynamiques de transit du bolus peuvent présenter une forme très différente du cas sain (Roberts et al., 1993). Une méthode de post-traitement appelée « *similarity mapping* » (cartographie de similarité) a utilisé ces altérations pour mettre en évidence une zone

d'ischémie cérébrale en définissant une mesure de similarité entre la dynamique de chaque pixel de l'image et une dynamique de référence (Rogowska et al., 1992, 1995 ; Loh et al., 1996). Dans cette méthode, la dynamique de référence provenait d'une région d'intérêt. Cette approche nécessite de faire un compromis entre la taille de la région d'intérêt et le bruit affectant la dynamique de référence, c'est-à-dire son aspect plus ou moins lisse. De plus, le moyennage ne permet de réduire le bruit que lorsque celui-ci présente des caractéristiques gaussiennes (filtrage passe-bas), ce qui semble ne pas être le cas des courbes représentant les évolutions temporelles du signal RM (Figure 4-15).

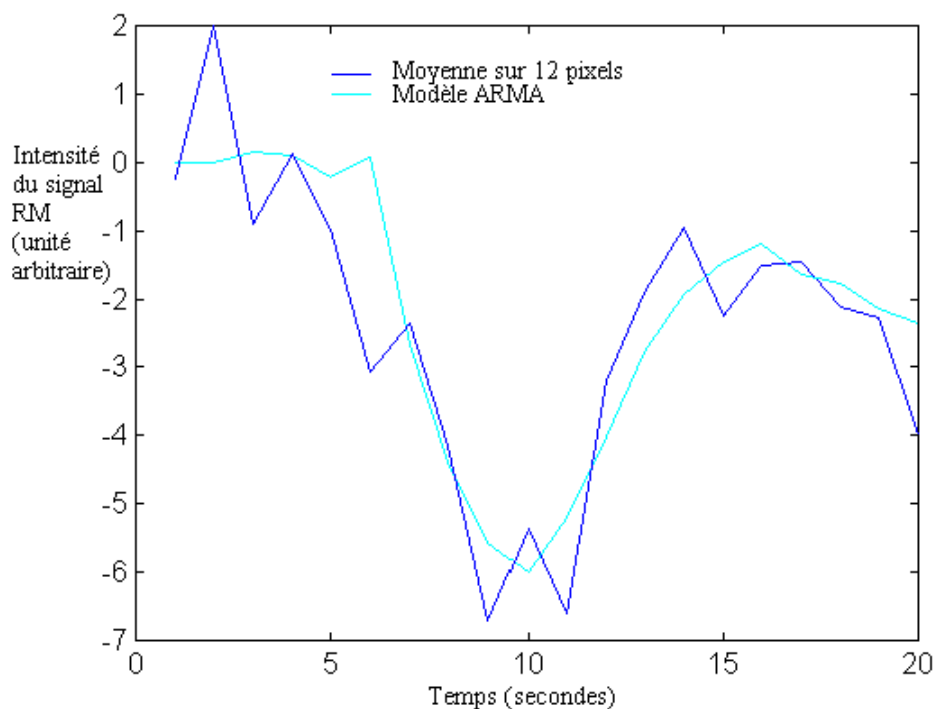


Figure 4-15. Comparaison de l'évolution temporelle obtenue en moyennant les évolutions temporelles de 12 pixels - 6 dans chaque hémisphère - (courbe sombre) et du modèle ARMA de sortie tissulaire correspondant (courbe claire)

Le moyennage seul ne permet pas d'obtenir une dynamique de référence moins bruitée, car il semble que le bruit n'a pas de caractéristiques gaussiennes. En revanche, le modèle ARMA permet l'obtention d'une courbe régulière et lisse.

Pour générer la référence, nous avons adapté une méthode de modélisation qui est couramment utilisée pour la modélisation de systèmes dynamiques, le modèle ARMA, à notre problématique physiologique. De cette manière, le choix de 4 pixels était suffisant pour calculer une référence lisse. Le modèle ARMA joue alors le rôle de régulation temporelle (Figure 4-15). De plus, ces pixels ont été choisis dans différentes régions du cerveau (hémisphères droit et gauche, régions frontales et pariétales). Ainsi dans cette approche, aucune particularité spatiale n'est privilégiée. Un seul modèle a été calculé pour les 10 coupes

que comporte chaque examen. Bien que la perfusion de la substance blanche soit relativement homogène pour l'ensemble du cerveau, il existe des variations de perfusion au sein de la substance grise. A titre d'exemple, Leenders et al. ont rapporté un débit sanguin cérébral de $44.8 \text{ ml} \pm 10.4 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ au niveau du cortex frontal et de $54.5 \pm 12.3 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ dans la substance grise insulaire (étude réalisée auprès de 34 volontaires sains). Ces variations devraient se répercuter sur la chute de signal RM. Nous avons fait l'hypothèse que les variations de similarité liées à une hétérogénéité de la perfusion au sein d'un tissu donné étaient négligeables par rapport aux variations de similarité existant entre un tissu d'intérêt et les autres tissus. Cette hypothèse a été confirmée par le fait que la substance grise ait pu être segmentée sur chacune des 10 coupes (Figure 4-9) et les substances grises corticales et insulaires aient été classées comme appartenant à la substance grise saine (Figure 4-10).

Les valeurs de similarité peuvent être représentées sous forme de cartographie, pour lesquelles une échelle de niveau de gris indique le niveau de similarité. Les parties les plus claires (blanches) de la cartographie correspondent aux régions dont la dynamique est très similaire à la dynamique de référence, tandis que les parties plus sombres (jusqu'au noir) correspondent aux régions dont la dynamique est de moins en moins similaire à la dynamique de référence. Une discrimination entre le tissu d'intérêt dont on a modélisé la dynamique et les autres tissus peut donc être réalisée sur la base des niveaux de gris. Un critère doit être utilisé afin de déterminer la limite de niveau de gris au-delà de laquelle un pixel peut être considéré comme appartenant au tissu d'intérêt. L'attribut que nous avons utilisé, c'est-à-dire une mesure de similarité basée sur l'*EQM*, était homogène dans chacun des tissus sains. Ainsi, une segmentation automatique par simple seuillage a pu être effectuée à partir des cartographies de similarité. Le seuil optimal a été déterminé de manière automatique à l'aide de la méthode de Fisher. Cette technique classique a été choisie pour sa simplicité par rapport à l'implémentation et au calcul, mais aussi pour sa robustesse face aux irrégularités de l'histogramme.

Patients

Lors de l'application de cette méthode à des patients en phase d'ischémie aiguë, l'attribut de similarité s'est révélé homogène dans des régions présentant un retard dans l'arrivée du bolus de contraste et de faibles valeurs de l'extremum en comparaison avec les substances blanches et grises normales (Figure 4-13). Ces anomalies sont typiques d'une région ischémisée, c'est-à-dire d'une région où le flux est toujours présent, mais à un degré moindre (Schlaug et al., 1999). Bien qu'une validation quantitative soit également nécessaire pour

l'application de la méthode dans le cas de patients, les résultats préliminaires, comme l'image 4 classes où la lésion est clairement mise en évidence, apparaissent encourageants (Figure 4-13). Cette technique de segmentation pourrait être combinée avec une analyse quantitative, permettant ainsi une évaluation plus précise de la perfusion à l'intérieur de la lésion. Il serait par ailleurs possible de développer et d'appliquer un modèle de post-traitement spécifique à la lésion.

Limites de la méthode

La limitation principale de la méthode de segmentation est que le choix des entrée et sortie observées doit être effectué par un opérateur. La sélection de l'entrée ne pose pas trop de problème dans la mesure où une visualisation de la série en boucle (affichage dynamique) permet d'identifier les régions qui s'assombrissent le plus, et qui correspondent aux vaisseaux. De plus, le choix d'une entrée artérielle est également nécessaire si l'on souhaite quantifier les paramètres de perfusion. La sélection de la sortie est plus critique. D'une part, les images natives ne permettent pas de différencier la substance blanche de la substance grise. Une connaissance anatomique est par conséquent nécessaire pour choisir les pixels sur l'une des images de la série de perfusion dans la substance grise et dans la substance blanche. D'autre part, les pixels choisis pour construire les modèle de substance blanche saine et de substance grise saine ne doivent pas se situer dans une région pathologique. Le fait de sélectionner des pixels dans différentes régions du cerveau pourrait permettre de minimiser la contribution d'éventuels pixels pris dans une zone pathologique. Il pourrait également être nécessaire de choisir plus de 4 pixels afin de diminuer le poids relatif d'éventuels pixels pathologiques dans la moyenne.

4.2.5. Conclusion

La segmentation des tissus cérébraux est un pré-requis pour analyser quantitativement les cartographies de perfusion, en raison de la spécificité de chaque tissu. La méthode de segmentation basée sur la perfusion que nous avons proposée a permis de segmenter les substances blanches et grises à partir des différences de variation du signal RM dans ces deux tissus. Les applications cliniques de cette étude nécessitent de plus amples investigations, mais les résultats préliminaires dans le cas d'ischémie sont prometteurs. Les régions présentant une perfusion anormale présentent des dynamiques différentes, ce qui devrait permettre leur identification, en comparaison avec une dynamique de référence normale. Cette approche pourrait ainsi offrir de nouvelles possibilités pour l'identification de pathologies

cérébrales, en particulier en ce qui concerne les pathologies ischémiques. Cette technique pourrait également être étendue à d'autres organes, comme le cœur ou les poumons, ou à d'autres modalités d'imagerie, comme la tomodensitométrie dynamique.

Résumé

□ **Modélisation du premier passage d'un bolus de produit de contraste pour la segmentation des images RM basée sur la perfusion**

Notre objectif est de réaliser une partition de l'image en régions présentant une perfusion homogène (opération de segmentation). L'idée est d'extraire un attribut dont les valeurs sont homogènes à l'intérieur d'un tissu présentant une chute de signal RM (dynamique) donnée. La méthode consiste à modéliser la dynamique d'un tissu d'intérêt à l'aide du modèle ARMA. L'attribut que nous avons testé est la similarité entre la dynamique de chaque pixel de l'image et le modèle, qui peut être déterminée à l'aide d'une mesure de distance entre les deux courbes. En affectant à chaque pixel la valeur de similarité correspondante, une cartographie de similarité est reconstruite. Une méthode de classification automatique, basée sur le seuillage de l'histogramme de cette cartographie, permet l'obtention d'un masque binaire : « tissu d'intérêt » ou « autres tissus ». Ce masque peut ensuite être utilisé comme région d'intérêt pour calculer des paramètres de perfusion de manière quantitative.

□ **Validation de la méthode et application chez des patients présentant une ischémie cérébrale**

Objectifs : Valider une méthode de segmentation du tissu cérébral basée sur la perfusion

Matériel et Méthode : Une séquence multicoupe Echo Planar, couplée à l'injection en bolus de Gd-DTPA, a été utilisée pour acquérir une série d'images pondérées T2*. Deux cartographies de similarité ont été reconstruites : une cartographie de similarité avec la substance blanche et une avec la substance grise. Le seuillage de l'histogramme de chacune des cartographies de similarité a permis l'obtention des masques binaires : « substance blanche » ou « autres tissus » et « substance grise » ou « autres tissus ». Les valeurs moyennes du volume sanguin cérébral régional relatif ont été calculées dans chacune des régions d'intérêt ainsi obtenues et le rapport grise:blanche a été calculé pour chacune des 10 coupes acquises chez 6 volontaires sains.

Résultats : Chez les volontaires sains, le rapport grise:blanche étaient de 2.1 ± 0.2 , ce qui est concordant avec les valeurs de la littérature. En cas d'ischémie, une région pathologique a pu être identifiée.

Discussion : La méthode que nous avons développée pourrait être combinée avec une méthode de quantification de la perfusion, et permettrait ainsi d'obtenir des valeurs globales dans un tissu présentant une perfusion donnée. Sa principale limitation réside dans la nécessité de choisir des pixels dans la substance blanche, grise et dans une entrée artérielle avant sa mise en œuvre.

Conclusion : Cette approche a permis de segmenter la substance blanche et la substance grise sur la base de leurs différences de perfusion chez des témoins. Elle pourrait avoir des implications cliniques dans les pathologies ischémiques, si ses performances dans la segmentation des régions lésées étaient confirmées.

Conclusion

Nous avons développé et testé une nouvelle méthode de post-traitement des images de perfusion acquises à l'aide de la technique de *DSC-MRI*. Cette technique avait pour objectif la segmentation du parenchyme cérébral sur la base de la perfusion, l'objectif final étant de discriminer le tissu pathologique du tissu sain afin d'adapter le post-traitement des images (modélisation, calcul de paramètres de perfusion,...) à la spécificité de la lésion. Une fois les tissus d'intérêt pointés par l'opérateur (substance blanche, substance grise, entrée artérielle) cette méthode est entièrement automatique et pourrait être utilisée comme préalable à la quantification.

Conclusion générale

L'étude de la perfusion cérébrale permet d'estimer la gravité d'une ischémie. Avec le développement des séquences d'imagerie ultra-rapides, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dynamique, couplée à une injection de produit de contraste, apparaît comme une alternative possible aux traceurs radioactifs pour l'étude de la perfusion régionale. En effet, l'IRM permet d'obtenir une bonne résolution spatiale (1 mm) et une bonne résolution temporelle (1s). De plus, cette modalité d'imagerie permet l'acquisition d'images anatomiques et d'angiographies. En revanche, l'interprétation du signal mesuré est moins aisée en IRM qu'avec les techniques à base de traceurs radioactifs. Alors que pour ces dernières, la relation entre le signal mesuré (activité radioactive) et la concentration de traceur est directe, le signal mesuré en IRM dépend, de façon souvent complexe, de plusieurs facteurs : type de séquence, temps de relaxation, concentration de traceur... La conversion entre les variations du signal RM et la concentration de traceur est par conséquent une étape nécessaire pour la quantification de la perfusion en IRM. Cette opération est délicate, et repose sur une connaissance préalable des paramètres intrinsèques qui définissent l'intensité du signal RM et des modes d'action sur ce signal de l'agent de contraste utilisé.

Nous avons utilisé les effets bien connus du gadolinium diméglumine (Gd-DTPA), substance paramagnétique exogène, pour mesurer différents paramètres relatifs à la perfusion cérébrale. Dans le cerveau, cet agent de contraste reste intravasculaire, en raison de la barrière hématoencéphalique. Suivant la théorie de Stewart-Hamilton, la mesure de la cinétique de transit d'un tel traceur permet de quantifier le débit sanguin cérébral régional, ainsi que d'autres paramètres comme le volume sanguin cérébral régional et le temps de transit moyen. Cette théorie repose sur l'injection en bolus du traceur, à proximité du site de mesure. En pratique, cette condition n'étant pas réalisée, la connaissance d'une fonction d'entrée artérielle est nécessaire pour la quantification absolue de la perfusion (en ml/min/100g de tissu).

Pour la séquence que nous utilisons, la mesure d'une entrée artérielle fiable s'est révélée difficile, notamment en raison des effets de volume partiel et des effets de saturation du signal

dans les petites artères corticales identifiables sur les examens. En l'absence de quantification absolue, se pose le problème de la comparaison des résultats entre différents patients ou entre différents moments pour le même patient (avant et après une chirurgie par exemple). C'est pourquoi nous avons utilisé les valeurs des paramètres de perfusion mesurés dans le cervelet pour normaliser les résultats. Le modèle mathématique que nous avons développé, basé sur l'ajustement des courbes de concentration par une fonction de type gamma, permet d'obtenir les caractéristiques de la courbe nécessaires à l'analyse des données (aire sous la courbe, premier moment), de manière exacte et instantanée. Une série de mesure réalisée chez des patients présentant une sténose serrée unilatérale de la carotide interne nous a permis de mettre en évidence des régions pathologiques et de souligner le bénéfice de la chirurgie carotidienne sur ces anomalies.

Dans le dernier chapitre, nous nous sommes attachés à développer une nouvelle technique de segmentation basée sur la perfusion cérébrale. L'intérêt d'une méthode de segmentation (c'est-à-dire en l'occurrence d'une classification des pixels de l'image en régions présentant une perfusion homogène), est qu'elle permet une pré-analyse des images, préalable à une modélisation en vue de la quantification de paramètres relatifs à la perfusion. Nous avons proposé l'utilisation d'un modèle couramment utilisé dans le domaine du traitement du signal, le modèle ARMA, pour modéliser les réponses tissulaires de la substance blanche et de la substance grise. La variation de signal RM de chaque pixel de l'image est comparée avec ces modèles et utilisée pour classifier le pixel. Une étude chez des volontaires sains nous a permis de valider cette méthode pour sa capacité à segmenter la substance blanche et la substance grise. Chez les patients, nous avons constaté qu'il était possible de mettre en évidence une région ischémisée.

La perfusion est un phénomène complexe et il n'existe pas à ce jour de méthode simple et non-invasive pour la quantifier de façon absolue et précise. Au cours de ce travail, nous avons développé deux méthodes d'analyse, complémentaires l'une de l'autre, visant à extraire des informations sur la perfusion cérébrale à l'aide de la technique d'IRM dynamique avec une injection de produit de contraste. L'utilisation d'un produit de contraste présente l'avantage, par rapport à la technique de marquage des spins artériels, d'induire une variation de signal importante, notamment pour une séquence pondérée T_2^* . En revanche, la mesure du débit sanguin cérébral régional avec cette technique n'est pas triviale : non seulement elle

nécessite la mesure d'une entrée artérielle fiable, d'autant plus difficile en cas de pathologie, mais de plus, elle repose sur des modèles d'analyse complexes. Le même raisonnement peut être conduit pour la mesure du temps de transit moyen, qui nécessite également d'effectuer une déconvolution des courbes tissulaires avec une fonction d'entrée artérielle. Le paramètre le plus fiable que l'on puisse mesurer aujourd'hui à l'aide de cette technique est le volume sanguin cérébral. En effet, sa quantification absolue n'implique pas de déconvolution (mais une normalisation). De plus, si la fonction d'entrée artérielle n'est pas connue, il est possible de mesurer un paramètre relatif directement proportionnel au paramètre physiologique en estimant l'aire sous la courbe de concentration. C'est ce qui explique que nous nous soyons particulièrement intéressés à ce paramètre au cours de notre travail. Toutefois, la caractérisation tissulaire au cours de l'ischémie nécessite la connaissance simultanée de plusieurs paramètres physiologiques, dont le débit sanguin cérébral, d'où la nécessité de poursuivre les travaux dans le sens d'une quantification de ce paramètre.

Perspectives

Les travaux présentés dans cette thèse ouvrent des perspectives aussi bien à court terme qu'à long terme. Nous proposons différents travaux qui s'inscrivent dans la continuité du travail de thèse :

- ❑ Les efforts pour mesurer une entrée artérielle fiable doivent être poursuivis, aussi bien au plan de l'acquisition des images (séquence utilisée), qu'au niveau des méthodes de sélection des pixels artériels parmi l'ensemble des pixels des images composant les différentes coupes d'un examen. La méthode de déconvolution la plus adéquate, notamment en présence d'une sténose de la carotide, reste à déterminer. Une étude des retards entre la fonction d'entrée artérielle et la réponse tissulaire devra être réalisée en préalable, l'existence de ces retards conditionnant les performances des différentes méthodes de déconvolution. Il serait notamment intéressant de comparer les résultats obtenus avec une déconvolution par transformée de Fourier basée 1) sur les courbes ajustées avec la fonction de type gamma proposée dans ce travail et 2) sur les données non modélisées, afin d'évaluer l'apport de la modélisation dans la quantification. Une autre piste consisterait à développer un modèle mathématique permettant une déconvolution analytique, c'est-à-dire l'obtention du débit sanguin et du temps de transit moyen en fonction des paramètres d'ajustement de la fonction.
- ❑ La méthode de segmentation basée sur la perfusion doit être validée chez des patients présentant une pathologie ischémique. Cette étude pourra être effectuée en comparant les performances de la méthode de segmentation avec une segmentation manuelle des lésions par un ou plusieurs experts, à partir des cartographies de perfusion obtenues par la méthode conventionnelle. La validation devra être fondée sur des critères quantitatifs (étendue de la lésion, variabilité des paramètres de perfusion à l'intérieur de la lésion,...). Si cette technique donne de bons résultats, elle pourrait par la suite être utilisée pour analyser spécifiquement les données RM dans une région lésée. En particulier, il pourrait être intéressant d'étudier l'évolution de la segmentation durant la cascade ischémique : permettrait-elle de mettre en évidence la croissance du noyau ischémique à l'intérieur de la zone de pénombre ? Enfin, une reconstruction en 3 dimensions (3D) des différentes régions (substance grise saine, substance blanche

saine, lésion) pourrait être envisagée, autorisant une visualisation plus globale de la zone lésée.

- La méthode de segmentation pourrait également être appliquée à d'autres organes que le cerveau, comme le cœur ou le poumon, et à d'autres modalités d'imagerie basées sur le suivi dynamique d'un traceur. L'intérêt de la modélisation ARMA est qu'elle n'est fondée sur aucune hypothèse *a priori* concernant la forme de la courbe de premier passage, et la méthode serait par conséquent directement transposable à des techniques qui n'utilisent pas des traceurs purement intravasculaires. C'est notamment le cas en IRM dynamique avec injection de gadolinium diméglumine de tous les organes autres que le cerveau, pour lesquels cet agent de contraste diffuse à travers le tissu.

En conclusion, pour le clinicien, les perspectives de ce travail doivent se situer dans le domaine du diagnostic précoce de l'ischémie. Dans le futur, la question est de savoir si l'IRM dynamique avec injection de produit de contraste sera capable de résoudre les problèmes de la quantification de la perfusion, avec les exigences d'une acquisition multicoupe, à haute résolution spatio-temporelle.

Bibliographie

- ACAS investigators (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273:1421-1428.
- Ackerman JJH, Ewy CS, Becker NN, Shalwitz RA (1987) Deuterium nuclear magnetic resonance measurements of blood flow and tissue perfusion employing $^2\text{H}_2\text{O}$ as a freely diffusible tracer. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:4099-4102.
- Alsop DC, Detre JA (1996) Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:1236-1249.
- Arai T, Mori K, Nakao S, Watanabe K, Kito K, Aoki M, Mori H, Morikawa S, Inubushi T (1991) In vivo oxygen-17 nuclear magnetic resonance for the estimation of cerebral blood flow and oxygen consumption. *Biochem Biophys Res Commun* 179(2):954-961.
- Arai T, Nakao S, Morikawa S, Inubushi T, Yokoi T, Shimizu K, Mori K (1998) Measurement of local cerebral blood flow by magnetic resonance imaging: in vivo autoradiographic strategy using ^{17}O -labeled water. *Brain Res Bull* 45(5):451-456.
- Astrup J, Siesjo BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 12:723-725.
- Archie JP Jr, Feldtman RW (1981) Critical stenosis of the internal carotid artery. *Surgery* 89:67-70.
- Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, Harsh GR, Cosgrove GR, Halpern EF, Hochberg FH (1994) Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 191(1):41-51.
- Axel L (1980) Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography. *Radiology* 137:676-686.
- Axel L (1995) Methods using blood pool tracers : Part II. In : *Diffusion and perfusion Magnetic Resonance Imaging*, (Le Bihan D, ed), New York, Raven Press, pp 205-211.
- Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S (1997) Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 41(5):581-589.
- Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM (1998) Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology* 51(2):418-426.
- Baron JC, Boussier MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P (1981) Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ^{15}O positron emission tomography. *Stroke* 12(4):454-459.

Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser MG, Comar D (1984) Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 4:140-149.

Baron JC (1985) Positron tomography in cerebral ischemia. *Neuroradiology* 27:509-516.

Baron JC (1999) Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 9:193-201.

Barranco D, Sutton LN, Florin S, Greenberg J, Sinnwell T, Ligeti L, McLaughlin AC (1989) Use of ¹⁹F NMR spectroscopy for measurement of cerebral blood flow: a comparative study using microspheres. *J Cereb Blood Flow Metab* 9(6):886-891.

Bassingth-waighte JB, Goresky GA (1984) The cardiovascular system. In : *Handbook of physiology* (Renkin EM, Michel CG, eds), Bethesda, MD, American Physiology Society, pp 549-626.

Bell BA (1984) A history of the study of the cerebral circulation and the measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery* 14: 238-246.

Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HL, Rzedzian RR, Kennedy DN, McKinstry RC, Vevea JM, Cohen MS, Pykett IL, Brady TJ (1990) Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magn Reson Med* 14(3):538-546.

Bereczki D, Wei L, Otsuka T, Hans FJ, Acuff V, Patlak C, Fenstermacher J (1993) Hypercapnia slightly raises blood volume and sizably elevates flow velocity in brain microvessels. *Am J Physiol* 264(5 Pt 2):H1360-1369.

Berninger WH, Axel L, Norman D, Napel S, Redington RW (1981) Functional imaging of the brain using computed tomography. *Radiology* 138 :711-716.

Berthezène Y, Nighoghossian N, Meyer R, Damien J, Cinotti F Adeleine P, Trouillas P, Froment JC (1998) Can cerebrovascular reactivity be assessed by dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI? *Neuroradiology* 40:1-5.

Bloch F, Hansen WW, Packard M (1948). The nuclear induction experiment. *Phys Rev* 70:901-927.

Bogousslavsky J, Moulin T (1995) Border-zone infarcts in *Stroke syndromes* Cambridge university press, pp.358-365.

Bohdiewicz P, Juni JE (1994) Watershed ischemia demonstrated with acetazolamide enhanced Tc-99m HMPAO . *Clin Nucl Med* 19: 452-454.

Bousser MG (1995) Faut-il opérer les sténoses carotidiennes asymptomatiques ? *Rev Neurol* (Paris) 151:363-367.

Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, Weisskoff RM (1995) MR contrast du to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Res Med* 34:555-566.

Boxerman JL, Rosen BR, Weisskoff RM (1997) Signal-to-noise analysis of cerebral blood volume maps from dynamic NMR imaging studies. *J Magn Reson Imaging* 7:528-537.

Branch CA, Helpert JA, Ewing JR, Welch KM (1991) ¹⁹F NMR imaging of cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 20(1):151-157.

Branch CA, Ewing JR, Helpert JA, Ordidge RJ, Butt S, Welch KMA (1992) Atraumatic quantification of blood perfusion in cats by magnetic resonance imaging. *Magn Res Med* 28:39-53.

Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ (1991) Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 15(4):621-628.

Brunetti A, Nagashima G, Bizzi A, DesPres DJ, Alger JR (1990) Cerebral blood flow in experimental ischemia assessed by ¹⁹F magnetic resonance spectroscopy in cats. *Stroke* 21(10):1439-1444.

Bruyant P, Sau J, Mallet JJ, Bonmartin A (1998) Regional cerebral blood flow determination using ¹³³Xe and a standard rotating gamma-camera. *Comput Biol Med* 28(1):27-45.

Buell U, Braun H, Ferbert A, Stirner H, Weiller C, Ringelstein EB (1988) Combined SPECT imaging of regional cerebral blood flow (^{99m}Tc-hexamethyl-propyleneamine oxime, HMPAO) and blood volume (^{99m}Tc-RBC) to assess regional cerebral perfusion reserve in patients with cerebrovascular disease. *Nuklearmedizin* 27(2):51-56.

Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R (1999) Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:701-735.

Calamante F, Kirkham FJ, Bynevelt M, Gadian DG, Connelly A (2000) The assessment of tissue status after surgical revascularisation in children with moyamoya disease using MR diffusion and perfusion imaging. In : *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 8th annual meeting, Denver, USA*, 1220.

Caramia F, Aronen HJ, Sorensen AG, Belliveau JW, Gonzalez RG, Rosen BR (1995) Perfusion MR imaging with exogenous contrast agents. In : *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging* (Le Bihan, ed), New York, Raven Press, pp. 255-267.

ChuppTE, Coulter KP, Rosen MS, Swanson SD (1999) Chemical shift imaging of laser-polarized ¹²⁹Xe magnetization in rats in vivo. *European radiology International Workshop*, les Houches (France), june 21-25; B45.

Cikrit DF, Burt RW, Dalsing MC, Lalka SG, Sawchuck AP, Waymire B, Witt RM (1992) Acetazolamide enhanced single photon emission computed tomography (SPECT) evaluation of cerebral perfusion before and after carotid endarterectomy. *J vasc Surg* 15:747-754.

Cohen BM, Yurgelun-Todd D, English CD, Renshaw PF (1995) Abnormalities of regional distribution of cerebral vasculature in schizophrenia detected by dynamic susceptibility contrast MRI. *Am J Psychiatry* 152(12):1801-1803.

Corbett RJ, Laptook AR, Olivares E (1991). Simultaneous measurement of cerebral blood flow and energy metabolites in piglets using deuterium and phosphorus nuclear magnetic resonance. *J Cereb Blood Flow Metab* 11(1):55-65.

Cordes M, Henkes H, Roll D, Eichstadt H, Christe W, Langer M, Felix R (1989) Subacute and chronic cerebral infarctions: SPECT and gadolinium MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 13:567-571.

de Crespigny AJ, D'Arceuil HE, Engelhorn T, Moseley ME (2000) MRI of focal cerebral ischemia using (17)O-labeled water. *Magn Reson Med* 43(6):876-883.

Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA (1998) Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* ;43(1):25-31.

Deroo J, Gerber GB (1976) Measurement of the blood flow in various areas of the rat brain by means of microspheres. *C R Seances Soc Biol Fil* 170(6):1311-1315.

Detre JA, Subramanian VH, Mitchell MD, Smith DS, Kobayashi A, Zaman A, Leigh JS Jr (1990a) Measurement of regional cerebral blood flow in cat brain using intracarotid 2H₂O and 2H NMR imaging. *Magn Reson Med* 14(2):389-395.

Detre JA, Eskey CJ, Koretsky AP (1990b) Measurement of cerebral blood flow in rat brain by 19F-NMR detection of trifluoromethane washout. *Magn Reson Med* 15(1):45-57 [Published erratum appears in *Magn Reson Med* 1990 Oct;16(1):179].

Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP (1992) Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 23(1):37-45

Detre JA, Sirven JJ, Alsop DC, O'Connor MJ, French JA (1995) Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann Neurol* 38(4):618-624.

DeWeese JA, May AG, Lipchik EO, Rob CG (1970) Anatomic and hemodynamic correlations in carotid artery stenosis. *Stroke* 1:253-260.

Doerfler A, Forsting M, Reith W, Heiland S, Weber J, Hacke W, Sartor K (1997) Bolus injection of MR contrast agents: hemodynamic effects evaluated by intracerebral laser doppler flowmetry in rats. *Am J Neuroradiol* 18:427-434.

Drayer B, Coleman E, Bates M, Hedlund L, Petry N (1980) Nonradioactive iodoantipyrine enhanced cranial computed tomography: preliminary observations. *J Comput Assist Tomogr* 4(2):186-190.

Duhamel G, Choquet C, Leviel JL, Lamalle L, Julien C, Décorps M, Ziegler A, Constantinesco A (2000) In vivo NMR of hyperpolarized ¹²⁹Xe in rat brain. 8th annual meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine – Denver (USA) april 3-7, 2001.

Edelman RR, Mattle HP, Atkinson DJ, Hill T, Finn JP, Mayman C, Ronthal M, Hoogewoud HM, Kleefield J (1990) Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T₂*-weighted MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 176(1):211-20.

Ehrenreich DL, Burns RA, Alman RW, Fakesas J (1961) Influence of acetazolamide on cerebral blood flow. *Arch Neurol* 5:227-232.

Eleff SM, Schnall MD, Ligetti L, Osbakken M, Subramanian VH, Chance B, Leigh JS Jr (1988) Concurrent measurements of cerebral blood flow, sodium, lactate, and high-energy phosphate metabolism using ¹⁹F, ²³Na, ¹H, and ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 7(4):412-424.

European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial (1991). Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-30%) carotid stenosis. *Lancet* 337:1235-1243.

Ewing JR, Branch CA, Helpert JA, Smith MB, Butt SM, Welch KMA (1989) Cerebral blood flow measured by NMR indicator dilution in cats. *Stroke* 20:259-267.

Fiat D, Ligeti L, Lyon RC, Ruttner Z, Pekar J, Moonen CT, McLaughlin AC (1992) In vivo ¹⁷O NMR study of rat brain during ¹⁷O₂ inhalation. *Magn Reson Med* 24(2):370-374.

Fiat D, Kang S (1993a) Determination of the rate of cerebral oxygen consumption and regional cerebral blood flow by non-invasive ¹⁷O in vivo NMR spectroscopy and magnetic resonance imaging. Part 2. Determination of CMRO₂ for the rat by ¹⁷O NMR, and CMRO₂, rCBF and the partition coefficient for the cat by ¹⁷O MRI. *Neurol Res* 15(1):7-22.

Fiat D, Dolinsek J, Hankiewicz J, Dujovny M, Ausman J (1993b) Determination of regional cerebral oxygen consumption in the human: ¹⁷O natural abundance cerebral magnetic resonance imaging and spectroscopy in a whole body system. *Neurol Res* 15(4):237-248.

Finelli DA, Hopkins AL, Selman WR, Crumrine RC, Bhatti SU, Lust WD (1992) Evaluation of experimental early acute cerebral ischemia before the development of edema: use of dynamic, contrast-enhanced and diffusion-weighted MR scanning. *Magn Res Med* 27:189-197.

Fisher WD (1958) On grouping for maximum homogeneity. *JASA*;53:789-798.

Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, Garrido L, Belliveau JW, Rosen BR, Brady TJ (1991) MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic-susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. *Magn Res Med* 17:336-347.

Fog M (1937) Cerebral circulation. The reaction of pial arteries to a fall in blood pressure. *Arch Neurol Psychiatrie* 37:361-364.

Fog M (1939) Cerebral circulation. II. Reaction of pial arteries to increase in blood pressure. *Arch Neurol Psychiatrie* 41:260-268.

Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C (1988) Non-oxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241:462-464.

Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD (1980) Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: theory, procedure and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 4:727-736.

Frackowiak RSJ (1985) The pathophysiology of human cerebral ischemia: a new perspective obtained with positron tomography. *Q J Med* 57:713-727.

Gibbs JM, Wise RJS, Leenders KL, Jones T (1984) Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet* 1:310-314.

Gillis P, Koenig SH (1987) Transverse relaxation of solvent protons induced by magnetized spheres : application to ferritin, erythrocytes, and magnetite. *Magn Res Med* 5:323-345.

Gobbel GT, Cann CE, Fike JR (1991) Measurement of regional cerebral blood flow using ultrafast computed tomography : theoretical aspects. *Stroke* 22:768-771.

Gobbel GT, Fike JR (1994) A deconvolution method for evaluating indicator-dilution curves. *Phys Med Biol* 39:1833-1854.

Gonzalez RG, Fischman AJ, Guimaraes AR, Carr CA, Stern CE, Halpern EF, Growdon JH, Rosen BR (1995) Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *AJNR Am J Neuroradiol* 16(9):1763-1770.

Gotoh F, Meyer JS, Tomita M (1966) Carbonic anhydrase inhibition and cerebral venous blood gases and ions in man. *Arch Intern Med* 117:39-46.

Grubb RL Jr, Raichle ME, Phelps ME, Ratcheson RA (1975) Effect of increased intracranial pressure on cerebral blood volume, blood flow and oxygen utilization in monkeys. *J Neurosurg* 43:385-398.

Gückel F, Brix G, Rempp K, Deimling M, Röther J, Georgi M (1994) Assessment of cerebral blood volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced gradient-echo imaging. *J Comput Assist Tomogr* 18:344-351.

Gückel F, Brix G, Schmiedek P, Piegras Z, Becker G, Kopke J, Gross H, Georgi M (1996) Cerebrovascular reserve capacity in patients with occlusive cerebrovascular disease: assessment with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging and the acetazolamide test. *Radiology* 201(2):405-412.

Gur D, Wolfson SK Jr, Yonas H, Good WF, Shabason L, Latchaw RE, Miller DM, Cook EE (1982) Progress in cerebrovascular disease: local cerebral blood flow by xenon enhanced CT. *Stroke* 13(6):750-758.

Gur D, Yonas H, Good WF (1989) Local cerebral blood flow by xenon-enhanced CT: current status, potential improvements, and future directions. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1(1):68-86.

Gur AY, Bova I, Bornstein NM (1996) Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients ? *Stroke* 27:2188-2190.

Hagen T, Bartylla K, Piepgras U (1999) Correlation of regional cerebral blood flow measured by stable xenon CT and perfusion MRI. *J Comput Assist Tomogr* 23(2):257-264.

Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG (1932) Studies on the circulation IV. Further analysis of the injection method and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiol* 99:534.

Harper AM, Glass HI (1965) Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through cerebral cortex at normal and low arterial blood pressure. *J Neurol Neurosurg* 28:449-452.

Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, English CD, Scott TM, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF (1996) Dynamic susceptibility contrast MRI of regional cerebral blood volume in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 153(5):721-724.

Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, English CD, Scott TM, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF (1998) Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional cerebral blood volume in Alzheimer disease: a promising alternative to nuclear medicine. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(9):1727-1732.

Hartl WH, Janssen I, Furst H (1994) Effect of carotid endarterectomy on patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral carotid artery stenosis. *Stroke* 25:1952-1957.

Hedehus M, Steensgaard A, Rostrup E, Larsson HBW (1997) Investigation of the linear relation between R_2^* and gadolinium concentration in vivo. In : *Proceedings of the ISMRM 5th meeting, Vancouver, Canada*, p.1792.

Heiss WD, Podreka I (1993) Role of PET and SPECT in the assessment of ischemic cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Brain Metab* 4:235-263.

Heistad DD, Marcus ML, Mueller S (1977) Measurement of cerebral blood flow with microspheres. *Arch Neurol* 34(11):657-9.

Herold S, Brown MM, Frackowiak RSJ, Mansfield AO, Thomas DJ, Marshall J (1988) Assessment of cerebral hemodynamic reserve: correlation between PET parameters and CO₂ reactivity measured by intravenous ¹³³xenon injection technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1045-1050.

Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, Hoffman TJ, Volkert WA, Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, Harrison RC, Higley B (1985) Cerebral uptake and retention of 99Tcm-hexamethylpropyleneamine oxime (99Tcm-HM-PAO). *Nucl Med Commun* 6(8):443-447.

Jacquez JA (1972) Compartmental analysis in biology and medicine : kinetics of distribution of tracer labeled materials. Amsterdam, Elsevier, pp 84-101.

Josse MO, Touboul PJ, Mas JL, Laplane D, Boussier MG (1987) Prevalence of asymptomatic carotid stenosis. *Neuroepidemiology* 6:150-152.

Kaufman MJ, Levin JM, Maas LC, Rose SL, Lukas SE, Mendelson JH, Cohen BM, Renshaw PF (1998) Cocaine decreases relative cerebral blood volume in humans: a dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology* (Berl) 138(1):76-81.

Kennan RP, Zhong J, Gore JC (1991) On the relative importance of paramagnetic relaxation and diffusion-mediated susceptibility losses in tissues. *Magn Reson Med* 22(2):197-203.

Kennan RP, Zhong JH, Gore JC (1994) Intravascular susceptibility contrast mechanism in tissues. *Magn Res Med* 31:9-21.

Kety SS, Schmidt CF (1948) The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal value. *J Clin Invest* 27:476-483.

Kety SS (1951) The theory and application of inert gas exchange at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 3:1-41.

Kim SG, Ackerman JJ (1990) Quantification of regional blood flow by monitoring of exogenous tracer via nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 14(2):266-82

Kleiser B, Widder B (1992) Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 23:171-174.

Kluytmans M, Van der Grond J, Eikelboom BC, Viergever MA (1998a) Long-term hemodynamic effects of carotid endarterectomy. *Stroke* 29:1567-1572.

Kluytmans M, van der Grond J, Folkers PJ, Mali WP, Viergever MA (1998b) Differentiation of gray matter and white matter perfusion in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *J Magn Reson Imaging* 8(4):767-774.

Kluytmans M, van der Grond J, van Everdingen KJ, Klijn CJ, Kappelle LJ, Viergever MA (1999) Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. *Stroke* 30(7):1432-1439.

Knapp WH, von Kummer R, Kubler W (1986) Imaging of cerebral blood flow-to-volume distribution using SPECT. *J Nucl Med* 27(4):465-470.

König M, Klotz E, Heuser L (1998) Perfusion CT in acute stroke: characterization of cerebral ischemia using parameter images of cerebral blood flow and their therapeutic relevance. Clinical experiences. *Electromedica* 66:61-67.

Koshimoto Y, Yamada H, Kimura H, Maeda M, Tsuchida C, Kawamura Y, Ishii Y (1999) Quantitative analysis of cerebral microvascular hemodynamics with T2-weighted dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 9(3):462-467.

Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari H, Moseley M (1991) Diffusion/perfusion MR imaging of acute cerebral ischemia. *Magn Res Med* 19:311-315.

Kucharczyk J, Asgari H, Mintorovitch J, Vexler Z, Rocklage S, Watson A, Moseley M (1993) Cerebrovascular transit characteristics of DyDTPA-BMA and GdDTPA-BMA in normal and ischemic cat brain. *Magn Res Med* 19:311-315.

Kwong KK, Xiong J, Kuan WP, Cheng HM (1991a) Measurement of water movement in the rabbit eye in vivo using H₂(17)O. *Magn Reson Med* 22(2):443-450.

Kwong KK, Hopkins AL, Belliveau JW, Chesler DA, Porkka LM, McKinstry RC, Finelli DA, Hunter GJ, Moore JB, Barr RG (1991b) Proton NMR imaging of cerebral blood flow using H₂(17)O. *Magn Reson Med* 22(1):154-158.

Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, Campbell TA, Rosen BR (1995) MR perfusion studies with T₁-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 34(6):878-887.

Lanska DJ, Kryscio RJ (1997) Endarterectomy for asymptomatic internal carotid stenosis. *Neurology* 48:1481-1490.

Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, Marks MP (2000) Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke. *Neurology* 54(8):1557-1561.

Larsson HB, Stubgaard M, Frederiksen JL, Jensen M, Henriksen O, Paulson OB (1990) Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magn Reson Med* 16(1):117-131.

Lassen NA, Henriksen O, Sejrsen P (1984) The cardiovascular system. In : *Handbook of physiology* (Renkin EM, Michel CG, eds), Bethesda, MD, American Physiology Society, pp 21-64.

Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB (1988) The retention of (99m)Tc-d, 1-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 8(1):13-22.

Lauffer RB, Brady TJ (1985) Preparation and water relaxation properties of proteins labeled with paramagnetic metal chelates. *Magn Reson Imaging* 3(1):11-16.

Lauterbur PC, Mendoca-Dias MH, Rudin AM (1978). Augmentation of tissue water proton spin-lattice relaxation rate by in-vivo addition of paramagnetic ions. In *Frontiers of biological energetics* (Button PO, Leigh LS, Scarpa A, ed.), New York, Academic Press, pp. 752-759.

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401-407.

Le Bihan D (1992) Theoretical Principles of perfusion imaging. Application to MRI. *Invest Radiol* 27:6-11.

Leblanc R, Yamamoto L, Tyler JL, Diksic M, Hakim A (1987) Borderzone ischemia. *Ann Neurol*. 22:707-713.

Lebrun-Grandie P, Baron JC, Soussaline F, Loch'h C, Sastre J, Boussier MG (1983) Coupling between regional blood flow and oxygen utilization in the normal human brain. *Arch Neurol* 40:230-236.

Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJR, Gibbs JM, Wise RJ, Hatazawa J, Herold S (1990) Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 113:27-47.

Lev MH, Kulke SF, Sorensen AG, Boxerman JL, Brady TJ, Rosen BR, Buchbinder BR, Weisskoff RM (1997) Contrast-to-noise ratio in functional MRI of relative cerebral blood volume with gadolinium injection. *J Magn Reson Imaging* 7:523-527.

Leveillé J, Démonceau G, Walovitch RC (1992) Intrasubject comparison between technetium-99m-ECD and technetium-99m-HMPAO in healthy human subjects. *J Nucl Med*;33(4):480-484.

Levin JM, Kaufman MJ, Ross MH, Mendelson JH, Maas LC, Cohen BM, Renshaw PF (1995) Sequential dynamic susceptibility contrast MR experiments in human brain: residual contrast agent effect, steady-state and hemodynamic perturbation. *Magn Res Med* 34:655-663.

Levin JM, Wald LL, Kaufman MJ, Ross MH, Maas LC, Renshaw PF (1998) T1 effects in sequential dynamic susceptibility contrast experiments. *J Magn Res* 130:292-295.

Li KL, Suojanen JN (1995) Cocaine-induced changes in time course of regional cerebral blood volume and transit time as determined by dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 5(6):715-718.

Ligeti L, Pekar J, Ruttner Z, McLaughlin AC (1995) Determination of cerebral oxygen consumption and blood flow by magnetic resonance imaging. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 66(3-4):67-74.

Littré E (1970) Dictionnaire de la langue française, Gallimard-Hachette Ed, Paris.

Ljung L (1987) System Identification, Theory for the user. Englewood Cliffs Prentice-Hall Ed pp.1-12.

Ljung L, Gland J (1994) Modeling of dynamic system. Englewood Cliffs Prentice-Hall Ed pp.227-239.

Lo EH, Rogowska J, Bogorodzki P, Trocha M, Matsumoto K, Saffran B, Wolf GL (1996) Temporal correlation analysis of penumbral dynamics in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 16(1):60-68.

Lythoe DJ, Østergaard L, Williams SC, Cluckie A, Buxton-Thomas M, Simmons A, Markus HS (2000) Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 18(1):1-11.

Maas LC, Harris GJ, Satlin A, English CD, Lewis RF, Renshaw PF (1997) Regional cerebral blood volume measured by dynamic susceptibility contrast MR imaging in Alzheimer's disease: a principal components analysis. *J Magn Reson Imaging* 7(1):215-219.

McCalden TA (1979) Serial measurement of cerebral blood flow using external counting of microspheres. *Stroke* 10(1):29-33

Maeda M, Itoh S, Ide D, Matsuda T, Kobayashi H, Kubota T, Ishii Y (1993) Acute stroke in cats: comparison of dynamic susceptibility contrast MR imaging with T₂- and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 189:227-232.

Marcus ML, Heistad DD, Ehrhardt JC, Abboud FM (1976) Total and regional cerebral blood flow measurement with 7-10-, 15-, 25-, and 50- μ m microspheres. *J Appl Physiol* 40(4):501-507.

Meier P, Zierler KL (1954) On the theory of indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *Appl Physiol* 6 :731-744.

Merrick MV (1998) Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. (Churchill Livingstone Ed, 2nd ed), Edinburgh, Scotland, pp.587-600.

Miles KA (1991) Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol* 64(761):409-412.

Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D (1990) Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T₂-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J Neuroradiol* 11: 423-429.

Moseley ME, Vexler Z, Asgari H, Mintorovitch J, Derugin N, Rocklage S, Kucharczyk J (1991) Comparison of Gd- and Dy-chelates for T₂* contrast-enhanced imaging. *Magn Res Med* 22 :259-264.

Mottet I, Quast MJ, Dewitt DS, Hillman GR, Wei JN, Uhrbrock DH, Perez-Polo JR, Kent TA (1997) N-G-Nitro-L-arginine methyl ester modifies the input function measured by dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 17:781-800.

Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, Freund HJ (1999) Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke*;30(8):1591-1597.

Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Fink GR, Wenserski F, Li TQ, Seitz RJ, Siebler M, Modder U, Freund HJ (2000) Diffusion- and perfusion-weighted MRI: influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. *Stroke* 31(6):1311-1317.

Nighoghossian N, Trouillas P, Philippon B, Itti R, Adeleine P (1994) Cerebral blood flow reserve assessment in symptomatic versus asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 25(5):1010-1013.

Nighoghossian N, Berthezène Y, Philippon B, Adeleine P, Froment JC, Trouillas P (1996) Hemodynamic parameters assessment with dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in unilateral symptomatic internal carotid occlusion. *Stroke* 27:474-479.

Nighoghossian N, Berthezène Y, Meyer R, Cinotti L, Adeleine P, Philippon B, Froment JC, Trouillas P (1997) Assessment of cerebrovascular reactivity by dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *J Neurol Science* 149:171-176.

Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR (1991) Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 22:1485-90.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl Med* 325:445-453.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24):9868-9872.

Ohkubo M, Odano I, Takahashi M (1997) A comparative study of simple methods to measure regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP SPECT. *J Nucl Med* 38(4):597-601.

Okudaira Y, Bandoh K, Arai H, Sato K (1995) Evaluation of the acetazolamide test. Vasoreactivity and cerebral blood volume. *Stroke* 26:1234-1239.

Olivier C, Jouzel F, El Matouat A, Courtellemont P (1997) Un nouveau critère pour la sélection de l'ordre d'un modèle *XVIe colloque GRETSI*, pp.451-454.

Østergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR (1996a) High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 36(5):715-725.

Østergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. (1996b) High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* 36(5):726-736.

Østergaard L, Johannsen P, Host Poulsen P, Vestegaard Poulsen P, Asboe H, Gee AD, Hansen SB, Cold GE, Gjedde A, Gyldensted C (1998a) Cerebral blood flow measurement by magnetic resonance imaging bolus tracking: comparison with [O-15] H₂O positons emission tomography in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:935-940.

Østergaard L, Smith DF, Vestegaard Poulsen P, Hansen SB, Gee AD, Gjedde A, Gyldensted C (1998b) Absolute cerebral blood flow and blood volume measured by magnetic resonance imaging bolus tracking: comparison with positons emission tomography values. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:425-432.

Østergaard L, Chesler DA, Weisskoff RM, Sorensen AG, Rosen BR (1999) Modeling cerebral blood flow heterogeneity from magnetic resonance residue data. *J Cereb Blood Flow Metab* 19(6):690-699.

Pawlik G, Racki A, Bing RJ (1981) Quantitative capillary topography and blood flow in the cerebral cortex of cats: an in vivo microscopic study. *Brain Res* 208(1):35-58.

Pekar J, Ligeti L, Ruttner Z, Lyon RC, Sinnwell TM, van Gelderen P, Fiat D, Moonen CT, McLaughlin AC (1991) In vivo measurement of cerebral oxygen consumption and blood flow ^{17}O using magnetic resonance imaging. *Magn Res Med* 21:313-319.

Pekar J, Ligeti L, Sinnwell T, Moonen CT, Frank JA, McLaughlin AC (1994) ^{19}F magnetic resonance imaging of cerebral blood flow with 0.4-cc resolution. *J Cereb Blood Flow Metab* 14(4):656-663.

Pekar J, Sinnwell T, Ligeti L, Chesnick AS, Frank JA, McLaughlin AC (1995) Simultaneous measurement of cerebral oxygen consumption and blood flow using ^{17}O and ^{19}F magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 15(2):312-320.

Penn RD, Walser R, Ackerman L (1975) Cerebral blood volume in man. Computer analysis of a computerized brain scan. *JAMA* 234(11):1154-1155.

Perman WH, Gado MH, Larson KB, Perlmutter JS (1992) Simultaneous MR acquisition of arterial and brain signal curves. *Magn Res Med* 28:74-83.

Petrella JR, DeCarli C, Dagli M, Duyn JH, Grandin CB, Frank JA, Hoffman EA, Theodore WH (1997) Assessment of whole brain vasodilatory capacity with acetazolamide challenge at 1.5 T using dynamic contrast imaging with frequency-shifted burst. *Am J Neuroradiol* 18:1153-1161.

Petrella JR, DeCarli C, Dagli M, Grandin CB, Duyn JH, Frank JA, Hoffman EA, Theodore WH (1998) Age-related vasodilatory response to acetazolamide challenge in healthy adults: a dynamic susceptibility contrast-enhanced MR study. *Am J Neuroradiol* 19:39-44.

Podreka I, Suess E, Goldenberg G, Steiner M, Brucke T, Muller C, Lang W, Neirinckx RD, Deecke L (1987) Initial experience with technetium-99m HM-PAO brain SPECT. *J Nucl Med* 28(11):1657-1666.

Porkka L, Neuder M, Hunter G, Weisskoff RM, Belliveau J, Rosen BR (1991) Arterial input function measurement with MRI. In : *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Medicine 10th annual meeting, San Francisco, USA*, p120.

Potchen EJ, Haacke EM, Siebert JE, Gottschalk A (eds) (1993) *Magnetic Resonance Angiography*, St Louis, Mosby.

Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME (1984) Physiologic responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol* 16:546-552.

Powers WJ, Grubb RL Jr, Darriet D, Raichle ME (1985a) Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 5:600-608.

Powers WJ, Raichle ME (1985b) Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke* 16:361-376.

Powers WJ, Press JA, Grubb RL Jr, Gado M, Raichle ME (1987) The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med* 106:27-35.

Powers WJ (1991) Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 29:231-40.

Press WH, Teulolski SA, Vetterling WT, Flannery BT (1992) *Numerical recipes in C: the art of scientific computing*, Cambridge, Cambridge University Press.

Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham J (1983) Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. *J Nucl Med* 24(9):790-798.

Rapela CE, Green HA (1964) Autoregulation of canine cerebral blood flow. *Circ Res* 15(suppl):205-211.

Reddy R, Stolpen AH, Charagundla SR, Insko EK, Leigh JS (1996) 17O-decoupled 1H detection using a double-tuned coil. *Magn Reson Imaging* 14(9):1073-1078.

Rempp MS, Brix G, Wenz F, Becker CR, Gückel F, Lorenz WJ (1994) Quantification of rCBF and rCBV with DSC-MRI. *Radiology* 193:637-641.

Ringelstein EB, Koschorke S, Hollig A, Thron A, Lambertz H, Minale C (1989) Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol* 26:759-765.

Roberts TPL, Vexler Z, Derugin N, Moseley ME, Kucharczyk J (1993) High speed MRI of ischemic brain injury following stenosis of the middle cerebral artery. *J Cereb Blood Flow Metab* 13:940-946.

Rogowska J, Wolf GL (1992) Temporal correlation images derived from sequential MR scans. *J Comput Assist Tomogr* 16(5):784-788.

Rogowska J, Preston K, Hunter GJ, Hamberg L, Kwong K, Saloun O, Wolf GL, (1995) Applications of similarity mapping in dynamic MRI. *IEEE Transaction on medical imaging* 14, 480-486.

Romanul FCA, Abramowicz A (1964) Changes in brain and pial vessels in anterior borderzones: a study of 13 cases. *Arch Neurol* 11:40-65.

Ronen I, Lee JH, Merkle H, Ugurbil K, Navon G (1997) Imaging H₂(17)O distribution in a phantom and measurement of metabolically produced H₂(17)O in live mice by proton NMR. *NMR Biomed* ;10(7):333-340.

Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA, Cramer SC, Schaefer PW, Budzik RF Jr, Schwamm LH, Buonanno F, Sorensen AG, Gonzalez G (1998) Regional ischemia and ischemic injury in patients with acute middle cerebral artery stroke as defined by early diffusion-weighted and perfusion-weighted MRI. *Stroke* 29(5):939-943.

- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ (1990) Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Res Med* 14(2):249-265.
- Rosen BR, Belliveau JW, Aronen HJ, Kennedy D, Buchbinder BR, Fischman A, Gruber M, Glas J, Weisskoff RM, Cohen MS (1991a) Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience. *Magn Reson Med* 22(2):293-299; discussion 300-303.
- Rosen BR, Belliveau JW, Buchbinder BR, McKinstry RC, Porkka LM, Kennedy DN, Neuder MS, Fisel CR, Aronen HJ, Kwong KK (1991b) Contrast agents and cerebral hemodynamics. *Magn Res Med* 19:285-292.
- Röther J, Gückel F, Neff W, Schwartz A, Hennerici M (1996) Assessment of regional cerebral blood volume in acute human stroke by use of single-slice dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Stroke* 27:1088-1093.
- Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP (1994) Equivalent of measurements of carotid stenosis: a comparison of three methods on 1001 angiograms. *Stroke* 25:2435-2439.
- Rudin M, Sauter A (1989) Non-invasive determination of cerebral blood flow changes by ¹⁹F NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 2(3):98-103.
- Runge VM, Kirsch JE, Wells JW, Dunworth JN, Hilaire L, Woolfolk CE (1994) Repeat cerebral blood volume assessment with first-pass imaging. *J Magn Reson Imaging* 4:457-461.
- Russell D, Dybevoild S, Kjartansson O, Nyeberg-Hansen R, Rootwelt K, Wiberg J. Cerebral vasoreactivity and blood flow before and three month after carotid endarterectomy (1992) *Stroke* ;21:1029-1032.
- Sacca A, Pedrini L, Vitacchiano G, Pisano E, Zagni P, Bellanova B, Dondi M, Monetti N (1992) Cerebral SPECT with ^{99m}Tc-HMPAO in extracranial carotid pathology: evaluation of changes in the ischemic area after carotid endarterectomy. *Int Angiol* 11:117-121.
- Sakurada O, Kennedy C, Jehle J, Brown JD, Carbin GL, Sokoloff L (1978) Measurement of local cerebral blood flow with iodo [¹⁴C] antipyrine. *Am J Physiol* 234(1):H59-66.
- Salamon G (1991) Atlas of the arteries of the human brain. *Paris Sandoz*, pp.129-146.
- Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Heiland S, Steiner T, Schwab S, Pohlers O, Ryssel H, Sartor K, Hacke W (2000) Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 31(6):1318-1328.
- Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lövbald KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S (1999) The ischemic penumbra operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 53(7):1528-1537.

Schreiber WG, Gückel F, Strizke P, Schmiedek P, Schwartz A, Brix G (1998) Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity: estimation by dynamic magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab.*18(10):1143-1156.

Schroeder T (1986) Cerebrovascular reactivity to acetazolamide in carotid artery disease. *Neurol Res* 8:231-36.

Schroeder T, Sillesen H, Engell HC (1987) Hemodynamic effect of carotid endarterectomy. *Stroke* 18: 204-209.

Schwamm LH, Koroshetz WJ, Sorensen AG, Wang B, Copen WA, Budzik R, Rordorf G, Buonanno FS, Schaefer PW, Gonzalez RG (1998) Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 29(11):2268-2276.

Sebastiani G, Godtliebsen F, Jones RA, Haraldseth O, Müller TB, Rinck P (1996) Analysis of dynamic Magnetic Resonance Images. *IEEE Transactions on medical imaging* 15(3):268-277.

Schwarzbauer C, Morrissey SP, Deichmann R, Hillenbrand C, Syha J, Adolf H, Noth U, Haase A (1997) Quantitative magnetic resonance imaging of capillary water permeability and regional blood volume with an intravascular MR contrast agent. *Magn Reson Med* 37(5):769-77.

Sette G, Baron JC, Mazoyer B, Levasseur M, Pappata S, Crouzel C (1989) Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. *Brain* 112:931-951.

Silva AC, Zhang WG, Williams DS, Koretsky AP (1997a) Estimation of water extraction fractions in rat brain using magnetic resonance measurement of perfusion with arterial spin labeling. *Magn Res Med* 37:58-68.

Silva AC, Williams DS, Koretsky AP (1997b) Evidence for the exchange of arterial spin labeled water with tissue water in rat brain from diffusion-sensitized measurements of perfusion. *Magn Res Med* 38:232-237.

Singer JR (1959) Blood flow rates by nuclear magnetic resonance measurements. *Science* 130:1652-1653.

Smith AM, Grandin CB, Duprez T, Mataigne F, Cosnard G (2000) Whole brain quantitative CBF, CBV, and MTT measurements using MRI bolus tracking: implementation and application to data acquired from hyperacute stroke patients. *J Magn Reson Imaging* 12(3):400-410.

Sorensen AG, Wray SH, Weisskof RF, Boxerman JL, Davis TL, Caramia F, Kwong KK, Stern CE, Baker JR, Breiter H (1995) Functional MR of brain activity and perfusion in patients with chronic cortical stroke. *Am J Neuroradiol* 16:1753-1762.

Sorensen AG, Tievsky AL, Østergaard L, Weisskof RF, Rosen BR (1997) Contrast agent in functional MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 7:47-55.

Starmer CF, Clarck DO (1970) Computer computations of cardiac output using the gamma-function. *J Appl Physiol* 28:219-220.

Stewart GN (1894) Researches on the circulation time in organs and on the influences which affects it : Part I-III. *J Physiol* 15:1.

Stewart PA (1997) Glial-vascular relations. In *Primer on cerebrovascular disease* (Welch KM, Caplan LR, Reis DJ, Siejö BK, eds), Academic Press, San Diego.

Stolpen AH, Reddy R, Leigh JS (1997) ¹⁷O-decoupled proton MR spectroscopy and imaging in a tissue model. *J Magn Reson* 125(1):1-7.

Swanson SD, Rosen MS, Agranoff BW, Coulter KP, Welsh RC, Chupp TE (1999) Brain MRI with laser-polarized ¹²⁹Xe. *Magn Reson Med* 38(5):695-698.

Tofts PS, Kermode AG (1991) Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* 17(2):357-367.

Tofts PS (1997) Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 7:91-101.

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 (1999) Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 10(3):223-232.

Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME (1998) Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology* 50(4):864-870.

Tracey I, Hamberg LM, Guimaraes AR, Hunter G, Chang I, Navia BA, Gonzalez RG (1998) Increased cerebral blood volume in HIV-positive patients detected by functional MRI. *Neurology* 50(6):1821-1826.

Turner R (1988) Perfusion studies and fast imaging. In *Cerebral Blood Flow* (Rescigno A, Boicelli A, eds), New York, Plenum Publishing, pp 245-258.

van Gelderen P, Grandin C, Petrella JR, Moonen CT (2000) Rapid three-dimensional MR imaging method for tracking a bolus of contrast agent through the brain. *Radiology*;216(2):603-608.

van Zijl PC, Ligeti L, Sinnwell T, Alger JR, Chesnick AS, Moonen CT, McLaughlin AC (1990) Measurement of cerebral blood flow by volume-selective ¹⁹F NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 16(3):489-495.

Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ, Brady TJ (1988) Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain : contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Res Med* 6:164-174.

- Vonken EPA, Bakker CJG, Viergever MA (1998) Maximum likelihood estimate of the response function in dynamic susceptibility contrast MRI. In : *Proceedings of the ISMRM 6th meeting, Sidney, Australia*, p1214.
- Vonken EP, van Osch MJ, Bakker CJ, Viergever MA (2000) Simultaneous quantitative cerebral perfusion and Gd-DTPA extravasation measurement with dual-echo dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* 43(6):820-827.
- Vorstrup S, Heriksen L, Paulson OB (1984) Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen. *J Clin Invest* 74:1634-1639.
- Warach S, Wei L, Ronthal M, Edelman RR (1992) Acute cerebral ischemia: evaluation with dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR angiography. *Radiology* 182:41-47.
- Warach S, Levin JM, Schomer DL, Holman BL, Edelman RR (1994) Hyperperfusion of ictal seizure focus demonstrated by MR perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 15(5):965-968.
- Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U (1991) Clinical and hemodynamic aspects of low flow infarcts. *Stroke* 22:1117-1123.
- Weisskoff RM, Chesler D, Boxerman JL, Rosen BR (1993) Pitfalls in MR measurements of tissue blood flow with intravascular tracers : which means mean transit-time? *Magn Res Med* 29:553-559.
- Weisskoff RM, Zuo CS, Boxerman JL, Rosen BR (1994) Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation : theory and experiment. *Magn Res Med* 31:601-610.
- Wendland MF, White DL, Aicher KP, Tzika AA, Moseley ME (1991) Detection with echo-planar MR imaging of transit of susceptibility contrast-medium in a rat model of regional brain ischemia. *J Magn Reson Imaging* 1:285-292.
- Wenz F, Rempp K, Hess T, Debus J, Brix G, Engenhart R, Knopp MV, van Kaick G, Wannenmacher M (1996) Effect of radiation on blood volume in low-grade astrocytomas and normal brain tissue: quantification with dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 166(1):187-193.
- Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP (1992) Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(1):212-216.
- Wise RJ, Rhodes CG, Gibbs JM, Hatazawa J, Palmer T, Frackowiak RS, Jones T (1983) Disturbance of oxidative metabolism of glucose in recent cerebral infarcts. *Ann Neurol* 14:627-637.
- Wittlich F, Kohno K, Mies G, Norris DG, Hoehn-Berlag M (1995) Quantitative measurement of regional blood flow with gadolinium diethylenetriaminepentaacetate bolus track NMR imaging in cerebral infarcts in rats : validation with the iodo[C-14]antipyrine technique. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 :1846-1850.

Wong EC, Buxton RB, Franck LR (1998) Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med* 39:702-708.

Yang Y, Franck JA, Hou L, Ye FQ, Mc Laughlin AC, Duyn JH (1998) Multi-slice imaging of quantitative cerebral perfusion with pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 39:825-832.

Yonas H, Wolfson SK Jr, Gur D, Latchaw RE, Good WF, Leanza R, Jackson DL, Jannetta PJ, Reinmuth OM (1984) Clinical experience with the use of xenon-enhanced CT blood flow mapping in cerebral vascular disease. *Stroke* 15(3):443-450.

Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Jonhson DW (1993). Increased risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 79:483-489.

Zierler KL (1962) Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 10:393-407.

Zierler KL (1965) Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circ Res* 16:309-321.

Zigun JR, Frank JA, Barrios FA, Jones DW, Foo TK, Moonen CT, Press DZ, Weinberger DR (1993) Measurement of brain activity with bolus administration of contrast agent and gradient-echo MR imaging. *Radiology* 186(2):353-356.

Zuber M, Mas JL (1993) Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. In Bogousslavsky J, Bousser MG, Mas, eds. *Accidents vasculaires cérébraux*. Paris : Doin pp.13-26.

Annexes

Projet post-doctoral

Les produits de contraste IRM utilisés en routine clinique sont de petites tailles (micromoléculaires). Par conséquent, ils diffusent rapidement du vaisseau vers le compartiment interstitiel, à part dans le cerveau qui est protégé par la barrière capillaire cérébrale. Dans tous les tissus autres que le parenchyme cérébral, il n'est donc pas possible de mesurer le volume sanguin tissulaire en IRM, du fait de l'extravasation rapide du produit de contraste. Les produits de contraste macromoléculaires, en raison de leur grande taille, restent intravasculaires. L'utilisation de ces produits en IRM permettrait non seulement d'effectuer des mesures de volume sanguin tissulaire, mais aussi de différencier les tissus sains des tissus lésés, notamment des tissus cancéreux. Tandis que les agents de contraste micromoléculaires diffusent quel que soit le tissu, les produits macromoléculaires ne diffuseraient que dans le cas d'un endothélium hyperperméable, c'est-à-dire en présence d'une lésion cancéreuse.

Le projet post-doctoral, dont le but est l'étude de la vascularisation des lésions cancéreuses à l'aide de produits de contraste macromoléculaires, s'inscrit dans la continuité des travaux de thèse portant sur l'étude de la perfusion en IRM. Ce travail de recherche nous permettra de nous familiariser avec d'autres techniques IRM de mesure et de post-traitement, et d'acquérir une expérience dans le domaine de l'angiogenèse.

Description du projet

Laboratoire d'accueil	Contrast Media Laboratory (San Francisco, California)
Directeur	Pr. Robert Brasch
Durée	2001-2002
Financement	Bourse de stage post-doctoral à l'étranger de l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC)

EVALUATION DE LA VASCULARISATION DE LA TUMEUR CANCEREUSE EN IRM

Apport des produits de contraste macromoléculaires pour l'étude de l'angiogenèse et l'évaluation de traitements permettant son inhibition

L'angiogenèse est un mécanisme par lequel de nouveaux vaisseaux prennent naissance à partir d'un réseau vasculaire préexistant. Elle joue un rôle particulièrement important dans la croissance des tumeurs, le développement des métastases (Folkman, 1992). Des traitements anti-cancéreux, basés sur l'inhibition de l'angiogenèse sont actuellement développés par l'industrie pharmaceutique. L'un des obstacles à la validation clinique de ces thérapies réside dans la difficulté de définir une méthode de mesure des effets du traitement sur la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux. Les microvaisseaux de la tumeur cancéreuse possèdent une densité plus élevée et une plus grande perméabilité que les microvaisseaux des tissus sains (Nagy et al, 1998). Ces propriétés peuvent être exploitées en imagerie par résonance magnétique couplée à l'injection d'un traceur, appelé produit de contraste, pour mesurer les caractéristiques vasculaires de la tumeur (Roberts et al, 2000).

Le programme de recherche a pour objectifs l'étude de nouveaux produits de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et le développement de techniques permettant le suivi de la réponse d'une tumeur cancéreuse à des inhibiteurs de l'angiogenèse. L'hypothèse de travail est qu'une nouvelle classe d'agents de contraste, dits macromoléculaires, peut être utilisée en IRM pour définir de manière non-invasive l'état vasculaire de la tumeur. L'analyse de la cinétique des données IRM permet l'estimation de paramètres microvasculaires caractéristiques de l'état vasculaire de la tumeur. Les variations de ces paramètres lors du traitement devraient permettre de mesurer la sensibilité de cette méthode aux effets anti-angiogenèse des médicaments testés.

Références

- Folkman J (1992) Introduction: Angiogenesis and cancer. *Semin Cancer Biol*; 3:47-48.
- Nagy JA, Brown LF, Senger DR, Lanir N, Lev W, Dvorak AM, Dvorak HF (1998) Pathogenesis of tumor stroma generation: critical role for leaky blood vessels and fibrin depositions. *Biochimica et biophysica Acta* 948:305-326.
- Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, Dillon WP (2000) Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(5):891-899.

Liste des publications scientifiques

dans des revues internationales à comité de lecture

Publiées

Wuart M, Berthezène Y, Adeleine P., Feugier P, Trouillas P., Froment JC, Nighoghossian N. Vasodilatory response of border zones to Acetazolamide before and after endarterectomy: an echo planar imaging-dynamic susceptibility contrast enhanced MRI study in patients with high-grade unilateral internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2000;31(7):1561-1565.

Berthezène Y, Croisille P, **Wuart M**, Howarth N, Houzard C, Faure O, Douek Ph, Amiel M, Revel D. Prospective comparaison of MR lung perfusion and lung scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 1999;9(1) :61-68.

Nighoghossian N, Berthezène Y, Adeleine P, **Wuart M**, Damien J, Derex L, Itti R, Froment JC, Trouillas P. Effects of subcortical cerebrovascular lesions on cortical hemodynamic parameters assessed by perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:136-141.

Viallon M, Berthezène Y, Décorps M, **Wuart M**, Callot V, Bourgeois M, Humblot H, Briguet A, Crémillieux Y. Laser-polarized ^3He as a probe for dynamic regional measurements of lung perfusion and ventilation using magnetic resonance. *Magn Reson Med* 2000;44(1):1-4.

Sous Presse

Wuart M, Rognin N, Berthezène Y, Nighoghossian N, Froment JC, Baskurt A. Perfusion-based segmentation of the human brain using similarity mapping. (*Magn Reson Med*)

Nighoghossian N, Hermier M, Berthezène Y, **Wuart M**, Derex L, Honnorat MD, Trouillas P, Turjman F, Froment JC. Early diagnosis of hemorrhagic transformation. Diffusion / perfusion weighted MRI versus CT-scans. (*Cerebrovasc Dis*)

Soumises

Wuart M, Berthezène Y, Corot C, Canet E. Pulmonary angiography CT with a macromolecular contrast medium. A comparative study vs iobitridol in rabbits. (*Invest Radiol*)

Liste des communications scientifiques

dans des congrès avec actes

Congrès internationaux

Wuart M, Berthezène Y, Adeleine P., Baskurt A., Feugier P, Trouillas P., Froment JC, Nighoghossian N. *Cerebral vasodilatory response assessment before and after carotid endarterectomy*. 8th annual meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine – Denver (USA) April 3-7, 2000 (1216).

Wuart M, Berthezène Y, Adeleine P, Baskurt A, Trouillas P, Froment JC, Nighoghossian N. *Assessment of Border Zones Vasomotor Reactivity Before and After Carotid Endarterectomy by Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MRI* XII international workshop on Magnetic resonance angiography – Lyon (France) October 4-7, 2000.

Viallon M, Berthezène Y, Décorps M, **Wuart M**, Callot V, Bourgeois M, Humblot H, Briguet A, Crémillieux Y. *Laser-polarized ³He as a probe for dynamic regional measurements of lung perfusion and ventilation using magnetic resonance*. 8th annual meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine – Denver (USA) April 3-7, 2000 (8).

Congrès Européens

Wuart M, Rognin N, Baskurt A, Nighoghossian N, Froment JC, Berthezène Y. *Similarity mapping : applications in dynamic MRI of the human brain*. 15th annual meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology – Geneva (Suisse), September 17-20, 1998 (169).

Nighoghossian N, **Wuart M**, Berthezène Y, Adeleine P, Derex , Honnorat J, Froment JC, Trouillas P. *Borderzone vasodilatory response before and after endarterectomy*. 9th European stroke conference – Vienna (Autriche), March 2000.

Berthezène Y, Croisille P, **Wuart M**, Howarth N, Houzard C, Douek P, Amiel M, Revel D. *Prospective Comparaison of MR lung perfusion and lung scintigraphy*. 15th annual meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology – Geneva (Suisse), September 17-20, 1998 (252).

Congrès nationaux

Wuart M, Rognin N, Baskurt A, Nighoghossian N, Froment JC, Berthezène Y. *Cartographies de similarité : une méthode simple pour cartographier la perfusion cérébrale* Journées Françaises de Radiologie – Paris, October 25-29, 1999 (1215).

Liste des publications annexées

Vasodilatory response of border zones to Acetazolamide before and after endarterectomy: an echo planar imaging-dynamic susceptibility contrast enhanced MRI study in patients with high-grade unilateral internal carotid artery stenosis.....p.210

Perfusion-based segmentation of the human brain using similarity mapping.....p.219

Pulmonary angiography CT with a macromolecular contrast medium. A comparative study vs iobitridol in rabbits.....p.245

VASODILATORY RESPONSE OF BORDER ZONES TO ACETAZOLAMIDE BEFORE AND AFTER ENDARTECTOMY:

an echo planar imaging-dynamic susceptibility contrast enhanced MRI study in patients with high-grade unilateral internal carotid artery stenosis

Marlène Wiart, M.Sc. ¹

Yves Berthezène, M.D., Ph.D. ¹

Patrice Adeleine, Ph.D. ²

Patrick Feugier, M.D. ³

Paul Trouillas, M.D., Ph.D. ⁴

Jean-Claude Froment, M.D. ¹

Norbert Nighoghossian, M.D., Ph.D. ^{1,4}

¹ CREATIS, CNRS Research Unit (UMR 5515), affiliated to INSERM, Lyon , France

² Laboratoire d'Informatique Médicale, UFR Laënnec, Lyon, France

³ Vascular Surgery Department, Hôpital Ed. Herriot, Lyon, France

⁴ Cerebro-vascular Disease and Ataxia Research Center, Department of Neurology, Lyon, France

Corresponding Author

Marlène Wiart
Hôpital Neurologique-Cardiologique
Service de radiologie
CREATIS UMR-5515
B.P. Lyon Montchat
69394 Lyon CEDEX 03
France

Fax 33 4 72 35 72 91

Phone 33 4 72 35 74 12

e-mail [marlene.wiart@creatis.univ-lyon1.f](mailto:marlene.wiart@creatis.univ-lyon1.fr)

PERFUSION-BASED SEGMENTATION OF THE HUMAN BRAIN USING SIMILARITY MAPPING

Publication acceptée par *Magnetic Resonance in Medicine* (sous presse)

Marlène Wiart ¹
Nicolas Rognin ¹
Yves Berthezène ¹
Norbert Nighoghossian ¹
Jean-Claude Froment ¹
Atilla Baskurt ²

¹ CREATIS, CNRS Research Unit (UMR 5515), affiliated to INSERM, Lyon, France

² LIGIM, EA 1899, University Claude Bernard, Lyon, France

This study was supported in part by Siemens.

Corresponding Author

Marlène Wiart
Hôpital Neurologique-Cardiologique
Service de radiologie
CREATIS UMR-CNRS 5515

B.P. Lyon Montchat

69394 Lyon CEDEX 03
France

Fax 33 4 72 35 72 91
Phone 33 4 72 35 74 12
E-mail marlene.wiart@creatis.univ-lyon1.fr

Abstract

In this report, a method to segment human brain MR scans on the basis of perfusion is described. This technique uses a measure of similarity between the time-intensity curves obtained with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI and a modeled curve of reference to isolate a tissue of interest, such as white matter or grey matter. The aim of this study was to validate the method by performing segmentation of white and grey matter in 6 controls. The relative regional blood volume grey-to-white matter ratio was used as a criterion to assess the quality of segmentation. In average, this ratio was 2.1 ± 0.2 , which is in good agreement with the literature, thus suggesting reliable segmentation. In case of abnormal perfusion, time-intensity curves are different in shape than that of normal tissue. Therefore, this approach might allow to segment pathological regions and, combined with an indicator-dilution analysis, might offer new possibilities for characterizing a brain pathology.

Index Terms

Magnetic Resonance Imaging, Cerebral perfusion, Segmentation, Contrast agent.

INTRODUCTION

The in vivo assessment of brain perfusion has important clinical applications, including the study of brain tumors (1-2) and brain ischemia (3-4). Recently, dynamic magnetic resonance (MR) imaging combined with the use of magnetic susceptibility contrast agent has emerged as a promising tool to image perfusion. Principles of indicator-dilution theory can be applied to compute perfusion-related parameters, such as regional cerebral blood flow and volume (5-7). The parametric maps obtained using this method allow to visually localize regions with different flows, in particular regions enduring a perfusion defect. However, quantitative measurements of the perfusion parameters are required for a more precise characterization of a given region. For this purpose, regions of interest are usually manually defined in the part of the image where perfusion needs to be quantified (8-10). Segmentation, i.e. pixels classification, of the brain tissues could save this manual operation and allow quantitative estimates with improved statistics in each of the segmented zones of the brain parenchyma.

In this report, we propose a method that uses the difference in pattern of time-intensity curves to segment MR images of the brain on the basis of perfusion. Segmenting an image consists in classifying the pixels of the image into a defined number of classes of interest. This operation results in binary mask-images that can be used as ROIs. Briefly, the first stage of this approach consisted in extracting a feature that is homogeneous within a tissue with a given perfusion dynamics. This feature was chosen as a measure of similarity between the dynamics of each pixel of the image and a dynamics of reference, based on a technique known as “similarity mapping”. The idea of similarity mapping has been introduced by Rogowska et al, who also exemplified its usage in dynamic MRI (11-12). Instead of using the dynamics of a ROI to generate the reference as in (11), we have adapted a modeling method

that is typically used in modeling dynamic systems, the Auto-Regressive Moving Average (ARMA) model, to our physiological problem (14). Image segmentation could then be accomplished by thresholding from the histogram of the similarity map.

The aim of this study was to validate this technique by performing segmentation of white matter and grey matter in controls, on the basis of their difference of dynamics (13). The ultimate goal of our work is to discriminate pathological from healthy tissue in order to focus further post-processing (modeling, calculation of perfusion parameters...) on the lesion. In particular, combined with an indicator-dilution analysis, such a method could allow better quantitative or semi-quantitative estimates of an ischemic region.

MATERIALS AND METHODS

Magnetic Resonance Imaging

A multi-slice Echo Planar Imaging (EPI) sequence on a 1.5T Siemens Resonance Magnetic scanner was used to acquire the dynamic series. The imaging parameters were TE = 54 ms, TR = 800 ms, time of acquisition = 0.8 ms, flip angle = 30° , slice thickness = 5 mm, FOV = 240×240 mm, and matrix = 128×128 . Each dynamic sequence contains 90 T2*-weighted images of ten axial slices above the cerebellum (a total of 900 images). The images were acquired during injection of a bolus of gadopentetate dimeglumine (0.1 mmol/kg). Anatomic images were also acquired using an Inversion-Recovery (IR) sequence with the same imaging parameters as for the dynamic sequence (slice orientation and position, slice thickness, etc.) except for TE/TR/TI = 60/7000/400 ms.

Image analysis

The feature used for segmentation is the similarity of the dynamics of each pixel of the image with respect to a dynamics of reference. We hypothesize that all the pixels that belong to a given tissue of interest have similar dynamic patterns. If one can figure out the typical dynamics of a tissue of interest, then one can classify every pixel of the image on the basis of its degree of similarity with regard to this dynamic of reference. Image noise may cause a perturbation if the dynamics of reference comes directly from a region of interest. Therefore, the reference was modeled, using a simple modeling method known as the Auto-Regressive Moving Average (ARMA) model (14). The ARMA model consists in parametric modeling of a dynamic system based on input and output observations. The observed input corresponds to the time-intensity curve of an arterial input. The observed output corresponds to a time-intensity curve measured in a tissue of interest: grey matter or white matter. The perturbation error represents the image noise.

(i) *Preliminary computations*

In order to decrease the effect of image noise, each image of the series was preprocessed using a spatial filter with a 3x3 window. For a given pixel (n,m) of a series of images, the time-intensity curve of the MR signal can be described as a vector, $\mathbf{y}_{nm}$. Each element of the vector represents the pixel intensity on each image of the series:

$$\mathbf{y}_{nm} = [y_{nm}(1) \ y_{nm}(2) \ \dots \ y_{nm}(k) \ \dots \ y_{nm}(N)]$$

where N is the number of images of the series

Since the relevant information is the dynamics of the curves, the same similarity measure should be affected to pixels having identical MR signal drops but different baselines.

Therefore, each temporal evolution is shifted down, such that the values before contrast arrival all have zero offset. Let $\mathbf{y}^{\text{sh}}_{nm}$ denote the shifted vector of pixel (n,m) :

$$\mathbf{y}^{\text{sh}}_{nm} = [y^{\text{sh}}_{nm}(1) \ y^{\text{sh}}_{nm}(2) \dots y^{\text{sh}}_{nm}(k) \dots y^{\text{sh}}_{nm}(N)]$$

$$\text{where } y^{\text{sh}}_{nm}(k) = y_{nm}(k) - \frac{1}{t_{\min}} \sum_{i=1}^{t_{\min}} y_{nm}(i).$$

The time $t_{\min}$ represents the moment preceding the contrast arrival in the tissue.

(ii) *Observed input and output of the dynamic system*

To determine the observed input, the operator selects two single pixels in two cortical arteries, one in the right hemisphere and one in the left hemisphere, on one image of the series. The input, $\mathbf{u}$, is the average of the time-intensity curves of these pixels. The observed output is determined with four single pixels selected by the operator in the tissue of interest. These pixels were chosen on the slice where the tissue of interest could be easily localized. The IR image was displayed beside the perfusion image to provide the operator with a reference. The pixels are picked out in different areas of the brain: two in frontal regions (one in each hemisphere); and two in parietal regions (one in each hemisphere). The average of their temporal evolutions gives the observed output, $\mathbf{y}$.

(iii) *Estimated output of the dynamic system*

The model is used to predict the value of the system output, $\mathbf{y}$, at any time, k , knowing the n_a previous values of the observed output, $\mathbf{y}$, the n_b previous values of the

observed input, $\mathbf{u}$, and a possible delay, n_k , between $\mathbf{y}$ and $\mathbf{u}$. An observation error, $e(k)$, is considered. The estimated output, $\mathbf{y}_{\text{mod}}$, represents the output one would get if the observation error is discarded. It can be written as (see Appendix for calculations):

$$y_{\text{mod}}(k) = -\sum_{i=1}^{na} a_i y(k-i) + \sum_{j=1}^{nb+1} b_{j-1} u(k-n_k-j+1) \quad [1]$$

The number of samples to be considered, n_a , n_b , and the delay, n_k , are determined after computation of different models, each time using a given combination of (n_a, n_b, n_k) . The best model is ultimately the one that minimizes the quadratic error between $\mathbf{y}_{\text{mod}}$ and $\mathbf{y}$, according to Akaike's information criterion (Appendix). Typical values for (n_a, n_b, n_k) were: (3, 3, 0).

The estimated vector, $\mathbf{y}_{\text{mod}}$, can be considered as a reference temporal evolution for the tissue of interest: $\mathbf{y}_{\text{ref}} = \mathbf{y}_{\text{mod}}$. Selection of observed arterial input and tissue of interest output was made once for all 10 slices, i.e. one single model was computed per examination, based on the hypothesis that changes in dynamics within one tissue of interest are negligible compared to changes in dynamics in-between tissues of interest.

(iv) *Similarity measure*

The similarity is determined by a measure of distance between the translated temporal evolution, $\mathbf{y}_{\text{nm}}^{\text{sh}}$, of pixel (n,m) and the reference temporal evolution, $\mathbf{y}_{\text{ref}}$. The distance is calculated as the mean square root error (*MSRE*):

$$MSRE(n,m) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y_{nm}^{sh}(k) - y_{ref}(k)]^2} \quad [2]$$

MSRE values were normalized between [0,1] and the corresponding similarity values were given by the complement of this distance value, i.e. the shorter the distance, the higher the similarity. Similarity feature can then be displayed as a map, using a grey level look-up table. White pixels correspond to pixels with high similarity with respect to the reference, and black pixels to pixels with low similarity with respect to the reference.

(v) *Segmentation*

Segmentation was performed gradually using 1) the similarity feature with regard to white matter to classify white matter pixels; and 2) the similarity feature with regard to grey matter to classify grey matter pixels (Figure 1). For white matter classification, a threshold was automatically determined on the histogram of the white matter similarity map, with the use of Fisher's method, in order to generate a binary mask-image. Fisher's method calculates a threshold by minimizing the sum of the variances of each class (15). Pixels were classified in two classes: 'white matter' or 'other tissue or structure'. This latter class includes grey matter, cerebrospinal fluid and vessels. In the second step, the binary mask-image was applied on the grey matter similarity map, in order to hide the pixels that have been previously classified as white matter pixels, i.e. these pixels were affected to zero. Again, a threshold was automatically determined using Fisher's method on the histogram of the resulting map. This leads to a binary mask-image dividing the remaining pixels into two classes: 'grey matter' or 'other tissue or structure'. In case of control, 'other tissue or structure' corresponds to cerebrospinal fluid and vessels. In case of patient, this class also includes the lesion and another thresholding operation is necessary in order to isolate a potential ischemic region.

Validation

As normal grey matter presents greater blood flow and volume than normal white matter (13), we first aim to show that our approach allows the segmentation of grey matter and white matter in controls. In order to validate the results, relative regional cerebral blood volume (rrCBV) was calculated for pixels classified as white matter, respectively grey matter, and the grey-to-white matter ratio was compared to published data. To determine rrCBV, the MR signal intensity was converted into relaxation rate variation on a pixel-by-pixel basis, using the following formula: $\Delta R_2^*(t) = -(1/TE)\ln(S(t)/S_0)$. In order to eliminate any contribution from recirculation, each resulting curve was fitted with a gamma-variate function, by non-linear least squares minimization using the Levenberg-Marquardt algorithm. Relative regional cerebral blood volume was finally evaluated as the area under the fitted curve. Histograms of rrCBV were also plotted 1) for the whole brain parenchyma; 2) for the pixels classified as white matter; and 3) for the pixels classified as grey matter, to test the feasibility of segmentation by thresholding rrCBV maps. The method was applied in 6 controls. Preliminary results in 2 patients with acute stroke are also presented.

RESULTS

For all 6 controls, the perfusion-based segmentation method has been visually successful in segmenting normal white matter and grey matter when compared to inversion-recovery anatomic images. Figure 1 shows the results obtained for the different steps in one slice of the brain of a control. The pixels classified as white matter on the white matter binary mask-image (step 1, c: white pixels) and those classified as grey matter on the grey matter binary mask-image (step 2, g: white pixels) do correspond to anatomical location of white

matter, respectively grey matter. This was confirmed by the rrCBV grey-to-white matter ratio, which was, in average over the 6 controls, 2.1 ± 0.2 . Table 1 presents the mean rrCBV grey-to-white matter ratio obtained for each control.

Histograms of rrCBV values for the whole brain were unimodal (Figure 2a). This pattern of histogram did not permit to perform histogram-based segmentation of white matter and grey matter from the rrCBV maps. Conversely, the segmentation approach allowed distinguishing two components of the histogram: the white matter part and grey matter part, as illustrated in Figure 2b. In patients, both white matter and grey matter similarity maps permitted detection of a pathological area by simple visual observation. The similarity feature appeared homogeneous in regions that showed volume defects on the rrCBV maps (Figure 3c). On the contrary, the lesion appeared heterogeneous on the rrCBV maps because of gamma-fitting failure in these regions (Figure 3a). On the rrCBV histogram, the pathological regions could not be localized, whereas the lesion peak could be clearly identified on the grey matter similarity feature map (Figure 3b and d). In the lesion, the mean concentration-time curve could be calculated. Significantly delayed bolus appearance as well as lower bolus peaks were observed for the pixels classified as lesion, when compared to the mean concentration-time curves for the pixels classified as white matter and those classified as grey matter (Figure 3e).

DISCUSSION

We have developed a method to segment cerebral perfusion MR images. Most studies use operationally-defined regions of interest to evaluate and compare perfusion parameters (8-10). Segmentation of brain scans prior to further post-processing might be an attractive tool as it could avoid the labor intensiveness and inaccuracies of manual segmentation. Kluytmans et

al have used semiautomatic segmentation of anatomic slices to delineate white matter and grey matter ROIs and to calculate perfusion-dependent parameters from the perfusion series in each tissue (16-17). In these studies, lesions were segmented by manual delineation of hyperintense regions on the T2-weighted images and were excluded by subtraction. The segmentation approach that we propose is based on the bolus transit profiles rather than on the anatomic images. The advantage of working directly on the perfusion series is that, in addition to avoiding overlay mismatches due to EPI deformation, it may permit to identify some subregions of the images with homogeneous perfusion dynamics, so that better statistics could be reached when assessing perfusion parameters.

In this study, control images were used to test the method. As grey matter and white matter have different perfusions (13), both tissues were expected to be segmented. To validate the performance of segmentation, relative regional cerebral blood volume (rrCBV) was calculated in each tissue and the grey-to-white matter ratio was derived. MR studies have reported ratios between 2.0 and 3.3 (16,18-21). The ratios obtained with our method were in this range, thus suggesting reliable segmentation of grey and white matter. In this study, relative rCBV was calculated as the integrated area under the first-pass concentration-time curve, which, according to the theory, is proportional to rCBV (22). Absolute calculation of perfusion-dependent parameters, such as rCBV but also cerebral blood flow, can theoretically be achieved if an arterial input function is known (23-24). However, the arterial input picked up by the operator for ARMA modeling purpose could not be used for the absolute quantification of perfusion, because of partial volume effects. The ARMA model uses the arterial input dynamics only as information about the shape of the model it has to generate. Therefore, this method is less sensitive to contamination of the input time-intensity curves with tissue components.

Development of a segmentation method implies finding a feature that is homogeneous in each of the regions to be differentiated. The dispersion of regional cerebral blood volume values around the mean value for white matter as well as for grey matter makes a histogram-based segmentation, such as Fisher's method, unfeasible, even in controls (Figure 2b). In addition to reductions in perfusion, perturbations in bolus transit dynamics may also occur in cerebral ischemia (25). The idea of “similarity mapping” was to use these alterations to highlight a region of brain ischemia by defining a measure of similarity between the dynamics of each pixel of the image and a dynamics of reference from a ROI (11-12). However, using the dynamics of a ROI as a dynamics of reference forces compromise between the dimension of the ROI and the smoothing of the reference. In our approach, the dynamic of reference was modeled, so that it was regular and noise-reduced. Further, four pixels were sufficient to compute a noised-free reference. Moreover, these pixels were not connected but chosen in different areas of the brain (right/left hemisphere, parietal/frontal regions). Thus, no spatial characteristic of perfusion was overemphasized. Only one model was used per tissue of interest for the 10 slices. Although white matter perfusion is broadly homogeneous throughout the brain, grey matter perfusion varies from one structure to another (13). Despite these variations, the grey matter could be segmented on all slices, probably because similarity values with regard to the grey matter model were far lower in the non grey matter tissues than within grey matter.

Similarity values can be displayed as a map in which white parts correspond to regions having the most similar dynamics with respect to the computed model. However, a light grey region might also correspond to the tissue of interest. Thus, the advantage of computing a binary map is that a criterion is then used to determine the grey level limit, above which a region can be considered as belonging to the tissue of interest. The similarity feature that we used was homogeneous in the normal tissues. Therefore, simple automatic segmentation by

thresholding could be performed from the similarity maps. The optimal threshold was automatically determined with the help of Fisher's method. This classical and improved technique was chosen for its simplicity with regard to implementation and computation and also for its robustness to histogram irregularities due to noise. Further, in an application to the MR images of a patient with acute stroke, the similarity feature was found homogeneous in regions that showed delayed bolus arrival and low values of peak intensity when compared to those in normal grey matter and white matter (Figure 3). These abnormalities may indicate an ischemic region, i.e., a region where blood flow is still present, though at a lower degree (8). The segmentation technique could be combined with a quantitative approach, allowing a more accurate assessment of perfusion within the lesion. Other applications include the use of a lesion dedicated-model.

The main limitation of the segmentation method is that the choice of the observed arterial input and tissue output must be made by an operator. The input selection is not too problematic, because a loop (dynamic display) of the series permits visualization of the regions that darken the most, which correspond to vessels. Note that for absolute quantification purpose, the measure of an arterial input is also required. The output selection is more critical. On the one hand, the native perfusion images do not allow differentiation between white matter and grey matter. Anatomical knowledge is therefore needed to select pixels on one image of the series in white matter or in grey matter. On the other hand, the pixels used should be in non-pathological regions. In order to avoid any contribution from pathological pixels, or to minimize this contribution, it may be important to select these pixels in different areas of the brain. It might also be necessary to use more than four pixels, so that one can assume that the weight of non-pathological pixels is more important than that of pathological regions in the average.

CONCLUSION

Segmentation of brain tissues is a pre-requisite to quantitatively analyze perfusion maps, because of the specificity of each tissue. The perfusion-based segmentation method that we proposed has enabled to segment white matter and grey matter on the basis of their different time-intensity curves. The clinical application of this study awaits further study, but preliminary results in case of ischemic disease hold promise in the location of an ischemic lesion. Regions with abnormal perfusion should have a different dynamics, which might allow their identification when compared to a reference normal dynamics. This approach might thus offer new possibilities for identifying brain pathology, especially in ischemic disorders. The technique could also be extended to other organs, such as heart or lungs, and to other imaging modalities, such as dynamic CT.

APPENDIX - Auto-Regressive Moving Average (ARMA) modeling

The general structure of the ARMA model is:

$$A(z)y(k) = B(z)u(k - n_k) + e(k) \quad (A1)$$

$k = 1, 2, \dots, N$ (number of images)

z is the delay operator: $z^{-1}y(k) = y(k-1)$

$A(z)$ is the Auto-Regressive (AR) part of the model: $A(z) = 1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_{na} z^{-na}$

$B(z)$ is the Moving Average (MA) part of the model: $B(z) = b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_{nb} z^{-nb}$

$y(k)$ is the k^{th} sample of the observed output

$u(k)$ is the k^{th} sample of the observed input

n_k is the delay between the input and the output

and $e(k)$ is the observation error at k .

(A1) can be written as:

$$y(k) = -\sum_{i=1}^{na} a_i y(k-i) + \sum_{j=1}^{nb+1} b_{j-1} u(k - n_k - j + 1) + e(k) \quad (A2)$$

The estimation of the output at time k is: $y_{\text{mod}}(k) = y(k) - e(k)$

i.e.:

$$y_{\text{mod}}(k) = -\sum_{i=1}^{na} a_i y(k-i) + \sum_{j=1}^{nb+1} b_{j-1} u(k - n_k - j + 1) \quad (A3)$$

Let q be the solution vector of equation (A3):

$$q = [a_1 \ a_2 \ \dots \ a_{na} \ b_0 \ b_1 \ \dots \ b_{nb}]^T$$

and $j(k)$ the observed input ($\mathbf{u}$) and output ($\mathbf{y}$) vector at time k :

$$j(k) = \begin{bmatrix} -y(k-1) & -y(k-2) & \dots & -y(k-n_a) & u(k-n_k) & u(k-n_k-1) & u(k-n_k-n_b) \end{bmatrix}^T$$

where T indicates the transposed vector.

$$(A3) \text{ can be written as: } y_{\text{mod}}(k) = q^T j(k) \quad (A4)$$

To identify q , we want to minimize the quadratic error $V(q)$:

$$V(q) = \sum_{k=1}^N e^2(k, q) \quad (A5)$$

where $e(k, q) = y(k) - y_{\text{mod}}(k)$ is the observation error.

$$\text{The estimation of } q \text{ is then: } q_{\text{mod}} = \arg \min_q V(q) \quad (A6)$$

The choice of n_a , n_b and n_k is based on computations of different models using different values of n_a , n_b and n_k . To compare the results to one another and decide which one best fits the data, one approach consists of minimizing $V(q)$, weighted by a function, $f(n_a + n_b, N)$, with regard to $n_a + n_b$.

$$\text{Criterion: } \min_{n_a + n_b} \left[f(n_a + n_b, N) \sum_{k=1}^N e^2(k, q) \right] \quad (A7)$$

The function $f(n_a + n_b, N)$ can have different expressions. One of the most known is the Akaike's information criterion (AIC) which chooses for $f(n_a + n_b, N)$:

$$f(n_a + n_b, N) = 1 + \frac{2(n_a + n_b)}{N} \quad (A8)$$

References

1. Siegal T, Rubinstein R, Tzuk-Shina T, Gomori JM. Utility of relative cerebral blood volume mapping derived from perfusion magnetic resonance imaging in the routine follow-up of brain tumors. *J Neurosurg* 1997;86(1):22-27.
2. Reimer P, Bremer C, Horch C, Morgenroth C, Allkemper T, Schuierer G. MR-monitored LITT as a palliative concept in patients with high grade gliomas: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 1998;8(1):240-244.
3. Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18(6):583-609.
4. Wu RH, Bruening R, Berchtenbreiter C, Weber J, Steiger HJ, Peller M, Penzkofer H, Reiser M. MRI assessment of cerebral blood volume in patients with brain infarcts. *Neuroradiology* 1998;40(8):496-502.
5. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990;14(2):249-265.
6. Lythoe DJ, Østergaard L, William SC, Cluckie A, Buxton-Thomas M, Simmons A, Markus HS. Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2000;18(1):1-11.
7. Calamante F, Thomas DL, Pells GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(7):701-735.
8. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lovbald KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S. The ischemic penumbra operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999;53(7):1528-1537.

9. Guckel F, Brix G, Schmiedek P, Piepgras Z, Becker G, Kopke J, Gross H, Georgi M. Cerebrovascular reserve capacity in patients with occlusive cerebrovascular disease: assessment with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging and the acetazolamide test. *Radiology* 1996;201(2):405-412.
10. Schreiber WG, Guckel F, Strizke P, Schmiedek P, Schwartz A, Brix G. Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity: estimation by dynamic magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18(10):1143-1156.
11. Rogowska J, Preston K, Hunter GJ, Hamberg L, Kwong K, Saloun O, Wolf GL. Applications of similarity mapping in dynamic MRI. *IEEE Transaction on medical imaging* 1995;14:480-486.
12. Lo EH, Rogowska J, Bogorodzki P, Trocha M, Matsumoto K, Saffran B, Wolf GL. Temporal correlation analysis of penumbral dynamics in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16(1):60-68.
13. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJR, Gibbs JM et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 1990;113:27-47.
14. Ljung L, Gland J. Modeling of dynamic system. Englewood Cliffs:Prentice-Hall Edition;1987. p.1-12.
15. Fisher WD. On grouping for maximum homogeneity. *JASA* 1958;53:789-798.
16. Kluytmans M, van der Grond J, Folkers PJ, Mali WP, Viergever MA. Differentiation of gray matter and white matter perfusion in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *J Magn Reson Imaging* 1998;8(4):767-774.
17. Kluytmans M, van der Grond J, Eikelboom BC, Viergever MA. Long-term hemodynamic effects of carotid endarterectomy. *Stroke* 1998;29(8):1567-1572.

18. Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HL, Rzedzian RR, Kennedy DN, McKinstry RC, Vevea JM, Cohen MS, Pykett IL, Brady TJ. Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magn Reson Med* 1990;14(3):538-546.
19. Edelman RR, Mattle HP, Atkinson DJ, Hill T, Finn JP, Mayman C, Ronthal M, Hoogewoud HM, Kleefield J. Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1990;176(1):211-220.
20. Rosen BR, Belliveau JW, Buchbinder BR, McKinstry RC, Porkka LM, Kennedy DN, Neuder MS, Fisel CR, Aronen HJ, Kwong KK, et al. Contrast agents and cerebral hemodynamics. *Magn Reson Med* 1991;19(2):285-292.
21. Zigun JR, Frank JA, Barrios FA, Jones DW, Foo TK, Moonen CT, Press DZ, Weinberger DR. Measurement of brain activity with bolus administration of contrast agent and gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1993;186(2):353-356.
22. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980;137:676-686.
23. Østergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 1996;36(5):715-725.
24. Østergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* 1996;36(5):726-736.
25. Roberts TP, Vexler Z, Derugin N, Moseley ME, Kucharczyk J. High-speed MR imaging of ischemic brain injury following stenosis of the middle cerebral artery. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13(6):940-946.

Control #	rrCBV grey-to-white matter ratio
1	1.8 $\pm$ 0.2
2	2.0 $\pm$ 0.3
3	2.2 $\pm$ 0.2
4	2.3 $\pm$ 0.2
5	2.0 $\pm$ 0.4
6	2.1 $\pm$ 0.2
Average	2.1 $\pm$ 0.2

Table 1- Grey-to-white matter ratio of relative regional cerebral blood volume (rrCBV) in controls (N=6). Ratios were calculated for each slice and averaged for the 10 slices acquired per patient. White matter ROIs (respectively grey matter) were given by the white matter (respectively grey matter) binary-mask map (white matter: step 1 ; grey matter: step 2 - see Figure 1).

Figure legends

Figure 1- Synoptic scheme of the segmentation method. Similarity maps with regard to normal white matter (WM, a), respectively normal grey matter (GM, b) are first computed. The grey scale gradations from black to white indicate the lower to upper similarity values. The whiter parts of the maps correspond to regions having the greatest similarity with the dynamics of reference. Step 1 of the method consists in determining a threshold of similarity above which pixels can be classified as WM. This threshold is automatically calculated with the use of Fisher's method from the similarity feature histogram. Thresholding results in a binary mask where WM pixels appear in white (step 1, c). The other pixels correspond to grey matter, cerebrospinal fluid (CSF) and vessels (step 1, d). Pixels that were classified as WM are hidden on the GM similarity feature (step 1, e. & = logical operator AND) and thresholding of the resulting histogram is performed. This latter operation permits to classify pixels as GM (step 2, g) and as other tissue than WM or GM, i.e. in case of control, as CSF and vessels (step 2, f). The corresponding rrCBV map of that particular slice is also shown (h). Note that grey matter has larger volume than white matter.

Figure 2- Histograms of rrCBV in cerebral parenchyma (a) and in white matter (WM) and grey matter (GM) segmented regions (b). The rrCBV map does not allow histogram-based thresholding, as it is unimodal. Segmentation of WM and GM permits to consider separately the respective contributions of white matter and grey matter in the global histogram.

Figure 3- Case of a patient with acute stroke. The rrCBV map shows an abnormal region in the top left hemisphere (a). This region appears in a homogeneous grey level on the GM

similarity feature where pixels classified as WM have been hidden (c). The histogram of the rrCBV maps is unimodal (b), whereas the histogram of the grey matter similarity feature (after white matter segmentation) shows two peaks (d). The second one (arrow) correspond to the hypoperfused region, as can be seen if the mean concentration-time curve is calculated for this region (e): into this region, bolus first-pass is delayed with a low maximum when compared to the mean concentration-time curve from pixels classified as WM and as GM.

Figure 1-

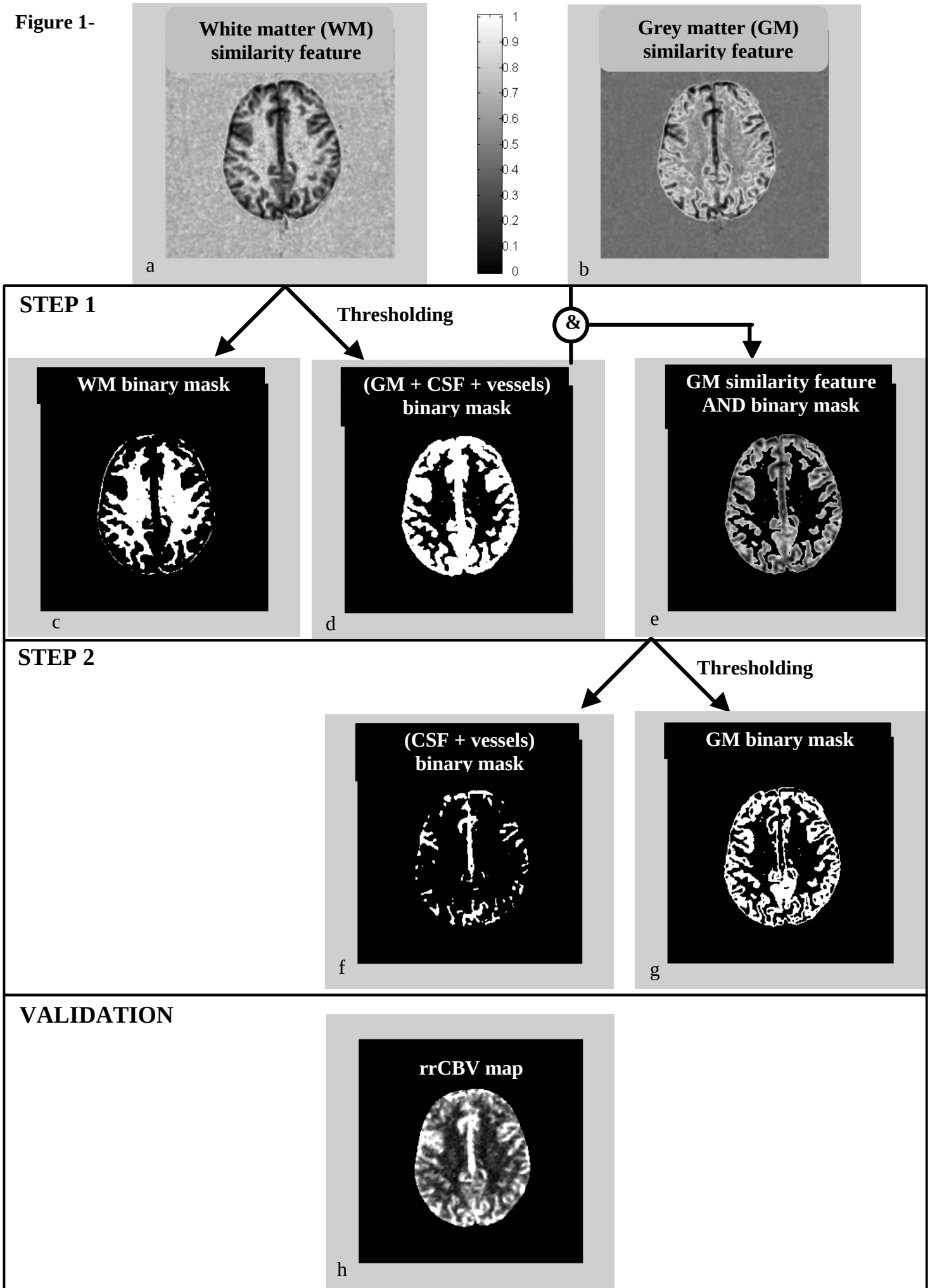
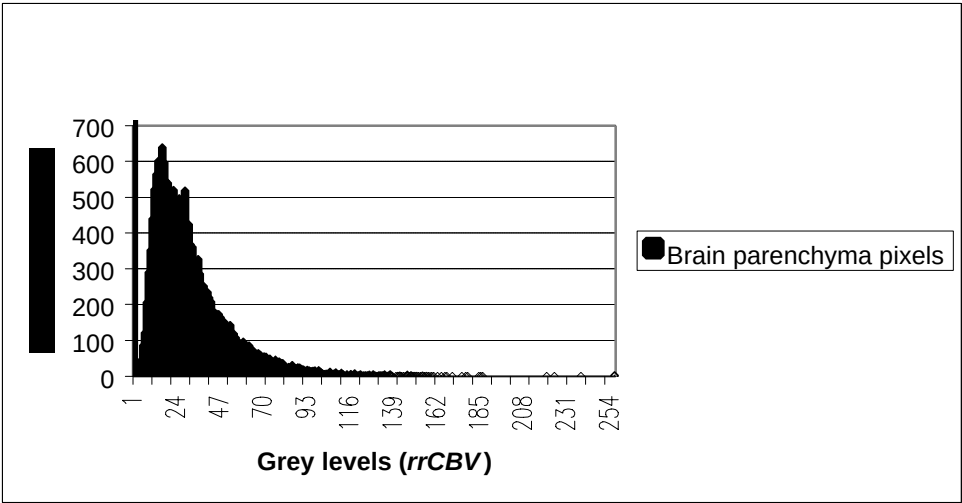


Figure 2-

(a)



(b)

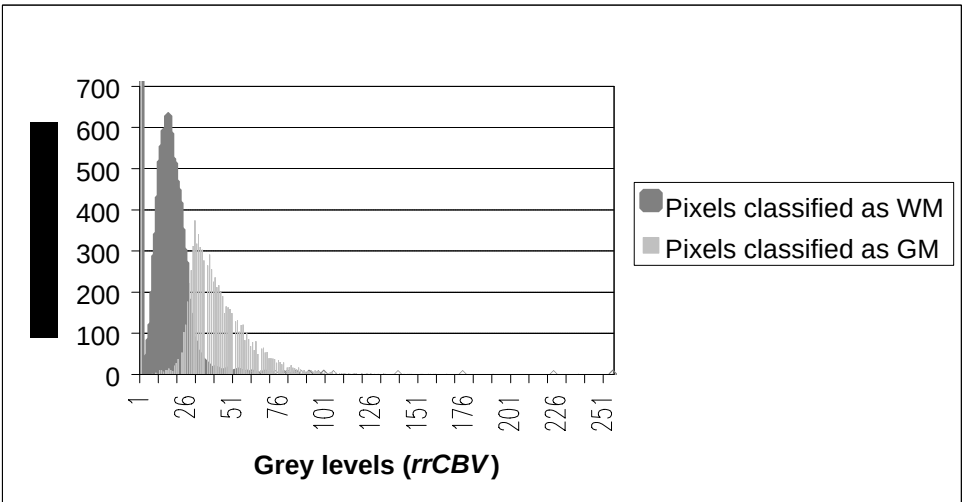
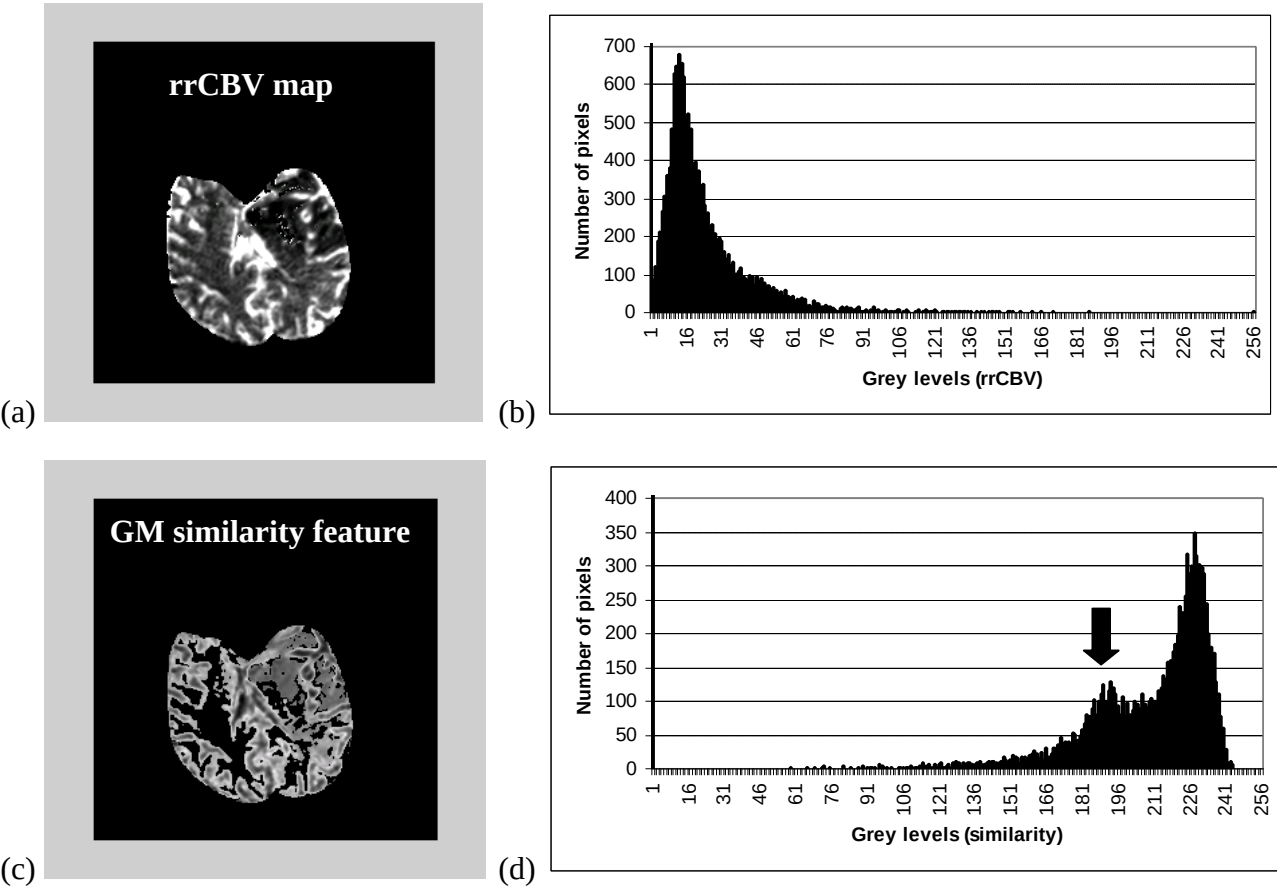
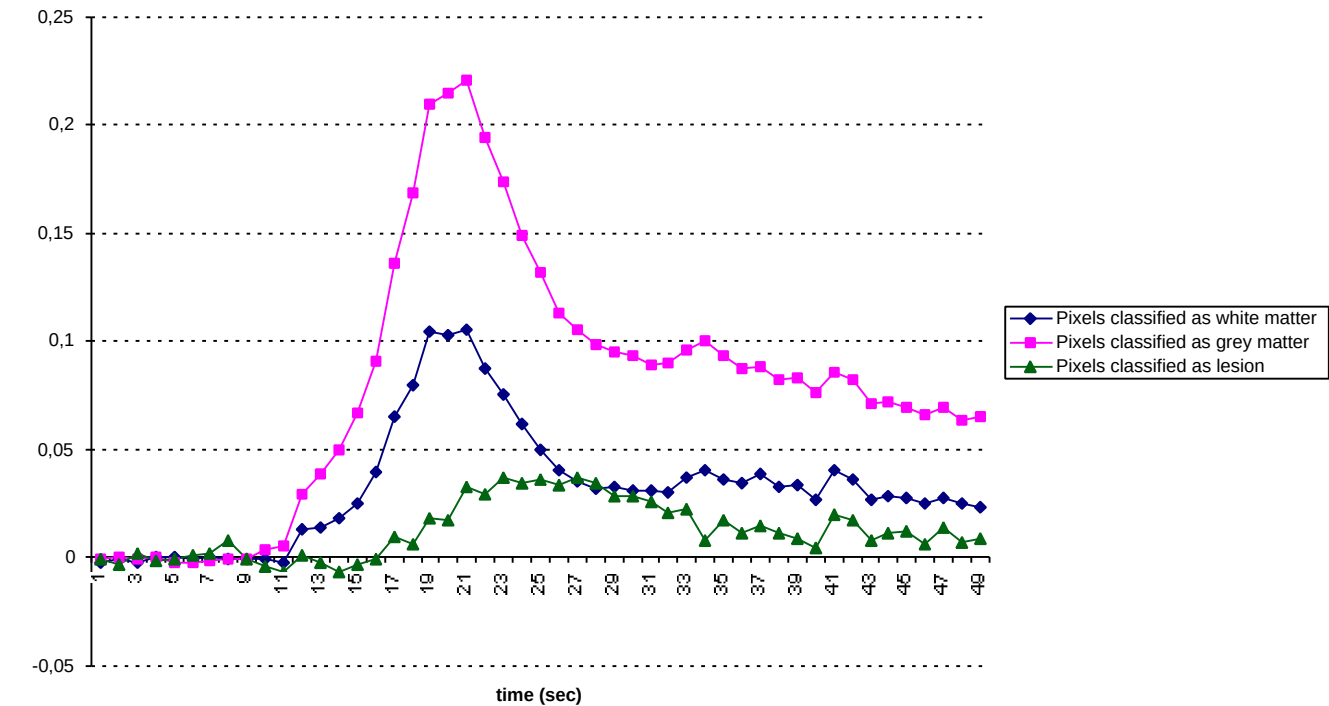


Figure 3-



Concentration-time curves



(e)

CT PULMONARY ANGIOGRAPHY WITH A MACROMOLECULAR CONTRAST MEDIUM

A Comparative Study Vs Iobitridol in Rabbits

Publication soumise à *Investigative Radiology*

Marlène Wiart ¹

Claire Corot ²

Yves Berthezène ¹

Xavier Violas ²

Emmanuelle Canet ¹

¹ CREATIS, CNRS Research Unit (UMR 5515), affiliated to INSERM, Lyon, France

² Guerbet Laboratory, Aulnay sous Bois, France

Corresponding Author

Marlène Wiart
Hôpital Neurologique-Cardiologique
Service de radiologie
CREATIS UMR-CNRS 5515
B.P. Lyon Montchat
69394 Lyon CEDEX 03
France

Fax 33 4 72 35 72 91

Phone 33 4 72 35 74 12

e-mail marlene.wiart@creatis.univ-lyon1.fr

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the potential of a new macromolecular iodinated contrast medium, prototype P743, compared to a standard contrast agent (iobitridol) for spiral CT pulmonary angiography in rabbits.

Material and Methods: Two protocols were designed: 1) manual injection was used to test the performance of P743 even in case of non-optimal bolus timing and 2) using a power injector, to compare vessels enhancement in both first pass and delayed scans for the two contrast agents.

Results: In protocol 1, first-pass of iobitridol was only observed on proximal scans. Conversely, opacification of vessels was maintained during three spiral scans with P743. In protocol 2, higher vessel enhancement was observed during bolus first-pass with iobitridol (iodine dosage: 250 mg I/kg), compared to P743 (150 mg I/kg). However, during the post-bolus phase, the decrease in attenuation values was markedly faster with iobitridol than with P743.

Conclusion: This study confirmed that P743 remains more intravascular than iobitridol, which may have implications for the diagnosis of pulmonary embolism.

Word Count: 163

Key words : blood pool agents; computed tomography; pulmonary angiography; temporal window.

INTRODUCTION

Contrast-enhanced spiral computed tomography (CT) has emerged recently as a potentially useful method for the diagnosis of pulmonary embolism.¹⁻³ A major advantage of this technique over conventional angiography is that CT allows noninvasive identification of intravascular clots.⁴ The efficacy of the technique relies on the ability to obtain a homogeneous and constant level of arterial enhancement through the entire spiral examination. Scanning during contrast agent first-pass, i.e., at peak enhancement, is mandatory for attaining high contrast between vessels and background.⁵ Thus, a proper time delay between scan time and start of contrast infusion is required to achieve the highest level of vessels enhancement. In addition, as enhancement peak and time to peak are directly related to the contrast medium injection rate, precise injection is also necessary to ensure an optimal protocol.⁶⁻⁸

Conventional iodinated contrast materials currently used in angiography have the primary disadvantage of rapid diffusion into the extravascular space.⁹ Consequently, the enhancement peak is brief, resulting in a short scanning window. In practice, inappropriate timing may result in inadequate vascular opacification on nondiagnostic images. Moreover, because of this short scanning window, it is not always possible to cover the entire pulmonary system with adequate spatial resolution.

Less-diffusible agents, namely macromolecular contrast media, have been designed to improve the contrast between vessels and surrounding tissue without time constraints. Because of their intravascular behavior, these agents might optimize the CT scanning window. Among these macromolecular contrast media, P743 (Guerbet, Aulnay sous Bois, France) is a new iodinated contrast material that remains primarily in the vascular system with little vascular leakage, contrary to classical iodinated contrast media.¹⁰ The aim of this study

was to assess the potential of P743 in spiral CT pulmonary angiography, compared to iobitridol (Xenetix, Laboratoires Guerbet, Roissy, France), a standard low molecular weight contrast material.¹¹

We designed experiments to test the hypothesis that P743 has a longer vascular persistence in pulmonary vessels than iobitridol. The first part of our study was designed to evaluate the impact of a non-optimal injection rate on image quality for the two contrast media. The second part aimed to quantitatively compare the performances of the two materials on both first-pass and delayed scans. Two different concentrations of iobitridol were employed: a standard iodine dose for pulmonary CT (250 mg I/kg) and the same dose as P743 (150 mg I/kg). The ultimate goal was to enlarge the scanning window in order to improve detection of pulmonary embolism.

MATERIALS AND METHODS

Contrast Material

Two contrast agents were used. Prototype P743 (Guerbet, Aulnay sous Bois, France) is a new iodinated macromolecule. This product has a mean molecular weight of 13 kDa, a half-life in the rabbit of 30 minutes, a distribution volume of 64 ml/kg and a plasmatic clearance of 2.7 ml/min/kg. The dose injected was 150 mg I/kg. This agent was compared in the current study to iobitridol (Xenetix, Laboratoires Guerbet, Roissy, France), as the reference small molecular weight iodinated agent. Iobitridol was used at 250 mg I/kg (Xenetix 250), which represents the clinical dose used for pulmonary angiography and at 150 mg I/kg (Xenetix 150), in order to provide control measurements at the same iodine dosage as P743.

Animal Preparation

The animal study protocol adhered to the National Institutes of Health Guidelines. Twelve New Zealand rabbits (6 per protocol) weighing 3.5 kg each, were anesthetized with an intramuscular injection (i.m.) of 5 mg/kg of xylazine hydrochloride (Rompun[®], Bayer, Germany) followed 10 minutes later by an i.m. injection of 50 mg/kg of ketamine hydrochloride (Imalgene 100[®], Rhône Mérieux, France). The marginal ear vein was catheterized for media injection using a 24-gauge peripheral intravenous angiocatheter (Insyte-W[®], Becton Dickison, USA).

Spiral CT Protocol

All studies were performed using a City Twin Flash scanner (Elsint). Scanning parameters were 250 mAs, 120 kV, FOV 100 mm. Two protocols were designed: 1) using a manual injection, to qualitatively test the performance of P743, even in cases of non-optimal injection rate; and 2) using a power injector, to quantitatively compare vessel enhancement in both first-pass and delayed scans for the two contrast agents. The modalities of injection according to the different protocols are summarized in Table 1.

Protocol 1- Qualitative impact of injection rate estimated in 6 rabbits

The scanning parameters in this protocol included a pitch of 1 and a section thickness of 1.3 mm, for a total scanning time of 27 seconds for each spiral scan. A baseline acquisition, i.e. without contrast material, was performed for the 6 rabbits prior to contrast injection. Injection of contrast material was performed manually, at a rate of about 1 ml/second for all rabbits. Three rabbits received only one dose (3.5 ml) of P743 (150 mg I/kg). The three others were

first injected with 3.5 ml of iobitridol at a dose of 150 mg I/kg, followed 20 minutes later by injection of 3.5 ml of P743 (150 mg I/kg). Three consecutive scans were acquired each time.

Protocol 2- Quantitative comparison of vessels enhancement during first-pass and delayed scans

For this protocol, the scanning parameters included: pitch a 1.5 Dual, and a section thickness of 2.7 mm with increments of 1.4 mm, which resulted in a stack of 40 axial sections covering 54.9 mm of the thorax. Axial sections were reconstructed using a 512x512 matrix. The scan time for one spiral scan was 12 seconds. The inter-scan delay was from 8 to 10 seconds. All solutions were injected at 0.3 ml/sec to mimic the injection rate in humans, using an automatic injection pump (Sage M362, Prolabo), after completion of baseline acquisition.

The rabbits were divided into 2 subgroups. In Group 1 (N = 3), spiral CT was performed during injection of 3.5 ml of iobitridol at a dose of 250 mg I/kg, using three consecutive spiral scans, labeled as: scan 1 (bolus phase); scan 2 (first post-bolus phase); and scan 3 (second post-bolus phase). Twenty minutes later, images were obtained from the same rabbits during injection of 3.5 ml of P743, using three consecutive scans as well. In group 2 (N = 3), two consecutive spiral scans were performed during injection of 3.5 ml of iobitridol at a dose of 150 mg I/kg. Scan 1 corresponds to the bolus phase and scan 2 to the post-bolus phase.

Image Analysis

Image analysis was performed on an Omnipro workstation. Images from protocol 1 were evaluated visually. For protocol 2, circular regions of interest were defined in pulmonary arteries (trunk, left and right) and in the left ventricle. Enhancement was determined from density changes (Hounsfield Units: H.U.) from one spiral scan to another. The percentage enhancement between scan a and scan b was calculated as follows:

$$\%R_{scan\ a,scan\ b} = \frac{Density(scan\ a) - Density(scan\ b)}{Density(scan\ b)} \times 100$$

All results are presented as mean $\pm$ standard deviation.

RESULTS

Protocol 1

Using iobitridol, enhancement of pulmonary vessels was observed only on the first images of the series but decreased distally. There was no opacification on later scans (27 seconds after injection). With P743, vessels enhancement was maintained during the entire first scan and was persistent for the two subsequent scans. Figure 1 shows the images obtained with iobitridol (top) and P743 (bottom) for three consecutive proximal scans (from left to right).

Protocol 2

Both attenuation values and percentage enhancement in the left and right pulmonary arteries and in the left ventricle were of the same order as for the pulmonary trunk. Attenuation values and percentage enhancement obtained in the pulmonary trunk are presented respectively in Table 2 and Table 3.

First-pass results

During scan 1 (contrast medium first pass), iobitridol at the dose of 250 mg I/kg (Xenetix 250) produced higher vessel enhancement than P743 ($366 \pm 18\%$ vs $196 \pm 76\%$ in the pulmonary trunk; Figure 2). Mean densities obtained with P743 and with iobitridol at the dose of 150 mg I/kg (Xenetix 150) were of the same order (225 ± 29 vs 189 ± 81 H.U.). Ratio between peak enhancement of iobitridol at 150 and 250 mg I/kg was 62 % in the pulmonary trunk (189 ± 41 over 304 ± 20 H.U.).

Later distribution results

During scan 2 (20 seconds after contrast medium injection), attenuation values decreased more slowly with P743 than with Xenetix 250 ($-30 \pm 20\%$ vs $-58 \pm 4\%$ in the pulmonary trunk), i.e. vessels remained more enhanced with P743. The decrease in attenuation values following contrast medium first-pass in the pulmonary trunk with iobitridol at 150 mg I/kg is comparable to that of iobitridol at 250 mg I/kg ($-58 \pm 4\%$ vs $-54 \pm 3\%$).

Between scan 2 and scan 3 (40 seconds after the injection), attenuation values decreased less than between scan 1 and scan 2, for both iobitridol at 250 mg I/kg ($-11 \pm 6\%$ vs $-58 \pm 4\%$ in the pulmonary trunk) and P743 ($-7 \pm 8\%$ vs $-30 \pm 20\%$ in the pulmonary trunk), with no marked difference in attenuation changes between the two products. Similar results were observed when comparing later post-bolus phase (scan 3) scans and first-pass scans (scan 1).

In addition, comparison of the baseline acquisition and the later scan (scan 3) indicates that vessel enhancement induced by P743 is more persistent than enhancement with Xenetix 250 ($82 \pm 32\%$ vs $71 \pm 21\%$ in the pulmonary trunk).

DISCUSSION

In this study, a macromolecular contrast medium (P743) was compared with to a low molecular weight contrast medium (iobitridol), after i.v. injection in anesthetized rabbits. We primarily aimed to improve the scanning window of CT angiography. Vascular persistence of P743 was shown to be superior to that of iobitridol, while a higher peak enhancement was observed with iobitridol at the clinical dose of 250 mg I/kg, as would be expected because of its higher iodine concentration.

Spiral CT angiography is now widely used for the diagnosis of acute pulmonary embolism.¹⁻³ Various contrast injection techniques provide a high level of contrast in the segmental and larger pulmonary arteries, which allows the minimally invasive, direct detection of emboli.¹² When using contrast-enhanced spiral CT angiography, several parameters must be considered, including adequate spatial resolution, imaging volume, acquisition time and peak vascular enhancement. To accurately detect vascular pathology, it is important to begin scanning while target vascular structures are enhanced and to ensure a constant degree of pulmonary arterial enhancement during the entire spiral sequence.⁵ Examinations are performed during the bolus phase in order to obtain optimal contrast on all slices. Thus, it is necessary to determine the optimal timing between the administration of the contrast agent in a peripheral vein and the acquisition of the target vessel scan, together with an adequate injection rate.⁶

Contrast media currently approved for clinical CT angiography, such as iobitridol, have the disadvantage of rapid diffusion into the extravascular space.¹¹ Extravasation of contrast medium results in rapid decrease of vessel opacification after peak enhancement. As a consequence, if timing is not appropriate, for example, in patients with reduced cardiac output, contrast between vessels and adjacent tissue will not be optimal.¹³ Moreover, even with correct timing of the scanning delay, vascular enhancement will still not be uniform over time with standard techniques: opacification is lowest at the beginning and at the end of scanning, and highest at the middle or middle-to-late portion of scanning.¹⁴ Poor vascular opacification limits the quality of CT angiographic images, and therefore the accuracy of the diagnosis.

Many attempts to optimize the scanning protocol, in particular for injection rates, have been reported.¹⁵⁻¹⁷ However, the inability to take biological variations into account is one of the inherent limitations in designing a universal scanning protocol.¹⁸ To address these

questions, our study focused on the improvement of the scanning window, with the help of a macromolecular contrast medium. The enlargement of the scanning window has obvious advantages. Satisfactory vascular opacification can be obtained even in case of bolus timing error. Because a CT examination does subject the patient to ionizing radiation, obtaining good image quality in as short a time as possible with a straightforward protocol is particularly important using this image modality. Contrary to conventional iodinated contrast material, macromolecular contrast media remain mostly intravascular, because of a larger molecular size.¹⁹ This property thus suggests that it would be possible with these agents to obtain a uniform enhancement along the entire spiral scan, and to dramatically limit the time necessary for the scan.

In our study, injections were first performed manually, at a rapid rate (about 1 ml/second), to compare image quality under non-optimized conditions, with both P743 and iobitridol. The first-pass of iobitridol could be observed only on proximal scans, as hypothesized, because of its rapid diffusion into the extravascular space. Conversely, opacification of vessels was maintained during the three spiral scans with P743. These results confirm that with the use of a macromolecular contrast material, the CT pulmonary angiography technique is less sensitive to timing selection.

A quantitative comparison of the performances of both contrast agents was then performed. The protocol was designed to mimic clinical exam conditions. A power injector was used for reproducibility. All rabbits were injected using an injection rate of 0.3 ml/second, which corresponds to the injection rate in humans (3 ml/second).²⁰ In group 1, iobitridol was used at a typical clinical dose for contrast-enhanced CT angiography (250 mg I/kg). However, because the viscosity of P743 is higher than that of iobitridol, it was difficult to inject a comparable dose in iodine, and therefore P743 was prepared with a concentration of 150 mg I/kg.

During the bolus first-pass, vessel enhancement was proportionally higher when using a higher iodine concentration. Peak enhancements were slightly higher with P743 than with iobitridol at 150 mg I/kg. The fact that P743 was injected after iobitridol for each rabbit of group 1 probably accounts for this result: baselines are indeed also higher with P743, presumably because of residual contrast material in the vessels. Because of this residual effect, percentage enhancements were chosen for comparisons rather than absolute attenuation values.

During the post-bolus phase, the decrease in attenuation values, calculated as a negative percentage enhancement, was lower with P743 than with iobitridol. This result is consistent with the pharmacokinetics data of P743, indicating markedly lower plasma elimination than iobitridol. Attenuation-time curves of P743 showed two phases: one immediately after peak enhancement (between scan 1 and scan 2), where the slope was two times lower compared to iobitridol; and a second phase between the two last scans, where the decrease was identical for the two compounds. This latter effect might be explained by the rapid renal clearance of P743. Nevertheless, the decrease in vessel enhancement was noticeably lower with P743, thus confirming that P743 may improve the scanning window, compared to iobitridol.

CONCLUSION

This study confirmed that P743 displays the pharmacokinetics of a blood-pool agent. As the iodine concentration of P743 was lower, bolus enhancement was proportionally lower compared to a standard contrast agent. However, because of its long persistent presence in the vascular space, P743 allows longer acquisition than iobitridol, which may have clinical implications, particularly for the diagnosis of pulmonary embolism.

References

1. Groell R, Peichel KH, Uggowitzer MM, Schmid F, Hartwagner K. Computed tomography densitometry of the lung: a method to assess perfusion defects in acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 1999; 32(3):192-196.
2. Lipchik RJ, Goodman LR. Spiral computed tomography in the evaluation of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1999; 20(4):731-738, viii.
3. Gotway MB, Edinburgh KJ, Feldstein VA, Lehman J, Reddy GP, Webb WR. Imaging evaluation of suspected pulmonary embolism. *Curr Probl Diagn Radiol* 1999; 28(5):129-184.
4. Shah AA, Davis SD, Gamsu G, Intriere L. Parenchymal and pleural findings in patients with and patients without acute pulmonary embolism detected at spiral CT. *Radiology* 1999; 211(1):147-153.
5. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999; 212(3):615-636.
6. Werner K. Application of pharmacokinetics to computed tomography : injection rates and schemes : mono-, bi, or multiphasic ? *Invest Radiol* 1996; 31:91-100.
7. Platt JF, Reige KA, Ellis JH. Aortic enhancement during abdominal CT angiography: correlation with test injections, flow rates, and patient demographics. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172(1):53-56.
8. Small WC, Nelson RC, Bernardino ME, Brummer LT. Contrast-enhanced spiral CT of the liver: effect of different amounts and injection rates of contrast material on early contrast enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(1):87-92.
9. Eloy R, Corot C, Belleville J. Contrast media for angiography: physicochemical properties, pharmacokinetics and biocompatibility. *Clin Mater* 1991; 7(2):89-197.

10. Manduteanu I, Corot C, Simionescu N, Meyer D, Simionescu M. Experimental evaluation of the vascular effects and transport of an iodinated macromolecular contrast medium. *Invest. Radiol.* 1997; 32(8):447-452.
11. Dencausse A, Violas X, Feldman H, Havard P, Chambon C. Pharmacokinetic profile of iobitridol. *Acta Radiol Suppl* 1996; 400:25-34.
12. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, Marchandise X, Duhamel A. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200:699-706.
13. Bae KT, Heiken JP, Brink JA. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part II. Effect of reduced cardiac output in a porcine model. *Radiology* 1998; 207:657-662.
14. Fleischmann D, Rubin GD, Bankier AA, Hittmair K. Improved Uniformity of Aortic Enhancement with Customized Contrast Medium Injection Protocols at CT Angiography. *Radiology* 2000; 214:363-371.
15. Fleischmann D, Hittmair K. Mathematical analysis of arterial enhancement and optimization of bolus geometry for CT angiography using the discrete fourier transform. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(3):474-484.
16. Platt JF, Reige KA, Ellis JH. Aortic enhancement during abdominal CT angiography: correlation with test injections, flow rates, and patient demographics. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172(1):53-56.
17. Coche E, Baile EM, Wiggs B, Kim KI, Mayo JR. Effect of site and rate of contrast material injection on pulmonary vascular distention. *Acad Radiol* 1999; 6(7):419-425.
18. Tublin ME, Tessler FN, Cheng SL, Peters TL, and McGovern PC. Effect of Injection Rate of Contrast Medium on Pancreatic and Hepatic Helical CT. *Radiology* 1999; 210:97-101.

19. Gossmann A, Okuhata Y, Shames DM, Helbich TH, Roberts TPL, Wendland MF, Huber S, and Brasch RC. Prostate Cancer Tumor Grade Differentiation with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging in the Rat: Comparison of Macromolecular and Small-Molecular Contrast Media-Preliminary Experience. *Radiology* 1999; 213:265-272.
20. Corot C, Violas X, Robert P, Port M. Pharmacokinetics of three gadolinium chelates with different molecular sizes shortly after intravenous injection in rabbits. Relevance to MR angiography. *Invest Radiol* 2000; 35(4):213-218.

	Product	Dose (mg I/kg)	Injection mode	Injection rate (ml/s)
Protocol 1				
n = 3	P743	150	manual	1
n = 3	iobitridol	150	manual	1
20 min. later	P743	150	manual	1
Protocol 2				
n = 3	iobitridol	250	automatic	0.3
20 min. later	P743	150	automatic	0.3
n = 3	iobitridol	150	automatic	0.3

Table 1- Description of the modalities of injection according to the different protocols

Pulmonary trunk	Baseline		Scan 1				Scan 2				Scan 3	
Rabbit #	Xen 250	P743	Xen 250	P743	Xen 150		Xen 250	P743	Xen 150		Xen 250	P743
1-1	67	64	326	244	2-1	143	120	120	2-1	81	100	121
1-2	63	88	288	239	2-2	201	128	174	2-2	101	121	161
1-3	66	82	299	192	2-3	223	129	169	2-3	99	114	142
mean ± standard deviation	65 ± 02	78 ± 12	304 ± 20	225 ± 29	189 ± 41		126 ± 05	154 ± 30	94 ± 11		112 ± 11	141 ± 20

Table 2- Protocol 2 : Density (H.U.) in Group 1 (3 rabbits : 1-1, 1-2 and 1-3) and in Group 2 (3 rabbits : 2-1, 2-2, 2-3)

Baseline corresponds to the scan prior to contrast injection. Scan 1 was performed during contrast medium injection (bolus phase), followed by scan 2 and scan 3 (post-bolus phase). Group 1 received iobitridol at the dose of 250 mg I/kg (Xen 250) and P743, whereas Group 2 received only iobitridol, at the dose of 150 mg I/kg (Xen 150).

Pulmonary trunk	Scan 1, Baseline		Scan 2, Baseline		Scan 3, Baseline	
Rabbit #	Xenetix 250	P743	Xenetix 250	P743	Xenetix 250	P743
1-1	387%	281%	79%	87%	49%	89%
1-2	357%	172%	103%	98%	92%	83%
1-3	353%	134%	95%	106%	73%	73%
mean ± standart deviation	366 ± 18%	196 ± 76%	93 ± 12%	97 ± 9%	71 ± 21%	82 ± 8%

Pulmonary trunk	Scan 2, Scan 1			Scan 3, Scan 1	
Rabbit #	Xenetix 250	P743	Xenetix 150	Xenetix 250	P743
1-1	-63%	-51%	2-1 -56%	-69%	-50%
1-2	-56%	-27%	2-2 -50%	-58%	-33%
1-3	-57%	-12%	2-3 -56%	-62%	-26%
mean ± standart deviation	-58 ± 4%	-30 ± 20%	-54 ± 3%	-63 ± 6%	-36 ± 13%

Pulmonary trunk	Scan 3, Scan 2	
Rabbit #	Xenetix 250	P743
1-1	-17%	1%
1-2	-5%	-7%
1-3	-12%	-16%
mean ± standart deviation	-11 ± 6%	-7 ± 8%

Table 3- Protocol 2 : Percentage enhancement for Group 1 (3 rabbits : 1-1, 1-2 and 1-3) and in Group 2 (3 rabbits : 2-1, 2-2, 2-3)

Baseline corresponds to the scan prior to contrast injection. Scan 1 was performed during contrast medium injection, followed by scan 2 and scan 3. Group 1 received iobitridol at the dose of 250 mg I/kg (Xenetix 250) and P743, whereas Group 2 received only iobitridol at the dose of 150 mg I/kg (Xenetix 150). Percentage enhancement R% between scan a and scan b (scan a, scan b) was calculated as:

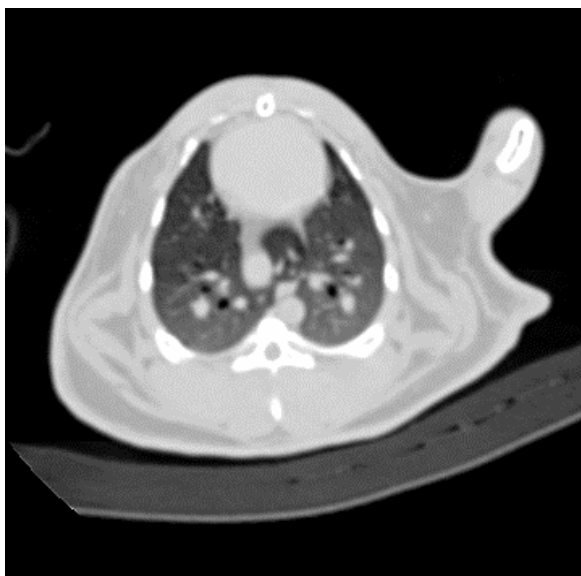
$$\frac{\text{Density}(a) - \text{Density}(b)}{\text{Density}(b)} \times 100.$$

Figure Legends

Figure 1- Protocol 1: Impact of incorrect bolus timing on first-pass images for P743 and iobitridol. Enhancement of the vessels decreases during the whole spiral scan with iobitridol (top, from left to right: (a), (b) and (c)), whereas opacification is persistent with P743 (bottom, from left to right: (d), (e) and (f)).

Figure 2- Protocol 2: Arterial time-attenuation response of P743 compared to iobitridol in the pulmonary trunk (Averages for Group 1, 3 rabbits). Enhancement during bolus first-pass was less important with P743 at 150 mg I/kg than with iobitridol at 250 mg I/kg. The decrease in attenuation values immediately after bolus phase is less important with P743 than with iobitridol, and is identical between the two last scans.

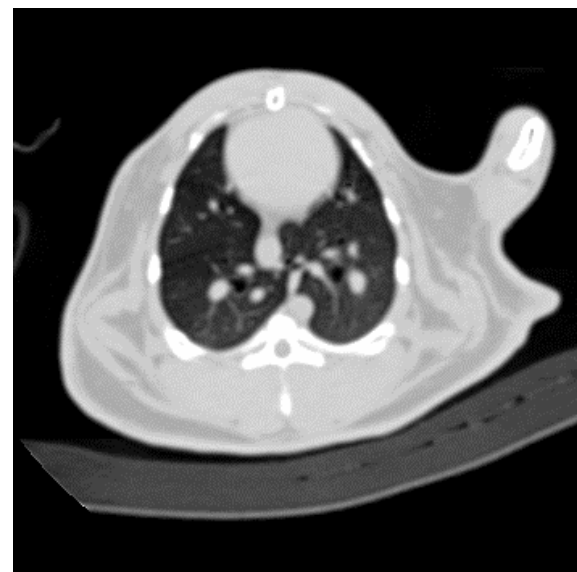
Figure 1-



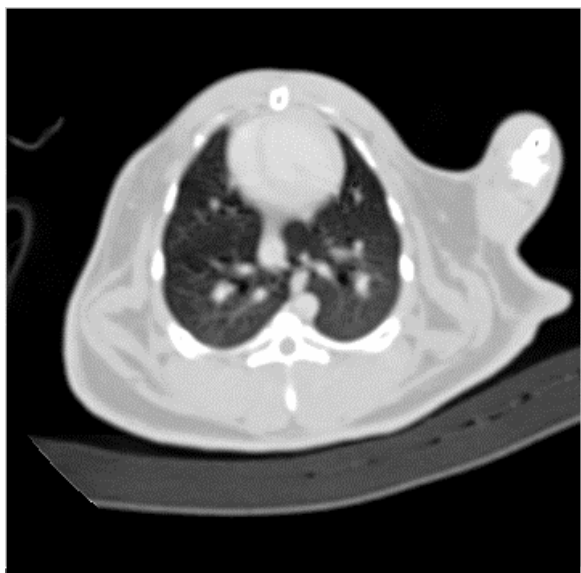
(a)



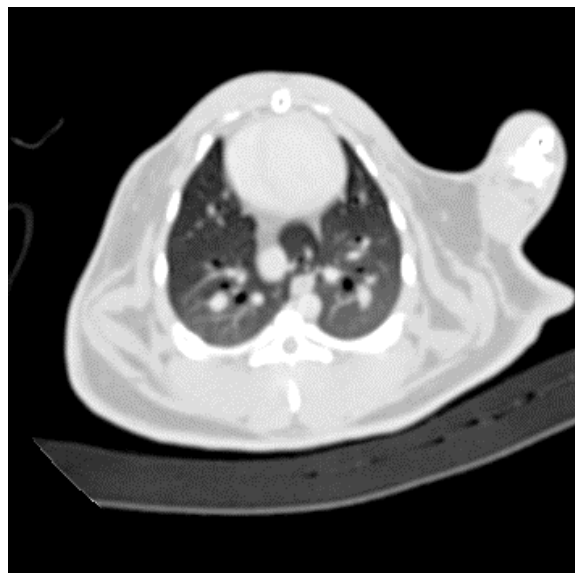
(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

Figure 2-

