

ETUDE DE LA  
PERFUSION CEREBRALE  
EN  
IMAGERIE FONCTIONNELLE

Prof. Michel ZANCA

CHU Montpellier

# Introduction

## Diffusion, Clairances, Perfusion

**Le débit sanguin** permet en fait de perfuser l'organe, c'ad d'apporter des substrats aux cellules qui le constituent. Ceci impose un passage trans capillaire, transversal, qui dépend du produit perméabilité surface (PS) des membranes capillaires.

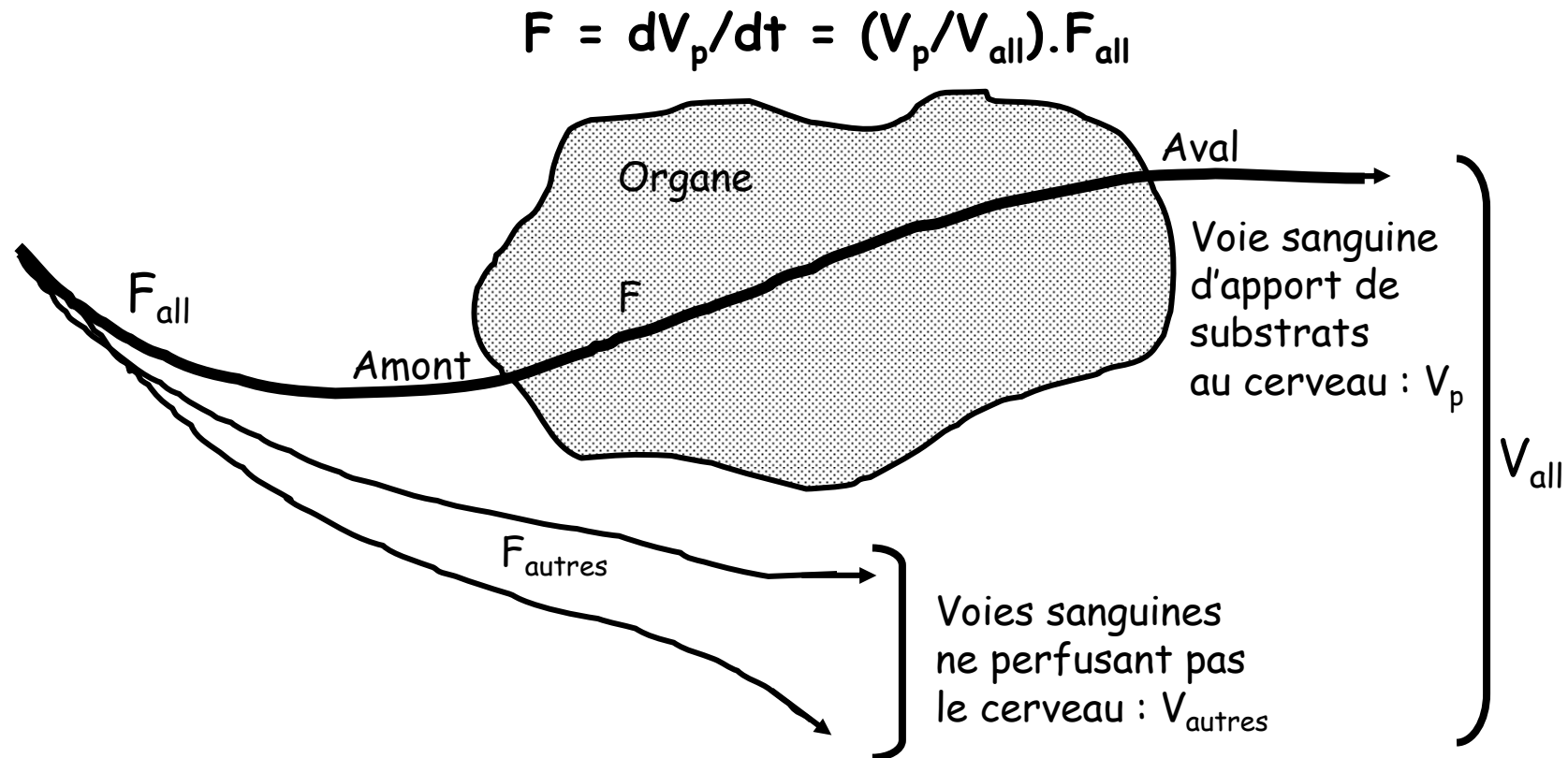
**On appelle perfusion** le phénomène qui rend le mieux compte du double aspect, F et PS, et l'efficacité globale de cette perfusion dépend en fait du rapport PS/F

**Les clairances tissulaires** d'un substrat sont de véritables **débits de diffusion monodirectionnels**, des capillaires vers le tissu (washin) ou en sens inverse (washout). Ils dépendent des échanges de substrats entre sang et tissu et sont évidemment liés aux capacités diffusionnelles des membranes capillaires et cellulaires mais aussi aux apports et éliminations des-dits substrats assurés par le débit sanguin tissulaire.

# Introduction

## Débit sanguin d'organe (F)

C'est le **débit sanguin local, entrant**, qui vascularise le cerveau et le perfuse (apport de substrats et de traceur aux cellules) par tous les vaisseaux sanguins (fonctionnels) locaux compris entre "Amont" et "Aval" :



# Quelques chiffres

## Données concernant la BHE

Dans le cerveau humain, il existe en moyenne 650 km de vaisseaux capillaires ( $\approx 10^{11}$  capillaires), pour une surface totale d'échange par diffusion de 20 m<sup>2</sup> !! Il existe une différence entre cortex et blanc :

		SG	SB
Densité capillaire	(cap/mm <sup>3</sup> )	1000	300
Surface de diffusion	(cm <sup>2</sup> /cm <sup>3</sup> )	190	57
Distance max de diff	( $\mu$ m)	18	33

En outre, la perméabilité de la BHE augmente en cas de :

diabète

maladies neuro-inflammatoires (SEP, encéphalite HIV, Alzheimer, ...)

tumeurs, ...

consommation de nicotine

# Quelques chiffres

## Quelques débits sanguins d'organes

Il existe en fait plusieurs façons d'exprimer un débit d'organe :

1. débit volumique classique, noté  $F$  et exprimé en mL/mn
2. perfusion massique  $^m f$ , rapportée à 100g d'organe (mL/mn/100g tissu)
3. fraction du débit sanguin global,  $(V_p/V_{All}).F_{All}$ , ou "cardiac output"

<b>Organe</b>	<b>Débit volumique classique</b>	<b>Perfusion massique</b>	<b>% Cardiac output</b>
<b>Cerveau</b>	750 mL/mn	55 mL/mn/100 g	14 %
<b>Muscles Sq</b>	1 100 mL/mn	4 mL/mn/100 g	20 %
<b>Reins</b>	1 200 mL/mn	400mL/mn/100 g	22 %
<b>Foie</b>	1 400 mL/mn	80 mL/mn/100 g	25 %

# Comment

## Principes de Mesure des Débits

**Traceurs injectés dans la circulation**, soit directement (IV ou IA), soit indirectement (voie pulmonaire pour les gaz).

Enregistrement, en regard ou au niveau de l'organe, de l'évolution de la concentration volumique instantanée  $C(t)$ .

**Un traceur non diffusible ne quitte pas le lit vasculaire...** mesurer un débit sanguin d'organe impose donc l'analyse du passage du traceur avec le sang au travers de l'organe (analyse de la courbe de transit).

**Un traceur diffusible** apporté par le sang franchit les endothéliums vasculaires, **pénètre l'organe et s'y accumule** au rythme du débit local. Si déjà présent dans l'organe, **il peut en être lavé par le flux sanguin local**. L'analyse de courbes de saturation/désaturation, flux sanguin dépendantes, fait alors intervenir de nouveaux paramètres, comme l'extraction tissulaire, le coefficient de partage sang/tissu (véritable rapport de solubilité), et les perméabilités membranaires qui conditionnent les phénomènes de perfusion par diffusion

# Les moyens

## Deux grands types de traceurs

On peut concevoir, d'après ce qui précède, que les méthodes de mesure des débits seront différentes selon que l'on utilise des traceurs diffusibles ou non en extra-vasculaire et intracellulaire.

**Insistons sur le fait que les traceurs diffusibles, de par leur passage en extra vasculaire, permettront d'évaluer la perfusion (sanguine) tissulaire et son intégrité (normo perfusion ou reperfusion, pénombre ischémique, nécrose irréversible par mort cellulaire, perfusion de luxe).**

Attention donc, la perfusion d'un organe dépend aussi de  $P$ , et la mise en évidence de sa variation ne traduit pas seulement la variation des apports vasculaires par  $F$ , mais peut rendre compte de la présence d'une pathologie (des membranes) capillaires : **éthylisme**

# Les moyens

## Les Traceurs Cérébraux face à la BHE

### Débit Sanguin Cérébral

*Traceurs diffusibles et piégés*

IMP  
HMPAO  
ECD

*Traceurs  
purement  
diffusibles*  
Xénon

### Flux capillaire

*Traceurs non diffusibles*

Iode  
Gd ou  $^{123}\text{I}$ -SAH  
Microbilles

Lumière  
capillaire

### Lésions de la BHE

*Lésion de la BHE seule*  
Gd-DOTA, DTPA, ...

*Lésion de la BHE seule  
+ métabolisme*

Thallium  
MIBI

### Métabolisme Cérébral

FDG

Tissu  
Cérébral

BHE

Tissu  
Cérébral

### Récepteurs

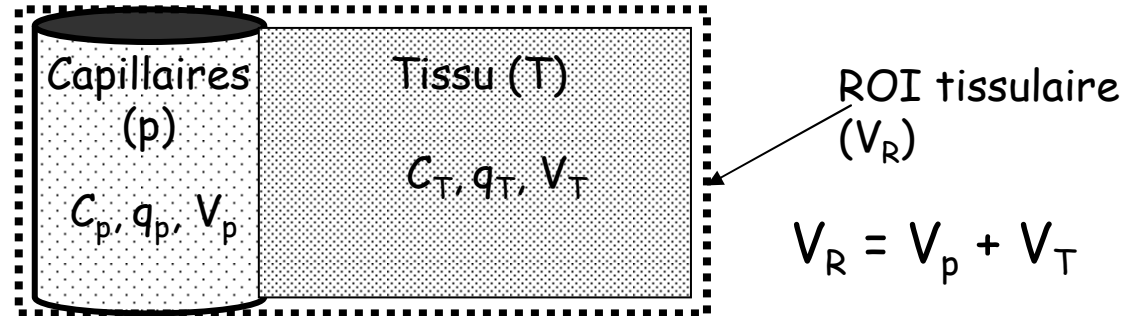
Dopaminergiques : Iodolisuride,  $\beta$ -CIT, FP-CIT, TRODAT

Benzodiazépines : Iomazenil



# Récupération des données mesurées

## Acquisition en mode tomocinétique et mesures dans des ROI



La ROI de mesure est constituée des capillaires et du tissu :

$$\begin{array}{l} V_R = V_p + V_T \\ \text{avec } V_p/V_R = f_a \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{d'où } 1 = (V_p/V_R) + (V_T/V_R) = f_a + (1 - f_a) \\ \text{et } V_T/V_R = (V_R - V_p)/V_R = 1 - f_a \end{array}$$

La mesure des quantités de traceur dans la ROI permet d'écrire :

$$q_R = q_p + q_T \quad \text{ou} \quad V_R C_R = V_p C_p + V_T C_T$$

$$\text{Ainsi } C_R = (V_T C_T)/V_R + (V_p C_p)/V_R \quad \text{et} \quad C_R = f_a \cdot C_p + (1 - f_a) \cdot C_T$$

$f_a$ , la fraction capillaire tissulaire, est  $\leq 5\%$  dans le cerveau mais de l'ordre de 33% dans le cortex rénal (glomérules)

# Récupération des données mesurées

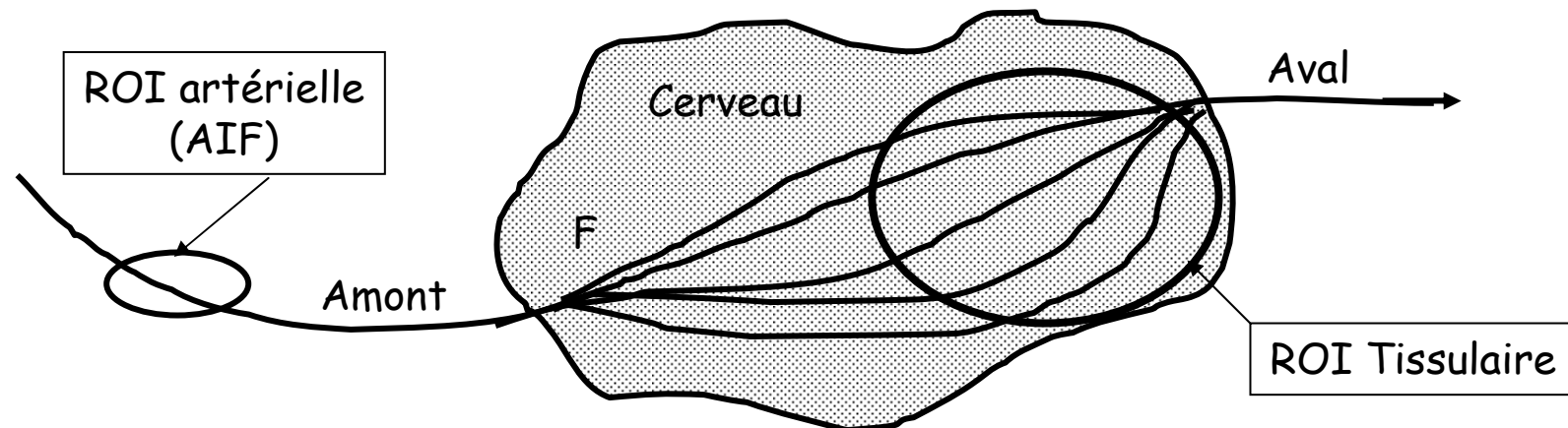
## En pratique

De coupes tomographiques sont acquises, en mode dynamique ou statique selon le traceur et le modèle utilisés et selon le propos recherché.

Des régions d'intérêt (ROI) sont placées, sur les coupes reconstruites, en regard d'une partie du tissu (ici le cerveau) ou d'un vaisseau artériel en amont du tissu s'il est possible d'en visualiser un

L'utilisation d'un traceur adéquat et la mesure des  $C_{ROI}$  vont permettre d'établir les courbes de transit et d'évaluer  $C_p$  et  $C_T$

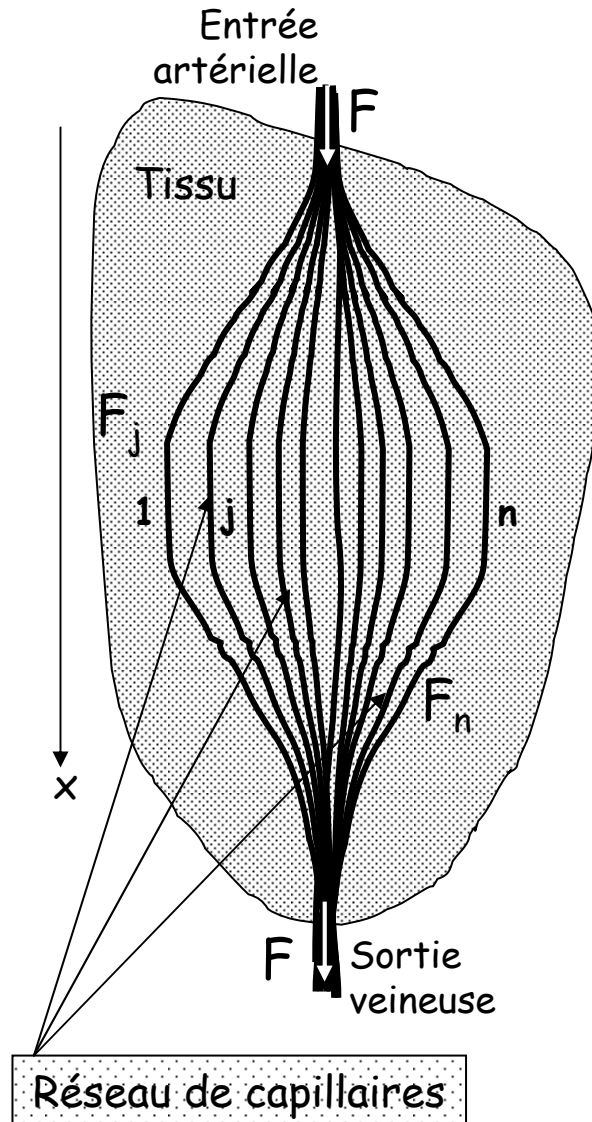
En pratique, une ROI partielle peut suffire si le débit y est homogène. De plus, l'AIF, mesurée dans une ROI artérielle en amont du tissu, est considérée comme représentative du signal des capillaires



Mesure  
du  
Seul Transit Capillaire  
à l'aide de  
Traceurs non diffusibles

# Modélisation du Réseau Capillaire

## Entrée / sortie du traceur dans le réseau capillaire



**Hypothèse :**

$\exists$  aucune diffusion du traceur, ni dans le capillaire, ni vers le tissu, donc  $C_p(t) = C_a(t)$   
 $\forall t, x$

L'organe est vascularisé par un flux sanguin constant sous un débit global local  $F$

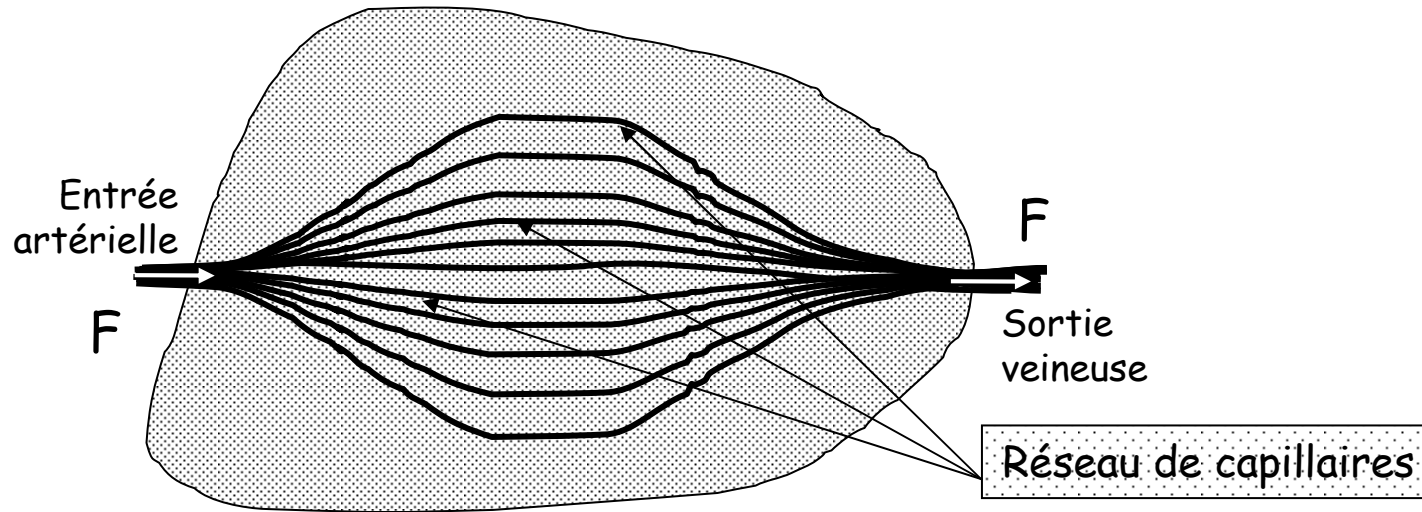
$F$  se partage dans le réseau capillaire de l'organe en fractions de débit dans chaque branche de division, avec évidemment :  $F = \sum_j F_j$

Chaque  $F_j$  est constant, d'intensité liée à  $F$  et à la section propre de son capillaire.

Enfin, les trajets étant de longueur différente, **les temps de transit sont dispersés.**

# Modélisation du Seul Transit Capillaire

## Relation fondamentale dans le réseau capillaire



Considérant une branche  $j$  quelconque

$$dq_{pj}/dt = (dq_{pj}/dV_p) (dV_p/dt)$$

soit

$$dq_{pj}(t)/dt = F_j \cdot C_{pj}(t), \quad \forall j$$

en particulier

$$dq_p(t)/dt = F \cdot C_p(t)$$

pour le réseau

# La relation de Stewart - Hamilton

## D'un débit capillaire local au débit capillaire tissulaire

La quantité totale de traceur passée dans la branche j entre les extrémités artérielle et veineuse, s'il n'existe pas de recirculation du traceur, est alors donnée par :

$$q_{pj}^{av} = F_j \int_0^{\infty} C_{pj}(t).dt \quad \text{Or, } \frac{q_j^{av}}{Q_{IV}} = \frac{F_j}{F}, \text{ donc } Q_{IV} = F \cdot \int_0^{\infty} C_{pj}(t).dt$$

d'où la relation de SH :

$$F = \frac{Q_{IV}}{\int_0^{\infty} C_{pj}(t).dt}$$

$Q_{IV}$ , quantité totale injectée, est connue

$C_{pj}(t)$  est l'activité mesurée (de façon cinétique) en regard d'une seule des branches ...

**Cette relation permet de constater que la mesure d'un débit local, en regard d'une seule des branches ou dans une ROI tissulaire limitée, fournit le débit global dans tout l'organe !!**

# Évolution du Traceur dans le Réseau Capillaire

Le transit fait d'abord entrer puis disparaître le traceur

**Si le traceur était injecté sous forme de Dirac**, à la concentration  $C_{IV}$ , au niveau de l'entrée artérielle des capillaires tissulaires, l'effet de  $F$  au cours du transit tissulaire vers l'extrémité veineuse serait de le faire disparaître progressivement (signe -), ce que l'on exprime par

$$dq_p^F(t) = -FC_p dt \quad \text{soit} \quad dC_p^F(t) = -\frac{F}{V_p} C_p dt$$

Équation différentielle dont la solution est

$$C_p^F(t) = C_{IV} \cdot e^{-\frac{F}{V_p} t}$$

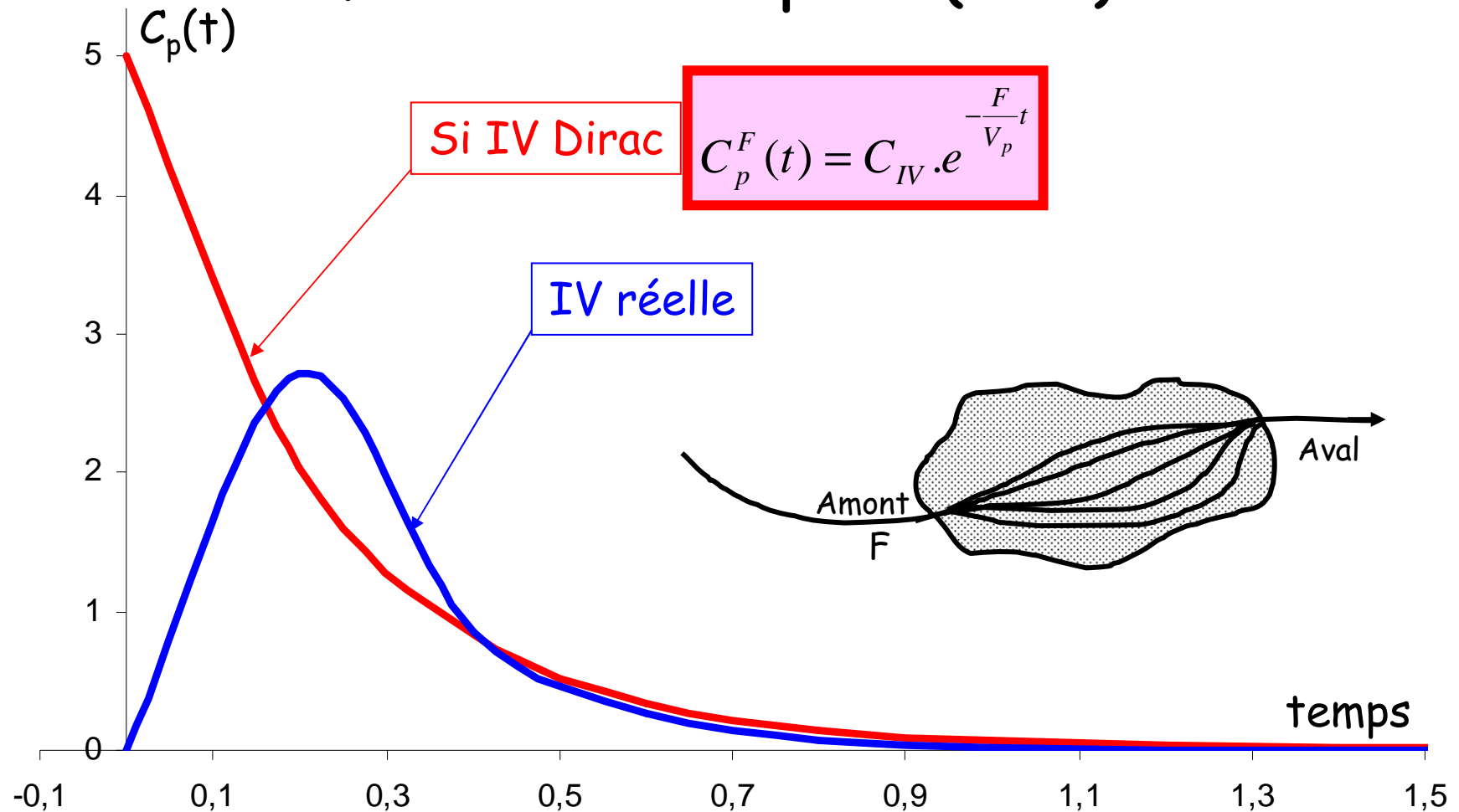
**Si, en pratique, le traceur arrive sous forme de bolus partiellement dispersé**, sa disparition des capillaires est bien approximée par une exponentielle décroissante.

**En outre**, la courbe d'entrée artérielle est davantage "étalée" au cours de la traversée tissulaire, expliquant l'allure des courbes de transit observées.

# Courbes Théoriques du Transit Capillaire

Arrivée théorique (Dirac) et arrivée réelle (bolus) du traceur

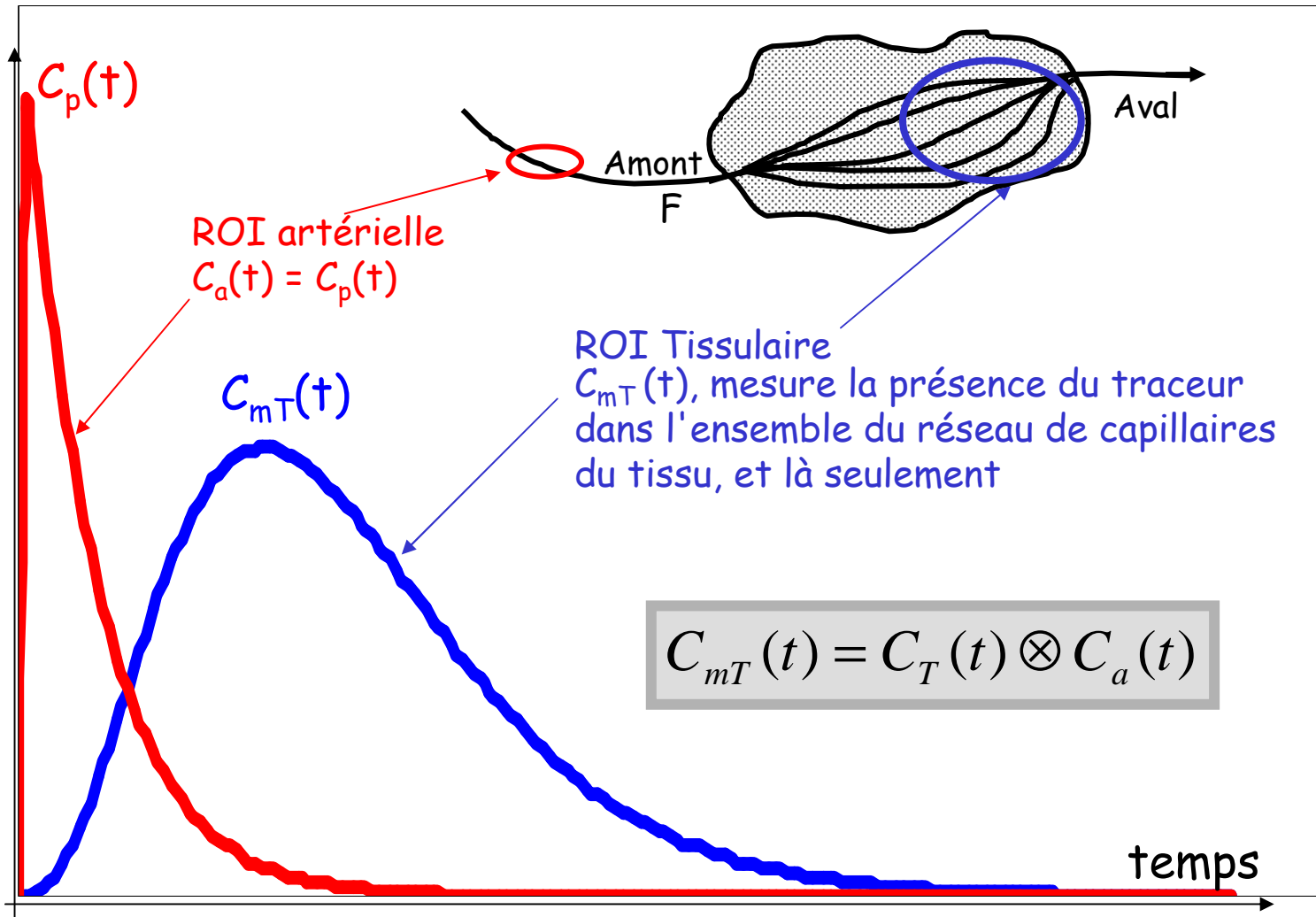
Le traceur n'arrive jamais vraiment sous forme de Dirac mais en ordre dispersé (étalé)





# Courbes Effectives du Transit Capillaire

Courbes de transit tissulaire global (traceur non diffusible)



# Estimation du Débit par Traceur Non Diffusible

## Principe

$C_a(t)$  n'étant pas un Dirac, la véritable courbe de transit,  $C_T(t)$ , est obtenue en déconvoluant la courbe tissulaire mesurée,  $C_{mT}(t)$ , par la courbe artérielle...

$$C_{mT}(t) = C_T(t) \otimes C_a(t)$$

La courbe obtenue rend compte, en tant que courbe de transit, du temps de transit moyen du traceur dans la ROI mesurée. Le théorème du volume central permet de relier ce temps de transit au débit capillaire :

$$\bar{t} = \frac{V_p}{F} \Rightarrow F = \frac{V_p}{\bar{t}}$$

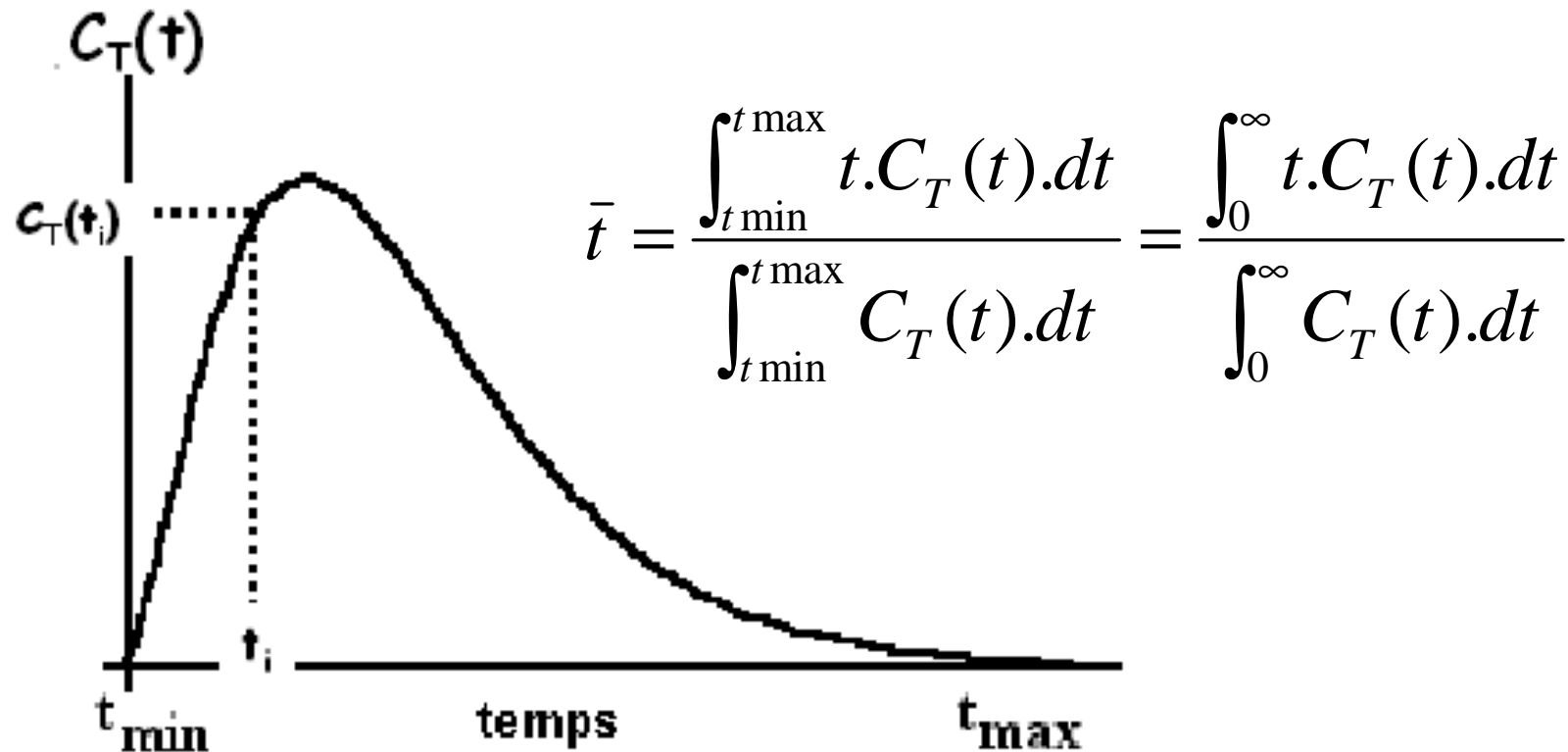
où  $\bar{t}$  est le temps de transit moyen,  $V_p$  le volume sanguin cérébral (la fraction de sang perfusant le cerveau) et  $F$  le débit sanguin cérébral régional.

$F$  se déduit donc de la mesure de  $\bar{t}$  et de  $V_p$

# Estimation du Débit par Traceur Non Diffusible

## Calcul du temps de transit tissulaire moyen

Après déconvolution de la courbe tissulaire par la courbe vasculaire, le temps de transit moyen se calcule aisément à partir de la courbe de transit du traceur observée dans la ROI tissulaire :



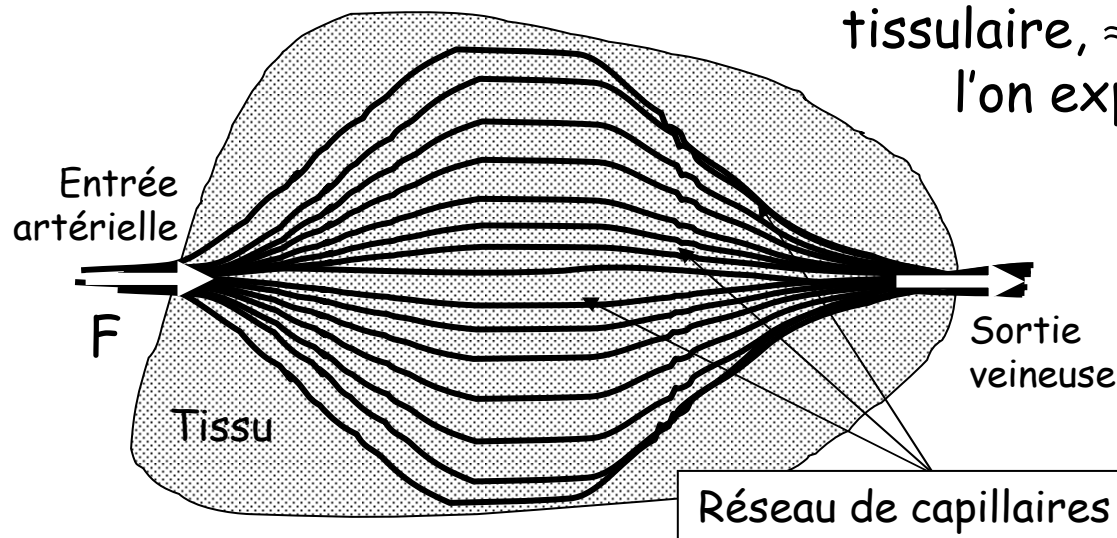
# Estimation du Débit par Traceur Non Diffusible

## Calcul du volume effectif du réseau capillaire tissulaire, $V_p$

Si le réseau capillaire est bien dispersé dans l'ensemble du volume tissulaire,  $V_T$ , son volume effectif est  $V_p \ll V_T$ . Or, la quantité  $q_p(t)$  du traceur non diffusible existe dans  $V_p$  à la concentration  $C_p$ , mais est "vue" dans la ROI tissulaire à la concentration apparente  $C_T = q_p/V_T$ , d'où

$$q_p(t) = C_T(t) \cdot V_T = C_p(t) \cdot V_p \quad \text{et donc} \quad V_p \int_0^\infty C_p(t) \cdot dt = V_T \int_0^\infty C_T(t) \cdot dt$$

Cependant  $V_T$  est inaccessible. On le remplace donc par la masse de tissu,  $M_T = \rho \cdot V_T$  ( $\rho$  est la masse volumique tissulaire,  $\approx 1,04$  pour le cerveau) et l'on exprimera  $V_p$  (et donc  $F$ ) par masse de tissu, selon :

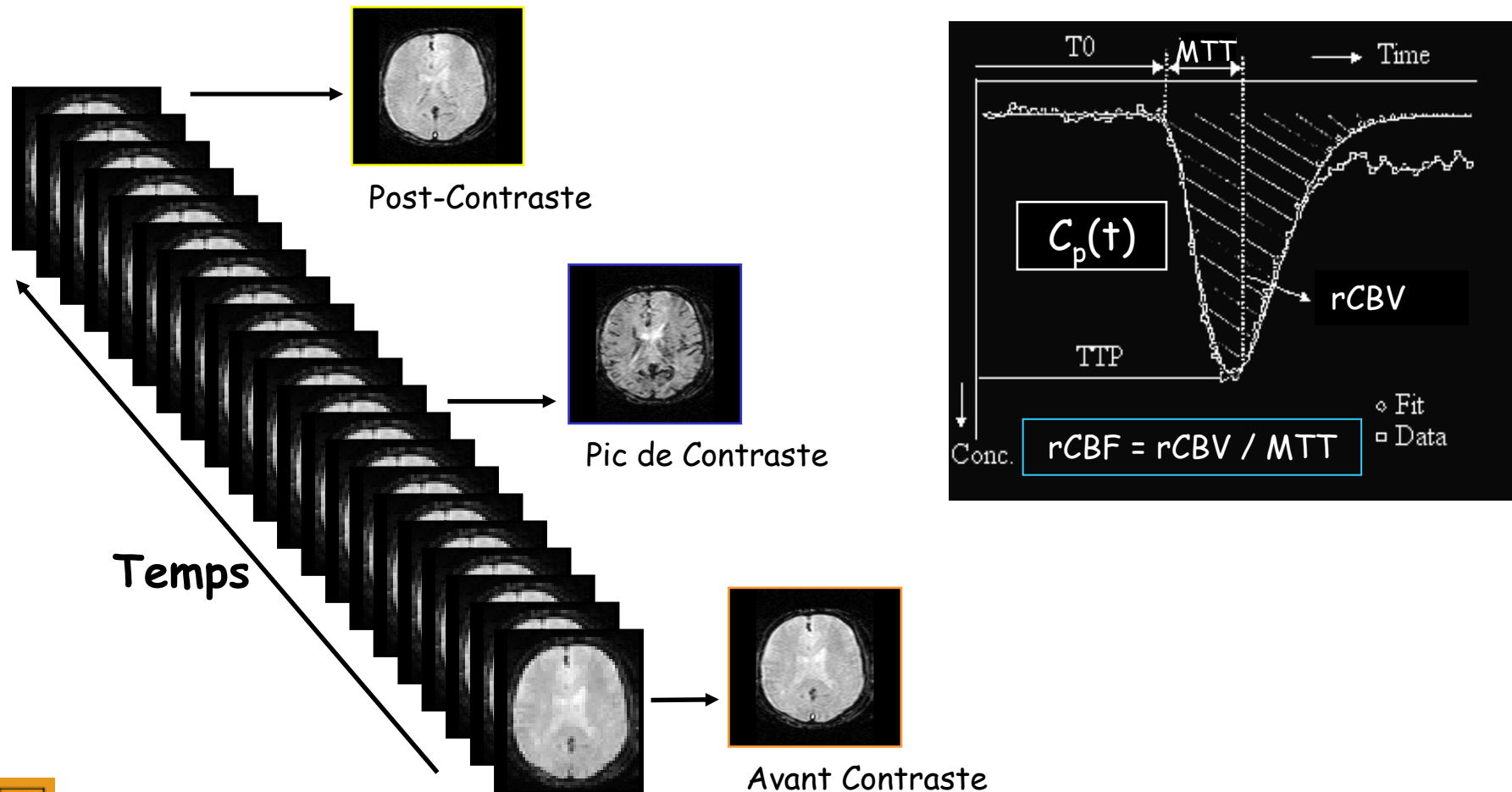


$$\frac{V_p}{M_T} = \frac{\int_0^\infty C_T(t) \cdot dt}{\rho \int_0^\infty C_p(t) \cdot dt}$$

# Ex., estimation du DSC par IRM et DTPA-Gd IV Bolus

## Acquisition tomocinétique

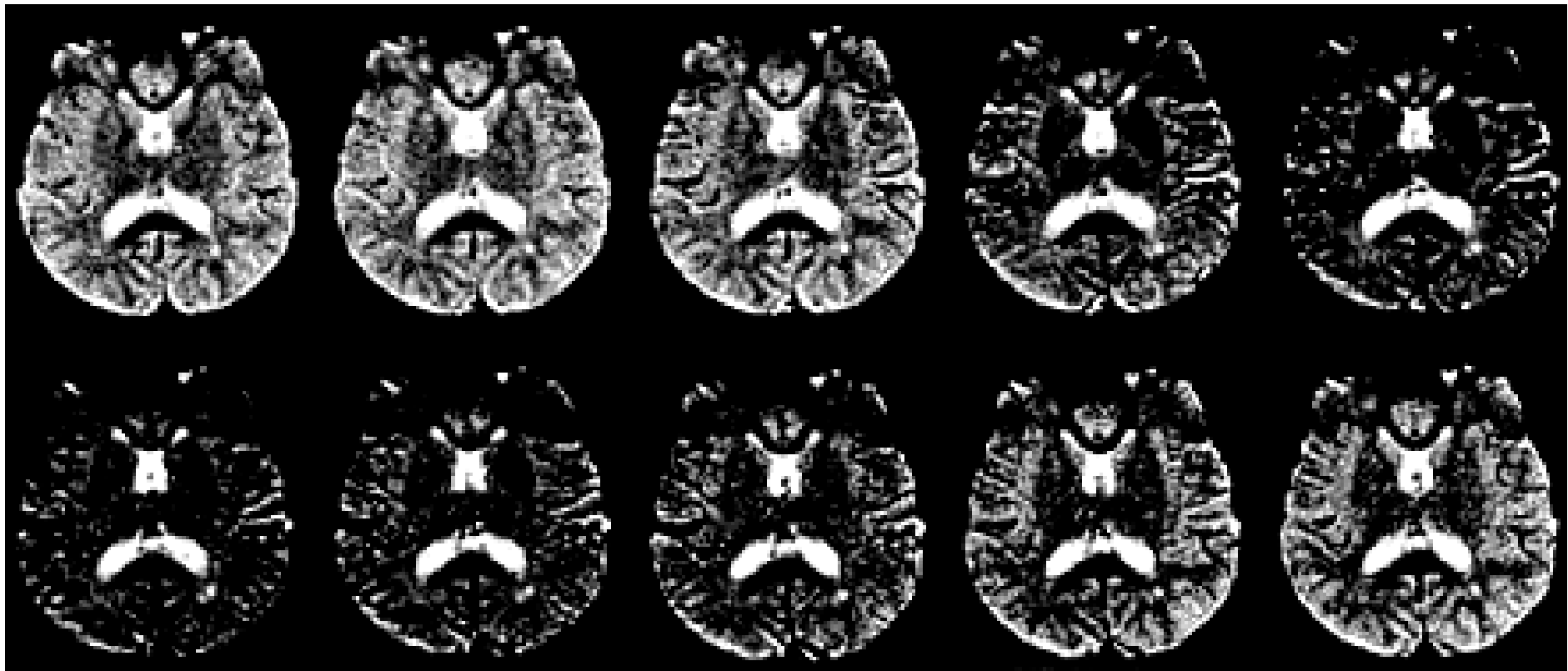
Images  $T_2^*$  rapides (EPI) en mode dynamique ( $\approx 1,5$  sec/image) acquises pendant injection bolus de l'agent de contraste (complexe de Gd)



# Ex., estimation du DSC par IRM et DTPA-Gd IV Bolus

"Signal drop out" en EPI par transit du Gd

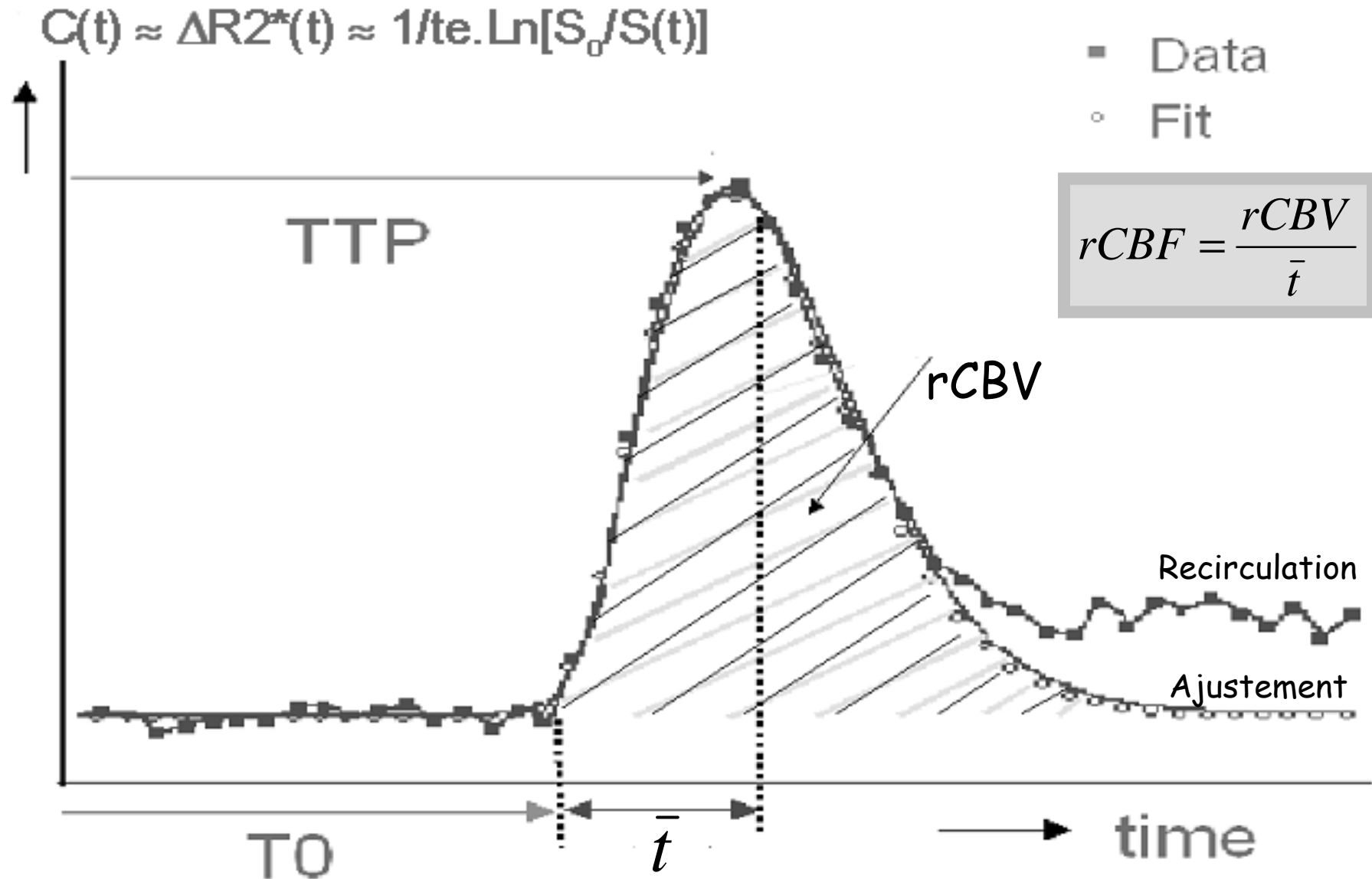
MRI signal drop out on sequential spin-echo planar images during the first passage of a bolus of contrast agent ( TR = 2 s)



—————→  
temps

# Traceurs non Diffusibles, IRM et DTPA-Gd IV Bolus

Analyse de la courbe de transit et extraction des paramètres



# Traceurs non Diffusibles, IRM et DTPA-Gd IV Bolus

## Synthèse d'images paramétriques

On aboutira donc à un débit tissulaire, exprimé en mL/mn/100g tissu après étalonnage :

$${}^m f_{cervx} = \frac{DSCr}{M_{cervx}} = \frac{VSC}{\bar{t} \cdot M_{cervx}} = \frac{1}{\bar{t} \cdot \rho_T} \cdot \frac{\int C_T(t).dt}{\int C_a(t).dt}$$

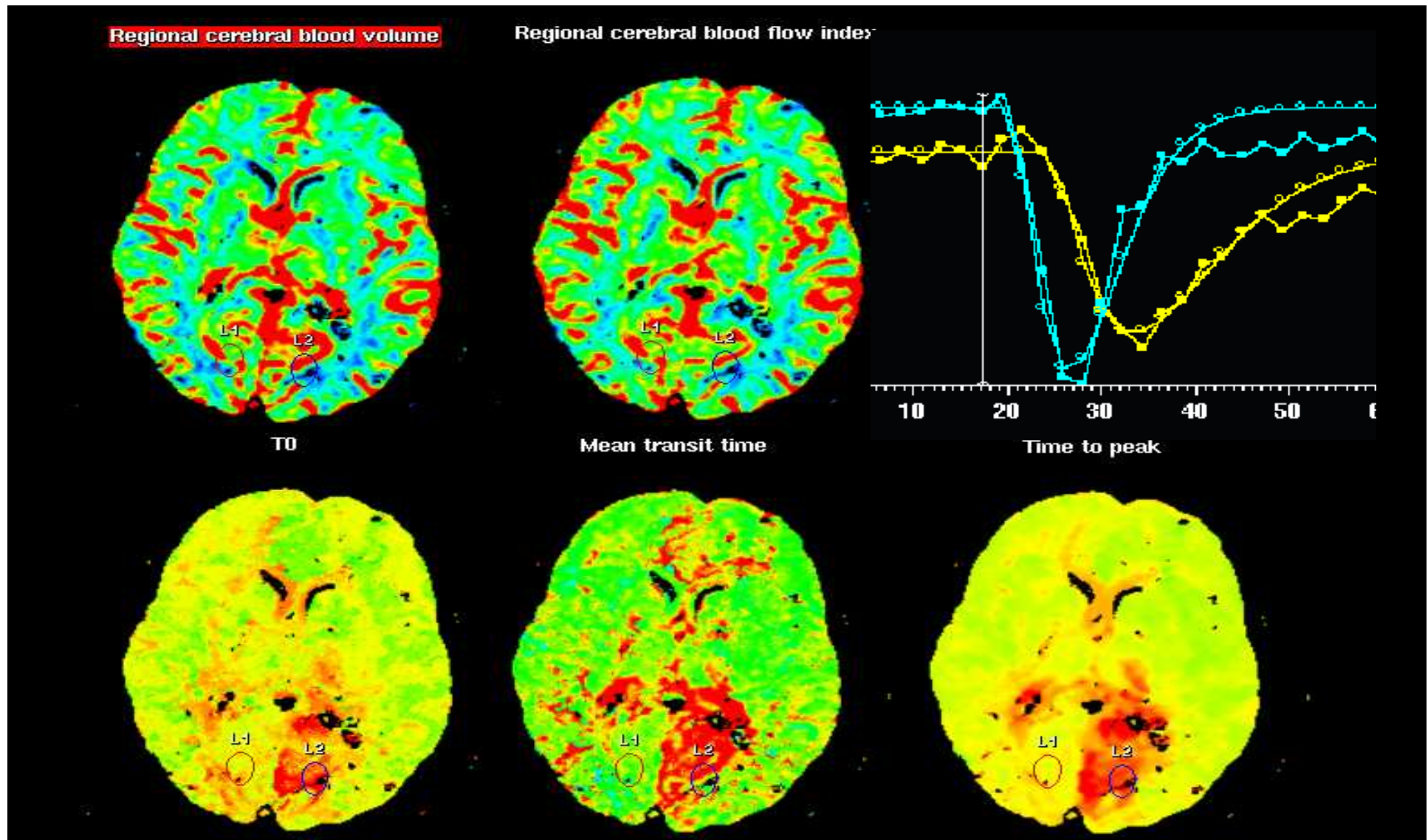
L'ensemble de ces paramètres est calculé voxel à voxel sur des images acquises en mode cinétique après IV de Gd-DTPA par ex., ce qui permet de générer différentes images paramétriques les représentant et faisant apparaître les pathologies

En fait, le complexe [DTPA-Gd] diffuse partiellement en extra-vasculaire, tout en demeurant cependant en extra-cellulaire. Le volume mesuré n'est donc pas le seul VSCr, mais un volume de distribution plus vaste, ce qui fausse les résultats sur le débit, mais permet d'être plus sensible à la pathologie.



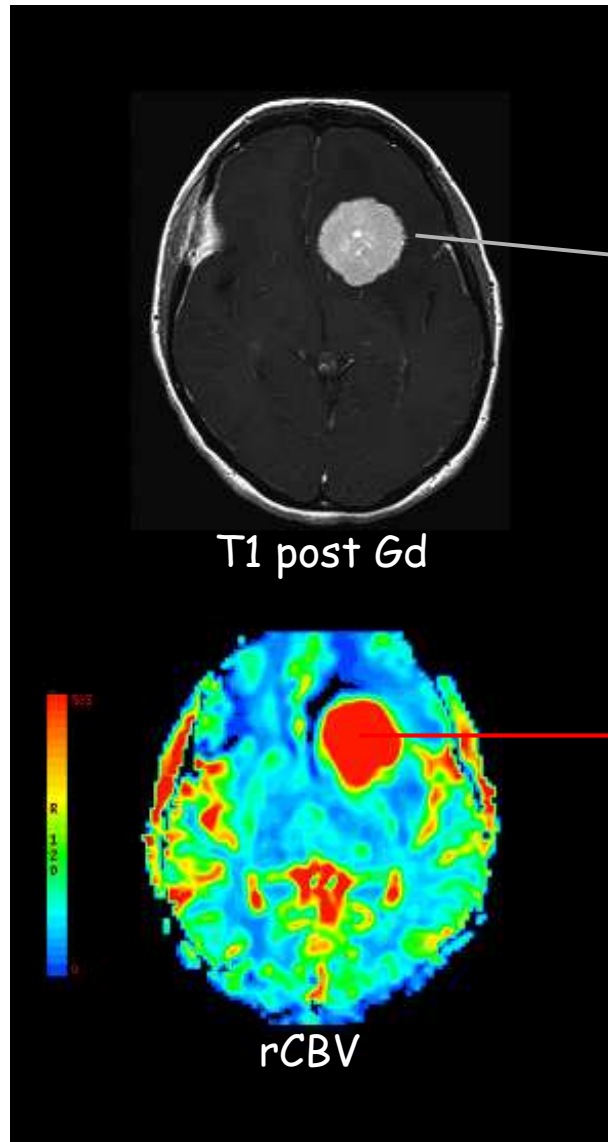
# Traceurs non Diffusibles, IRM et DTPA-Gd IV Bolus

## Images d'Indices de Perfusion Cérébrale en IRM T2\* avec Gd



# Traceurs non Diffusibles, IRM et DTPA-Gd IV Bolus

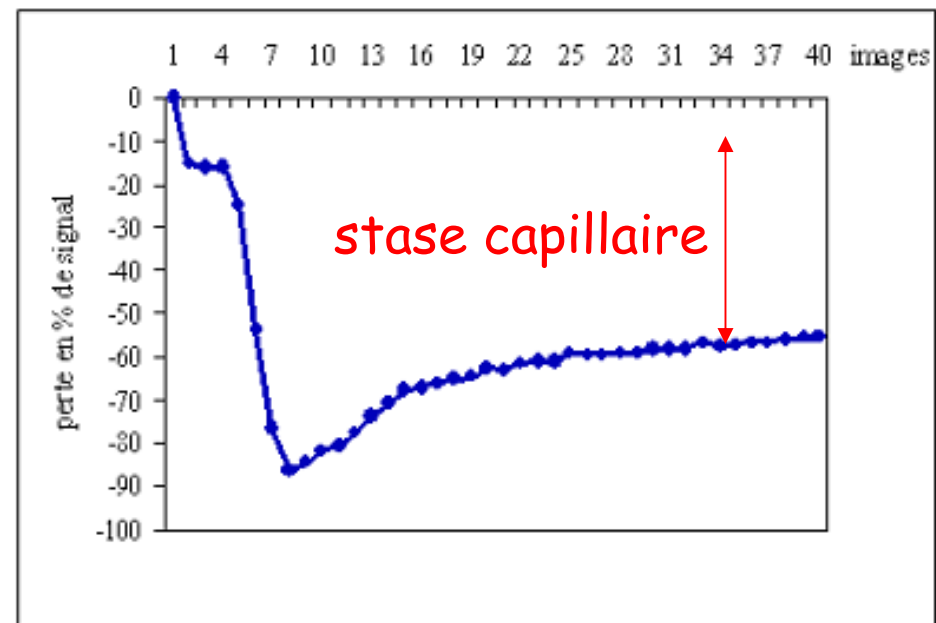
## Caractérisation d'un Méningiome



Hyper vascularisation et stase capillaire

Prise de contraste homogène

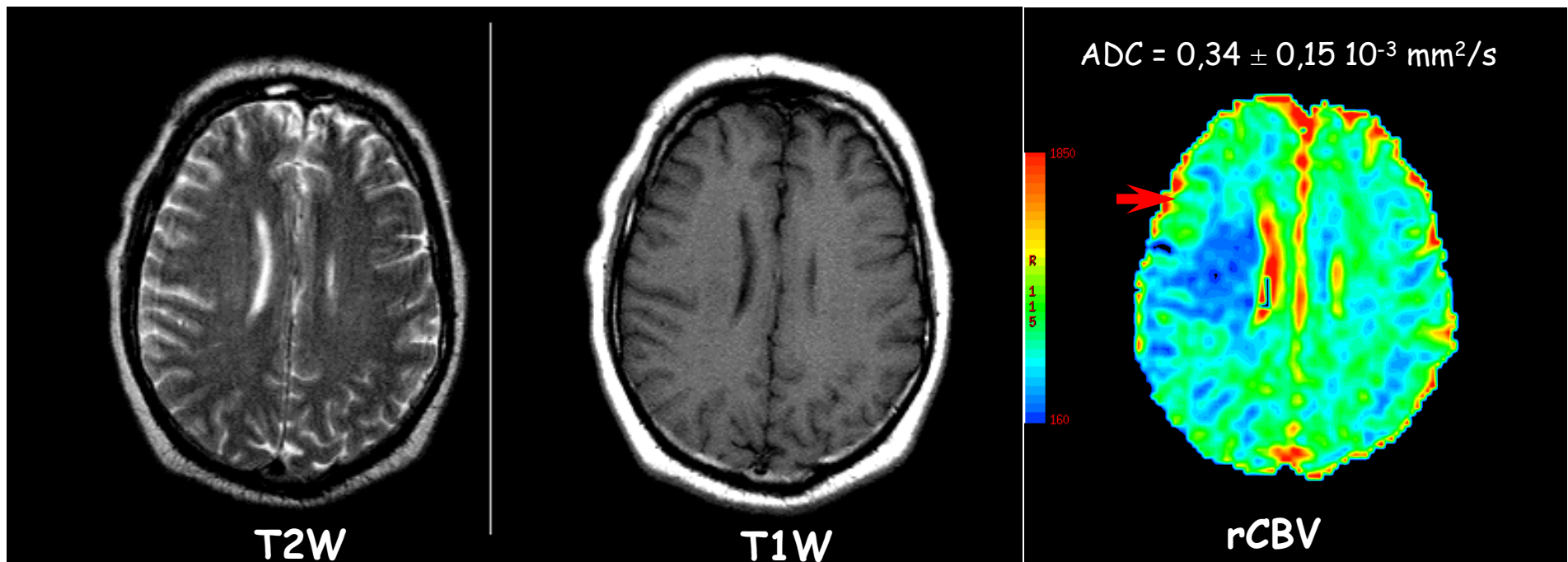
Evolution de l'intensité du signal au cours du temps (1min 20s)



# Traceurs non Diffusibles, IRM et DTPA-Gd IV Bolus

## AVC sylvien droit précoce (stroke)...

Des images morphologiques (IRM T1W & T2W) sont très peu parlantes ;  
les images de débit sanguin révèlent une hypoperfusion sylvienne droite



6 heures après le début de la symptomatologie

*Crédit : E. LE BARS et al., GE SIGNA 1,5 T, CHU Amiens (Pr. IDI PERETTI)*

# Traceurs non Diffusibles, IRM et DTPA-Gd IV Bolus

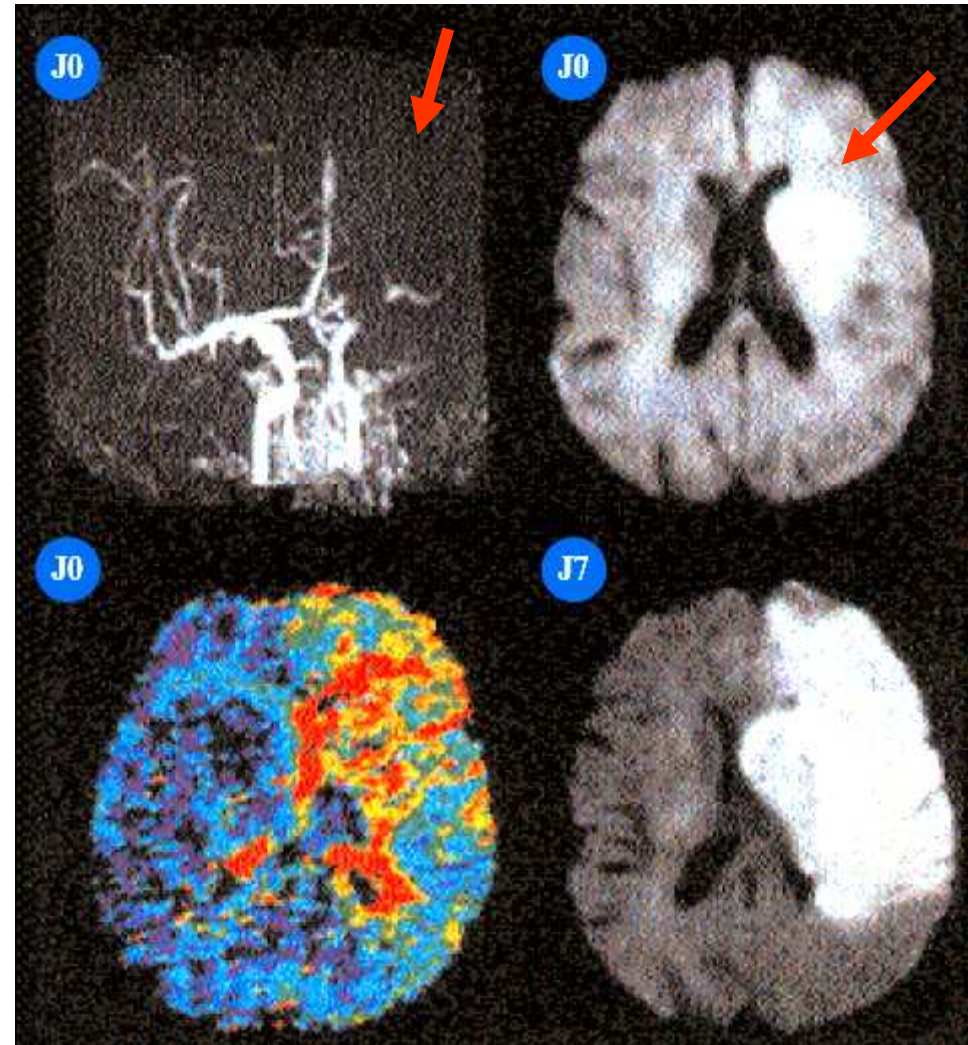
## Ischémie sylvienne gauche : DSC en IRM au Gd

L'angio-IRM montre une occlusion du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne gauche.

L'image de diffusion montre une zone d'ischémie dans le territoire sylvien profond.

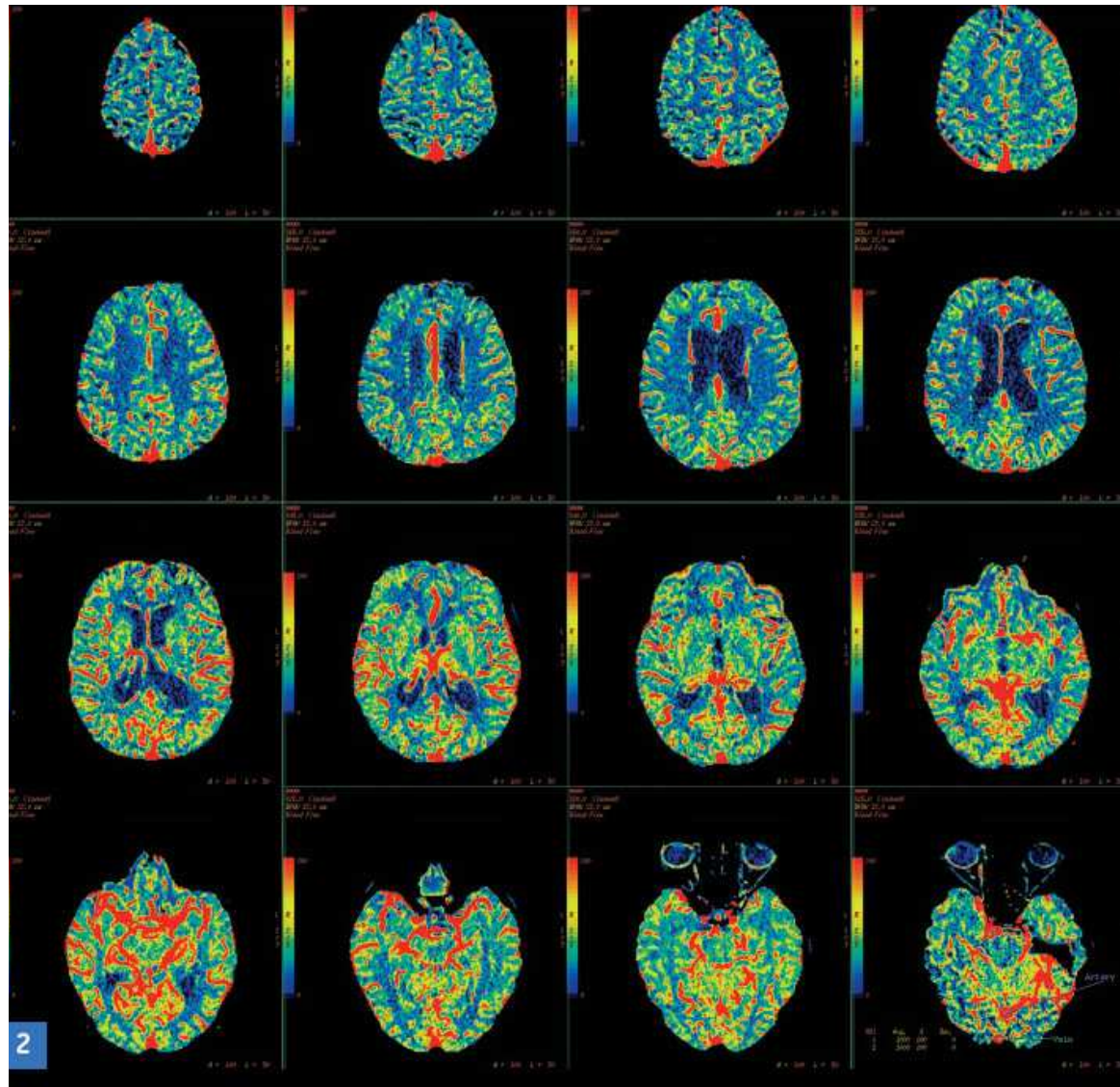
L'anomalie de perfusion (montrée en TTM) est étendue à tout le territoire sylvien.

Volumineuse zone à risque dans le territoire sylvien superficiel, confirmée par l'image de diffusion réalisée 7 jours après.



# Traceurs non Diffusibles, TDM et PdeC en IV Bolus

## Images TDM de DSC normal



*Coyrtesy, Dr Shawn FS Halpin MRCP FRCR, University Hospital of Wales, Cardiff, Royaume-Uni,*

*[http://www.gehealthcare.com/eufr/ct/products/products\\_technologies/products/lightspeed-vct-xt/26552\\_VCT\\_XT\\_05\\_shuttle-clinical-case.html](http://www.gehealthcare.com/eufr/ct/products/products_technologies/products/lightspeed-vct-xt/26552_VCT_XT_05_shuttle-clinical-case.html)*

# Traceurs non Diffusibles, TDM et PdeC en IV Bolus

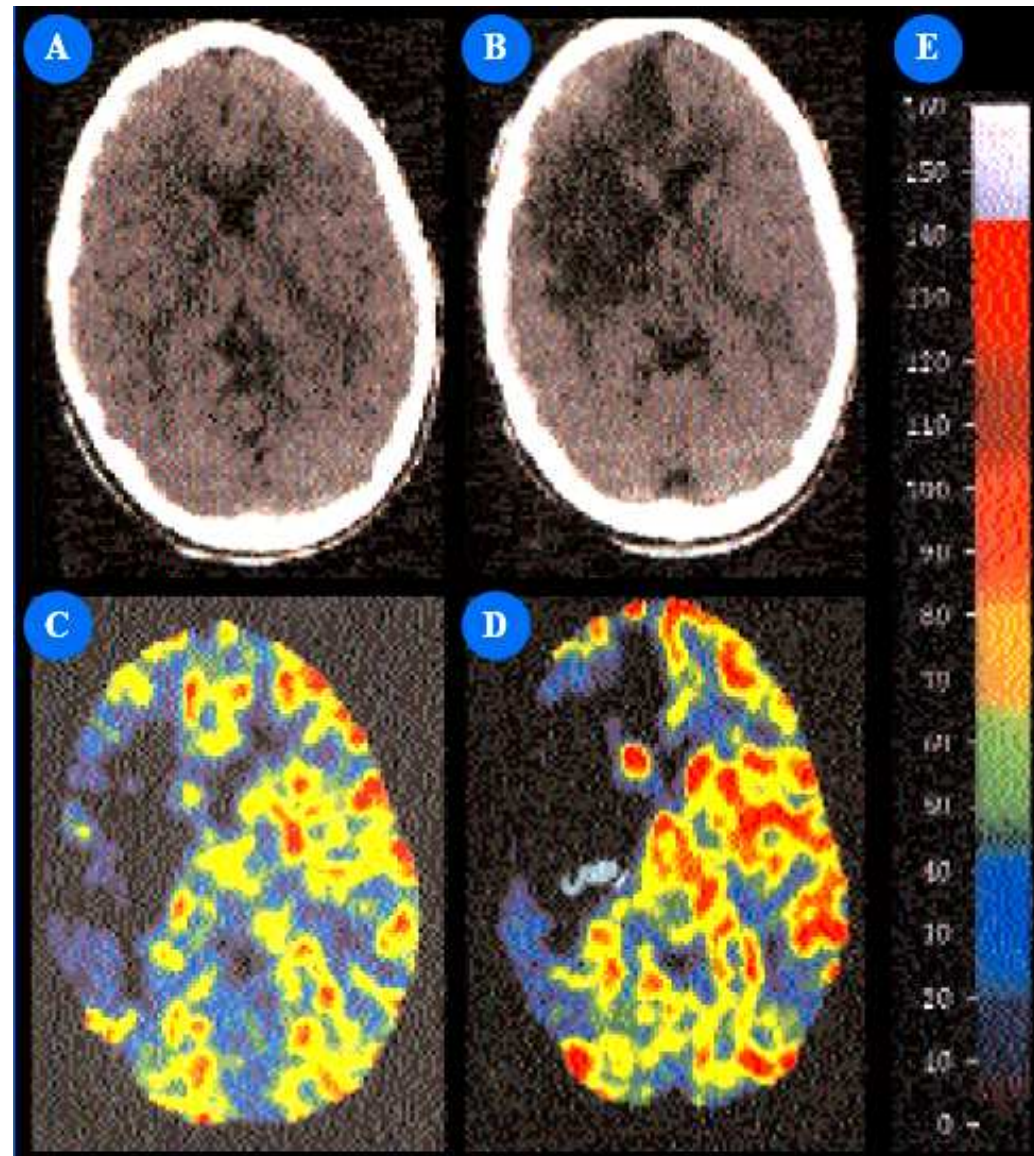
## Hémiplégie G brutale : DSC en TDM-Xe

(A) image TDM conventionnelle une heure après l'accident

(B) zone d'ischémie visualisée 24 heures après

(C) hypoperfusion au XeCT une heure après l'accident

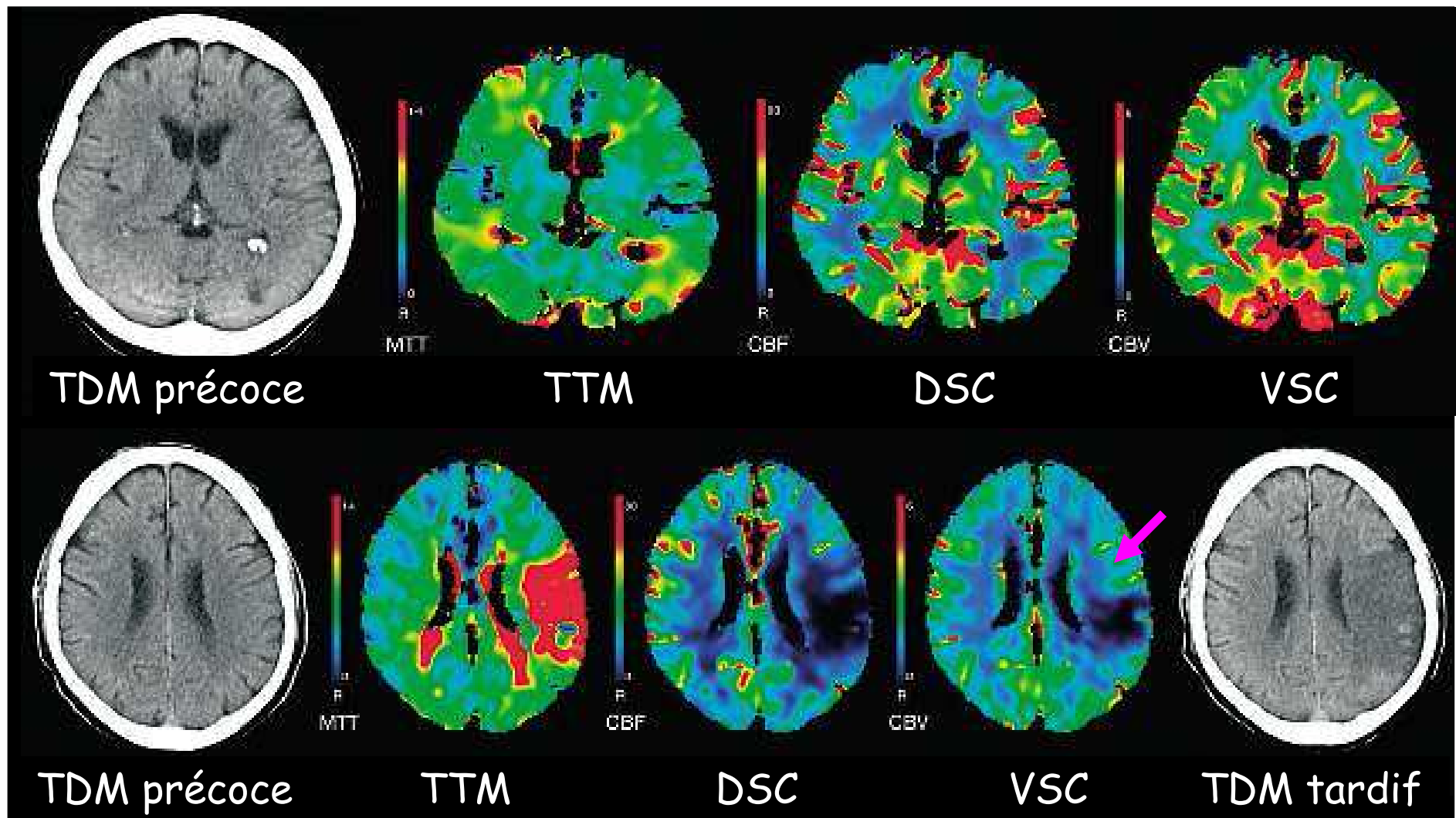
(D) hypoperfusion confirmée 24 heures après



# Traceurs non Diffusibles, TDM et PdeC en IV Bolus

Indices de Perfusion d'un AVC sylvien gauche (1/2 parésie D)

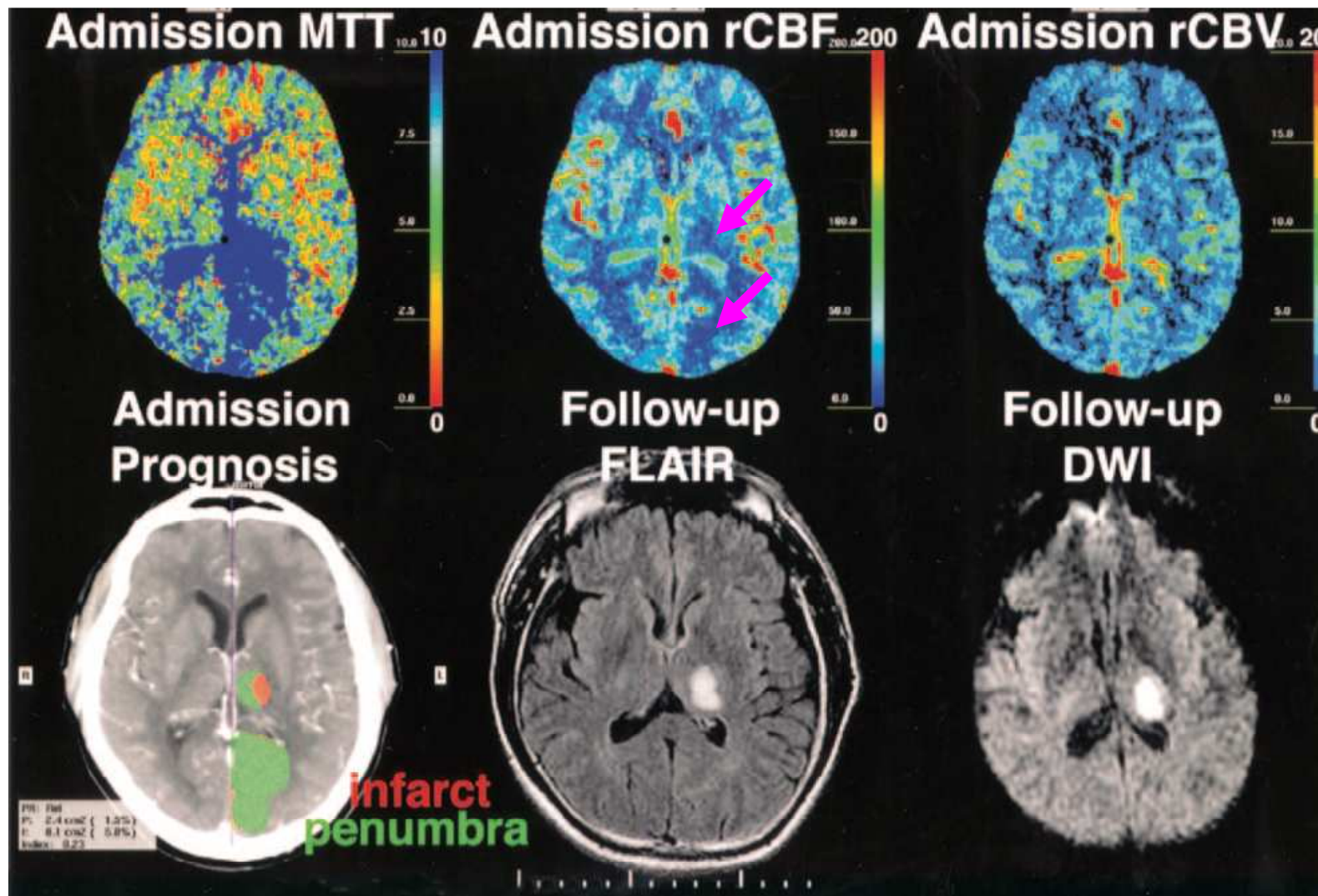
Pénombre ischémique (tissu viable) là où le DSC ↓↓ mais pas le VSC



# Traceurs non Diffusibles, TDM et PdeC en IV Bolus

## Indices de Perfusion d'un AVC sylvien gauche (1/2 parésie D)

Pénombre ischémique (tissu viable) là où le DSC ↓↓ mais pas le VSC

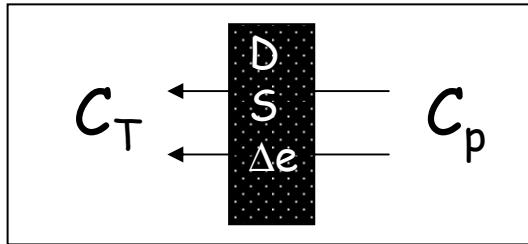




Caractérisation des  
Mécanismes de Diffusion  
Trans Capillaires  
et Mesure de la  
Perfusion Tissulaire  
à l'aide de  
Traceurs Diffusibles

# Rappels sur les Mécanismes de Diffusion

## Loi de Fick pour la diffusion trans membranaire passive



Une membrane, d'épaisseur  $\Delta e$  et de surface totale  $S$ , sépare le compartiment (p) où le traceur est à la concentration  $C_p$  du compartiment (T) où il est à  $C_T < C_p$ .

Si  $D$  est le coefficient de diffusion du traceur à travers la membrane, et  $\lambda$  le coefficient de partage ( $p \leftrightarrow T$ ) du traceur, la perméabilité membranaire se définit comme  $P = \lambda D / \Delta e$

Le produit  $PS$  a la dimension d'un débit volumique, comme  $F$ , ( $L^3 T^{-1}$ )

La diffusion de (p) vers (T) à travers  $S$  est alors donnée par la 1<sup>ère</sup> relation de Fick

$$dq_T(t)/dt = PS \cdot [\lambda C_p(t) - C_T(t)]$$

# Rappels sur les Mécanismes de Diffusion

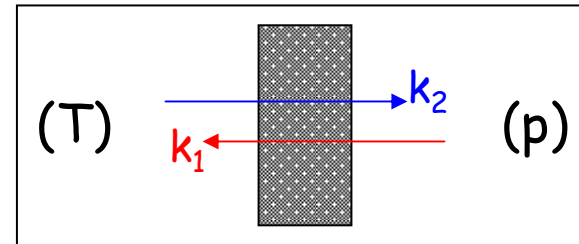
## Interprétation compartimentale de la 1<sup>ère</sup> loi de Fick

### Anté et rétro diffusions passives

L'équation de Fick

$$dq_T(t)/dt = PS.[\lambda C_p(t) - C_T(t)]$$

exprime que, si la diffusion globale du traceur s'effectue bien de (p) vers (T),



... elle est en fait le bilan d'une **antédiffusion majoritaire** de (p) vers (T)

$$dq_{T_{in}}(t)/dt = k_1 \cdot V_p \cdot C_p(t) = \lambda \cdot PS \cdot C_p(t)$$

et d'une **rétrodiffusion minoritaire** de (T) vers (p)

$$dq_{T_{out}}(t)/dt = -k_2 \cdot V_T \cdot C_T(t) = -PS \cdot C_T(t)$$

$k_1$  et  $k_2$ , sont les constantes de temps de capture et d'élimination,  $[T^{-1}]$ , dans une vision compartimentale.

Une simple identification conduit aux relations suivantes :

$$k_1 = \lambda \cdot PS / V_p, \quad k_2 = PS / V_T \quad \text{et} \quad (k_1 V_p) / (k_2 V_T) = \lambda$$

# Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

## Principe

Traceurs disponibles. Apportés par le flux sanguin  $F$ , ils sont de 2 types :  
(rétro)diffusibles, type  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{85}\text{Kr}$ ,  $\text{NO}_2$ , ...  
diffusibles puis piégés dans les cellules (HMPAO, ECD, IMP...)

### Principe :

Ces traceurs, liposolubles, quittent les capillaires tissulaires et diffusent passivement à travers les membranes vasculaires et cellulaires via le **gradient de concentration** du traceur entre sang et tissu.

Le rythme de la diffusion, véritable débit transversal par rapport au flux sanguin longitudinal, dépend du "**produit perméabilité-surface (PS)**" des membranes traversées. **La perfusion tissulaire combine alors  $F$  et  $PS$ .**

Le gradient évolue le long des capillaires, dans le sens du flux : plus on se rapproche de l'extrémité distale des capillaires, plus on tend vers l'équilibre diffusionnel : il y a annulation du gradient de concentration, les concentrations cellulaire et plasmatisque étant alors en rapport des solubilités dans les 2 milieux (**coefficient de partage  $\lambda$** ).

# Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

## Exemples de coefficient de partage sang/tissu ( $\lambda$ )

Lorsque l'équilibre diffusionnel entre sang (p) et tissu (T) est atteint, la relation  $C^{\text{éq}}_{\text{T}}(t) = \lambda.C^{\text{éq}}_{\text{p}}(t)$  est vraie  $\forall t$

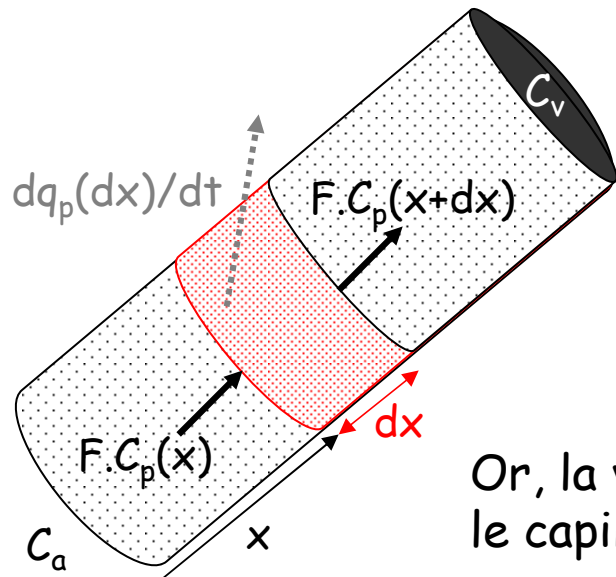
On suppose que, dans les capillaires tissulaires, cet équilibre est atteint avant l'extrémité veineuse  $\Rightarrow C^{\text{éq}}_{\text{T}}(t) = \lambda.C_{\text{v}}(t), \forall t$

La valeur de  $\lambda$ , le coefficient de partage sang/tissu, **dépend du traceur, de la température et de la richesse en lipides du tissu.**

Traceur	Tissu	$\lambda$
H <sub>2</sub> O	Matière grise cérébrale	1,03
H <sub>2</sub> O	Matière blanche cérébrale	0,86
<sup>85</sup> Kr	Cerveau	1,06
<sup>133</sup> Xe	Matière grise cérébrale	0,82
<sup>133</sup> Xe	Matière blanche cérébrale	1,53
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO	Cerveau	0,50

# Caractérisation du Transit Capillaire

Avant de diffuser, le traceur arrive dans les capillaires



Soit  $L$  la longueur capillaire totale et  $S$  la surface totale de diffusion.

Le débit capillaire  $F$  progresse dans le sens de  $x$ .  
Pour  $x = 0$ ,  $C_T(0) = 0$  et  $C_p(0) = C_a \neq 0$

Nous allons considérer la diffusion dans le volume capillaire élémentaire de longueur  $dx$ . Le traceur y pénètre en  $x$  avec le front de  $F$  et en sort en  $x+dx$ .

Or, la variation, à l'instant  $t$ , de la quantité de traceur dans le capillaire, due au débit capillaire  $F$  en  $x$ , est donnée par :

$$\begin{aligned} dq_p(x,t)/dt &= -F.C_p(x,t), & \text{d'où, entre } x \text{ et } x+dx \\ dq_p(dx,t)/dt &= -F.C_p(x+dx,t) - [-F.C_p(x,t)] \end{aligned}$$

Ainsi,

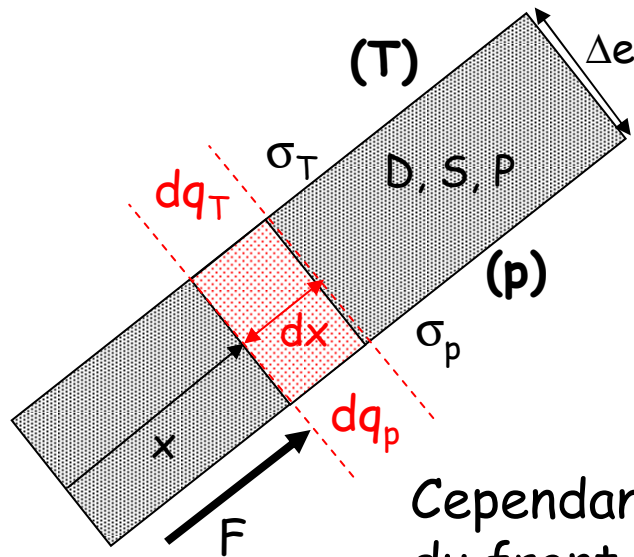
$$dq_p(dx,t)/dt = -F.dC_p(x,t)$$

On en déduit la variation totale entre entrée artérielle et sortie veineuse :

$$dq_p^{av}(t)/dt = F.[C_a(t) - C_v(t)]$$

# Caractérisation de la Diffusion Transversale

## Expression Dynamique de la Loi de Fick au Front du Débit F



Soit  $L$  la longueur capillaire totale et  $S$  la surface totale de diffusion.

Lorsque le front du débit  $F$  est en  $x$ , seule la fraction  $x/L$  de la surface totale de diffusion  $S$  a été concernée par la diffusion.

Rappelons que la 1<sup>ère</sup> loi de Fick donne alors :

$$dq_p(x,t)/dt = -PS \cdot (x/L) \cdot [\lambda C_p(x,t) - C_T(x,t)]$$

Cependant, la diffusion n'ayant pas encore débuté au-delà du front,  $C_T(y) = 0 \quad \forall x < y \leq L$

Autrement dit  $dq_p(dx,t)/dt = -PS \cdot (dx/L) \cdot [\lambda C_p(dx,t) - C_T(dx,t)]$

Or  $C_p(dx,t) \approx C_p(x,t)$  et  $C_T(dx,t) = 0$ ,

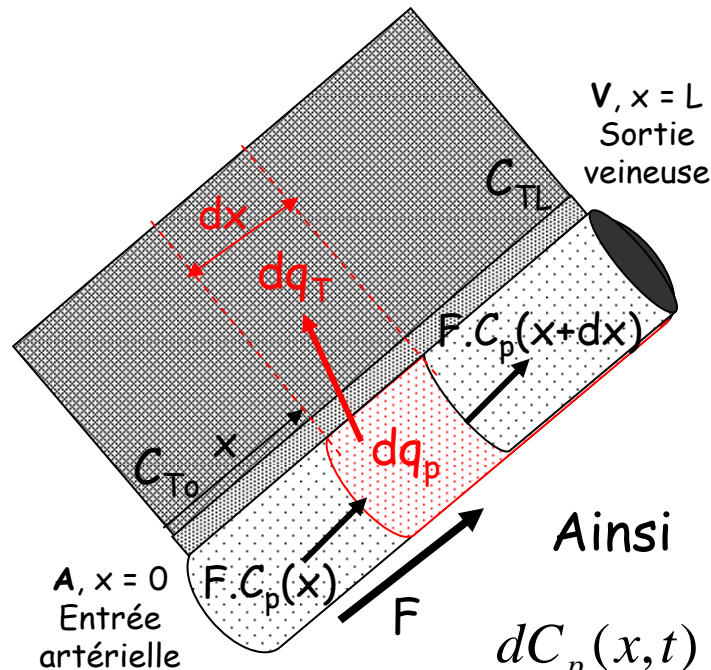
donc

$$dq_p(dx,t)/dt = -\lambda P \cdot (S dx/L) \cdot C_p(x,t)$$

# Caractérisation de la Perfusion Tissulaire Élémentaire

## Bilan de la capture tissulaire par perfusion (F & PS)

Bilan : conservation de la quantité de traceur par diffusion



La quantité de traceur qui, pendant  $dt$ , pénètre le tissu par diffusion en venant du volume capillaire correspondant à  $dx$ , est exactement égale à celle perdue par les capillaires sur le même volume :

$$dq_{\text{Tin}}(dx,t)/dt = dq_p(dx,t)/dt$$

Ainsi  $\lambda P \cdot (Sdx/L) \cdot C_p(x,t) = -F \cdot dC_p(x,t)$  d'où

$$\frac{dC_p(x,t)}{C_p(x,t)} = -\lambda \frac{PS}{F} \frac{dx}{L}$$

et

$$C_p(x,t) = C_a(t) e^{-\lambda \frac{PS}{F} \frac{x}{L}}$$

et donc

$$C_v(t) = C_a(t) e^{-\lambda \frac{PS}{F}}$$



# Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

## Conséquences : extraction et fixation tissulaires du traceur

Par définition, l'extraction tissulaire,  $E$ , est la fraction de traceur capté par le tissu, **au premier passage capillaire** et à l'équilibre diffusionnel, ce qui peut s'écrire sous la forme suivante :

$$E(t) = \frac{q_a(t) - q_v(t)}{q_a(t)} = \frac{q_T(t)}{q_a(t)} = 1 - \frac{C_v(t)}{C_a(t)} \quad \Rightarrow \quad E = 1 - e^{-\lambda \frac{PS}{F}}$$

$E$  est une constante (indépendante du temps) sans dimension

Si l'équilibre diffusionnel est réalisé en sortie (veineuse) du tissu,

alors  $C^{\text{éq}}_T(t) = C_{TL}(t) = \lambda \cdot C_v(t)$  or,  $q^{\text{éq}}_T(t) = q_a(t) - q_v(t) = E \cdot q_a(t)$

donc  $C^{\text{éq}}_T(t) = E \cdot (V_p/V_T) \cdot C_a(t) = \lambda \cdot C_v(t)$  d'où  $\lambda = E \cdot (V_p/V_T) \cdot [C_a(t)/C_v(t)]$

et finalement  $\lambda = [E/(1-E)] \cdot (V_p/V_T)$  ou  $E = \lambda V_T / (\lambda V_T + V_p)$

S'il n'existe pas de rétrodiffusion,

Puisque  $dq^{\text{diff}}_T(t)/dt = F [C_a(t) - C_v(t)] = EF \cdot C_a(t)$

et  $dq^{\text{diff}}_T(t)/dt = dq_{T\text{in}}(t)/dt = \lambda \cdot PS \cdot C_a(t)$

alors  $EF = \lambda \cdot PS = k_1 V_p$  et  $PS = k_2 V_T = F \cdot (1-E) \cdot (V_T/V_p)$

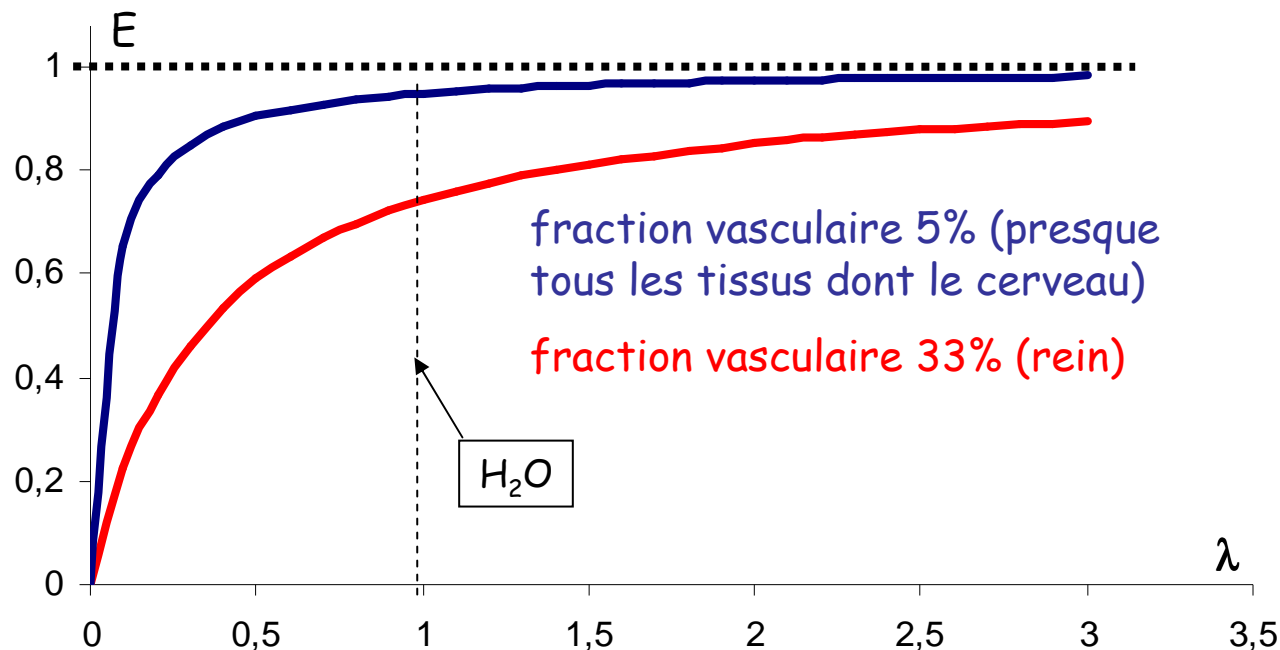
# Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

## Évolution de l'extraction tissulaire du traceur, $E$ , avec $\lambda$

Rappelons que  $E = \lambda V_T / (\lambda V_T + V_p)$ , dont la valeur limite (asymptote) = 1

On constate que  $E$  tend très vite vers 1

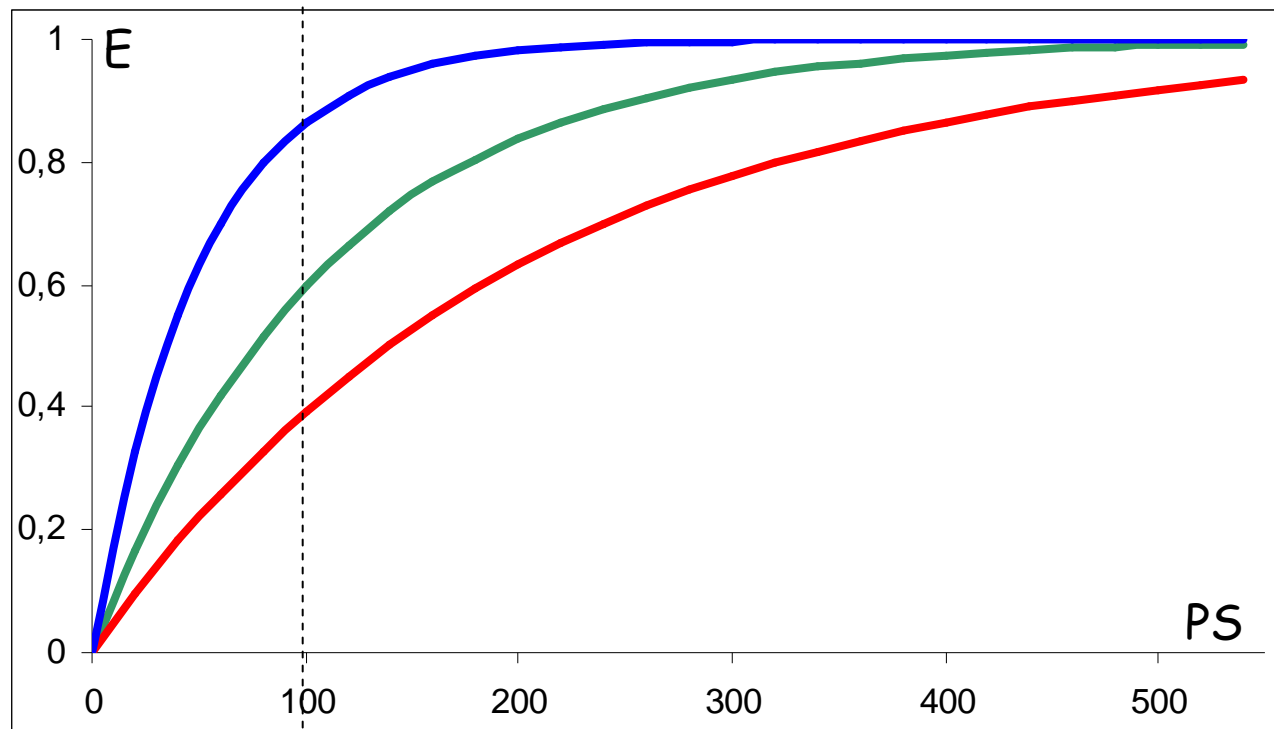
Par exemple pour l'eau (plasmatisque), dont  $\lambda$  est compris entre 0,86 (SB) et 1,03 (SG),  $E$  vaut entre 0,94 et 0,95 dans la plupart des tissus : les substrats dissous dans l'eau et pour lesquels les membranes sont perméables sont presque totalement extraits. Pour le rein cependant, l'extraction glomérulaire est (nettement) moindre mais la sécrétion tubulaire complète...



# Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

## Effet de F sur E, l'extraction tissulaire du traceur

On peut constater que l'extraction tissulaire du traceur (pour une valeur donnée de  $\lambda PS$ , donc un certain type de membrane) diminue lorsque F augmente : les fort débits sous estiment la captation tissulaire



$$E = 1 - e^{-\lambda \frac{PS}{F}}$$

$$F = 25 \text{ mL/mn/100g}$$

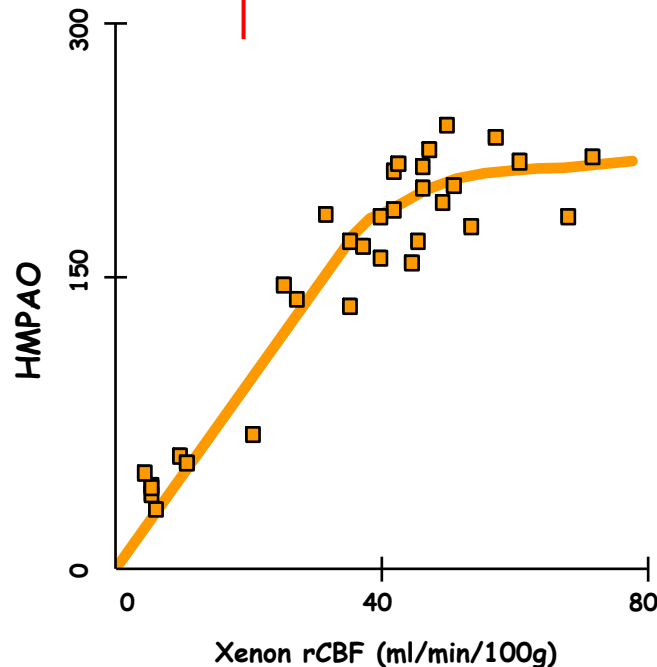
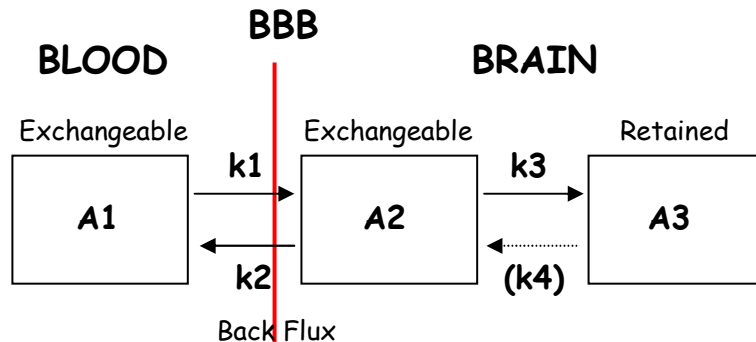
$$F = 50 \text{ mL/mn/100g}$$

$$F = 100 \text{ mL/mn/100g}$$

# Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

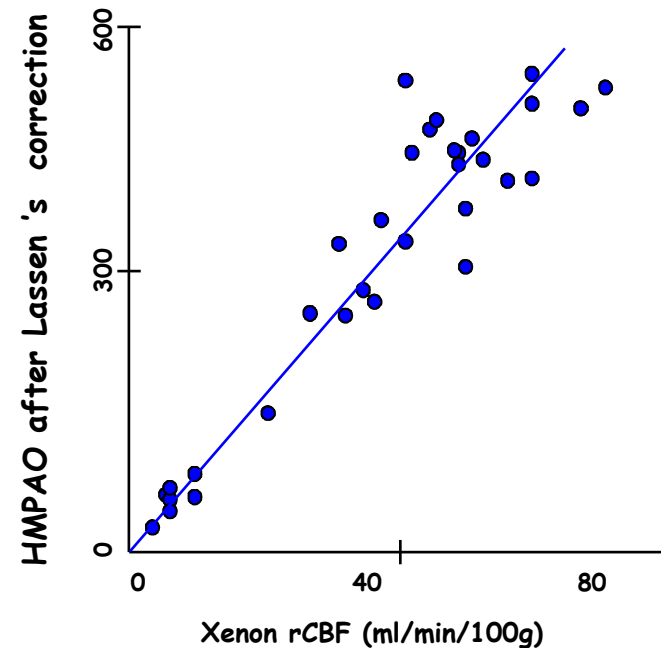
Ex. : sous estimation de la perfusion cérébrale à haut F sanguin

Capture cérébrale de l'HMPAO, non linéaire par rétro-diffusion ( $k_2$ )



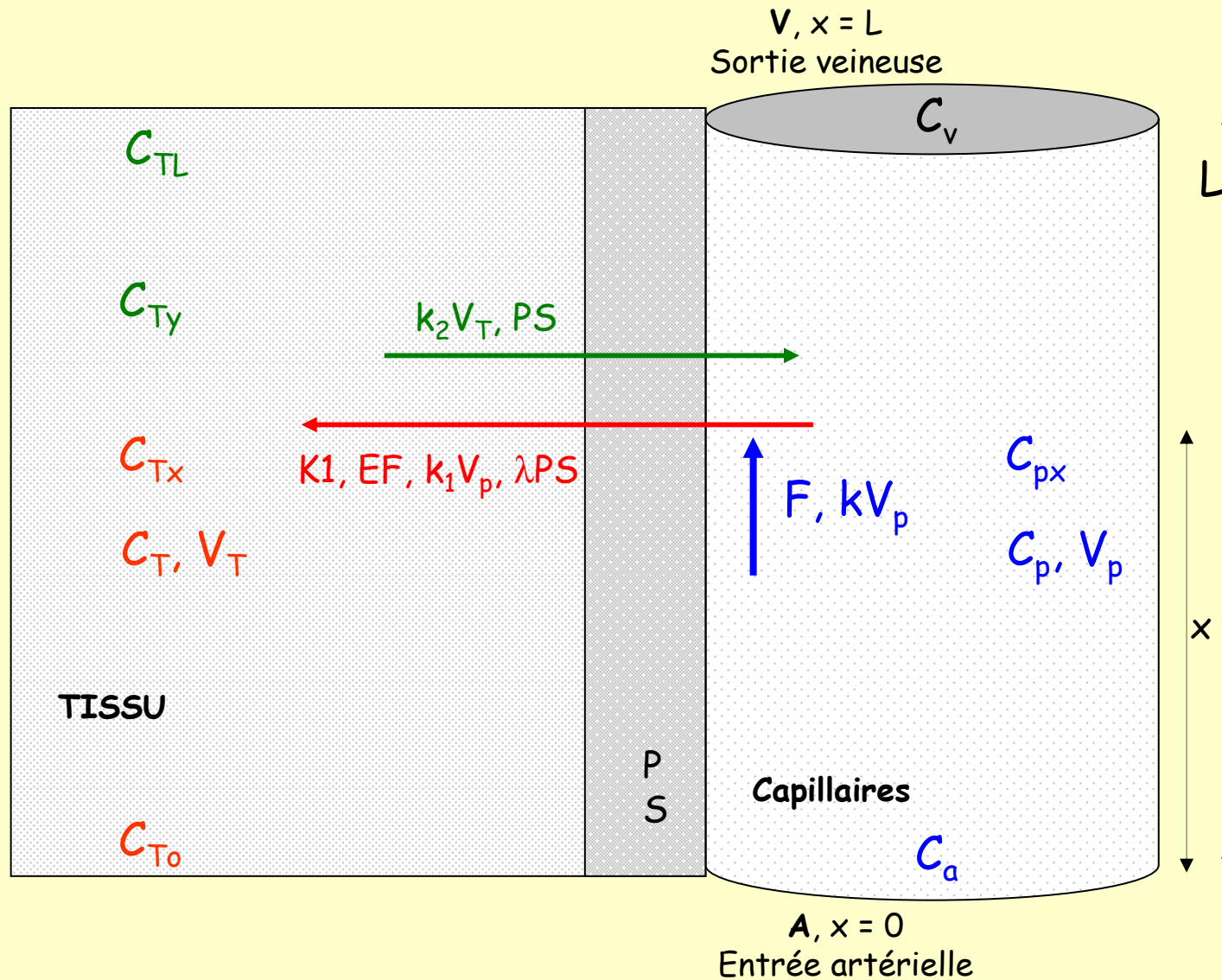
correction Lassen :

$$\frac{F_i}{F_{réf}} = \frac{\frac{C_i}{C_{réf}}}{1 + a_r - \frac{C_i}{C_{réf}}} a_r$$



# Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

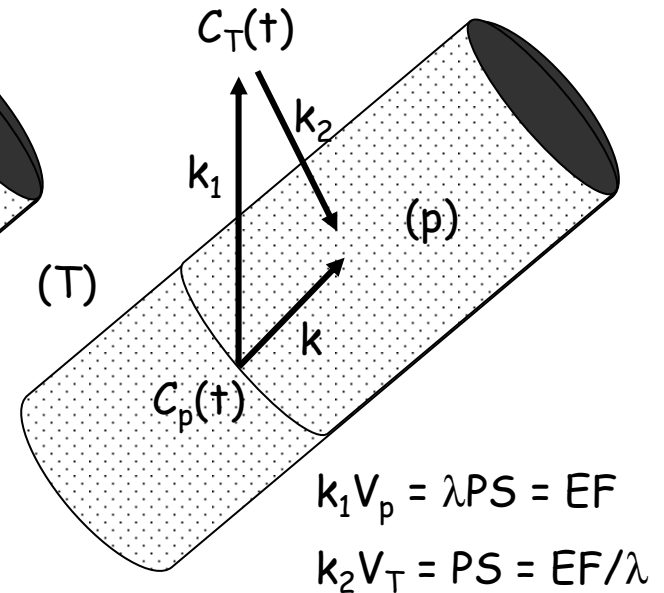
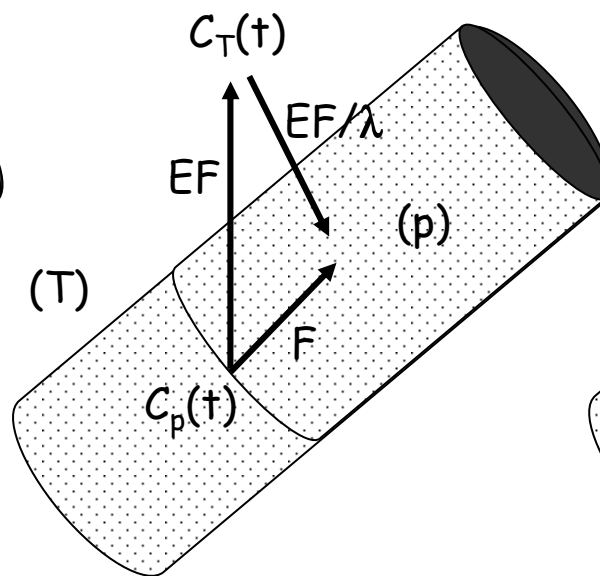
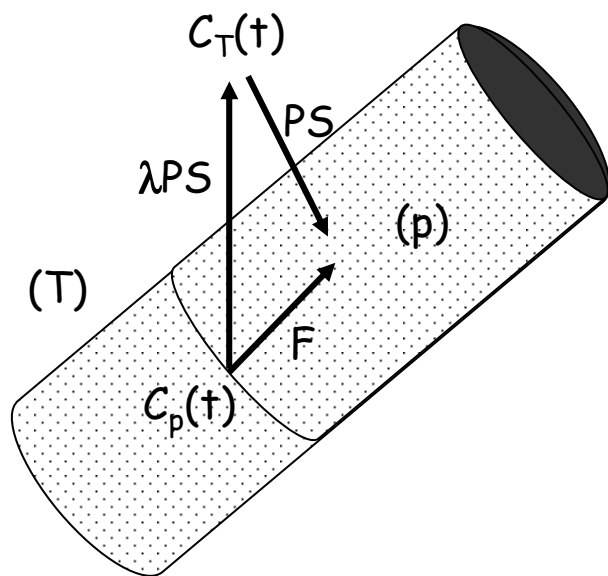
## Résumé et bilan : les différentes constantes du modèle



Applications :  
Mesure des débits de  
perfusion à l'aide de  
**Traceurs Diffusibles**

# Combinaison des Effets de Débit et de Diffusion

## Équations générales de la perfusion (analyse compartimentale)



$$V_p \cdot (dC_p/dt) = - (1+E)F \cdot C_p(t) + (EF/\lambda) \cdot C_T(t)$$

$$V_T \cdot (dC_T/dt) = EF \cdot C_p(t) - (EF/\lambda) \cdot C_T(t)$$

Plusieurs cas se présentent alors :

$k_1$  et  $k_2$  sont du même ordre

$k_2 \ll k_1$ , voire nul, le traceur sature, voire est piégé dans le tissu

$k_2 \gg k_1$ , absence d'anté diffusion, désaturation tissulaire possible

# Combinaison des Effets de Débit et de Diffusion

## Analyse des cas et expression des solution donnant $C_T(t)$

A partir de la seule équation  $V_T \cdot (dC_T/dt) = EF \cdot C_p(t) - (EF/\lambda) \cdot C_T(t)$ , plusieurs situations sont envisageables

1. Lorsque  $EF/\lambda$  n'est pas négligeable devant  $EF$ , càd  $\lambda \approx 1$ , ce qui est le cas le plus général, non utilisé en pratique, la solution est du type

$$C_T(t) = \frac{EF}{V_T} e^{-\frac{EF}{\lambda V_T} t} \cdot \int_0^t C_p(\tau) \cdot e^{\frac{EF}{\lambda V_T} \tau} d\tau = \frac{EF}{V_T} e^{-\frac{EF}{\lambda V_T} t} \otimes C_p(t)$$

2. Si on fait en sorte que  $C_p(t) = C_a^\circ$  constant, ce qui est le cas en saturant le tissu par des gaz inertes, l'analyse cinétique de la courbe de saturation va donner la perfusion tissulaire ;
3. Si  $C_p(t) = 0$ , ce qui est le cas de la désaturation tissulaire (à  $C_T^\circ$  par ex.) après saturation des gaz inertes, l'analyse cinétique de la courbe de désaturation va donner la perfusion tissulaire ;
4. si  $EF/\lambda$  est négligeable devant  $EF$ , par ex. avec  $\lambda \gg 1$ , la rétrodiffusion est négligeable, voire nulle, comme avec l'HMPAO ou l'ECD ; la fixation du traceur représente la perfusion régionale.



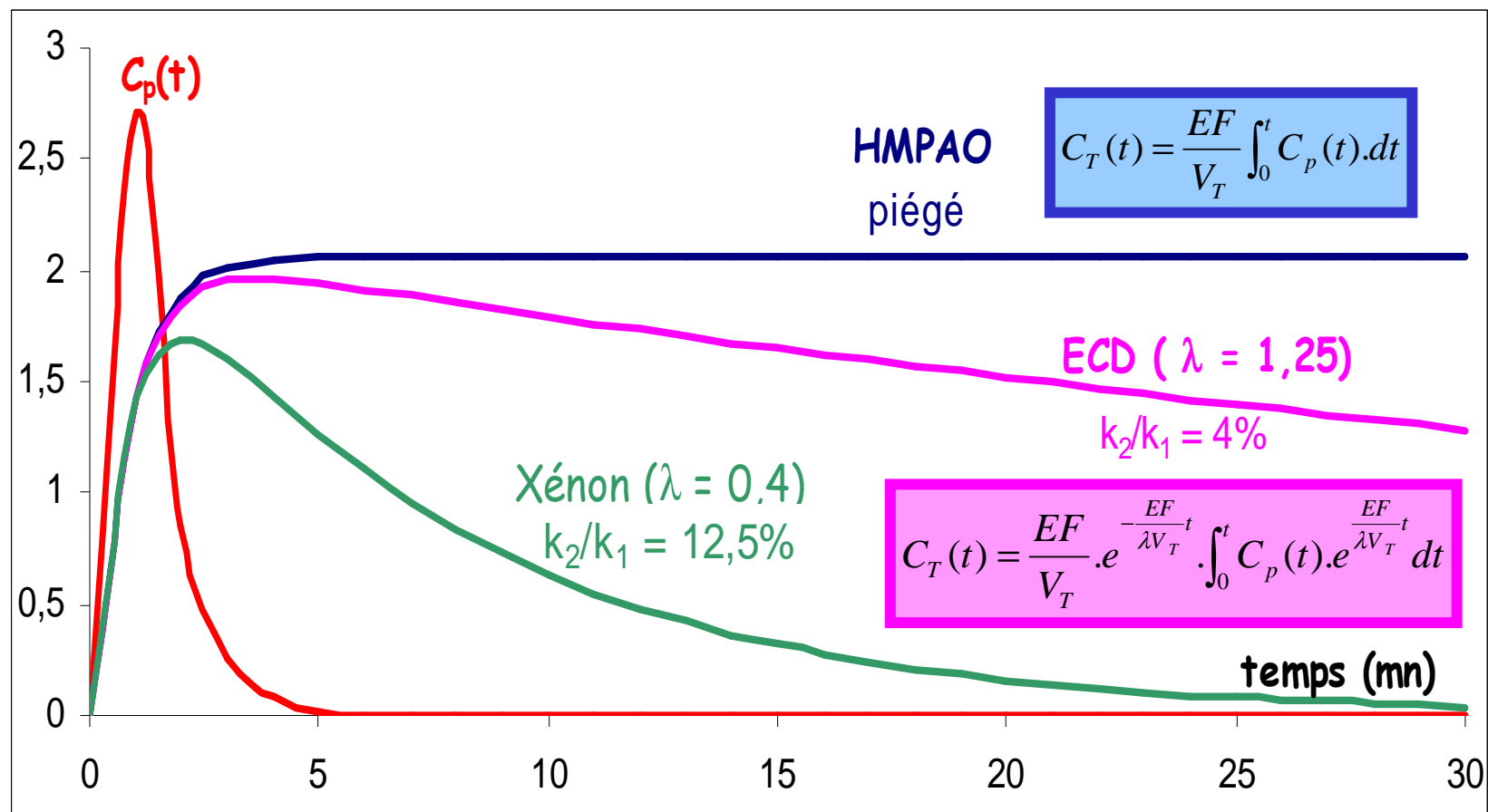
# Combinaison des Effets de Débit et de Diffusion

## Ex. de cinétiques de fixation selon % d'anté et rétrodiffusion

$k_1$  et  $k_2$  sont du même ordre

$k_2 \ll k_1$ , voire nul, le traceur sature, voire est piégé dans le tissu

$k_2 \gg k_1$ , absence d'anté diffusion, désaturation tissulaire possible



# Etude de la Perfusion par Traceurs Diffusibles

## Perfusion par analyse de la cinétique de saturation tissulaire

On utilise des gaz inertes hautement diffusibles (Ar, Kr, Xe, NO<sub>2</sub>, ...).  
Du Xénon respiré en atmosphère saturante par exemple, sature les capillaires artériels et fournit au cerveau une  $C_p(t) = \text{Cste} = C_a^o$ , et à l'équilibre un  $C_T(t) = \lambda C_v(t)$ .

En partant de

$$V_T \cdot (dC_T/dt) = EF \cdot C_p(t) - (EF/\lambda) \cdot C_T(t)$$

soit

$$dC_T/dt = EF/(\lambda V_T) \cdot [\lambda C_p(t) - C_T(t)]$$

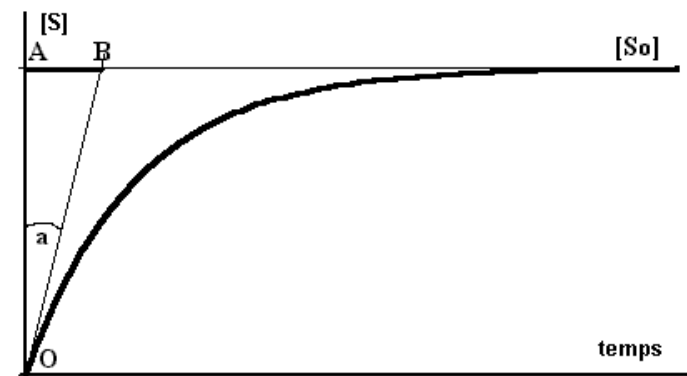
et constatant que

$$d(C_T - \lambda C_a^o) = dC_T, \text{ on aboutit à}$$

$$C_T(t) - \lambda C_a^o = [C_T(t) - \lambda C_a^o]_0 \cdot e^{-\frac{EF}{\lambda V_T} t} \Rightarrow C_T(t) = \lambda C_a^o \cdot (1 - e^{-\frac{EF}{\lambda V_T} t})$$

Remarquons que  $F/V_T = v_f$  est le débit volumique, mais que l'on utilise en routine le débit massique  $F/(\rho V_T) = m_f$ , d'où

$$C_T(t) = \lambda C_a^o \cdot (1 - e^{-\frac{\rho^m f E}{\lambda} t})$$



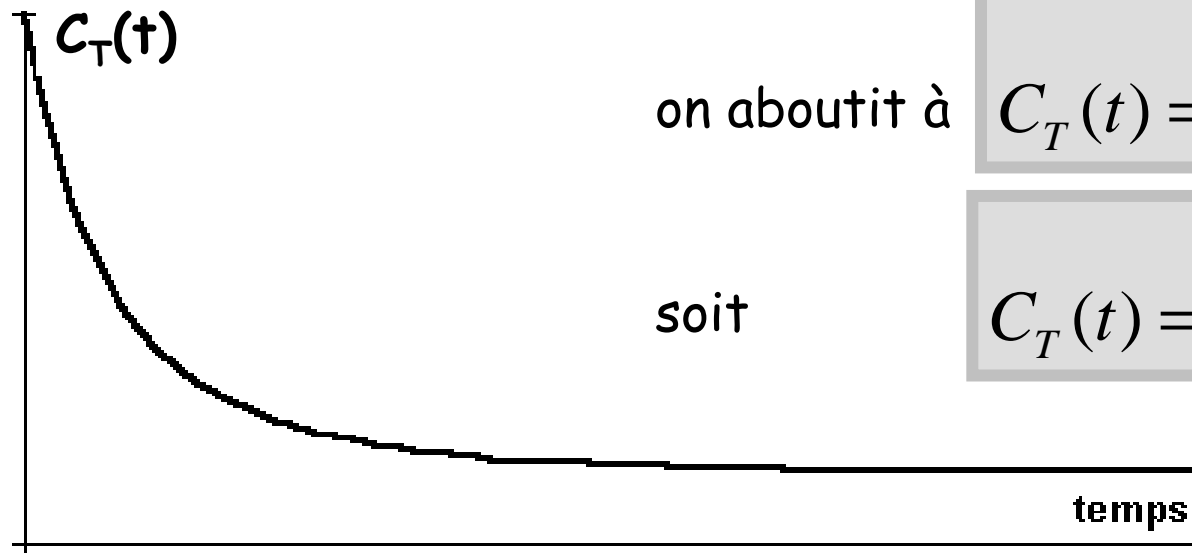
# Etude de la Perfusion par Traceurs Diffusibles

## Perfusion par analyse de la **cinétique** de désaturation tissulaire

Après saturation du cerveau à  $C_T^o$  par un gaz inerte de type Ar, Kr, Xe,  $\text{NO}_2$ , ...), , on fait à nouveau respirer de l'air pur au sujet.

Très vite le sang artériel (et donc veineux) se libère complètement de toute trace de gaz (éliminé dans l'expiration pulmonaire dès le 1<sup>er</sup> passage), d'où un  $C_p(t) = 0 \forall t$

En partant de  $dC_T/dt = EF/(\lambda V_T) \cdot [\lambda C_p(t) - C_T(t)] = -EF \cdot C_T(t)/(\lambda V_T)$



on aboutit à  $C_T(t) = C_T^o \cdot e^{-\frac{EF}{\lambda V_T} t}$

soit  $C_T(t) = C_T^o \cdot e^{-\frac{\rho^m f E}{\lambda} t}$

# Etude de la Perfusion par Traceurs Diffusibles

Ex. : désaturation tissulaire de Xénon inhalé

## Méthode de référence de mesure des DSCr (Kety et Schmidt)

Gaz neutre, ni transformé ni métabolisé dans l'organisme.

Expiré à plus de 95 % au 1<sup>er</sup> passage pulmonaire  $\Rightarrow C_p$  rapidement nulle.

Lavé des tissus au rythme du F local

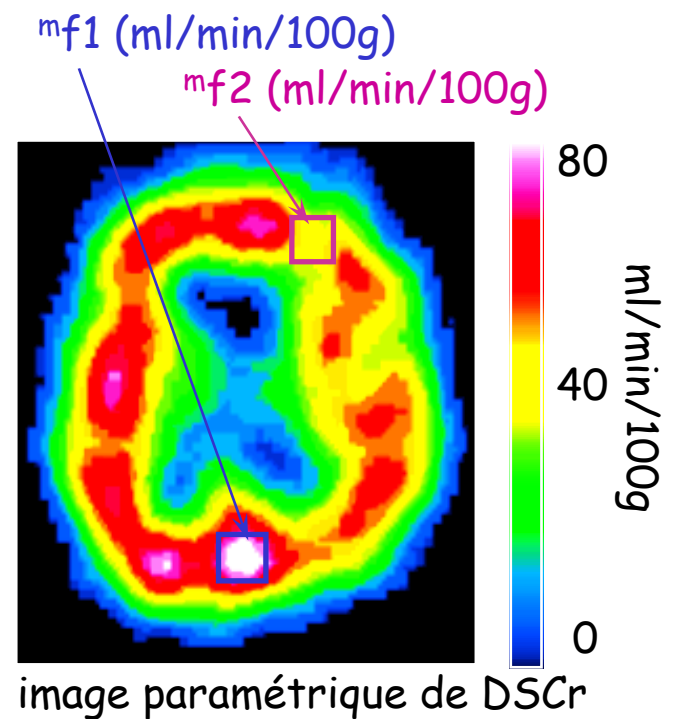
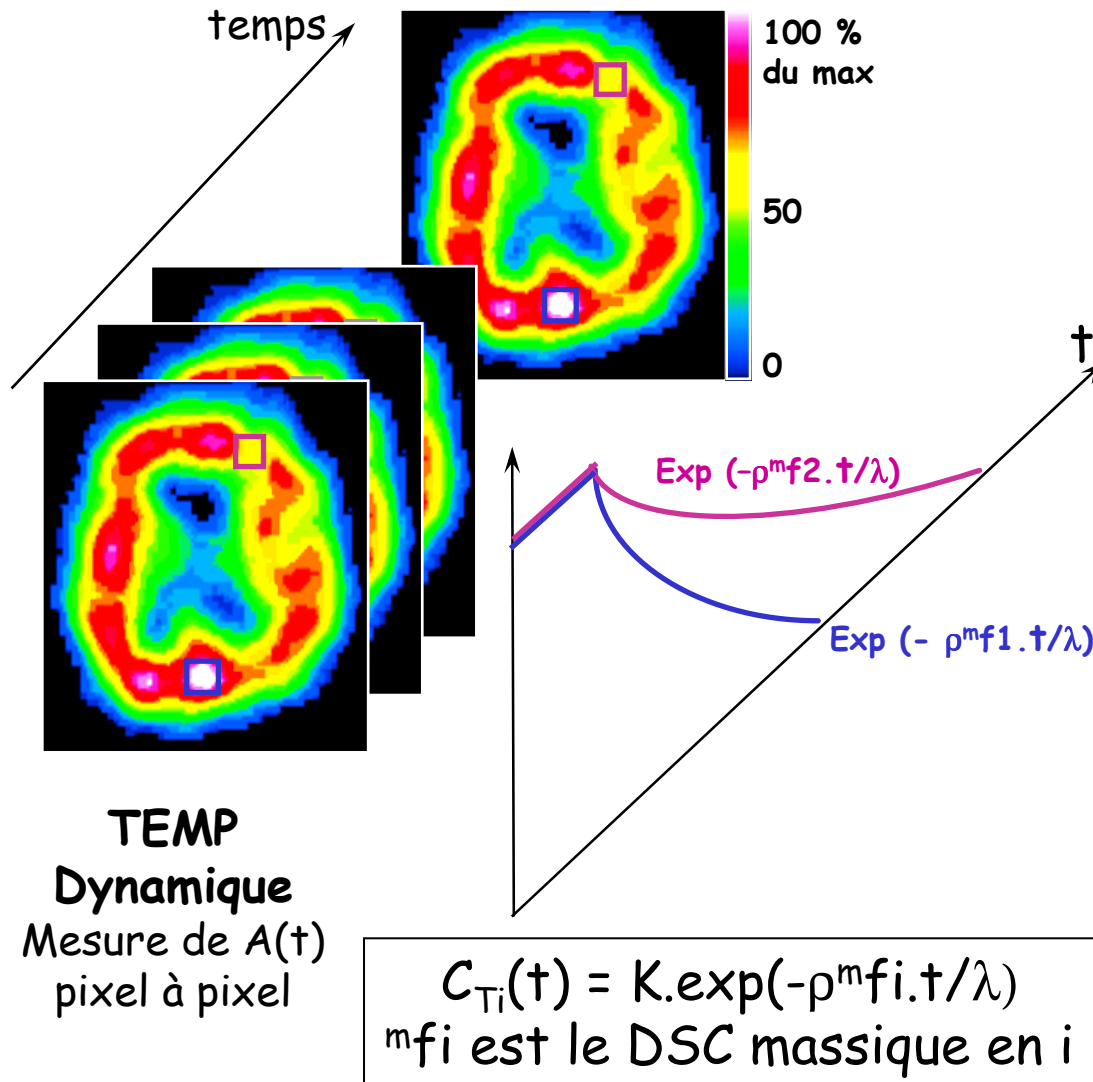
Inchangé (non métabolisé) dans le cerveau, sa clairance cérébrale est rapide (période biologique de 40 à 120 min), multiexponentielle et perfusion dépendante.

Donne des débits régionaux quantifiables de façon absolue, en mL/min/100 g, avec un coefficient de variation par répétition de  $\approx 4\%$  chez le même sujet.

Comparaisons inter-sujets cependant difficiles, surtout si pathologies pulmonaires (ventilation ou perfusion), donc méthode peu sensible et sujette à artéfacts.

# Washout Traceurs Diffusibles et DSC

## DSC par TEMP de washout du $^{133}\text{Xe}$



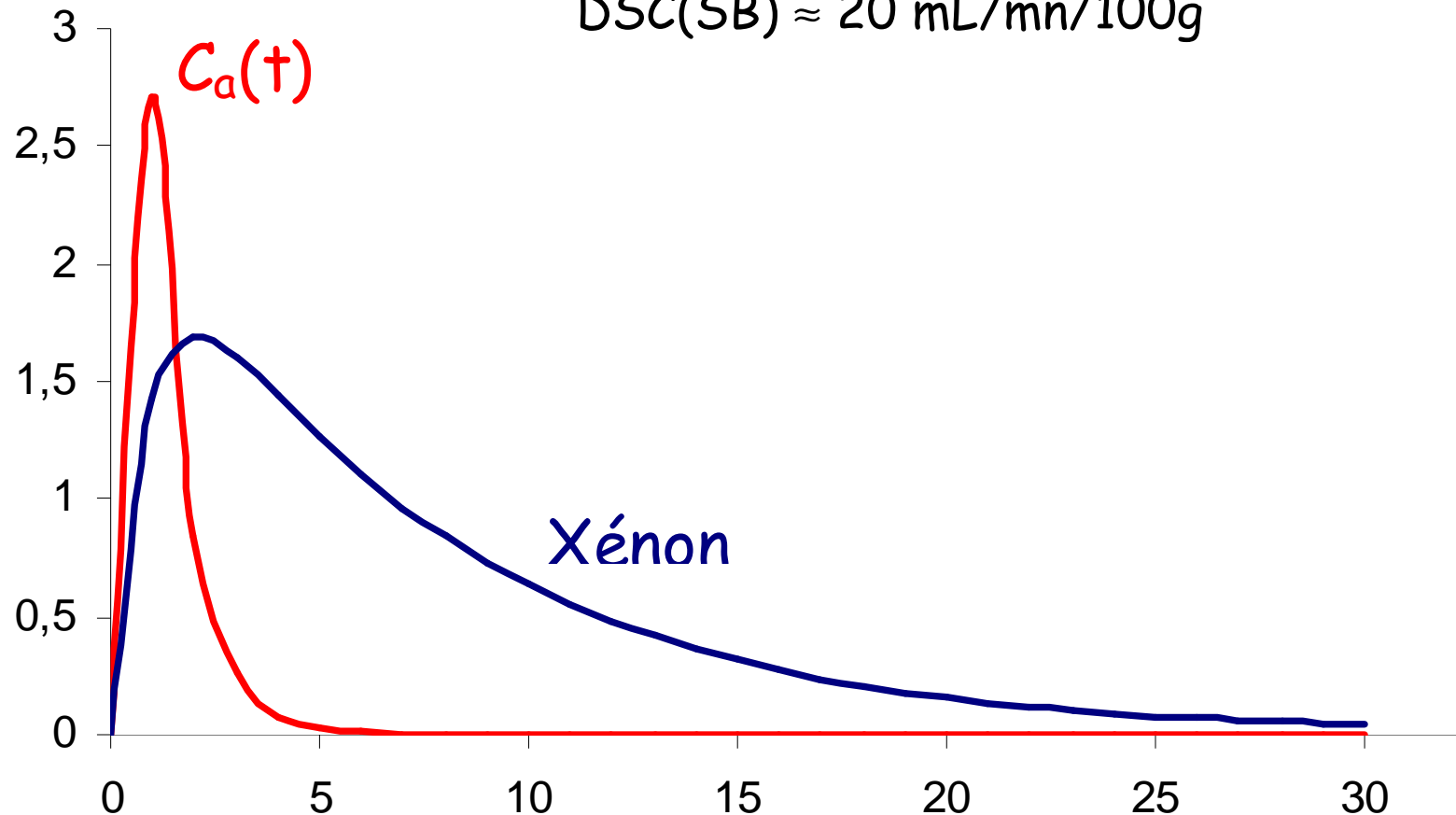
# Etude de la Perfusion par Traceurs Diffusibles

## Cinétique de saturation/désaturation tissulaire si IV bolus

Si IV bolus, la courbe est d'abord croissante puis décroissante. La décroissance est en fait biexponentielle car le Xénon n'a pas les mêmes paramètres pour les substances grise et blanche... ce qui est un énorme avantage : normalement,

$$DSC(SG) \approx 80 \text{ mL/mn/100g}$$

$$DSC(SB) \approx 20 \text{ mL/mn/100g}$$



# Etude de la Perfusion par Traceurs Diffusibles

## Analyse statique de la fixation de traceurs liposolubles piégés

Si  $EF/\lambda$  est négligeable devant  $EF$ , par ex. avec  $\lambda \gg 1$ , la rétrodiffusion est négligeable, voire nulle, comme avec l'HMPAO ou l'ECD ; la fixation du traceur représente la perfusion régionale.

En partant de  $V_T.(dC_T/dt) = EF.C_p(t) - (EF/\lambda).C_T(t) \approx EF.C_p(t)$

on aboutit à

$$C_T(t) = \frac{EF}{V_T} \int_0^t C_p(t).dt$$

ou

$$C_T(t) = \rho.E.^{mf} \int_0^t C_p(t).dt$$

ou encore

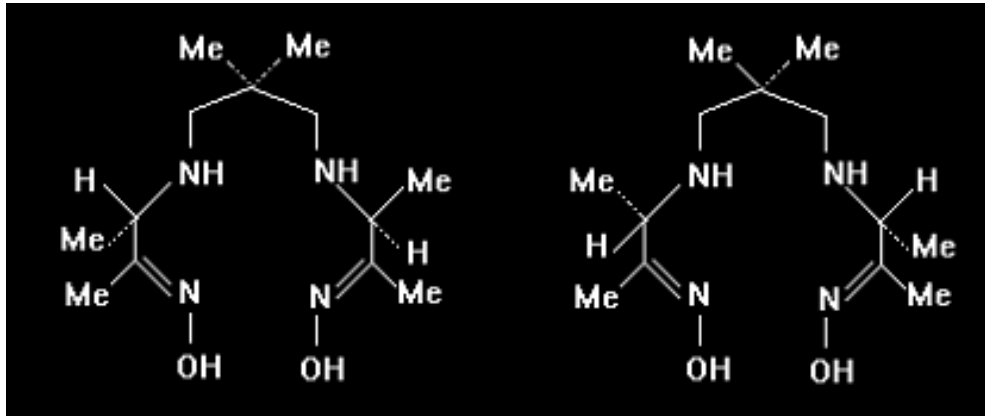
$$C_T^\infty(t) = \frac{EF}{V_T} \int_0^\infty C_p(t).dt$$

La fixation globale de ce type de traceur dépend autant de  $E$ , donc de la perfusion transversale, que de  $F$ , le débit longitudinal.

L'information fournie par ce type de traceur, bien que plus complexe, est ainsi plus représentative du fonctionnement physiologique, et donc de la complexité des manifestations pathologiques, que le simple débit capillaire

# Etude de la Perfusion par Traceurs Diffusibles

## Estimation de la perfusion cérébrale à l'aide du $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO



L'HMPAO forme un complexe lipophile avec le  $^{99m}\text{Tc}$  et devient rapidement hydrophile in vivo, ne pouvant franchir la BHE  $\Rightarrow$  piégé dans le cerveau.

Il est capté aux premiers passages, pendant 1<sup>ère</sup> min, proportionnellement à la dose injectée.

10% de pertes par rétro diffusion au cours des 3 ou 4 min suivant IV  $\Rightarrow$  seulement 80 % d'extraction cérébrale au 1<sup>er</sup> passage. Rétrodiffusion facilitée à fort débit sanguin, sous estime donc les hauts débits.



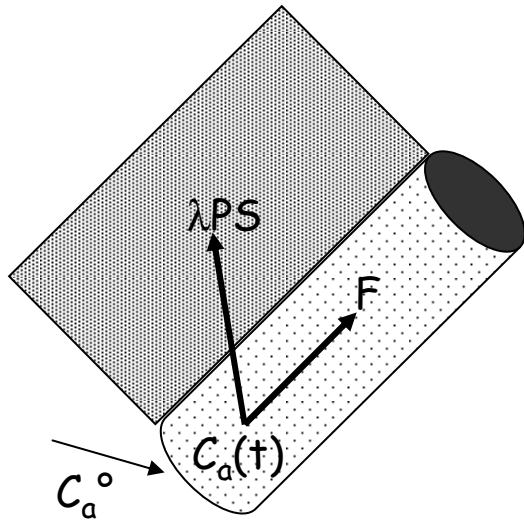
# Perfusion cérébrale et traceurs de type HMPAO

## Mécanismes de rétention cérébrale de l'HMPAO

1. L'HMPAO est piégé par conversion intracérébrale rapide du complexe : de liposoluble, donc diffusible, il devient, via le pH cérébral et le Glutathion (GSH), hydrophile, non diffusible et piégé ( $T_{1/2}$  0,8 min)
2. La conversion est plus rapide dans le cerveau (plus acide) que dans le sang
3. Attention ! Si patho où peu de GSH, rétrodiffusion augmente  $\Rightarrow$  hypofixation de l'HMPAO à même DSCr (tumeurs, inflammation)
4. Après 5 à 10 min : fin des pertes par rétro diffusion, distribution cérébrale figée pendant plusieurs heures (pertes de 0,5% / h)
5. Rétention cérébrale globale  $\approx$  de 50%,  $<$  dans les zones à fort DSCr

# Perfusion cérébrale et traceurs de type HMPAO

## Lien fixation / perfusion avec les traceurs piégés (HMPAO,...)



On part de

$$C_T = \rho \cdot E \cdot f \int_0^{\infty} C_p(t) \cdot dt$$

Le traceur étant piégé dans le tissu, il n'existe pas de rétrodiffusion.

Ainsi  $dq_a(t)/dt = -(F + \lambda PS) \cdot C_p(t) = -F(1 + E) \cdot C_p(t)$   
avec,  $\lambda PS = EF$ . Or  $dq_p(t)/dt = V_T \cdot dC_p(t)/dt$ ,

donc  $C_p(t) = C_a^o \cdot \exp[-F(1 + E)t/V_p]$

$$\text{Ainsi, } \int_0^{\infty} C_p(t) \cdot dt = C_a^o \cdot \frac{V_p}{(1 + E) \cdot F} \cdot [e^{-F \frac{1 + E}{V_p} t}]_{\infty}^0 = C_a^o \cdot \frac{V_p}{(1 + E) \cdot F}$$

$$\text{d'où } C_T^{\infty} = \frac{E}{(1 + E)} C_a^o$$

$$\text{avec } E = 1 - e^{-\lambda \frac{PS}{F}}$$

La fixation observée,  $C_T^{\infty}$ , est étroitement lié à la perfusion tissulaire globale, c'est-à-dire à une certaine combinaison du débit sanguin dans les capillaires et de leurs propriétés membranaires

# Perfusion cérébrale et traceurs de type HMPAO

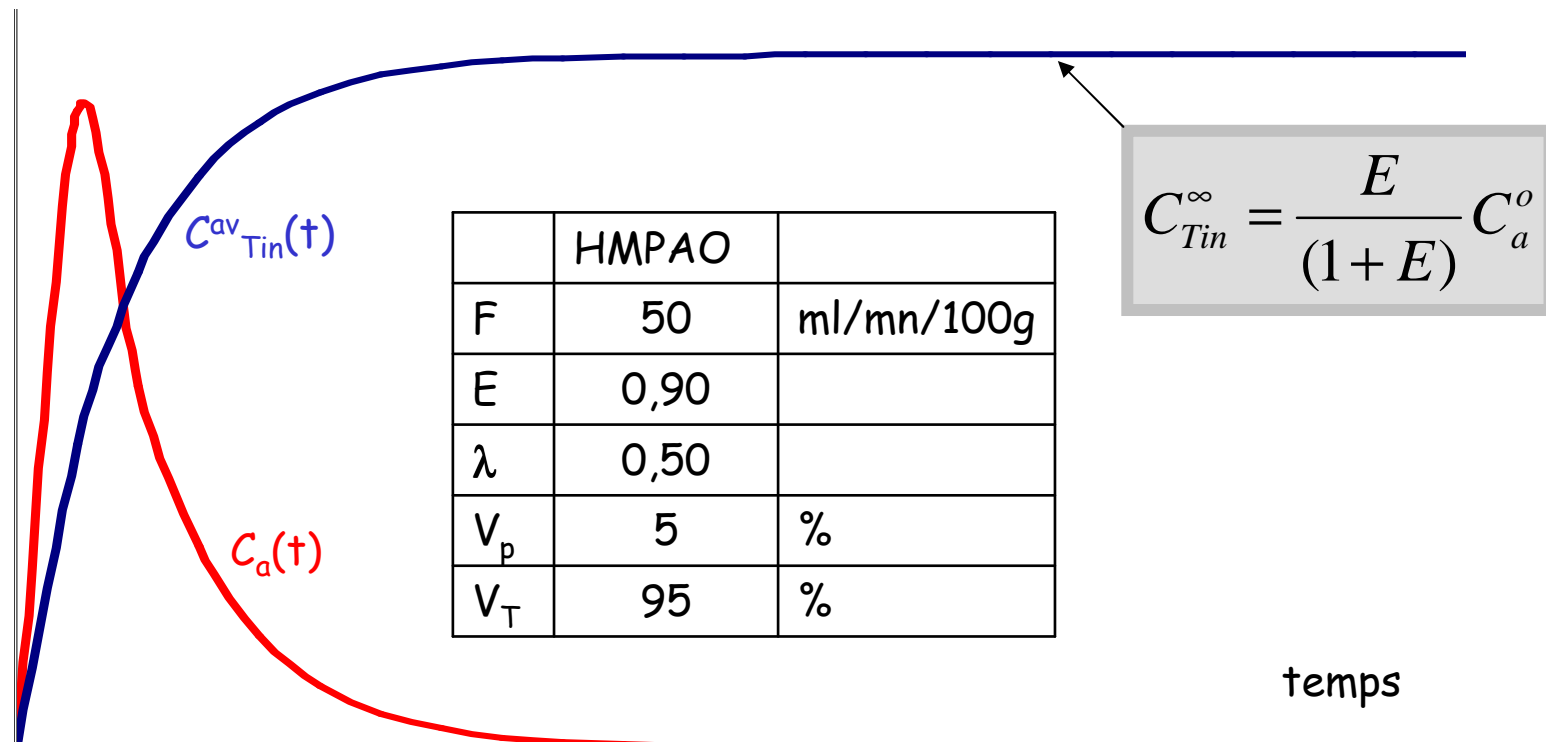
## Cinétique de fixation tissulaire théorique

Tout ce que perd le sang par (anté)diffusion est piégé dans le tissu.

$$C_{Tin}^{av}(t) = E \cdot \frac{F}{V_T} \int_0^t C_a(t) \cdot dt$$

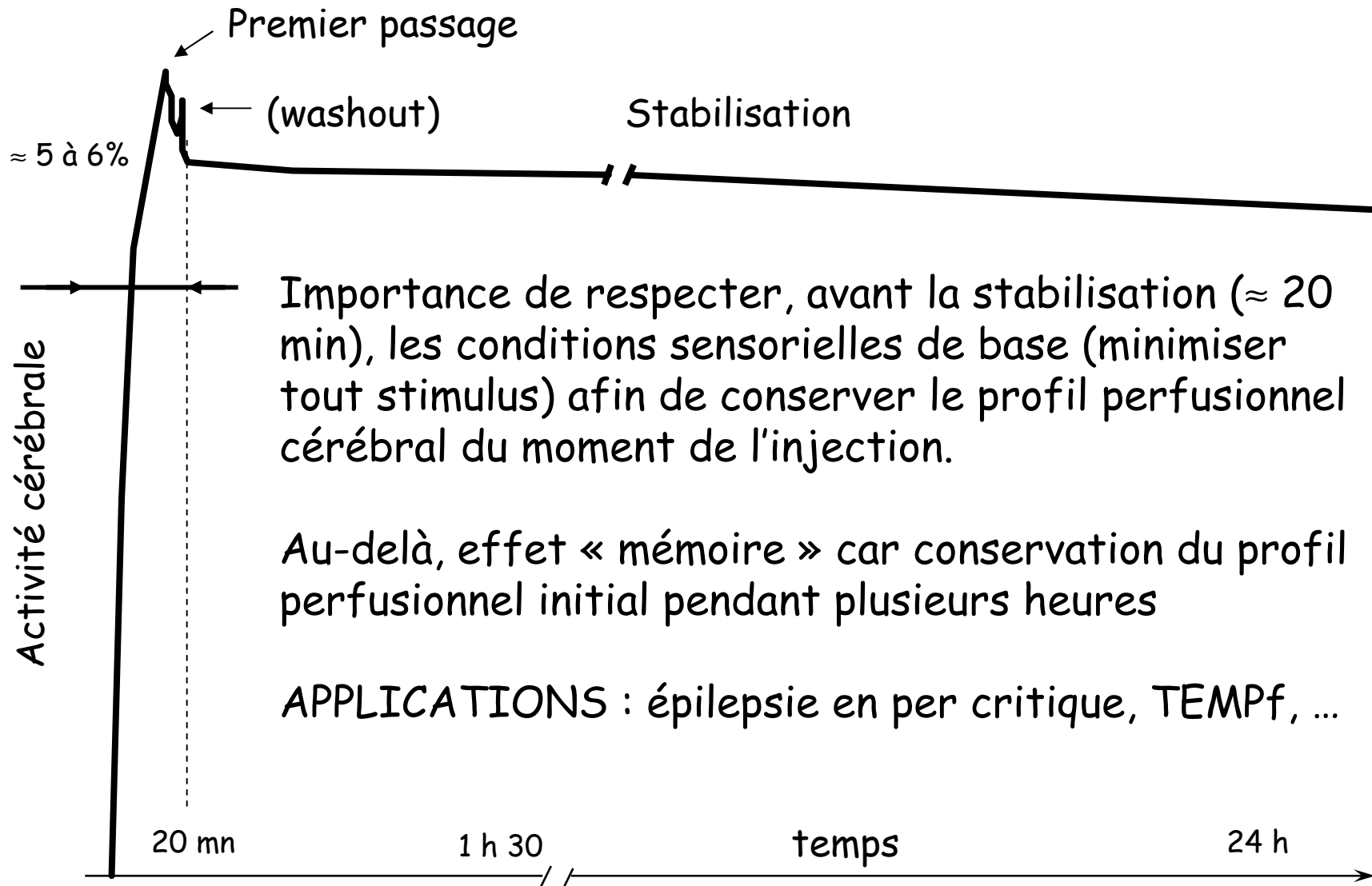
ou

$$C_{Tin}^{av}(t) = \rho \cdot E \cdot f \int_0^t C_a(t) \cdot dt$$



# Perfusion cérébrale et traceurs de type HMPAO

## Courbe de rétention cérébrale effectivement observée



# Estimation de la perfusion cérébrale à l'aide du $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO

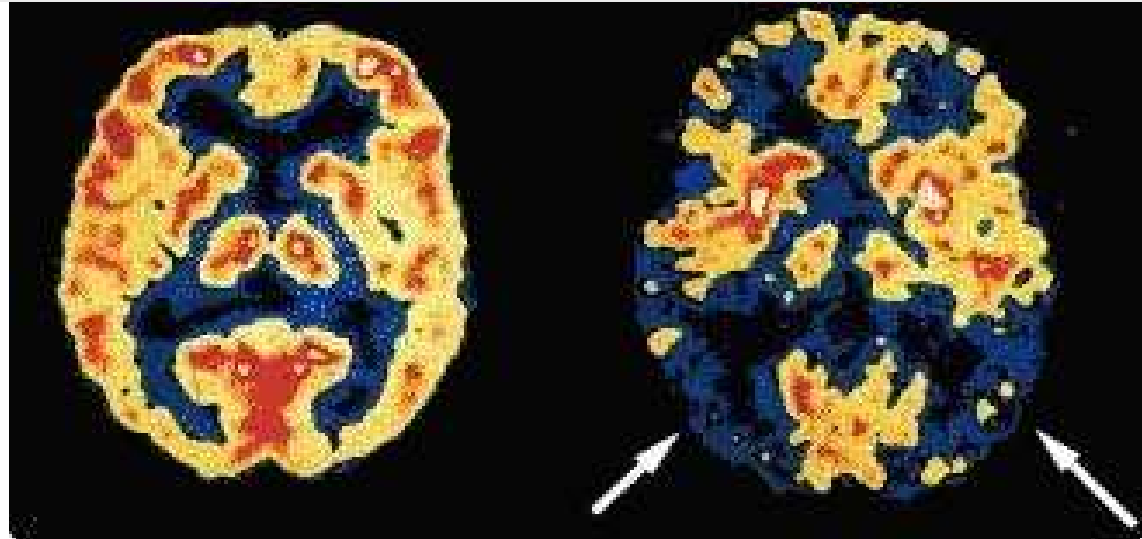
## Distribution cérébrale

1. Profil de fixation selon DSCr car capture à l'équilibre avant toute conversion diffusible → non diffusible, puis disparition rapide de la forme diffusible du sang et du cerveau
2. Profil équivalent à celui en Xénon si  $\text{DSCr} \leq 40$  mL/min/100g
3. Sous estimation des hauts DSCr car extraction < à haut flux
4. Aucune redistribution cérébrale
5. Visualise la perfusion de luxe (aucun lien directe avec le métabolisme)

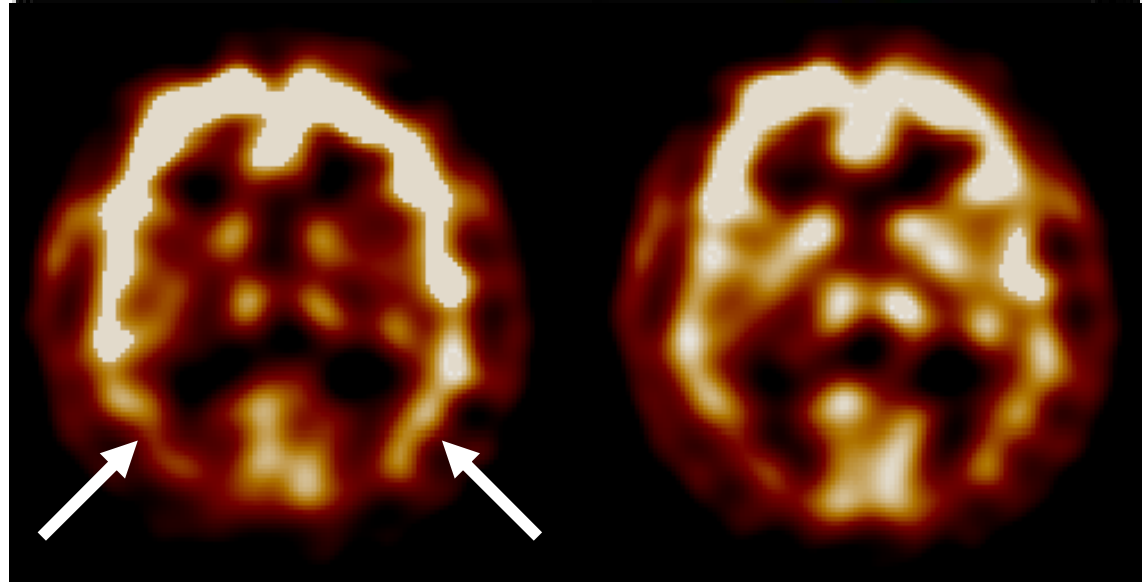
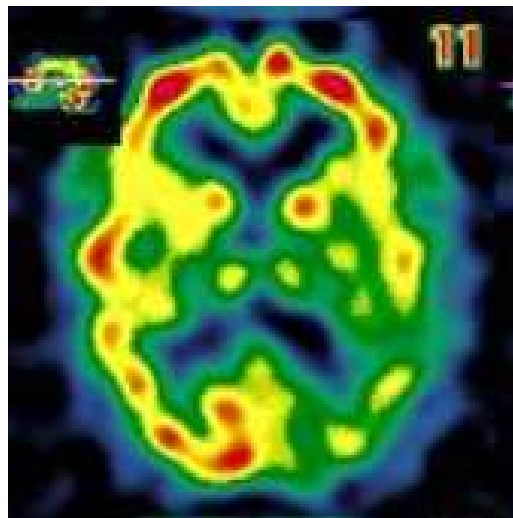
# Estimation de la perfusion cérébrale à l'aide du $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO

Maladie d'Alzheimer

TEP Alzheimer



TEMP Alzheimer

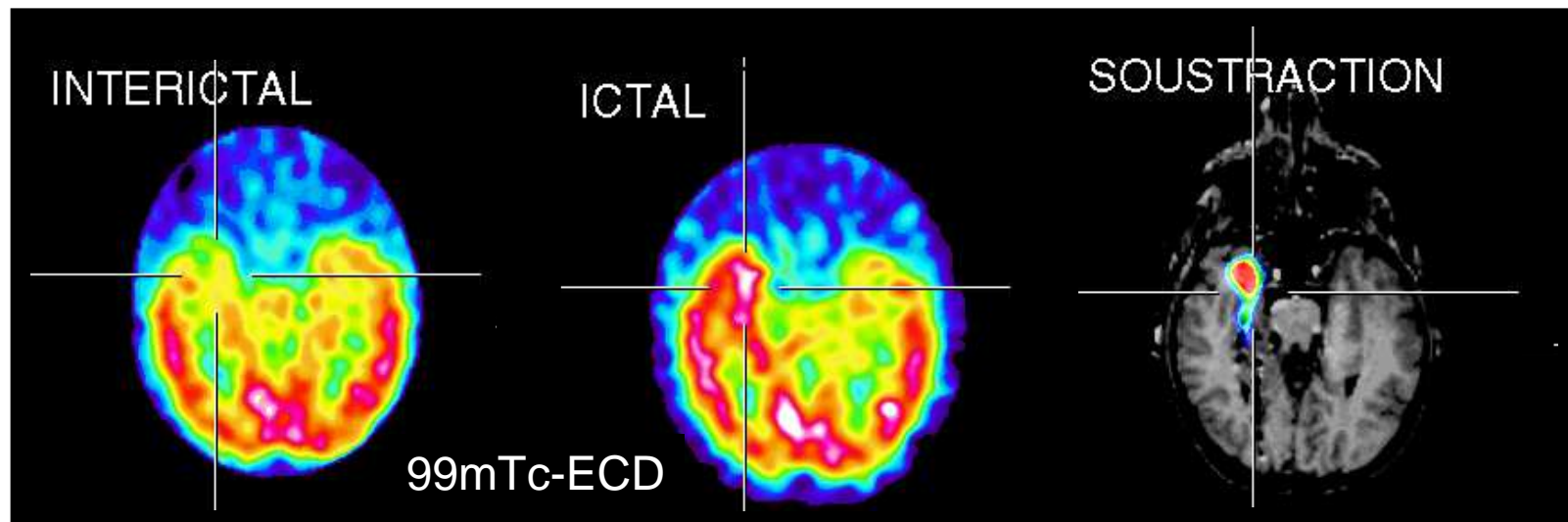


# Estimation de la perfusion cérébrale à l'aide du $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO

## Caractérisation d'un foyer épileptique temporal droit

### SISCOM

(Substraction SPECT CO-registered to MRI)



- Recalage
- Normalisation
- Soustraction « ictal - interictal »
- Fusion (visualisation)

*M 45 (les Pléiades)*

Merci de votre attention

