

PERFUSION CÉRÉBRALE ET TECHNIQUES D'IMAGERIE

Au sens propre de la physiologie, la perfusion tissulaire est assurée par le réseau capillaire et permet l'apport d'oxygène et de nutriments aux cellules. En imagerie, la perfusion est assimilée au flux sanguin par unité de volume de tissu mesurée en millilitre par minute et pour 100 grammes de tissu. Le flux dans la substance grise est environ quatre fois plus grand que dans la substance blanche du fait d'une densité capillaire dans la substance grise deux à trois fois plus élevée.

Le volume microvasculaire cérébral est compris entre 2 et 4 mL pour 100 grammes de tissu dans la substance blanche et 4 à 7 mL dans la substance grise pour 100 grammes de tissu, et représente 60 à 70 % du volume sanguin cérébral. Les différentes techniques de perfusion appliquées en imagerie doivent donc être suffisamment sensibles au métabolisme tissulaire régional et à cette organisation vasculaire pour permettre une mesure fiable de la perfusion dans le parenchyme cérébral [1, 2].

En scintigraphie, les techniques tomographiques d'émission monophotonique (TEMP ou SPECT) et de positons (TEP ou PET) sont classiquement utilisées pour explorer la perfusion cérébrale. Ces techniques reposent sur l'injection d'un traceur radioactif émetteur de photons gamma ou de positons. La TEP permet d'étudier le métabolisme régional cérébral et de mettre en évidence des récepteurs de neurotransmetteurs.

Il est également possible de mesurer, sur la base d'un modèle mathématique qui s'appuie sur une analyse cinétique compartimentale, le volume et le débit sanguins cérébraux régionaux, la consommation régionale tissulaire d'oxygène et de glucose, la synthèse protéique tissulaire, le pH intracellulaire, l'état de la barrière hémato-encéphalique [3].

La TEP présente l'énorme avantage de pouvoir fournir des cartographies quantitatives de concentrations

locales de traceur radioactif. La TEP est ainsi considérée comme la meilleure technique pour obtenir une quantification absolue des paramètres de perfusion.

La technique d'IRM de perfusion cérébrale présente l'avantage d'être à la fois non irradiante et de permettre l'acquisition dans un référentiel commun d'images anatomiques et fonctionnelles d'excellente résolution spatiale et temporelle respectivement.

En IRM, deux types d'approches peuvent être entrepris pour mesurer la perfusion tissulaire cérébrale en présence de produit de contraste : **la méthode à l'équilibre**, appliquée après injection intraveineuse lente de produit de contraste, permet de mesurer de façon précise le volume sanguin cérébral (CBV) à partir d'images de très haute résolution spatiale et sans contrainte temporelle ; **la méthode de premier passage** nécessite une injection intraveineuse rapide d'embolo de produit de contraste et une excellente résolution temporelle pour pouvoir accéder, en plus du CBV, au débit sanguin cérébral (CBF) [4].

Ces deux méthodes peuvent être réalisées indépendamment en IRM soit en pondération T1, soit en pondération T2 ou T2*.

Au premier abord, il paraît plus difficile de quantifier de façon absolue la perfusion cérébrale en IRM puisque, contrairement à la TEP, la concentration de produit de contraste n'est pas mesurable directement ; seuls des effets de susceptibilité magnétique et de relaxivité générés par l'agent de contraste sur le signal de l'eau sont mesurés dans le tissu.

Il convient donc dans un premier temps de bien interpréter l'origine de ce type de contraste et d'appréhender les paramètres physiques et physiologiques qui modulent le signal en IRM, ce qui constitue l'objet de ce premier article. Dans l'article "compagnon" (à paraître prochainement), le modèle vasculaire typiquement utilisé en IRM et ses limites seront explicitées et des méthodes mathématiques de traitement du signal et de mesures de la perfusion cérébrale seront détaillées.

CONTRASTE DE SUSCEPTIBILITÉ MAGNÉTIQUE

Lorsque l'on place un tissu biologique dans un champ magnétique, les aimantations microscopiques (noyaux d'hydrogène) s'orientent dans la direction de l'induction magnétique principale B_0 , ce qui produit une aimantation macroscopique M_0 proportionnelle au champ principal, elle est définie par : Equation 1

$$M_0 = \chi B_0$$

χ correspond à la susceptibilité magnétique de l'échantillon. Aimantation et champ magnétique s'expriment en Tesla (T), χ est par conséquent sans dimension.

Il existe une relation linéaire entre l'aimantation induite M_0 et l'induction principale B_0 de sorte que le champ magnétique B total dans l'échantillon diffère d'une quantité ΔB de l'intensité B_0 mesurée en absence d'échantillons. ΔB est proportionnel à B_0 mais possède une valeur nettement plus faible. La valeur du champ ($\Delta B + B_0$) induit dans ce tissu, en présence du champ principal, dépend fortement de la nature de celui-ci. Pour une même induction magnétique de polarisation extérieure, deux tissus différents n'auront pas le même champ magnétique intérieur. La grandeur physique qui caractérise cette propriété est la susceptibilité magnétique [5].

En résonance magnétique nucléaire (RMN), une différence de susceptibilité magnétique induit une variation des vitesses de précession ce qui produit un déphasage des spins. En général, les différences de susceptibilité magnétique entre deux tissus biologiques ne sont pas suffisantes pour être traduites sur l'image. En revanche, au niveau des interfaces courbes tissu air, la variation locale de susceptibilité conduit à un gradient local de champ magnétique et à une dispersion de l'aimantation qui peut conduire à une annulation du signal des pixels situés à la frontière et à des déformations géométriques sur l'image. Cet effet sera d'autant plus important que la taille du pixel et l'épaisseur de la coupe seront élevés.

De même, cet effet sera majoré pour des temps d'écho longs.

Le paramagnétisme

Les agents paramagnétiques (e.g. le gadolinium) peuvent contribuer efficacement à la relaxation des protons de l'eau puisqu'ils possèdent des électrons non appariés. Ces agents possèdent plusieurs orbitales de niveaux d'énergie identiques dans lesquelles des électrons non appariés sont présents. En présence d'un champ magnétique, chacun d'eux se retrouve en position parallèle et contribue à l'aimantation induite. Il en résulte un spin électronique global non nul. La susceptibilité paramagnétique sera positive (alignée dans le sens de B_0) et inversement proportionnelle à la température.

Le superparamagnétisme

Les nanoparticules superparamagnétiques biocompatibles composées d'un noyau d'oxyde de fer enrobé d'une couche de dextran [6, 7, 8, 9] ont un comportement magnétique comparable à celui des substances paramagnétiques dans le sens où ces substances possèdent des moments dipolaires magnétiques permanents qui vont s'aligner en présence d'un champ magnétique extérieur [10].

L'adsorption de dextran autour du noyau d'oxyde de fer évite l'agrégation des nanoparticules dans le milieu de diffusion [11].

La principale différence en terme de propriété magnétique, entre ces deux types d'agents de contraste, dépend de la valeur du moment magnétique et de l'effet de susceptibilité qui sont nettement plus élevés avec des nanoparticules superparamagnétiques [12, 13].

Cette classe d'agents de contraste mérite d'être citée dans la mesure où elle possède d'excellentes propriétés hydrodynamiques et magnétiques pour l'IRM de perfusion.

Relaxivité des agents de contraste

L'agent de contraste classiquement utilisé en IRM de perfusion est la molécule d'acide Diéthylène-Triamine-Penta-Acétique Gadolinium (DTPA-Gd) qui appartient à la famille des lanthanides (classe des terres rares). Le DTPA-Gd peut être utilisé soit comme un agent de contraste à effet T_2 ou T_2^* (agent de susceptibilité sensible à la diminution du temps de relaxation transversale) qui entraîne dans l'image une diminution de signal, soit comme un agent de contraste diminuant le temps de relaxation longitudinal T_1 qui se traduit sur l'image par une augmentation de signal. T_1 et T_2 représentent les temps de relaxation longitudinale et transversale respectivement du tissu et s'expriment en secondes (ou en millisecondes), on parle également de vitesse de relaxation :

$$R_i = \frac{1}{T_i} \quad (i = 1, 2),$$

s'exprimant en seconde⁻¹. En présence d'agents de contraste, on parle de relaxivité r_i (en $s^{-1}.mM^{-1}$) qui va traduire l'efficacité du produit de contraste à relaxer les protons de l'eau.

D'autres agents de contraste potentiellement utilisables chez l'homme sont très prometteurs, notamment pour l'imagerie de perfusion [1]. Il s'agit principalement d'agents de contraste superparamagnétiques (USPIO ou Monocristalline Iron Oxyde Nanoparticle (MION)), commercialisés en France et actuellement utilisés en injection lente dans le cadre de la pathologie hépatique et ganglionnaire. Les USPIO présentent l'avantage d'être à la fois des agents purement intravasculaires et de posséder une forte susceptibilité magnétique. Du fait d'une relaxivité r_2 très élevée de ces agents, des doses plus faibles de produit de contraste peuvent être injectées.

Enfin, citons le chélate de Dysprosium (DTPA-Dy), non commercialisé, qui appartient aussi à la famille des Lanthanides (métal) et qui possède des propriétés physico-chimiques proches de celles du gadolinium. Il

présente l'avantage de produire un effet de susceptibilité magnétique environ 2 fois supérieur à celui du gadolinium et possède une relaxivité T_1 très faible (l'effet T_1 du Dysprosium représente seulement 2,5 % de celui du Gd) [14].

Son utilisation est notamment intéressante dans le cas de l'étude des tumeurs par exemple où se produirait une fuite du produit au travers de la barrière hémato-encéphalique, l'effet T_1 étant négligeable, celui-ci permettrait de renforcer l'effet T_2 [15].

Dans tous les cas, les propriétés physico-chimiques du DTPA-Gd permettent de réaliser indépendamment une imagerie de perfusion pondérée soit en T_1 [16-18] soit en T_2 ou en T_2^* . La grande majorité des études de perfusion exploite néanmoins les propriétés T_2 et T_2^* du chélate de gadolinium injecté en embole rapide.

Les mécanismes d'action des agents de contraste magnétiques

Suivant leur cinétique de distribution et leur concentration, les agents de contraste exercent principalement deux modes d'action sur la relaxation des molécules d'eau :

- Ils peuvent entraîner une augmentation importante du signal par un mécanisme de sphère interne en raccourcissant le T_1 des protons de l'eau dans le voisinage immédiat du chélate de Gadolinium ; ce mécanisme de relaxation à effet T_1 est opérationnel seulement si les particules magnétiques présentent une libre accessibilité aux molécules d'eau [19].

- Les molécules (ou particules) magnétiques, confinées dans la microvascularisation capillaire peuvent agir à distance (dans le parenchyme) sur un rayon d'action dépendant du moment magnétique et de la concentration du produit de contraste utilisés. Le confinement de l'agent de contraste dans la microvascularisation va entraîner des variations importantes de susceptibilité magnétique qui peuvent s'étendre sur une distance de plusieurs millimètres

au-delà du vaisseau [20, 21]. Cette différence de susceptibilité magnétique entre les compartiments intravasculaires et parenchymateux induira une variation locale du champ magnétique et donc un raccourcissement du T_2 et du T_2^* [22].

PRINCIPE DE L'IRM DE PERFUSION À L'ÉQUILIBRE

Une des méthodes appliquées à l'état d'équilibre permet d'évaluer, après distribution du produit de contraste entre l'espace vasculaire et extracellulaire, la perméabilité vasculaire en modélisant la cinétique de diffusion du produit de contraste dans le parenchyme. Cette méthode est appliquée en imagerie pondérée en T_1 ou pondérée en T_2 et en T_2^* .

La perfusion tissulaire à l'équilibre, en imagerie pondérée en T_1 et en présence de DTPA-Gd, est analysée à partir d'un modèle pharmacocinétique à deux compartiments ouverts [18].

Ce modèle décrit le mécanisme physiologique à partir duquel le produit est capturé dans le tissu. Les microvaisseaux hautement perméables facilitent le passage du produit vers l'espace interstitiel. Une constante d'échange (k_{21}) est calculée à partir de la courbe d'intensité de signal. La constante k_{21} correspond à une vitesse d'échange du produit entre l'espace plasmatique (compartiment 1) et l'interstitium (compartiment 2).

Une intensité de signal relative est mesurée dans le tissu et reflète l'équilibre du produit entre les compartiments intra et extravasculaires. Au passage de l'embolie, une augmentation brutale du signal apparaît et demeure relativement constante (plateau) jusqu'à la fin de l'examen. Un signal moyen est mesuré après extrapolation de la courbe à la phase initiale du plateau. L'amplitude du signal qui caractérise la réponse tissulaire au produit est mesurée, ce paramètre peut refléter la nature physicochimique et la taille de l'espace extracel-

lulaire [17]. Un second paramètre, correspondant à la pente de la courbe, est également calculé et va dépendre principalement de la concentration de l'agent de contraste dans l'espace intravasculaire.

La technique à l'état d'équilibre pondérée en T_1 a permis d'évaluer certains traitements cytotoxiques et de prédire la réponse des tumeurs à la radiothérapie [16-18].

L'efficacité d'un traitement de radiothérapie dépend largement de la concentration locale en oxygène modulée par la microcirculation. La dualité du DTPA-Gd utilisé ici à la fois comme marqueur de l'espace vasculaire et traceur diffusible permet d'appréhender en IRM à la fois la microvascularisation et les modifications physicochimiques qui apparaissent au cours du traitement radiothérapeutique dans le parenchyme cérébral.

Cette technique à l'équilibre repose sur la variation de signal entre des images acquises avant et après passage de produit de contraste. Elle peut s'appliquer grâce à l'utilisation de particules d'oxydes de fer, i.e. des agents de contraste superparamagnétiques à rémanence vasculaire (taille hydrodynamique de la particule s'étalant de 20, 60 à 100 nm suivant le type de nanoparticules) et à très forte susceptibilité magnétique (cf. supra). De par la présence des agents de contraste, la variation de signal observée est directement liée à la variation des temps de relaxation T_2 et T_2^* en chaque point du volume étudié. On considère que la variation de la vitesse de relaxation transversale, avant et après injection de produit de contraste, est proportionnelle au volume sanguin cérébral associé principalement à la microvascularisation [21]. En combinant dans une même séquence plusieurs échos de gradient avec un écho de spin, les variations de vitesse de relaxation transversale R_2 et R_2^* ainsi que leur rapport peuvent être calculés et un index de taille des microvaisseaux peut être ainsi obtenu ; cette approche, appliquée principalement dans le cas des tumeurs cérébrales, peut être intéressante pour l'étude de la néoangiogenèse [23].

PRINCIPE DE L'IRM DE PERFUSION DE PREMIER PASSAGE

Nous allons maintenant détailler la technique de premier passage appliquée en imagerie ECHO PLANAR pondérée en T_2 ou en T_2^* et décrire les aspects physiques du contraste par effet de susceptibilité magnétique.

Méthode de détection du signal

Les variations d'intensité de signal observées en IRM de perfusion permettent de détecter des perturbations hémodynamiques locales (modification du volume et du débit sanguins cérébraux). La sensibilité particulière des différentes séquences d'imagerie de type "écho de spin" (ES) et/ou "écho de gradient" (EG) à certaines caractéristiques physiologiques (taille, distribution, densité et géométrie des vaisseaux sanguins) constitue les bases de l'imagerie fonctionnelle de perfusion.

Au sein du tissu parenchymateux, il existe divers compartiments intra- et extravasculaires. La présence d'un agent de contraste, dans le compartiment vasculaire, induit des différences de susceptibilité magnétique importantes entre les compartiments intra- et extravasculaire (*figure 1*).

La variation de susceptibilité magnétique produit localement un gradient de champ magnétique qui affecte la fréquence de résonance des protons de l'eau. La présence de champs magnétiques locaux inhomogènes et fluctuants dans le temps à l'intérieur d'un voxel induit une distribution de fréquence de résonance et par voie de conséquence une baisse de signal (pondéré en T_2 ou en T_2^*).

Parallèlement, les phénomènes de diffusion de l'eau et la perméabilité des membranes à l'eau entre les 2 compartiments agissent sur la perte de signal.

Le passage de l'agent de contraste dans la région capillaire cérébrale dure en moyenne de 15 à 20 secondes

et induit une chute transitoire de signal pouvant atteindre 50% pour une intensité de champ magnétique de 1,5 Tesla et pour une dose classique de produit de contraste injectée (0,1 millimole de gadolinium/kg de poids corporel). Après que l'agent de contraste ait quitté le lit capillaire, le champ magnétique local redevient plus homogène et induit alors une meilleure cohérence de phase des spins des protons de l'eau. Une augmentation du signal est alors observable (figure 2).

Relation entre la variation relative de signal et le temps d'écho

Une expérience d'imagerie par RMN consiste à exciter les spins des noyaux d'hydrogène au moyen d'une impulsion de radiofréquence. Sous l'effet de cette excitation, l'aimantation macroscopique longitudinale du tissu bascule dans le plan transversal.

À l'arrêt de l'impulsion d'excitation, les aimantations des spins tendent à revenir vers leur état d'équilibre sous l'effet des processus de relaxation tout en précessant à la fréquence de Larmor ω_0 . Ce processus de relaxation est double : longitudinal et transversal. L'acquisition du signal RMN consiste à lire l'intensité de l'aimantation transversale en fonction du temps t après l'excitation.

La relaxation transversale est considérée comme mono-exponentielle et peut s'écrire sous la forme suivante : équation 2.

$$S(t) = S(0) \exp -TE \left(\frac{1}{T_2(t)} - \frac{1}{T_2(0)} \right)$$

$$= S(0) \exp(-TE \Delta R_2(t))$$

$S(0)$ représente l'intensité initiale de signal à l'état d'équilibre et TE le temps d'écho. Lors du passage du produit de contraste, il existe une variation de signal liée à la variation du T_2 . $T_2(0)$ et $T_2(t)$ représentent respectivement le temps de relaxation transversale en l'absence et en présence de produit. ΔR_2 représente la variation de la vitesse de relaxation transversale.

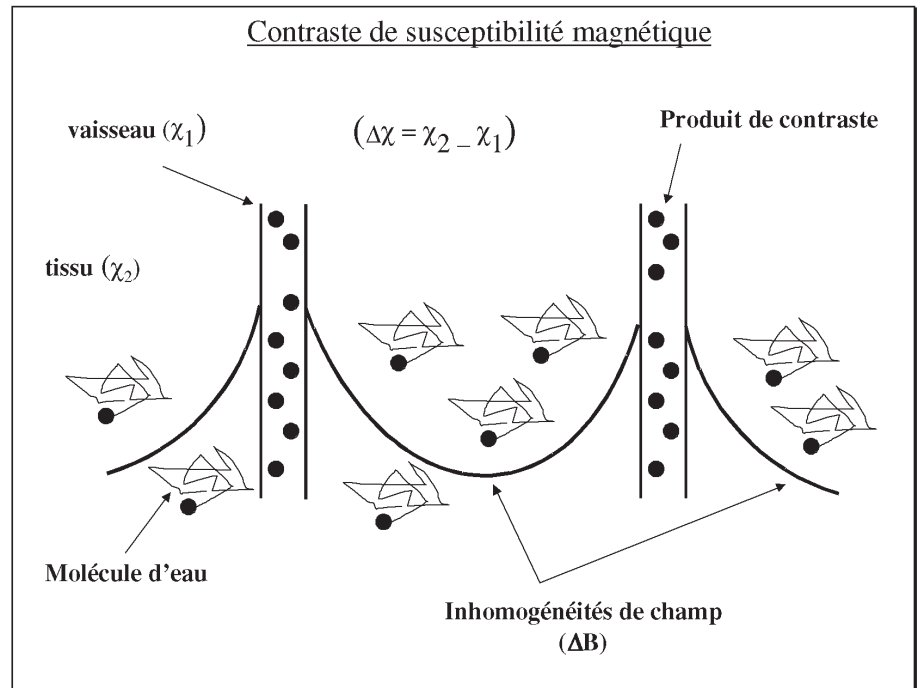


Figure 1. Les tissus et l'eau sont diamagnétiques et leur susceptibilité magnétique χ est de l'ordre de -7.10^7 (pour un champ B_0 de 1.5T). Le champ magnétique dans le tissu est légèrement inférieur à B_0 .

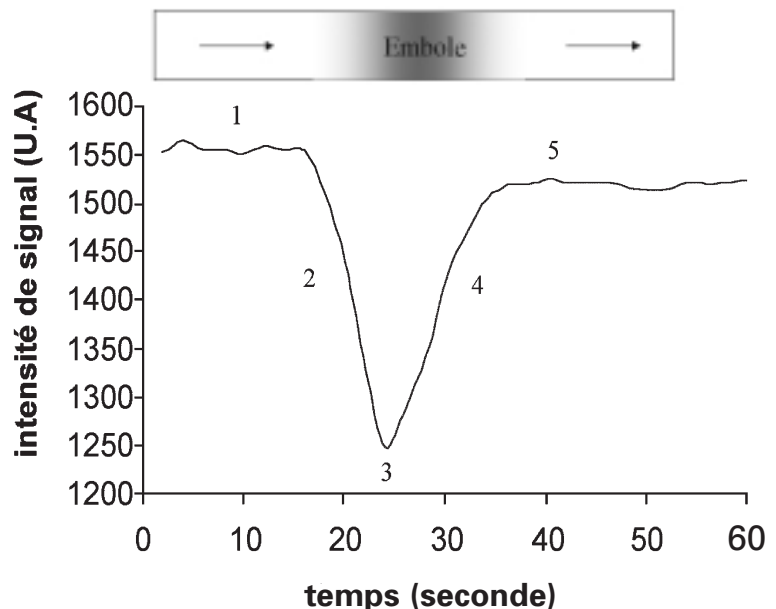


Figure 2. Cette courbe de premier passage de produit de contraste intravasculaire décrit l'évolution de l'intensité de signal en fonction du temps. Initialement, on observe un plateau ou une ligne de base (1) ; après un certain délai par rapport à l'injection, l'embolie met environ 15 à 20 secondes pour arriver dans les capillaires cérébraux, une chute brutale de l'intensité du signal associée à l'arrivée du produit de contraste dans les capillaires cérébraux apparaît (2). Ensuite, l'intensité du signal atteint un pic (3) correspondant à la concentration maximale de l'agent de contraste dans les capillaires. Enfin, un retour de l'intensité du signal (4) vers la ligne de base (5) s'effectue.

Source, modulation, pondération et sensibilité du signal IRM

Les variations de T_2 et de T_2^* observées dans le tissu sont une conséquence du passage du produit de contraste dans le compartiment intravasculaire qui représente une faible fraction volumique, environ 4% pour ce qui concerne le compartiment microvasculaire relativement au volume cérébral tissulaire total [24].

Parmi les phénomènes physiques qui modulent le signal IRM, nous sommes plus particulièrement concernés par les hétérogénéités de champ magnétique induites lors du passage du produit de contraste et par la diffusion des protons de l'eau au travers de ces inhomogénéités de champ.

Cette modulation de signal peut être observée grâce à l'acquisition séquentielle rapide d'images sensibles aux effets de susceptibilité magnétique. L'amplitude de la variation de signal, survenant pendant le premier passage du produit de contraste, dépend de la concentration de produit de contraste présente dans les capillaires et donc du volume vasculaire, de la séquence d'acquisition utilisée et de l'intensité du champ magnétique principal.

Les séquences classiquement utilisées en IRM de perfusion sont des séquences de type écho planaire très sensibles aux inhomogénéités de champ magnétique. Des techniques d'imagerie ultrarapides sont nécessaires pour suivre convenablement sur le plan temporel le premier passage de l'agent de contraste. Cette technique offre la possibilité de reconstruire des images en moins de 100 ms et autorise donc une imagerie multicoupe (grâce aux performances des hyper-gradients souvent supérieurs à 20 mT/m) permettant de couvrir l'ensemble du cerveau, avec une résolution temporelle (TR) de 1 à 2 secondes par niveau de coupe.

La technique d'IRM de perfusion peut être réalisée indépendamment ou conjointement à l'aide d'une séquence d'écho de spin et/ou d'écho de gradient, puisque le produit de contraste, au cours de son passage

dans le réseau capillaire, affecte le T_2 et le T_2^* des protons de l'eau.

En effet, de nombreux travaux théoriques et des expériences de simulation numérique [20, 21, 25-29] ont montré que la séquence en ES semble générer un signal plus sélectif spatialement et localement et présenter une sensibilité optimale aux micro-vaisseaux. Néanmoins, cette séquence possède une sensibilité aux variations de susceptibilité magnétique plus faible, puisque les phénomènes liés aux gradients de champ sont en grande partie compensés. En revanche, la séquence en EG est sensible à toutes les tailles de vaisseaux. L'influence d'un ES ou d'un EG et de la diffusion des molécules d'eau, en présence de produit de contraste intravasculaire, sur la relaxation transversale des protons de l'eau a été étudiée et sera développée en détail par la suite.

MODÈLES THÉORIQUES DU CONTRASTE DE SUSCEPTIBILITÉ

Il existe en réalité différentes sources de variation locale de champ magnétique : d'une part les phénomènes dynamiques de susceptibilité magnétique générés par le passage du produit de contraste dans le vaisseau et d'autre part les phénomènes statiques liés à l'hétérogénéité inévitable du champ magnétique à l'intérieur de l'aimant (imperfection de l'aimant, présence de matériaux possédant des propriétés magnétiques, interfaces entre tissus de susceptibilité magnétique différente).

Des modèles théoriques et numériques ont été développés en vue de mieux comprendre l'influence de la diffusion des molécules d'eau en présence de produit de contraste dans les vaisseaux et leur conséquence sur la relaxation transversale. Ces modèles théoriques permettent de décrire 3 régimes de diffusion : lent, intermédiaire et rapide. Ces régimes sont déterminés par les propriétés magnétiques du tissu et des vaisseaux et des caractéristiques géométriques du

milieu de diffusion telles que la taille des vaisseaux ou leur espacement. Ces 3 régimes de diffusion permettent de distinguer la part du mécanisme de diffusion de celle du déphasage intra-voxel sur la relaxation transversale des protons de l'eau.

Pour étudier ces régimes, on introduit la distance de diffusion r qui correspond à la distance moyenne parcourue par une molécule d'eau pendant un laps de temps équivalent au TE de la séquence dans un milieu où la vitesse de diffusion des molécules d'eau est caractérisée par D (coefficient de diffusion apparent). Dans ces différents modèles, r est à comparer à la distance sur laquelle s'étend le gradient de champ magnétique qui dépend lui-même du rayon du vaisseau perturbateur R_v et de la différence de susceptibilité magnétique induite par la présence du produit de contraste dans le secteur vasculaire. τ_D est le temps de corrélation diffusionnel des molécules d'eau et représente le temps mis par la molécule d'eau pour parcourir la région perturbée par la présence du produit de contraste. Equation 3

$$r = \sqrt{\tau_D \times D}$$

r : distance de diffusion ; D : coefficient de diffusion apparent des molécules d'eau ; τ_D représente le temps de corrélation diffusionnel des molécules d'eau.

On considère que la région tissulaire dans laquelle on observe des variations de champ magnétique s'étend approximativement sur une distance égale au rayon des vaisseaux. À l'interface du vaisseau et du parenchyme, l'élargissement de la distribution des fréquences associé à l'élargissement de la distribution de champ magnétique peut s'écrire : Equation 4

$$\delta\omega = \gamma B_{eq}$$

$\delta\omega$ représente la variation de fréquence de Larmor, γ correspond au rapport gyromagnétique du proton et B_{eq} représente le champ magnétique équatorial estimé à la surface du vaisseau.

En combinant les équations 3 et 4, on peut définir 3 régimes de diffusion à partir du produit : Equation 5

$$\delta_{\omega} \times \tau_D$$

Taille des vaisseaux, diffusion et relaxation des molécules d'eau

– Le déphasage intra-voxel est lié à la présence d'une distribution spatiale de champs magnétique (processus statique); les molécules d'eau sont soumises à des champs différents selon leur position ce qui a pour effet d'introduire une dispersion des fréquences de résonance. Il en résulte une perte de cohérence de phase qui engendre une perte de signal. Néanmoins, ce phénomène statique est réversible et ne sera pas observé avec une séquence d'écho de spin qui comporte une impulsion de refocalisation.

– La diffusion des molécules d'eau dans un champ inhomogène introduit une variation temporelle de la fréquence de résonance (processus dynamique) et engendre également une perte de cohérence de phase des

aimantations et donc une perte de signal. Dans le cas de l'intervention du processus dynamique de diffusion, le phénomène est irréversible et peut être observé avec une séquence d'écho de spin. Ainsi, une séquence d'impulsions d'écho de spin produisant une refocalisation des aimantations n'est sensible qu'à la perte de signal due à la diffusion des molécules d'eau dans les gradients de champ magnétique. Une technique d'écho de gradient est en revanche sensible aux deux mécanismes.

Régime de diffusion rapide

Si le déplacement r des molécules d'eau est supérieur au rayon du vaisseau R_v , donc à la taille de la perturbation spatiale de champ liée à la présence du produit de contraste contenu dans le vaisseau, on parle alors de régime de diffusion rapide (figure 3), correspondant à la relation $\delta_{\omega} \times \tau_D \ll 1$.

Autour d'un vaisseau de la taille d'un capillaire, les molécules d'eau tissulaires diffusent rapidement à travers le champ perturbé et perçoivent, pen-

dant l'intervalle de temps TE, l'ensemble des champs locaux générés par le passage du produit de contraste. Les mouvements moléculaires vont avoir pour effet de moyenner les fréquences (mécanisme qui porte aussi le nom de rétrécissement des fréquences par le mouvement). Autrement dit, les mouvements rapides des molécules d'eau permettent aux protons d'accumuler en moyenne le même déphasage. La perte de cohérence de phase, liée à la dispersion des fréquences spatiales, est ainsi réduite.

Lorsque la diffusion est rapide, celle-ci influence les mesures en écho de spin et en écho de gradient. En écho de spin, la réduction par moyennage des effets dynamiques de susceptibilité magnétique entraîne une faible variation du ΔR_2 . Il s'agit d'un processus dynamique et irréversible (figure 5).

En écho de gradient, la variation du ΔR_2^* est également faible mais légèrement supérieure à celle du ΔR_2 du fait des variations locales statiques de champ qui s'ajoutent aux effets de la diffusion (figure 5).

Régime de diffusion lente

Si le déplacement r des molécules d'eau est inférieur au rayon du vaisseau R_v , donc à la taille de la perturbation spatiale de champ, on parle alors de régime de diffusion lente (figure 4), correspondant à la relation $\delta_{\omega} \times \tau_D \gg 1$.

Autour d'un vaisseau de la taille d'un capillaire, les molécules d'eau tissulaires diffusent lentement à travers le champ perturbé et ne perçoivent plus, pendant l'intervalle de temps TE, qu'une petite partie des champs locaux. On observe ainsi une distribution spatiale quasi-statique de champ liée au fait que la diffusion lente n'exerce plus d'effet de moyennage. Le champ perçu par chaque molécule d'eau se rapproche alors d'un gradient constant et le mécanisme responsable de la perte de signal correspond à la dispersion de la phase à l'intérieur du

Régime de diffusion rapide

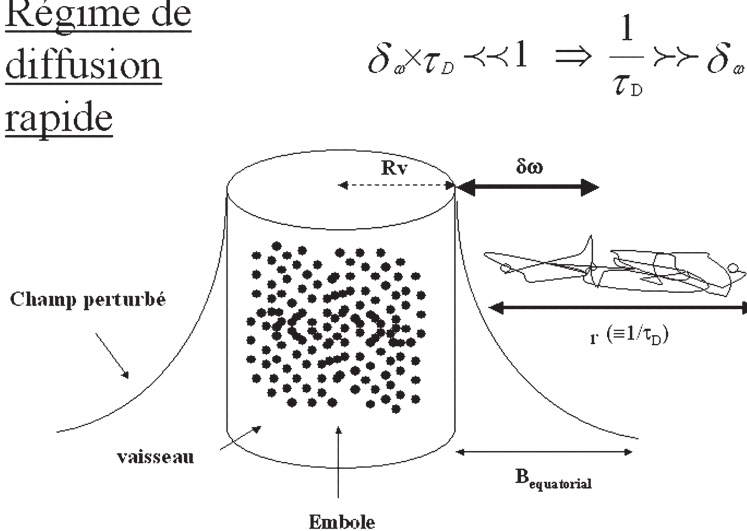


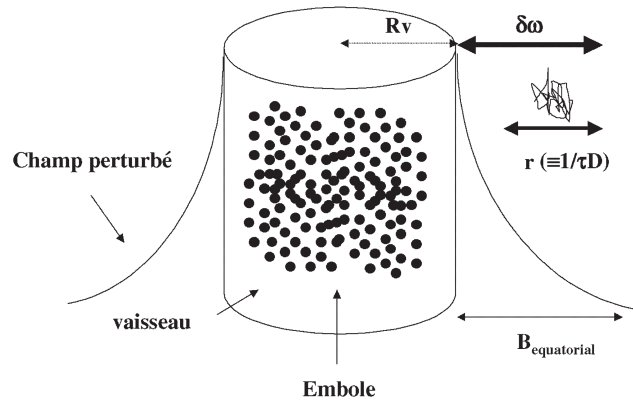
Figure 3. Cette figure représente un vaisseau contenant un embole de produit de contraste créant localement une perturbation de champ magnétique qui s'étend sur une distance équivalente au rayon du vaisseau. Dans le régime de diffusion rapide, les molécules d'eau diffusent sur une distance supérieure à la taille du champ équatorial, i.e. du rayon du vaisseau.

voxel. Il en résulte une perte de signal de l'ensemble des spins situés à l'intérieur du voxel, il s'agit d'un processus statique et réversible lié au déphasage intra-voxel.

Lorsque la diffusion est lente, celle-ci n'influence pratiquement plus les mesures en écho de spin du fait de la refocalisation des spins par l'impulsion de radiofréquence de 180°. ΔR_2 reste par conséquent faible. En écho de gradient, la variation du ΔR_2^* est nettement plus élevée du fait des variations locales statiques de champ qui s'ajoutent aux effets de la diffusion lente (figure 5).

Régime de diffusion lente

$$\delta\omega \times \tau_D \gg 1 \Rightarrow \frac{1}{\tau_D} \ll \delta\omega$$



Régime de diffusion intermédiaire

Le régime de diffusion intermédiaire correspond au déplacement r des molécules d'eau sur une distance comparable au rayon du vaisseau, suivant la relation $\delta\omega \times \tau_D \approx 1$. Dans ce régime, la diffusion moléculaire joue un rôle complexe (figure 5).

Dans ce type de régime, tous les mécanismes interviennent et notamment le rétrécissement des fréquences par le mouvement. ΔR_2 passe par un maximum parce que la refocalisation des spins n'est pas possible et que la diffusion des spins n'est pas encore assez rapide pour que les déphasages se moyennent à zéro de manière très efficace. ΔR_2^* reste inférieur à sa valeur en régime statique.

Évolution de la vitesse de relaxation transversale en fonction du rayon des vaisseaux

La figure 5 représente, sur la base du modèle de Boxerman, les variations de la vitesse de relaxation ΔR_2 et ΔR_2^* mesurées en ES et en EG respectivement dans des vaisseaux de taille différente et dans le cas de différents régimes de diffusion moléculaire.

Dans le cas du modèle de Boxerman, les variations de vitesse de relaxation transversale ΔR_2^* sont faibles en écho

Figure 4. Cette figure représente un vaisseau contenant un embole de produit de contraste créant localement une perturbation de champ magnétique qui s'étend sur une distance équivalente au rayon du vaisseau. Dans le régime de diffusion lente, les molécules d'eau diffusent sur une distance inférieure à la taille du champ équatorial, i.e. du rayon du vaisseau.

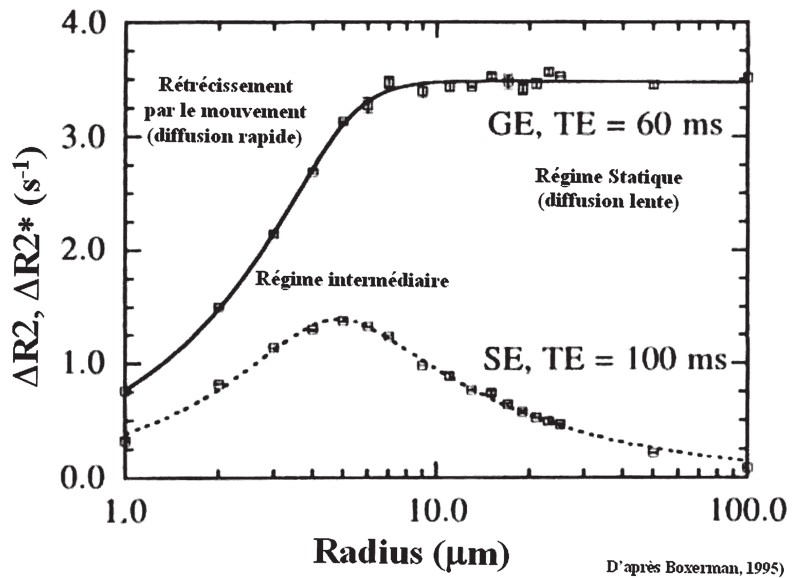


Figure 5. Courbes de simulation numérique exprimant l'évolution ΔR_2 et ΔR_2^* en fonction du rayon des vaisseaux capillaires obtenus pour une fraction vasculaire volumique donnée de 2%, $\Delta\chi = 1.10^7$, $[Gd] = 3,6$ mM (0,1 mmol/kg) et un rayon capillaire de 5 micromètres. En écho de spin (pour TE = 100 ms), ΔR_2 atteint un maximum (1,35 s⁻¹) alors qu'en écho de gradient (pour TE de 60 ms), ΔR_2^* tend progressivement vers un plateau (3,5 s⁻¹). ΔR_2^* reste supérieur à ΔR_2 quelle que soit la taille du vaisseau (d'après Boxerman et al, 1995).

de gradient et en régime de diffusion rapide, les déphasages des protons dans les gradients de champ sont partiellement moyennés. ΔR_2^* augmente progressivement lors de l'évolution vers des régimes intermédiaires. Aux rayons proches de ceux caractéristiques des capillaires (3 à 7 microns), ΔR_2^* atteint un maximum et se maintient en plateau au-delà d'une taille de vaisseaux de 10 micromètres environ et pour des régimes de diffusion lente.

De même, en écho de spin et en régime de diffusion rapide, ΔR_2 est faible du fait de l'effet de moyennage. ΔR_2 augmente progressivement lors de l'évolution vers des régimes intermédiaires et atteint un maximum (pic) pour un rayon de 5 micromètres environ.

Cette séquence devient sélective aux petits vaisseaux (pic de relaxivité maximum). En régime de diffusion lente, ΔR_2 décroît avec le rayon croissant des vaisseaux pour devenir quasiment nul lorsque la diffusion devient complètement négligeable du fait de l'efficacité des impulsions radiofréquence de 180°.

En résumé

Si la diffusion augmente, la vitesse de relaxation transversale ΔR_2 mesurée au pic diminue. Cette diminution de la vitesse de relaxation transversale correspond à un moyennage des champs locaux par le mouvement, conduisant à un rétrécissement de la raie de l'eau.

L'écho de spin montre que le déphasage irréversible qui résulte de la diffusion des spins au travers des gradients de champ induits par le produit de contraste, est maximal avec des vaisseaux ayant une dimension semblable à la distance de diffusion des molécules d'eau dans un intervalle de temps équivalent au TE, i.e. des vaisseaux capillaires.

Ainsi, la séquence d'écho de spin est surtout sensible à une gamme de vaisseaux dont la taille est proche de celle des vaisseaux capillaires. En revanche, la séquence d'écho de gradient est moins spécifique puisque sensible à toutes les tailles de vaisseaux, notamment les vaisseaux les plus gros (artères, veines, veinules).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La technique de perfusion de premier passage permet donc, après un réglage subtil des paramètres d'IRM et en combinant différents types d'échos dans la séquence, de générer un signal d'écho de spin permettant de cibler les vaisseaux capillaires et de sélectionner à partir d'un écho de gradient les vaisseaux tels que les artères cérébrales afin d'en définir une fonction d'entrée du système capillaire. Des modèles compartimentaux et de nombreuses méthodes de mesure du signal de perfusion, souvent comparables à ceux utilisés en médecine nucléaire, ont été décrits dans la littérature et appliqués en IRM afin d'obtenir des paramètres quantitatifs de perfusion tels que le volume et le débit sanguins cérébraux. Nous allons décrire et commenter dans l'article "compagnon", le modèle vasculaire et les principales méthodes de mesure de la perfusion cérébrale spécifiquement utilisées dans la technique de premier passage.

RÉFÉRENCES

- Sorensen A.G., Tievsky A.L., Ostergaard L., Weisskoff R.M., Rosen B.R. Contrast agents in functional MR Imaging. *JMRI* 1997; 7: 47-55.
- Ostergaard L., Weisskoff R.M., Chesler D.A., Gyldensted C., Rosen B.R. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: mathematical approach and statistical analysis. *MRM* 1996; 36: 715-725.
- Askienay S., Syrota A. Neurologie. In: Najean, eds médecine nucléaire 1990; Paris: ellipses: 259-300.
- Rosen B.R., Belliveau J.W., Vevea J.M., Brady T.J. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magnetic résonance in médecine* 1990; 14: 249-265.
- Weisskoff R.M., Kahne S. MRI susceptibility: image-based measurement of absolute susceptibility of MR contrast agents and human blood. *Magnetic résonance in médecine* 1992; 24: 375-383.
- de Marco G., Hindré F., Le Jeune J.J., Pouliquen D., Denizot B., Jallet P. Mise au point de nanoparticules de magnétite-dextran destinées à la lymphoscintigraphie par voie intraveineuse. *Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* 1996; 20: 6-16.
- de Marco G., Bogdanov A., Marecos E., Moore A., Simonova M., Weissleder R. MR Imaging of gene delivery to the central nervous system with an artificial vector. *Radiology* 1998; 208: 65-71.
- Rozenman Y., Zou X., Kantor H.L. Cardiovascular MR imaging with iron oxide particles: utility of a superparamagnetic contrast agent and the role of diffusion in signal loss. *Radiology* 1990; 175: 655-659.
- Rozenman Y., Zou X., Kantor H.L. Signal loss induced by superparamagnetic iron oxide particles in NMR spin-echo images; the role of diffusion. *Magnetic résonance in médecine* 1990; 14: 31-39.
- Dormann. Le phénomène de superparamagnétisme. *Revus Phys Appl* 1981; 16: 2756301.
- Roch A., Bach-Gansmo T., Muller R. In vitro relaxometric characterization of superparamagnetic contrast agents. *MAGMA* 1993; 1: 83-88.
- Hardy P.A., Henkelman R.M. Transverse relaxation rate enhancement caused by magnetic particulates. *Magnetic résonance in médecine* 1989; 7: 265-275.
- Hendrick R.E., Haacke E.M. Basic Physics of MR Contrast Agents and Maximization of Images Contrast. *JMRI* 1993; 3: 137-148.
- Kennan R.P., Zhong J., Gore J.C. On the relative importance of paramagnetic relaxation and diffusion-mediated susceptibility losses in tissues. *Magnetic résonance in médecine* 1991; 22: 197-203.
- Fossheim S., Johansson C., Fahlvik A.K., Grace D., Klaveness J. Lanthanide-Based Susceptibility Contrast Agents: Assessment of the Magnetic Properties. *MRM* 1996; 35: 201-206.
- Griebel J., Mayr N.A., de Vries A., Knopp M.V., Gneiting T., Kremser C., Essig M., Hawighors H., Lukas P.H., Yuh W.T.C. Assessment of fumor microcirculation : a new role of dynamic contrast MR imaging. *JMRI* 1997; 7: 111-119.
- Mayr N.A., Hawighorst H., Yuh W.T.C., Essig M., Magnotta V.A., Knopp M.V. MR microcirculation assessment in cervical cancer: correlations with histomorphological tumor markers and clinical outcome. *Journal of Magnetic Resonance imaging* 1999; 10: 267-276.
- Brix G., Semmler W., Port R. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd DTPA enhanced MR Imaging. *J Comp Assist Tomogr* 1991; 15: 621-627.
- Lauffer. Paramagnetic Metal Complexes as water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging: Theory and Design. *Chem Rev* 1987; 87: 901-927.
- Boxerman J.L., Bandettini P.A., Kwong K.K., Baker J.R., Davis T.L., Rosen B.R., Weisskoff R.M. The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte-Carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. *MRM* 1995; 34: 4-10.
- Boxerman J.L., Hamberg L.M., Rosen B.R., Weisskoff R.M. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *MRM* 1995; 34: 555-566.
- Majumdar S., Gore J.C. Studies of diffusion in Random Fields Produced by Variations in Suceptibility. *Journal of Magnetic Resonance* 1988; 78: 41-55.
- Troprès I., Grimault S., Vaeth A., Grillon E., Julien C., Payen J.F., Lamalle L., Décorps M. Vessel size imaging. *Magnetic résonance in médecine* 2001; 45: 397-408.
- Moseley M.E., Butts K. Magnetic Resonance Imaging: Diffusion and Perfusion. In: D.D. Stark, W.G. Bradley Jr, eds MOSBY, Inc. 1999; Volume 3: 1515-1536.
- Gillis P., Koenig S.H. Transverse relaxation of solvent protons induced by magnetized spheres: application to ferritin, erythrocytes and magnetite. *Magnetic résonance in médecine* 1987; 5: 323-345.
- Fisel C.R., Ackerman J.L., Buxton R.B., Garrido L., Belliveau K.W., Rosen B.R., Brady T.J. MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. *Magnetic résonance in médecine* 1991; 17: 336-347.
- Kennan R.P., Zhong J., Gore J.C. Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. *MRM* 1994; 31: 9-21.
- Weisskoff R.M., Zuo C.S., Boxerman J.L., Rosen B.R. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *MRM* 1994; 31: 601-610.
- Hardy P., Henkelman R.M. On the transverse relaxation rate enhancement induced by diffusion of spins through inhomogeneous fields. *Magnetic résonance in médecine* 1991; 17: 348-356.