



HAL
open science

Perfusion cérébrale

Giovanni de Marco, Pascal Dassonville, Marie-Cécile Henry Feugeas, Fannie Onen, Ilana Idy-Peretti

► **To cite this version:**

Giovanni de Marco, Pascal Dassonville, Marie-Cécile Henry Feugeas, Fannie Onen, Ilana Idy-Peretti. Perfusion cérébrale : IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique. Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique, 2004, 25 (1), pp.35-48. hal-03882710

HAL Id: hal-03882710

<https://hal.parisnanterre.fr/hal-03882710>

Submitted on 20 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Perfusion cérébrale : IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique. Partie II : modélisation vasculaire et méthodes d'extraction des données

G. de Marco¹, P. Dassonville²,
M.C. Henry-Feugeas³, F. Onen⁴,
I. Idy-Peretti⁵

¹ Laboratoire de biophysique et de traitement de l'image médicale - UMR 6600 CNRS - Université de Picardie Jules Verne - CHU NORD - Amiens
² Département de Physique et d'Électronique - École Supérieure d'Ingénieurs en Électrotechnique et Électronique - Amiens
³ Service de radiologie, UPRES JE 2156 - APHP Hôpital Bichat - Paris
⁴ Service de gériatrie - APHP Hôpital Bichat - Paris
⁵ Service de Médecine Nucléaire et de biophysique - APHP Hôpital Lariboisière - UMR 6600 CNRS - Université Paris 7 - Paris

Reçu le 2 septembre 2003 ; Accepté le 18 novembre 2003

Résumé

Les mesures in vivo de volume et de flux sanguins cérébraux régionaux ont montré un énorme intérêt dans la pathologie encéphalique ainsi que chez des sujets sains. À cet égard, de nombreuses techniques d'imagerie ont été développées afin d'obtenir des paramètres quantitatifs de la perfusion cérébrale et des travaux méthodologiques se poursuivent afin d'acquérir des résultats fiables. De récents progrès en IRM, notamment en terme de résolution temporelle, permettent d'appliquer des méthodes d'analyse cinétique des traceurs. Ainsi, l'IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique utilisée au premier passage d'un traceur permet d'évaluer quantitativement la perfusion cérébrale. Cependant, les mesures de la concentration de traceur en fonction du temps, permettant de calculer le flux sanguin (CBF), le volume vasculaire (CBV) et le temps de transit moyen du traceur (MTT), ne sont pas immédiates car ces mesures reflètent non seulement la physiologie vasculaire, mais également l'entrée artérielle qui représente la quantité de traceur à l'entrée de la région tissulaire d'intérêt.

Dans cet article, nous avons développé le concept mathématique des indicateurs dilués (traceurs) qui permet, à partir de la mesure de l'évolution temporelle de la concentration de traceur, de caractériser la physiologie vasculaire d'un tissu. Nous avons montré l'intérêt de poser des hypothèses sur la nature du lit capillaire et l'importance de la fonction d'entrée artérielle pour décrire précisément la fonction de réponse impulsionnelle du tissu. Nous avons décrit différentes approches de déconvolution paramétriques et non paramétriques qui permettent de déterminer des valeurs de paramètres hémodynamiques relatifs et absolus. Enfin, après une revue bibliographique exhaustive, nous avons conclu qu'il n'existait pas actuellement, en IRM, de méthode idéale pour quantifier la perfusion cérébrale.

IRM de perfusion cérébrale, modèles vasculaires, traceur, déconvolution, flux sanguin

INTRODUCTION

La tomographie par émission de positons (TEP) utilise l'eau marquée à l'oxygène 15 ($H_2^{15}O$) comme marqueur diffusible pour rendre compte de la perfusion d'un tissu [1]. L'IRM possède des méthodes comparables mais non invasives (sans la moindre injection) qui permettent d'obtenir des images de flux sanguin [2]. En effet, il est possible en IRM de marquer in situ et magnétiquement l'eau sanguine artérielle qui se comporte ensuite comme un traceur diffusible dans la zone tissulaire à explorer. Cette technique de marquage de spins artériels peut être répétée un grand nombre de fois améliorant le rapport signal sur bruit dans l'image; sa sensibilité augmente avec l'intensité du champ magnétique. Ainsi, cette technique est promise à un bel avenir, notamment avec l'avènement des très hauts champs (3T).

Cet article dédié aux méthodes utilisant les produits de contraste présente le principal modèle physique vasculaire et les outils mathématiques associés utilisés en IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique [3] permettant d'obtenir des paramètres physiologiques quantitatifs de la perfusion cérébrale.

En médecine nucléaire, des modèles compartimentaux (constitués de plusieurs compartiments) sont souvent utilisés, notamment pour rendre compte de la diffusion des traceurs cinétiques [4-9].

En IRM de perfusion, une approche stochastique d'un système multi-compartimental (le tissu cérébral) est surtout utilisée afin de décrire le comportement du traceur, la méthode ne cherchant pas à séparer les compartiments. Dans le cas d'un tissu cérébral normal et en raison de la barrière hémato-encéphalique, on se limite à la description de la cinétique d'un traceur purement intravasculaire (généralement le DTPA-Gd) mesurée par IRM, alors que pour les autres tissus, le DTPA-Gd se comporte en traceur de l'espace extra-cellulaire.

Le traitement des images IRM permet

d'extraire l'évolution temporelle de concentration du traceur dans une artère cérébrale et l'évolution temporelle résultante dans le tissu voisin irrigué par cette artère. Le but de la modélisation vasculaire est d'établir une relation entre les paramètres physiologiques, flux (CBF) et volume (CBV) sanguins cérébraux, et le temps de transit moyen (MTT) d'un embole de traceur puis de relier ces derniers aux données accessibles à la mesure (évolutions temporelles de concentration).

La théorie des indicateurs dilués repose sur un modèle vasculaire. C'est sur cette théorie que s'appuie la plupart des résultats obtenus en imagerie de perfusion et les principales méthodes mathématiques permettant d'estimer les paramètres physiologiques de perfusion (CBF , CBV et MTT). Modèles mathématiques et méthodes physiques, ainsi que leurs limites, sont explicités ici de façon détaillée. Les principaux travaux réalisés en IRM de perfusion sont passés en revue.

THÉORIE DES INDICATEURS DILUÉS (PRINCIPE DU VOLUME CENTRAL) APPLIQUÉE À L'IMAGERIE DE PERFUSION

Les premières études de mesure de la concentration d'un indicateur dilué (ou traceur), appliquées dans des systèmes statiques et/ou dynamiques, remontent à 1894 et ont été réalisées par G.N. Stewart [10]. Ses travaux ont été repris trente cinq ans plus tard par W.F. Hamilton et al. [11] et redéfinis mathématiquement sur la base du principe de conservation de la masse, ceci en s'appuyant sur un certain nombre d'hypothèses et d'approximations :

- le flux ne doit pas être affecté par le traceur qui doit donc être de volume négligeable ;
- traceur et sang doivent être parfaitement mélangés, la concentration homogène, de sorte que le débit du

traceur soit représentatif de celui du sang, (i.e., le traceur circule à la vitesse du sang) ;

- il n'y a pas de point de stagnation ou d'accumulation ;

- tout le traceur injecté doit quitter le système, sa recirculation doit pouvoir être négligée ;

- le processus est linéaire et stationnaire.

Ces travaux ont ensuite été poursuivis [12-14] dans le but d'élaborer un modèle permettant de convertir des concentrations d'indicateurs mesurées dans un organe, en informations de flux et de volume sanguins.

Embole tissulaire infiniment court

Considérons le système simplifié suivant composé d'une artère et d'une veine constituant respectivement l'entrée et la sortie sanguine d'un réseau de capillaires irriguant un tissu (*figure 1*). Le modèle est considéré comme étant mono-compartimental, c'est-à-dire que l'on suppose que le traceur reste purement intravasculaire. Le réseau de capillaires peut évidemment être plus complexe que celui schématisé ci-après (ramifications, variabilité des diamètres et des longueurs des capillaires...).

À l'instant origine $t = 0$, q_0 moles de traceur sont injectées dans le réseau capillaire du tissu via l'artère. On suppose l'embole idéal, à savoir que l'ensemble de la quantité de traceur est injectée sur une durée infiniment courte.

La totalité du traceur injecté quittant le système, on peut mesurer sa concentration $c_v(t)$ en sortie (sang veineux) de façon continue, jusqu'à élimination complète du produit. Idéalement, l'évolution temporelle de la concentration en traceur du sang sortant est recueillie et mesurée. En pratique, la concentration ne peut être mesurée de façon continue, seul un certain nombre d'échantillons de mesure est disponible. Supposons que l'échantillonnage se fasse périodi-

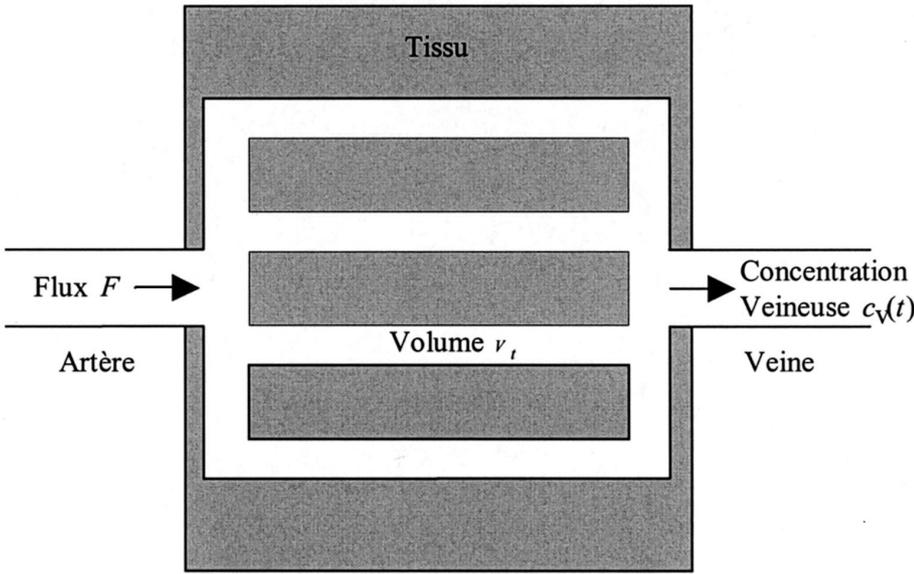


Figure 1. Modèle du tissu vascularisé.

quement à intervalles de temps Δt et que le temps δt nécessaire au recueil de l'échantillon soit négligeable devant Δt . On ne dispose donc que de N mesures $c_v(n\Delta t)$ ($n = 0, N-1$) de la concentration en traceur du sang veineux.

Si Δt est un infiniment petit au regard du temps nécessaire pour que les q_0 moles de traceur entrées à l'instant $t = 0$ quittent le volume tissulaire, le processus peut être admis comme continu.

Le volume élémentaire de sang veineux quittant alors le tissu entre les instants t et $t + dt$ est Fdt où F représente le flux sanguin. La quantité dq de traceur transportée par ce volume élémentaire s'écrit alors :

$$dq = Fc_v(t)dt \quad (1)$$

Toute la quantité q_0 de traceur injecté quittant la zone tissulaire et le débit étant constant, on obtient :

$$q_0 = \int_0^{q_0} dq = \int_0^{\infty} Fc_v(t)dt = F \int_0^{\infty} c_v(t)dt \quad (2)$$

À partir de (1), il vient :

$$\frac{1}{q_0} \frac{dq}{dt} = \frac{Fc_v(t)}{q_0} = h(t) \quad (3)$$

Par intégration, on obtient immédiatement à partir de (2) :

$$\int_0^{\infty} h(t)dt = 1 \quad (4)$$

Selon (3), $h(t)dt = dq/q_0$ apparaît comme la fraction de la quantité totale q_0 de traceur quittant le volume sanguin tissulaire V_t entre les instants t et $t + dt$. Sang et traceur étant par hypothèse intimement mélangés, $h(t)dt$ est aussi la fraction de sang quittant le volume sanguin tissulaire V_t entre les instants t et $t + dt$.

Selon (4), $h(t)$ correspond à une densité de probabilité. $h(t)dt$ représente la probabilité pour qu'une particule de traceur entrée à l'instant $t = 0$ quitte le volume sanguin tissulaire V_t entre les instants t et $t + dt$, donc la probabilité que le temps de transit de cette particule au travers du volume V_t soit compris entre t et $t + dt$.

Les molécules de traceur ayant un temps de transit compris entre t et $t + dt$ tracent un volume net F_t dans le volume V_t . Étant en proportion $h(t)dt$, elles participent au volume V_t pour un volume élémentaire $dV = Ft \cdot h(t)dt$.

Le principe du volume central est obtenu par sommation de ces volumes élémentaires dont le total doit redonner le volume sanguin tissulaire, soit :

$$V_t = \int dV = \int_0^{\infty} Ft \cdot h(t)dt = F \int_0^{\infty} th(t)dt \quad (5)$$

Selon (4), $h(t)$ étant la densité de probabilité associée à la distribution des temps de transit, il vient :

$$V_t = F \int_0^{\infty} th(t)dt = F\bar{t} = F \cdot MTT \quad (6)$$

Le volume sanguin tissulaire apparaît comme le produit du flux par le temps de transit moyen (\bar{t} ou MTT). D'où le théorème du volume central réécrit à partir des mesures de concentration (en utilisant (2) et (3)) :

$$\frac{V_t}{F} = MTT = \bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} tc_v(t)dt}{\int_0^{\infty} c_v(t)dt} \quad (7)$$

Le temps de transit moyen des molécules de traceur dans le réseau capillaire du tissu étudié est égal au rapport des volumes et flux sanguins ou encore au rapport du moment d'ordre 1 de la concentration veineuse au moment d'ordre 0 de celle-ci [13, 16].

Application du principe du volume central en IRM de perfusion

L'imagerie par résonance magnétique de perfusion de premier passage est basée sur la détection des variations locales d'intensité de signal liées au passage d'un embole de traceur paramagnétique purement intravasculaire à partir d'une séquence pondérée en T2 ou T2* [3].

Le traitement et l'analyse des images permettent d'accéder aux courbes d'évolutions temporelles de la concentration du traceur dans le sang artériel ou dans le réseau capillaire irriguant le tissu cérébral. Ces courbes de premier passage (en se ramenant au cas où le traceur ne circule qu'une seule fois) présentent une forme caractéristique. À partir de ces courbes, différents paramètres de perfusion peuvent être estimés permettant de décrire l'évolution temporelle de la concentration [17-22].

Le modèle vasculaire précédent doit, en conséquence, être adapté à la technique IRM car la concentration veineuse $c_v(t)$ et donc la fonction $h(t)$ ne sont pas mesurables directement. En effet, sous l'hypothèse que le traceur reste intravasculaire (traceur non dif-

fusible et barrière hémato-encéphalique intacte), seule la variation du signal liée à la concentration de traceur dans le réseau capillaire du tissu étudié est accessible à la mesure.

Soit $R(t)$ la fraction de produit restant à l'instant t dans le réseau capillaire du tissu étudié. $R(t)$ est couramment appelé fonction résidu. Toujours dans le cas d'un embolie en injection idéale (durée d'injection infiniment courte) en quantité q_0 à l'instant $t = 0$, $R(t)$ et $b(t)$ sont reliés par :

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (8)$$

À partir de l'équation (4), on déduit $R(t = \infty) = 0$, ce qui traduit l'hypothèse que tout le traceur quitte le système microvasculaire. De même, on a $R(t = 0^+) = 1$ d'après (8).

L'expression (8) permet d'obtenir $dR(t)/dt = -h(t)$ et la relation générale entre le moment d'ordre n de $R(t)$ et celui d'ordre $n + 1$ de $b(t)$ (voir annexe 1) :

$$\int_0^\infty t^n R(t) dt = \frac{1}{n+1} \int_0^\infty t^{n+1} h(t) dt \quad (9)$$

Soit $c_t(t)$ la concentration tissulaire en traceur (en mmol.g^{-1} , quantité de traceur par unité de masse de tissu). Celle-ci est reliée à la fonction résidu par :

$$R(t) = c_t(t)/c_t(0^+) \quad (10)$$

$R(t)$ apparaît donc comme la concentration tissulaire normalisée.

La présence du traceur dans la région tissulaire affecte le temps de relaxation $T2^*$ d'une séquence pondérée en écho de gradient. Le signal $S(t)$ est alors de la forme :

$$S(t) = K \exp(-TE/T2^*(t)) \quad (11)$$

Il vient naturellement en exprimant (11) à $t = 0^-$:

$$S(t) = S(0^-) \exp\left(-TE \left(\frac{1}{T2^*(t)} - \frac{1}{T2^*(0^-)}\right)\right) \quad (12)$$

avec $S(0^-)$, le signal avant l'arrivée de l'embolie du traceur (ligne de base) et TE , le temps d'écho.

Ceci peut encore s'écrire en introdui-

sant l'évolution de la vitesse de relaxation $\Delta R2^*(t) = (T2^*(t))^{-1} - (T2^*(0^-))^{-1}$:

$$\Delta R2^*(t) = -\frac{1}{TE} \ln \frac{S(t)}{S(0^-)} \quad (13)$$

où \ln représente le logarithme népérien.

Bien que le traceur soit supposé rester intravasculaire, son effet magnétique s'étend bien au-delà du capillaire et la faible résolution spatiale de l'IRM de perfusion donne un signal moyen (un voxel contenant une grande quantité de capillaires et de tissu). On montre qu'aux concentrations de traceurs utilisées, l'évolution de la vitesse de relaxation transversale peut-être considérée comme proportionnelle à la concentration massique du traceur, soit :

$$\Delta R2^*(t) = k c_t(t) \quad (14)$$

Les relations (10), (13) et (14) conduisent donc à :

$$c_t(t) = c_t(0^+) R(t) = -\frac{1}{kTE} \ln \frac{S(t)}{S(0^-)} \quad (15)$$

La mesure du signal $S(t)$ permet donc d'avoir accès à la concentration massique tissulaire en traceur.

Soient F le débit sanguin tissulaire (en ml.s^{-1}), F_t le débit sanguin tissulaire par unité de masse tissulaire (en $\text{ml.s}^{-1}/\text{g}$ de tissu) et F_a le débit dans l'artère alimentant la région tissulaire considérée (en ml.s^{-1}). Considérons un embolie artériel parfait (embolie infiniment court) en quantité q_0 (en mmol) à l'entrée de la région tissulaire. Cet embolie représente une quantité entrante de traceur $q_i(t)$ dans la région tissulaire représentée mathématiquement par une impulsion de Dirac (puisque infiniment court). C'est-à-dire que l'on pose $q_i(t) = q_0 \delta(t)$ (ou encore $q_i(t = 0) = q_0$ et $q_i(t \neq 0) = 0$).

En réalité, l'artère n'irrigue pas seulement la région tissulaire considérée mais irrigue également des régions tissulaires voisines. La quantité q_0 de traceur véhiculée par l'artère n'est donc pas entièrement délivrée à la région tissulaire étudiée. La quantité effective délivrée à celle-ci correspond à la quantité totale pondérée par le rapport du flux tissulaire au flux artériel,

i.e., $q_i(t) = q_0 \delta(t) F/F_a$. Comme le flux tissulaire F_t est exprimé par unité de masse de tissu, la concentration massique de traceur à l'instant $t = 0^+$, c'est-à-dire juste après l'entrée de l'embolie, est donnée par :

$$c_t(0^+) = \frac{q_0}{F_a} F_t \quad (16)$$

La concentration tissulaire massique prise à l'instant initial est donc proportionnelle au flux sanguin tissulaire. Connaissant le débit artériel F_a et en extrapolant la mesure de $S(t)$ à $t = 0^+$, on obtient donc une mesure du flux sanguin tissulaire F_t .

En fait, l'équation (16) doit être corrigée. En effet, seul le volume plasmatique est accessible au traceur et en proportion ce volume n'est pas le même pour le sang artériel et pour le sang contenu dans les capillaires.

L'expression (16) doit donc être reformulée selon :

$$c_t(0^+) = \frac{1 - H_{cap}}{1 - H_a} \frac{q_0}{F_a} F_t = \frac{1}{\kappa_H} \frac{q_0}{F_a} F_t \quad (17)$$

où H_{cap} et H_a représentent respectivement les hémotocrites capillaire et artériel et $\kappa_H = (1 - H_a)/(1 - H_{cap})$.

Considérons maintenant l'aire sous la courbe d'évolution de la concentration $c_t(t)$ mesurée à partir de (15), celle-ci s'écrit :

$$\int_0^\infty c_t(t) dt = c_t(0^+) \int_0^\infty R(t) dt = \frac{q_0}{\kappa_H F_a} F_t \int_0^\infty R(t) dt \quad (18)$$

En utilisant la relation (8) et la relation entre les moments de $R(t)$ et ceux de $b(t)$ (9), il vient :

$$\int_0^\infty c_t(t) dt = \frac{q_0}{\kappa_H F_a} F_t \int_0^\infty t h(t) dt = \frac{q_0}{\kappa_H F_a} F_t \cdot MTT = \frac{q_0 \cdot V_t}{\kappa_H F_a} \quad (19)$$

où V_t représente le volume sanguin tissulaire (en ml/g de tissu). Connaissant le flux artériel, l'aire sous la courbe de concentration permet donc la mesure du volume sanguin tissulaire.

Les courbes suivantes (**figure 2**) schématisent un cas particulier où l'on suppose que $R(t) = \exp(-t/MTT)$ soit un modèle mono-compartmental (voir annexe 2).

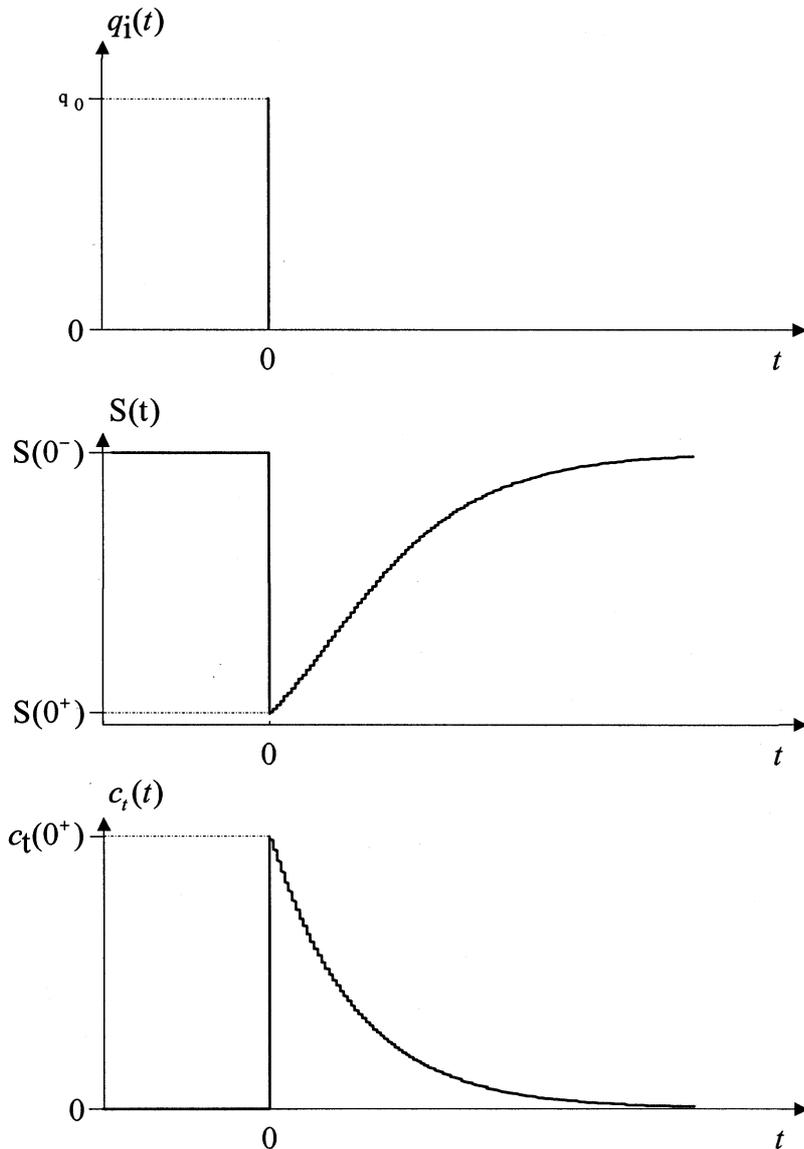


Figure 2. Embole, évolutions du signal et de la concentration pour un embole parfait et une fonction résidu de la forme $R(t) = \exp(-t/MTT)$.

On peut donc, à partir des courbes du signal, obtenir la courbe de concentration (15) et de là, extraire la concentration $c_t(0^+)$ qui est proportionnelle au flux sanguin capillaire du tissu étudié F_t (17). L'aire sous la courbe de concentration est proportionnelle au volume sanguin capillaire V_t (19), le rapport entre l'aire et la valeur à l'origine étant égal au temps de transit moyen ou MTT .

Prise en compte de l'entrée artérielle (durée de l'embole tissulaire)

En toute rigueur, l'embole ne peut être parfait. Il y a nécessairement un retard t_d entre l'instant $t = 0$ où le tra-

ceur est injecté au niveau d'une veine du bras et le moment où il arrive au niveau de la région tissulaire étudiée (t_d repérant le temps d'arrivée dans le tissu de la quantité maximale de traceur). De plus, même si l'embole est injecté instantanément ou supposé l'être (ce qui ne peut être supposé compte-tenu du mode d'injection et de la résolution temporelle de la technique d'imagerie de perfusion), le transport du traceur par le sang jusqu'à une région tissulaire provoque un étalement temporel sur une durée t_e (largeur à mi-hauteur) à l'entrée de ce dernier dans la région tissulaire (figure 3).

La courbe de concentration tissulaire du traceur se retrouve convoluée par

la fonction décrivant l'entrée de ce dernier dans la région tissulaire étudiée. La forme de l'évolution de la concentration est donc affectée par le délai et l'élargissement liés au transport du traceur par le système artériel jusqu'à la région tissulaire étudiée.

Supposons comme précédemment que le système dynamique est à l'état stationnaire (i.e., le flux reste constant pendant toute l'expérience).

Soit $c_a(t)$ la concentration artérielle (mesurée en mmol.ml^{-1}) prise juste au niveau de l'entrée de la région tissulaire.

La quantité de traceur par unité de masse de tissu entrant dans la région tissulaire entre les instants τ et $\tau + d\tau$ est donnée par $F_t c_a(\tau) d\tau$. De cette quantité, seule la fraction $R(t - \tau)$ est encore présente dans la région tissulaire à l'instant t . La quantité de traceur par unité de masse de tissu entrée entre les instants τ et $\tau + d\tau$ et encore présente à l'instant t s'écrit donc $F_t c_a(\tau) d\tau R(t - \tau)$.

La quantité totale présente dans le tissu à l'instant t s'obtient en effectuant la somme de ces quantités sur tous les intervalles de temps infinitésimaux ($\tau, \tau + d\tau$) d'entrée de l'embole artériel. En tenant compte de la correction à apporter liée à la différence d'hématocrite entre le sang capillaire et le sang artériel, on a donc :

$$c_t(t) = \frac{1}{\kappa_H} \int_0^{\infty} F_t c_a(\tau) R(t - \tau) d\tau = \frac{1}{\kappa_H} F_t \int_0^{\infty} c_a(\tau) R(t - \tau) d\tau \quad (20)$$

La concentration dans la région tissulaire s'écrit donc mathématiquement comme étant proportionnelle au produit de convolution de la concentration artérielle $c_a(t)$ et de la fonction résidu $R(t)$:

$$c_t(t) = \frac{1}{\kappa_H} F_t \int_0^{\infty} c_a(\tau) R(t - \tau) d\tau = \frac{1}{\kappa_H} F_t (c_a \otimes R)(t) \quad (21)$$

où le symbole \otimes indique le produit de convolution.

Sous cette forme $c_t(t)$ apparaît bien comme la somme des différentes contributions à l'instant t de quantités de l'embole artériel entrées aux instants τ et dont les fractions $R(t - \tau)$

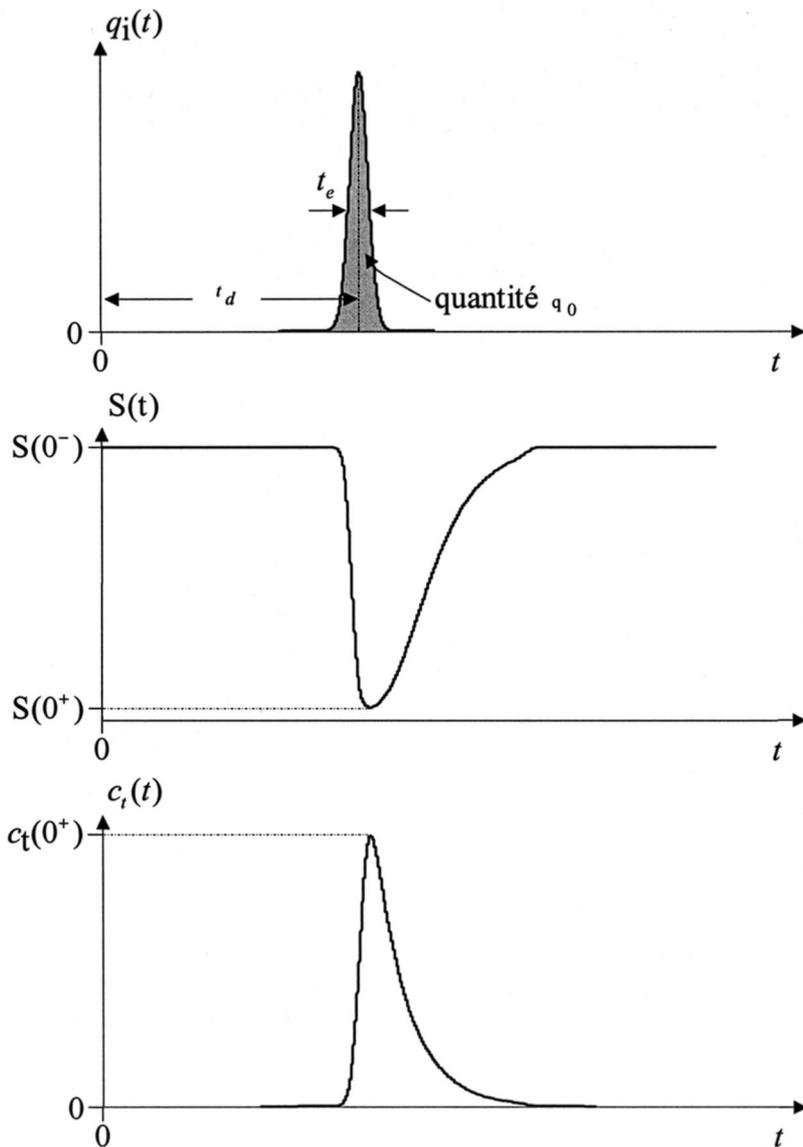


Figure 3. Embole entrant, évolutions du signal et de la concentration pour une fonction résidu de la forme $R(t) = \exp(-t/MTT)$ en tenant compte du retard et de l'élargissement de l'embole.

sont encore présentes dans le lit capillaire à l'instant t comme l'illustre la *figure 4* dans le cas d'une fonction résidu en $\exp(-t/MTT)$.

La surface sous la courbe tissulaire est facilement mesurable. Il est aisé de montrer que cette aire normalisée à l'intégrale de la concentration artérielle est proportionnelle au volume sanguin tissulaire V_t soit au *CBV*. On a (voir calcul en annexe 3) :

$$\frac{\int_0^{\infty} c_t(t) dt}{\int_0^{\infty} c_a(t) dt} = \frac{1}{\kappa_H} V_t = \frac{1}{\kappa_H} CBV \quad (22)$$

MESURE DE PARAMÈTRES RELATIFS DE LA PERFUSION CÉRÉBRALE

Détermination du volume sanguin cérébral (CBV)

Comme évoqué précédemment, l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps permet d'estimer le volume sanguin cérébral régional ($CBV = V_t$), ce qui présente deux avantages importants.

1. puisque l'embole est injecté au niveau d'une veine du bras, après passage dans le sang artériel, l'intégrale de $c_a(t)$ est une constante K quelle que soit l'artère considérée (voir annexe 4). Ceci permet d'effectuer des mesures relatives de volumes sanguins tissulaires dans des régions différentes sans avoir connaissance a priori de la quantité de traceur injectée ni de la concentration artérielle puisque le *CBV* d'une région s'écrit :

$$CBV = \frac{\kappa_H}{K} \int_0^{\infty} c_t(t) dt \quad \text{avec} \quad K = \int_0^{\infty} c_a(t) dt \quad (23)$$

En fait, ces mesures relatives ne restent valables que si l'on peut considérer que κ_H est une constante pour les différentes régions tissulaires cérébrales.

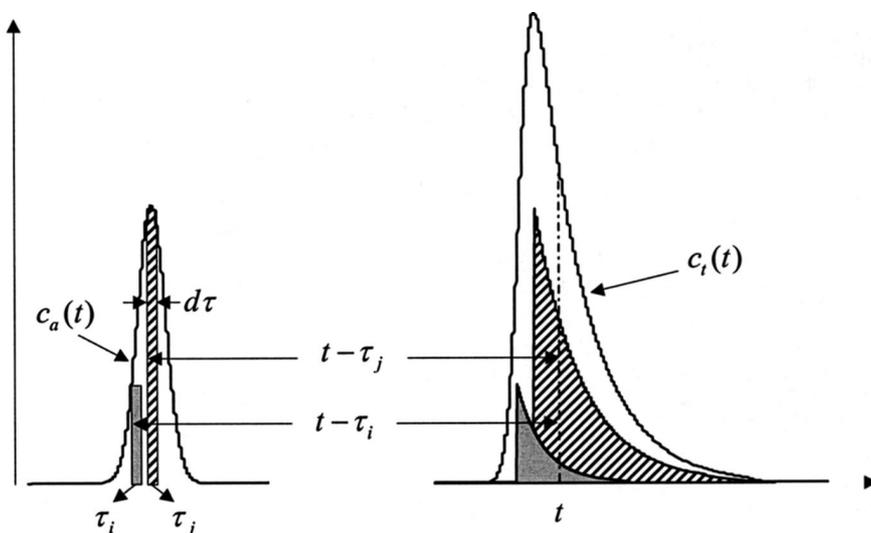


Figure 4. Concentrations des embolus artériel et tissulaire pour une fonction résidu de la forme $R(t) = \exp(-t/MTT)$.

2. puisque le CBV s'exprime à partir d'intégrales de concentrations qui sont des fonctions régulières du temps, il n'est pas nécessaire d'échantillonner ces fonctions à des fréquences trop importantes.

Certains auteurs se réfèrent plutôt au calcul du pourcentage de perte d'intensité de signal (Maximum Signal Drop) associé à la concentration maximale de traceur dans les capillaires cérébraux et proposent de prendre ce paramètre comme indice de la densité microvasculaire plutôt que de le calculer selon (22) [23].

Détermination du débit sanguin cérébral (CBF)

Il existe deux méthodes pour déterminer le flux sanguin cérébral :

– la première méthode consiste à évaluer le CBF à partir de l'expression de la concentration du traceur dans la région tissulaire prise à l'instant initial pour un embole artériel infiniment court selon $CBF = F_t = \kappa_H F_a c_t(0^+)/q_0$ (17). En réalité, l'embole artériel à l'entrée de la zone tissulaire ne peut être considéré comme infiniment court. La concentration mesurée subit l'influence de la forme de l'embole artériel via le produit de convolution (21). La valeur $c_t(0^+)$ relevée directement n'est donc qu'une grossière approximation. De plus, seuls des débits correspondant à des régions tissulaires alimentées par des flux artériels F_a identiques peuvent être comparés entre eux.

– la deuxième méthode de mesure relative consiste à calculer le MTT , déterminé à partir de la mesure de la largeur à mi-hauteur sur la courbe de concentration tissulaire et du principe du volume central [24]. Le MTT mesuré dans ces conditions permet de faire une estimation grossière de la perfusion tissulaire car dans ce cas, on ne tient pas compte de la convolution de la fonction résidu avec l'entrée artérielle.

Il faudrait disposer d'un modèle vasculaire de façon à relier la largeur à mi-hauteur $\Delta t_{1/2}$ de la fonction résidu

au MTT . Par exemple, dans le cas d'une fonction résidu en $\exp(-t/MTT)$, la largeur à mi-hauteur $\Delta t_{1/2}$ est reliée au MTT par $\Delta t_{1/2} = 0,69 \cdot MTT$.

La largeur à mi-hauteur mesurée directement sur la courbe de concentration surestime la largeur à mi-hauteur de la fonction résidu.

La connaissance des paramètres CBV et MTT permet de déduire théoriquement le débit sanguin cérébral régional par application du principe du volume central : $CBV = CBF \cdot MTT$. Comme le MTT est surestimé, le débit est lui sous-estimé par cette méthode.

Avantages et inconvénients des paramètres relatifs

Les paramètres relatifs ne peuvent être quantifiés de façon absolue dans la mesure où la fonction d'entrée artérielle n'est pas connue a priori. En effet, cette fonction d'entrée est dépendante des variations physiologiques telles que le débit sanguin cardiaque, la pression sanguine artérielle, la structure vasculaire, ainsi que les conditions d'injection et la concentration du traceur utilisé.

La mesure relative des paramètres de perfusion est souvent utilisée chez des patients comme estimation des paramètres physiologiques de perfusion et présente l'avantage d'être simple et rapide. Une normalisation (différences ou rapports des paramètres de perfusion par rapport à une zone saine controlatérale : substance blanche, cervelet, artère) est souvent réalisée et permet de comparer les patients entre eux. Malheureusement, la normalisation des paramètres relatifs n'élimine pas les différences causées par les fluctuations physiologiques contenues dans la fonction d'entrée artérielle.

Des simulations numériques ont été effectuées pour mettre en évidence la variabilité des paramètres de perfusion suivant différentes valeurs de la fonction d'entrée artérielle et de la réponse du tissu [18]. Ces travaux ont

bien montré que les paramètres de perfusion calculés ne s'affranchissent pas des différences causées par les variations de la fonction d'entrée artérielle.

MÉTHODES D'EXTRACTION DU SIGNAL DE PERFUSION - DÉCONVOLUTION

Compte-tenu de (17), (22) et du fait que la courbe de concentration tissulaire résulte de la convolution de la fonction résidu par la fonction de la concentration artérielle, si on cherche à obtenir des mesures absolues des paramètres CBF , CBV et MTT , il est nécessaire de déconvoluer la concentration tissulaire de la concentration artérielle.

Estimation de la fonction d'entrée artérielle

La première étape de la déconvolution consiste à estimer la concentration artérielle $c_a(t)$ encore appelée fonction d'entrée artérielle ou AIF (Arterial Input Function).

Une estimation de la fonction d'entrée artérielle peut être réalisée en IRM de perfusion à partir d'une région d'intérêt placée sur une artère corticale visible dans les plans de coupes tissulaires [25, 26]. Les voxels correspondant à une artère corticale sont relativement simples à repérer sur les images puisqu'ils correspondent à la plus grande vitesse de variation du signal (embolo très concentré).

Ajustement de la fonction d'entrée artérielle à une fonction modèle de type Gamma

L'entrée artérielle (AIF) est généralement modélisée par une fonction afin de réduire, au cours du processus de

déconvolution, l'effet du bruit (instrumental et physiologique) apporté par cette entrée artérielle et surtout de s'affranchir des effets de la recirculation du traceur. Le plus souvent, c'est une fonction de type gamma (du type où $c_a(t) = \Gamma(t) = c_0 t^r \exp(-bt)$ où r et b sont des constantes positives) qui est utilisée pour modéliser l'AIF. Les paramètres calculés r et b couvrent une large gamme de valeurs in vivo et définissent les pentes ascendante et descendante de la courbe de fonction d'entrée artérielle (figure 5).

Une méthode itérative de minimisation par les moindres carrés est utilisée pour ajuster au mieux la courbe modèle et les points expérimentaux en prenant soin de ne prendre en compte que le premier passage de l'embolie. Les points expérimentaux correspondant à des instants au-delà de τ_{AIF} ne sont pas pris en compte pour la détermination de c_0 , r et b . Modélisée ainsi par la fonction $\Gamma(t)$, l'AIF est débarrassée de la recirculation.

Différentes approches de déconvolution

De nombreuses méthodes mathématiques sont disponibles pour déconvoluer la courbe temporelle de concentration tissulaire. Ne sont brièvement décrites ici que les méthodes les plus couramment employées en imagerie de perfusion. Les autres techniques possibles telles que les ondelettes [27], le maximum de vraisemblance [28], très peu utilisées, ne seront pas exposées.

Deux types d'approches sont possibles, soit indépendante d'une fonction modèle, soit dépendante d'une modélisation de la circulation tissulaire, dans ce cas l'expression mathématique de $R(t)$ est donnée.

Approche dépendante d'une fonction modèle

L'expression de la fonction résidu dépend de la modélisation de la cinétique du traceur dans le lit vasculaire.

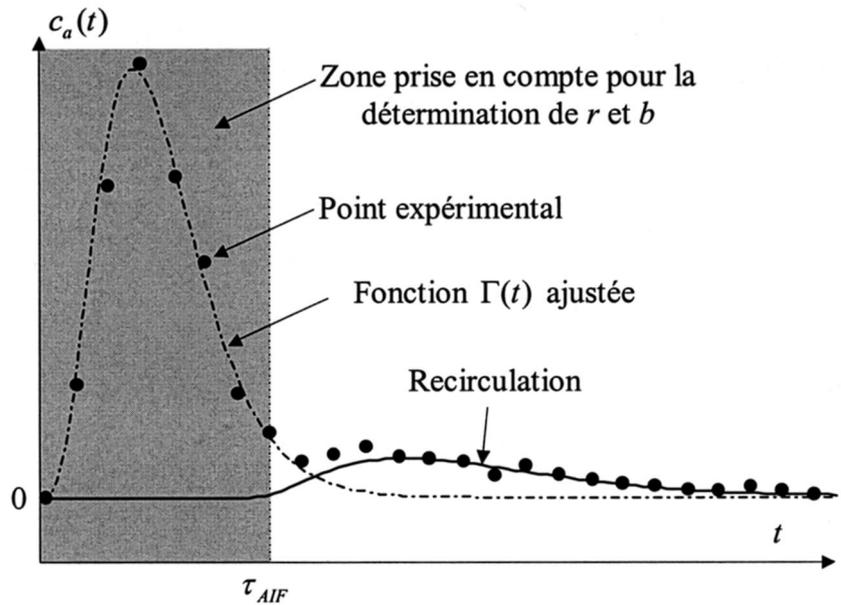


Figure 5. Ajustement de l'AIF à une fonction Gamma.

Si on considère un modèle à compartiment unique donc un traceur purement intravasculaire, la fonction résidu peut être décrite par une fonction exponentielle $R(t) = \exp(-t/MTT)$ (voir annexe 2).

Lorsque le traceur franchit la barrière hémato-encéphalique la fonction modèle est plus complexe. Dans le cas d'un modèle à deux compartiments, L. Axel [29] et J.A. Jacquez [30] ont proposé de modéliser la fonction résidu par une somme de deux fonctions exponentielles. Plus récemment, une fonction de Fermi a été utilisée par B. Neyran et al. et par M. Jerosch-Herold et al. [31, 32].

Pour résoudre (21), étant donnée la forme de la fonction résidu, une méthode de régression non linéaire par les moindres carrés est utilisée pour ajuster les paramètres de la fonction résidu et rendre minimale l'expression :

$$\sum_{i=1}^N \left(c_i(t_i) - \frac{1}{\kappa_H} F_i(c_a \otimes R)(t_i) \right)^2 \quad (24)$$

où les t_i représentent les instants successifs auxquels ont été acquises les N images.

L'avantage de cette méthode est qu'elle est peu sensible au bruit polluant les données expérimentales. Son inconvénient majeur en IRM de

perfusion est que l'on présuppose une forme de la fonction résidu, réductionniste qui n'est pas toujours en adéquation avec la physiologie du patient étudié.

Approche indépendante d'une fonction modèle

Dans cette approche, aucune hypothèse concernant la fonction résidu $R(t)$ n'est posée. Trois principales méthodes, présentant plus ou moins de variantes, sont présentées.

Précisons que l'on peut, afin de réduire le bruit comme c'est le cas pour l'AIF, ajuster la courbe tissulaire à une fonction (par exemple une fonction Γ) pour réduire le bruit, on parle alors de méthode paramétrique. En général, on attache le qualificatif de paramétrique (P) ou non-paramétrique (NP) à la méthode de déconvolution utilisée pour obtenir la fonction résidu.

Transformée de Fourier (TF)

La méthode de déconvolution par transformée de Fourier est très sensible au bruit expérimental entachant d'erreurs essentiellement les valeurs de la concentration tissulaire si seule

l'*AIF* a été filtrée au préalable au cours de la modélisation par la fonction Γ . Le bruit possède généralement des composantes spectrales de hautes fréquences alors que le spectre de la concentration tissulaire se situe vers les basses fréquences (phénomène physique à évolution lente). Pour réduire l'effet du bruit tissulaire, on peut donc appliquer dans le domaine fréquentiel un filtrage de type passe-bas avant d'effectuer la transformée de Fourier inverse. Pour éviter de définir le filtre nécessaire par une connaissance a priori de $R(t)$, on utilise un filtrage de Wiener ou un pseudo filtrage de Wiener adaptatif [33, 34].

Méthodes algébriques de déconvolution

Comme évoqué précédemment (paragraphe 2), on ne dispose que d'un nombre fini N de mesures. Si la période d'échantillonnage Δt est suffisamment courte eu égard à la vitesse d'évolution des concentrations, l'expression intégrale (21) peut être approchée par :

$$c_i(t_i) = \frac{F_i}{\kappa_{ii}} \sum_{j=1}^i c_a(t_j) R(t_i - t_j) \Delta t \quad (\text{avec } t_1 = 0) \quad (25)$$

- Minimisation et régularisation (MR)

Pour s'affranchir de l'effet du bruit, une technique de régularisation peut être employée. La plupart de ces techniques présupposent la forme mathématique de $R(t)$. Cette régularisation a pour but de supprimer toute variation brutale de $R(t)$ qui proviendrait, via le processus de déconvolution, du bruit de $c_i(t)$. La méthode envisagée pour résoudre l'équation (25) est d'effectuer une régression au sens des moindres carrés.

La régularisation est sans effet tant que la fonction $R(t)$ déconvoluée est une fonction régulièrement décroissante du temps et donc n'affecte pas à terme la qualité de la minimisation par les moindres carrés.

- Décomposition en valeurs singulières (SVD)

$R(t)$ devant être physiquement une

fonction régulièrement décroissante, théoriquement l'existence de valeurs singulières nulles ou proches de zéro est impossible. Leur présence peut provenir de régions de données expérimentales très fortement bruitées, i.e. les données étant échantillonnées avec une période telle que les changements de concentration artérielle et tissulaire en fonction du temps peuvent être relativement faibles comparés au bruit. Ce comportement est manifeste pour $c_a(t)$, juste avant l'arrivée de l'embolie c'est-à-dire sur la ligne de base de l'*AIF* et dans la queue de l'embolie où la concentration retourne lentement vers la ligne de base. On doit évidemment éviter la prise en compte de ces valeurs pour la détermination de $R(t)$.

Il est clair ici que les valeurs singulières nulles ou proches de zéro qui ne correspondent qu'à du bruit perturbent sérieusement le processus de déconvolution. Les mesures trop bruitées et ne portant pratiquement aucune information sur le signal ne sont plus prises en compte. La valeur du seuil doit être fixée en fonction du nombre d'échantillons de mesures relativement à l'extension de $c_a(t)$ et en fonction du rapport signal sur bruit de ces mesures.

MESURE DE PARAMÈTRES ABSOLUS DE LA PERFUSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

De nombreuses équipes ont étudié la perfusion cérébrale par IRM et ont cherché à obtenir des paramètres hémodynamiques quantitatifs en utilisant et en développant des méthodes d'analyse du signal et des images.

Des travaux ont été réalisés en imagerie chez des sujets sains et des patients présentant des anomalies vasculaires [35-37]. Certaines études ont montré que les paramètres physiologiques (*CBF* et *CBV*) mesurés au niveau du réseau capillaire dans un cerveau sain étaient étroitement corrélés, dans le sens où une augmentation du *CBF*

s'accompagnait très souvent d'une augmentation du *CBV* [38, 39]. Cette corrélation peut disparaître dans le cas de certaines pathologies. Par exemple, un *CBF* diminué et un *CBV* élevé sont souvent observés dans les cerveaux ischémiques, une situation qui a été décrite comme correspondant à une diminution de la réserve de perfusion [40].

Bien que la technique d'IRM de perfusion soit utilisée de plus en plus souvent dans le cadre du diagnostic de la pathologie encéphalique, les différents modèles du lit cérébrovasculaire présentés et les différentes méthodes de déconvolution proposées conduisent à une disparité importante des résultats.

K.A. Rempp et al. [34] ont utilisé une approche paramétrique par transformée de Fourier, P-TF, pour déconvoluer les courbes de concentration. Pour estimer au mieux la fonction d'entrée artérielle, K.A. Rempp et al. [34] ont sélectionné les voxels qui avaient un temps précoce d'arrivée de l'embolie et qui induisaient un fort changement de signal. Ils ont obtenu des valeurs de *CBF* et de *CBV* mesurées dans la substance blanche et la substance grise comparables à celles obtenues en médecine nucléaire en tomographie par émission de positons (TEP).

À partir de simulations numériques réalisées sur la base du voxel et pour un modèle mono-compartimental du lit vasculaire, L. Ostergaard et al. [25] ont comparé les trois principales méthodes de déconvolution non paramétriques indépendantes d'une fonction modèle, NP-TF, NP-SVD et NP-MR, ainsi qu'une méthode dépendante d'une fonction modèle.

Cette dernière approche donne évidemment de meilleurs résultats pour peu que la fonction résidu utilisée dans la déconvolution soit la bonne (i.e., celle utilisée pour générer les signaux).

Lorsque le flux est élevé (> 35 ml.mn¹/ 100 g), la méthode NP-TF sous-estime la valeur du *CBF* quel que soit le rapport signal sur bruit. La mauvaise estimation du *MTT* lorsque celui-ci est court (i.e., flux élevés) est très probablement liée à un problème

d'échantillonnage insuffisant. À faible rapport signal sur bruit, cet effet s'accroît à cause d'une mauvaise approximation de la fonction résidu. La valeur du *CBF* se retrouve biaisée par celle du *MTT*. En revanche, pour des flux plus faibles, l'estimation du *CBF* reste correcte.

Concernant la méthode NP-SVD, le *CBF* est légèrement surestimé principalement pour un rapport signal sur bruit élevé. Pour un rapport signal sur bruit faible, le flux est sous-estimé notamment aux valeurs de flux élevés.

Le flux est toujours surestimé par la méthode NT-MR quels que soient le rapport signal sur bruit et la valeur du flux.

Ces résultats ont été vérifiés en corrélant les mesures de *CBF* et de *CBV* obtenues en IRM chez des volontaires sains à celles obtenues en TEP. Des grandeurs absolues ont été obtenues en utilisant une constante empirique qui relie les vitesses de flux mesurées en IRM (en unités de contraste de susceptibilité magnétique) à celles mesurées en TEP (vitesses de flux absolues) [26].

Les propriétés du tissu parenchymateux (variables suivant les pathologies) peuvent influencer les constantes de proportionnalité impliquées dans la quantification du *CBV* et du *CBF*. De ce fait, les mesures absolues nécessitent la connaissance de la constante κ_b , donc des niveaux d'hématocrite (dans les capillaires et dans les gros vaisseaux). Il a été montré qu'une variation de 30% de l'hématocrite pouvait induire une variation, donc une erreur, de 10% sur la mesure du *CBF* relatif ou absolu [41].

De même, la méthode ne prend en compte qu'un pseudo-capillaire

moyen pour effectuer le calcul de la constante κ_b . En toute rigueur, la technique d'IRM idéale devrait utiliser une séquence doublement pondérée, en T2 pour cibler les capillaires et en T2* pour l'artère [3].

Un autre problème se pose concernant le choix de l'*AIF*. Idéalement, celle-ci devrait être prise sur une artère jouxtant et approvisionnant l'entrée de la région tissulaire. Cette configuration est en pratique impossible car on doit disposer techniquement d'une artère d'une taille suffisamment importante pour réaliser une mesure fiable de l'*AIF*.

Ceci a pour effet d'introduire un retard et un élargissement de l'embolo entre le signal de l'*AIF* et celui de la région tissulaire. F. Calamante et al. [42] ont montré qu'un retard et une dispersion de l'embolo pour estimer la fonction d'entrée artérielle introduisaient une surestimation du *MTT* et donc une sous-estimation du *CBF*. Un décalage temporel entre l'*AIF* et le signal tissulaire se traduit, avec la méthode de déconvolution par TF, par un décalage de phase et n'a pas d'effet sur les valeurs obtenues de la courbe tissulaire déconvoluée, donc sur le *CBF*.

De façon générale, alors que l'erreur introduite par le retard de l'embolo peut être corrigée en prenant en compte l'information de temps d'arrivée de celui-ci, la correction concernant la dispersion de l'embolo est moins évidente et nécessite la mise en œuvre d'un modèle de la zone de transition artère-capillaires. En effet, les méthodes mathématiques de déconvolution sont affectées par l'effet de dispersion de l'embolo de traceur puisque le modèle cinétique ne peut prendre en compte la dispersion

de l'embolo qui se produit entre l'*AIF* et la véritable fonction d'entrée artérielle de la région tissulaire.

Une modélisation du lit vasculaire et une généralisation du modèle cinétique pour y inclure les effets de dispersion dans la région de transition artère-capillaires sont donc nécessaires pour corriger les effets de dispersion.

Le *CBV* (proportionnel à l'aire sous la courbe tissulaire) n'est pas affecté par le retard de l'embolo de traceur, puisqu'un retard a seulement pour effet de déplacer le pic de concentration sans modifier la taille et l'allure de la courbe.

Bien évidemment, d'autres facteurs sont à prendre en compte si l'on veut pouvoir espérer réaliser une modélisation correcte et obtenir une cartographie cérébrale fiable des paramètres physiologiques de perfusion [43]. Citons par exemple :

- le caractère multi entrées et multi sorties possible de certaines zones tissulaires ;
- l'effet de la distribution de la taille des capillaires obtenue en imagerie pondérée en T2 ;
- le bruit physiologique sur l'*AIF* engendré par les pulsations cardiaques, respiratoires et celles du liquide céphalorachidien ;
- l'extravasation possible du traceur dans le parenchyme cérébral ;
- la rétention possible du traceur dans les capillaires ;
- la recirculation (supprimée dans l'expression de l'*AIF*) peut apparaître dans la réponse tissulaire notamment lors de l'utilisation de longues séquences d'acquisition.

ANNEXES

Annexe 1

Relation mathématique entre le moment d'ordre n de $R(t)$ et celui d'ordre $n + 1$ de $h(t)$.

Par définition de la fonction résidu, on a :

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (A1-1)$$

Soit $H(t)$ la primitive de $h(t)$ (i.e., $h(t) = dH(t)/dt$). L'équation précédente peut s'écrire aussi $R(t) = 1 - (H(t) - H(0))$. On obtient donc :

$$\frac{dR(t)}{dt} = -\frac{dH(t)}{dt} = -h(t) \quad (A1-2)$$

L'expression du moment d'ordre n de $R(t)$ est par définition :

$$\int_0^\infty t^n R(t) dt \quad (A1-3)$$

Cette dernière peut être intégrée par parties pour donner :

$$\int_0^\infty t^n R(t) dt = \left[\frac{t^{n+1}}{n+1} R(t) \right]_0^\infty - \int_0^\infty \frac{t^{n+1}}{n+1} \frac{dR(t)}{dt} dt \quad (A1-4)$$

En supposant que la décroissance de $R(t)$ est au moins d'ordre exponentiel (voir le cas particulier en annexe 3), le premier terme de (A1-4) s'annule et en utilisant (A1-2), on obtient la relation reliant le moment d'ordre n de $R(t)$ à celui d'ordre de $n + 1$ de $h(t)$, à savoir :

$$\int_0^\infty t^n R(t) dt = \frac{1}{n+1} \int_0^\infty t^{n+1} h(t) dt \quad (A1-5)$$

Annexe 2

Expression de la fonction résidu dans le modèle mono-compartmental.

Le cas $R(t) = \exp(-t/MTT)$ est un cas simple intéressant. Etudions la variation élémentaire de la concentration

massique normalisée en traceur entre les instants t et $t + dt$, soit $dR(t)$. Comme le traceur est transporté par le flux sanguin capillaire, il est raisonnable de poser en première approximation que cette variation est à la fois proportionnelle à la durée élémentaire dt et à la concentration normalisée présente à l'instant t , soit $R(t)$. Ceci n'est vrai que si le traceur reste intravasculaire, c'est-à-dire si on se trouve dans un modèle mono-compartmental. On a donc :

$$dR(t) = -\alpha R(t) dt \quad (A2-1)$$

où α représente la constante de proportionnalité positive et le signe - permet de tenir compte de la décroissance de $R(t)$ (i.e., $dR(t) < 0$).

L'intégration de l'équation (A2-1) conduit à $R(t) = \exp(-\alpha t)$.

Calculons le moment d'ordre zéro de $R(t)$ (soit le moment d'ordre 1 de $h(t)$) lequel est égal au MTT .

$$\int_0^\infty R(t) dt = \int_0^\infty e^{-\alpha t} dt = \frac{1}{\alpha} = \int_0^\infty t h(t) dt = MTT \quad (A2-2)$$

La constante α s'identifie donc à l'inverse du MTT et on écrit :

$$R(t) = \exp(-t/MTT) \quad (A2-3)$$

Annexe 3

Calcul du volume sanguin tissulaire V_T .

La concentration tissulaire est donnée par (21), soit :

$$c_t(t) = \frac{1}{\kappa_H} F_i \int_0^\infty c_a(\tau) R(t-\tau) d\tau = \frac{1}{\kappa_H} F_i (c_a(t) \otimes R(t)) \quad (A3-1)$$

L'aire sous la courbe tissulaire a donc pour valeur :

$$\int_0^\infty c_t(t) dt = \frac{F_i}{\kappa_H} \int_0^\infty \int_0^\infty c_a(\tau) R(t-\tau) d\tau dt \quad (A3-2)$$

Ceci s'écrit encore en permutant l'ordre d'intégration et en effectuant le changement de variable $u = t - \tau$:

$$\begin{aligned} \int_0^\infty c_t(t) dt &= \frac{F_i}{\kappa_H} \int_0^\infty c_a(\tau) \left[\int_0^\infty R(t-\tau) dt \right] d\tau \\ &= \frac{F_i}{\kappa_H} \int_0^\infty c_a(\tau) \left[\int_{-\tau}^\infty R(u) du \right] d\tau \end{aligned} \quad (A3-3)$$

Or la fonction résidu n'est non nulle que pour des temps positifs. Il vient alors :

$$\begin{aligned} \int_0^\infty c_t(t) dt &= \frac{F_i}{\kappa_H} \int_0^\infty c_a(\tau) \left[\int_0^\infty R(u) du \right] d\tau = \frac{F_i}{\kappa_H} \int_0^\infty c_a(\tau) \cdot MTT \cdot d\tau \\ &= \frac{F_i MTT}{\kappa_H} \int_0^\infty c_a(\tau) d\tau = \frac{V_T}{\kappa_H} \int_0^\infty c_a(\tau) d\tau \end{aligned} \quad (A3-4)$$

Soit :

$$\int_0^\infty c_t(t) dt \Big/ \int_0^\infty c_a(\tau) d\tau = \frac{V_T}{\kappa_H} \quad (A3-5)$$

L'aire sous la courbe de la concentration tissulaire normalisée à celle de la concentration artérielle donne, au facteur $1/\kappa_H$ près, le volume sanguin tissulaire.

Annexe 4

Détermination de l'intégrale de la concentration artérielle $c_a(t)$

Considérons une artère de débit sanguin F_a se divisant en deux sous-artères de débits F_{a1} et F_{a2} comme le montre la *figure 6*.

Soit un embolo artériel correspondant à une quantité q_0 de traceur et soit une durée T , grande devant l'étalement de celui-ci. A cette durée correspond un volume $V_a = F_a T$ dans l'artère. Supposons que l'on se trouve à un instant t tel que, par hypothèse, l'embolo est totalement contenu dans le volume V_a . Au cours du temps, cet embolo se déplace, s'élargit et se scinde en deux dans les deux sous-artères (en quantité q_1 et q_2). À la durée T , correspondent alors les volumes $V_{a1} = F_{a1} T$ et $V_{a2} = F_{a2} T$. À un instant $t + \Delta t$, les deux embolos

sont totalement compris dans les volumes V_{a1} et V_{a2} respectivement.

Le sang étant incompressible on a $V_a = V_{a1} + V_{a2}$. La conservation de la quantité de traceur impose que $q_0 = q_1 + q_2$. Ceci peut être réécrit en faisant intervenir les concentrations :

$$\int_t^{t+T} c_a(\tau) F_a d\tau = \int_{t+\Delta t}^{t+\Delta t+T} c_{a1}(\tau) F_{a1} d\tau + \int_{t+\Delta t}^{t+\Delta t+T} c_{a2}(\tau) F_{a2} d\tau \quad (\text{A4-1})$$

Les débits étant constants, il vient :

$$F_a \int_t^{t+T} c_a(\tau) d\tau = F_{a1} \int_{t+\Delta t}^{t+\Delta t+T} c_{a1}(\tau) d\tau + F_{a2} \int_{t+\Delta t}^{t+\Delta t+T} c_{a2}(\tau) d\tau \quad (\text{A4-2})$$

En notant \bar{c} la moyenne d'une concentration sur la durée T , on obtient :

$$F_a \bar{c}_a T = F_{a1} \bar{c}_{a1} T + F_{a2} \bar{c}_{a2} T = \bar{c}_a V_a = \bar{c}_{a1} V_{a1} + \bar{c}_{a2} V_{a1} \quad (\text{A4-3})$$

Comme on doit respecter la conservation du volume liée à l'incompressibilité du sang ($V_a = V_{a1} + V_{a2}$), on a obligatoirement $\bar{c}_a = \bar{c}_{a1} = \bar{c}_{a2}$.

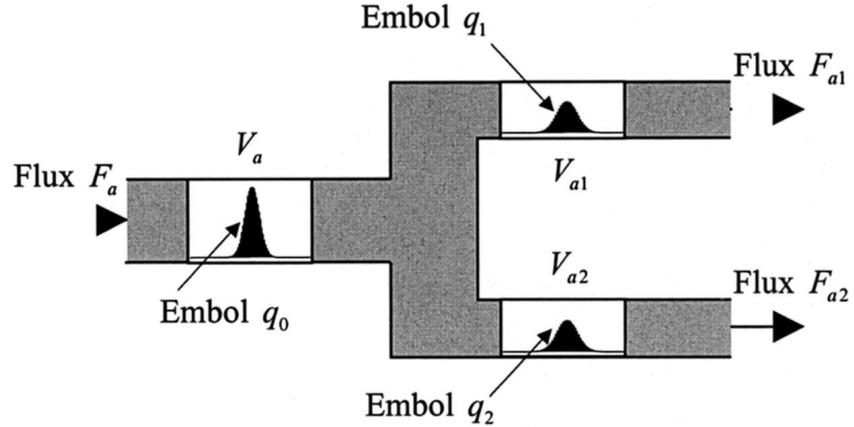


Figure 6. Évolution de l'embolie.

La durée T ayant été définie comme englobant totalement l'embolie, il vient quelle que soit l'artère que l'on considère :

$$\int_0^{\infty} c_a(\tau) d\tau = \int_t^{t+T} c_a(\tau) d\tau = \bar{c}_a T = K \quad (\text{A4-4})$$

L'intégrale de la concentration artérielle est donc une constante K indépendante de l'artère considérée et de la forme de l'embolie la parcourant (hauteur et largeur).

RÉFÉRENCES

1. Raichle M.E. Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$: Implementation and validation. *J Nucl Med* 1983; 24: 790-798.
2. Barbier E., Lamalle L., Décorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13 (4): 496-520.
3. De Marco G., Idy-Peretti I., Tropes J., Franconi J.M., Henry-feugeas M.C. Perfusion cérébrale: IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique. Partie I: principe et théorie. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2003; 27 (10): 547-556.
4. Kety S.S. Observations on the validity of a two compartmental model of the cerebral circulation. *Acta Neurol Scand Suppl* 1965; 14: 85-87.
5. Kety S.S. The measurement of cerebral blood flow by means of inert diffusible tracers. *Keio J Med* 1994; 43 (1): 9-14.
6. Kety S.S. Regional cerebral blood flow: estimation by means of nonmetabolized diffusible tracers-an overview. *Semin Nucl Med* 1985; 15 (4): 324-328.
7. Bassingthwaight J.B., Chan I.S.J., Wang C.Y. Computationally efficient algorithms for convection-permeation-diffusion models for blood-tissue exchange. *Annals of Biomedical Engineering* 1992; 20: 687-725.
8. Bassingthwaight J.B. A concurrent flow model for extraction during trans-capillary passage. *Circ Res* 1974; 35: 483-503.
9. Lassen N.A., Andersen A.R., Friberg L., Paulson O.B. 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* 1988; 8 (1): 13-22.
10. Stewart G.N. Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. Parts I-III. *J Physiol* 1894; 15 (1).
11. Hamilton W.F., Moore J.W., Kinsman J.M., Spurling R.G. *Am J Physiol* 1932; 99 (534).
12. Meier P., Zierler K.L. *Journal of applied physiology* 1954; 6 - numéro 12: 731-744.
13. Zierler K.L. Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 1962; 10: 393-407.
14. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography. *Radiology* 1980; 137: 679-686.
15. Zierler K.L. Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circ Res* 1965; 16: 309-321.
16. Weisskoff R.M., Chesler D., Boxerman J.L., Rosen B.R. Pitfalls in M.R. measurement of tissue blood flow with intravascular tracers: which mean transit time? *Magn Reson Med* 1993; 29: 553-559.
17. Smith A., Grandin C.B., Duprez T., Mataigne F., Cosnard G. 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* 2000; 12: 400-410.
18. Perthen J.E., Calamante F., Gadian D.G., Connelly A. Is Quantification of Bolus Tracking MRI Reliable Without Deconvolution? *Magn Reson Med* 2002; 47: 61-67.
19. Yamaha K., Wu O., Gonzalez R.G., Bakker D., Ostergaard L., Copen W.A., Weisskoff R.M., Rosen B.R., Yagi K., Nishimura T., Sorensen G. Magnetic resonance perfusion-weight imaging of acute cerebral infarction - Effect of the calculation methods and underlying vasculopathy. *Stroke* 2002; 87-94.
20. Perkio J., Aronen H.J., Kangasmaki A., Liu Y., Karonen J., Savolainen S., Ostergaard L. Evaluation of four post-processing methods for determination of cerebral blood volume and mean transit time by dynamic susceptibility contrast imaging. *Magn Reson Med* 2002; 47: 973-981.
21. Kolbitsch C., Lorenz I.H., Hormann C., Schocke M., Kremser C., Zschiegner F., Felber S., Benzer A. The impact of increased mean airway pressure on contrast-enhanced MRI measurement of regional cerebral blood flow (rCBF), regional cerebral blood volume (rCBV), regional mean transit time (rMTT), and regional cerebrovascular resistance (rCVR) in human volunteers. *Human Brain Mapping* 2000; 11 (3): 214-222.
22. Grandin C.B., Duprez T.P., Smith A.M., Oppenheim C., Peeters A., Robert A.R., Cosnard G. Which MR-derived perfusion parameters are the best predictors of infarct growth in hyperacute stroke? Comparative study between relative and quantitative measurements. *Radiology* 2002; 223 (2): 361-370.
23. Cha S., Lu S., Johnson G., Knopp E. Dynamic susceptibility contrast MR Imaging: correlation of signal intensity changes with cerebral blood volume measurements. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 114-119.
24. Dousset V., Allard M., Dumont E., Caille J.M. Nouveautés technologiques IRM en neuroradiologie. Cours de perfectionnement post-universitaire - Société française de Radiologie 1999; Paris.
25. 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. *Magn Reson Med* 1996; 36: 715-725.
26. Ostergaard L., Sorensen A.G., Kwong K.K., Weisskoff R.M., Gyldensted C., Rosen B.R. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* 1996; 36: 726-736.
27. Wirestam R., Stahlberg F. Improved deconvolution by wavelet-based denoising for assessment of CBF using dynamic susceptibility contrast MRI. *ESMRMB* 2002; 37: 12.
28. Vonken E.J., Matthias J.P., Van Osch C., Bakker J.G., Viergever M.A. Mea-

- surement of cerebral perfusion with dual-echo multi-slice quantitative dynamic susceptibility contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 109-117.
29. Axel L. Methods using blood pool tracers. In: Le Bihan D., editor. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*. New York : Raven Press 1995; 205-211.
 30. Jacquez J.A. Compartmental analysis in biology and medicine. In: Le Bihan D., editor. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*. New-York: Raven Press 1972; 205-211.
 31. Neyran B., Janier M.F., Casali C., Revel D., Canet Soulas E.P. Mapping myocardial perfusion with an intravascular MR contrast agent: robustness of deconvolution methods at various blood flows. *Magn Reson Med* 2002; 48: 166-179.
 32. Jerosch-Herold M., Swingen C., Seethamraju R.T. Myocardial blood flow quantification with MRY by model independent deconvolution. *Med Phys* 2002; 29: 886-897.
 33. Gobbel G.T., Fike J.R. A deconvolution method for evaluating indicator-dilution curves. *Phys Med Biol* 1994; 39: 1833-1854.
 34. Rempp K.A., Brix G., Wenz F., Becker C.R., Gückel F., Lorenz W.J. Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994; 193: 637-641.
 35. Jones D.K., Lythgoe D., Horsfield M.A., Simmons A., Williams S.C.R., Markus H.S. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI *Stroke* 1999; 30: 393-397.
 36. Lythgoe D.J., Ostergaard L., Williams S.C.R., Cluckie A., Buxton-Thomas M., Simmons A., Markus H.S. Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2000; 18: 1-11.
 37. Ben Taarit I., de Marco G., Onen F., Henry-Feugeas M.C., Meyer M.E., Idy-Peretti I. Dynamic Susceptibility Contrast M.R. Imaging in Patients with Mild Cognitive Impairment and White Matter Abnormalities Preliminary Results. *ESMRMB* 2002.
 38. Mandeville J.B., Marota J.J., Kosofsky B.E., Keltner J.R., Weissleder R., Rosen B.R., Weisskoff R.M. Dynamic functional imaging of relative cerebral blood volume during rat forepaw stimulation. *Magn Reson Med* 1998; 39: 615-624.
 39. Grubb R., Raichle M.E., Ter-Pogossian M. The effects of changes in PCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke* 1974; 5: 630-639.
 40. Khuytmans M., Grond J., Viergever M. Gray matter and white matter perfusion imaging in patients with severe carotid artery lesions. *Radiology* 1998; 209: 675-682.
 41. Calamante F., Gadian D.G., Connelly A. Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke. *Stroke* 2002; 33: 1146-1151.
 42. Calamante F., Yim P.J., Cebral J.R. Estimation of bolus dispersion effects in perfusion MRI using image-based computational fluid dynamics. *Neuroimage* 2003; 19: 341-353.
 43. Ito H., Kanno I., Takahashi K., Ibaraki M., Miura S. Regional distribution of human cerebral vascular mean transit time measured by positron emission tomography. *Neuroimage* 2003; 19: 1163-1169.