



ETUDE DE LA
PERFUSION TISSULAIRE
EN
IMAGERIE FONCTIONNELLE

Prof. Michel ZANCA
CHU Montpellier

1. Introduction, généralités
2. Rappels et développements
3. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et débit sanguin d'organe
4. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et pseudo perfusion tissulaire
5. Traceurs diffusibles, extraction et perfusion tissulaire cérébrale

1. Introduction, généralités
2. Rappels et développements
3. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et débit sanguin d'organe
4. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et pseudo perfusion tissulaire
5. Traceurs diffusibles, extraction et perfusion tissulaire cérébrale

Introduction

Diffusion, Clairances, Perfusion

Le débit sanguin F d'un tissu permet en fait de le perfuser, c'est-à-dire d'apporter des substrats aux cellules qui le constituent. Ceci impose un passage trans capillaire, transversal, dépendant 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 . Elle concerne donc le tissu dans son entier.

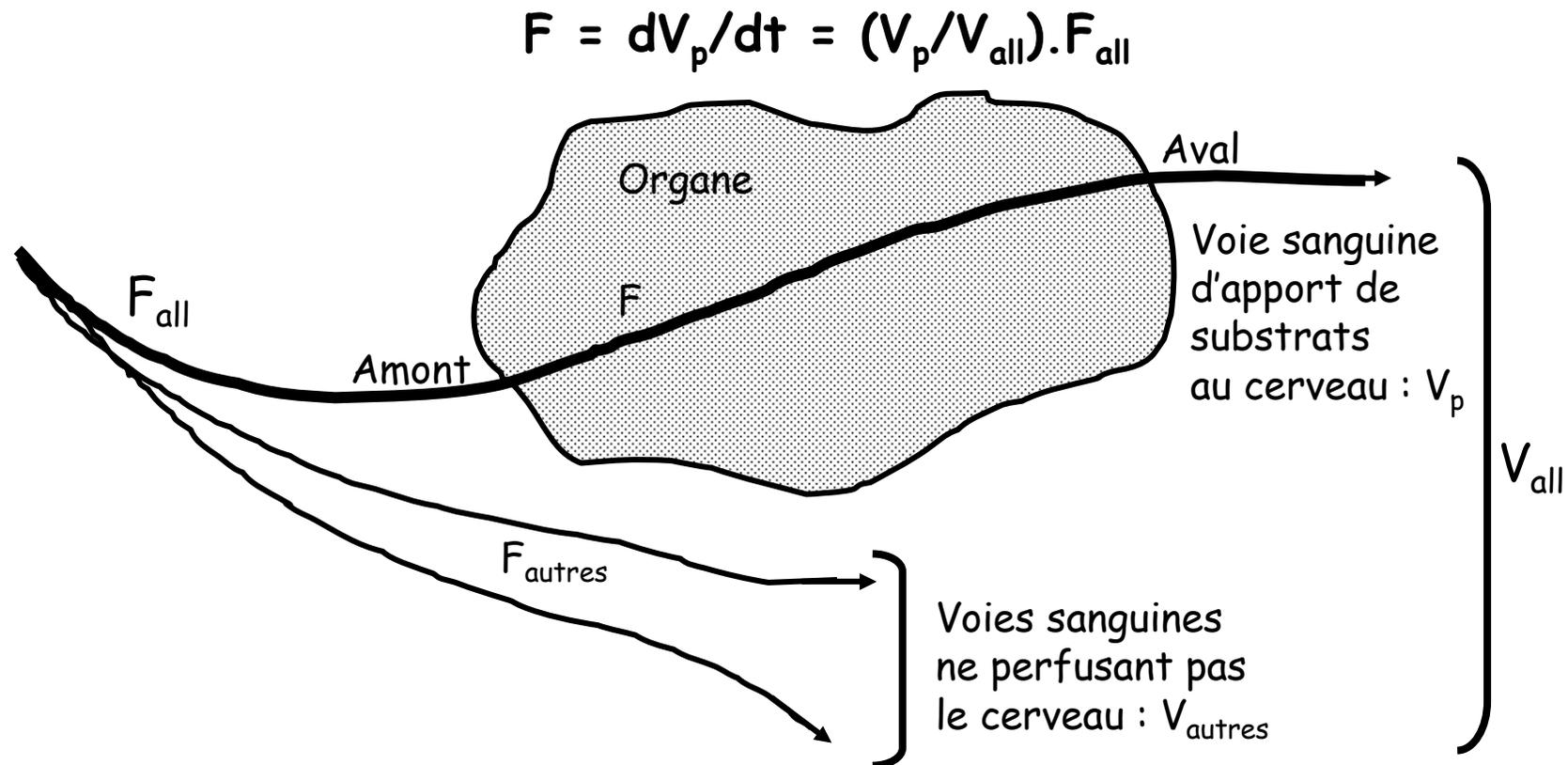
Le débit intra vasculaire F ne concernant que la fraction capillaire du volume tissulaire, un abus de langage fait souvent confondre le rapport de ce débit au volume (la masse) du tissu avec sa perfusion, notée f .

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 m² !! Il existe une différence entre cortex et blanc :

		SG	SB
Densité capillaire	(cap/mm ³)	1000	300
Surface de diffusion	(cm ² /cm ³)	190	57
Distance max de diff	(μ 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 valeurs moyennes de 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 volumique v^f , rapportée à 100mL d'organe (mL/mn/100mL tissu)
3. perfusion massique m^f , rapportée à 100g d'organe (mL/mn/100g tissu)
4. fraction du débit sanguin global, $(V_p/V_{All}).F_{All}$, ou cardiac output (%)

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

Comment

Traceurs et indicateurs

On utilise des traceurs radioactifs en quantités infinitésimales. Ce seront par exemple, en Médecine Nucléaire (TEMP ou TEP), l' H_2^{15}O , le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD, le ^{133}Xe , ...

En TDM ou en IRM, les quantités employées sont beaucoup plus élevées et l'on ne peut plus parler de traceurs. Les produits utilisés sont des produits de contraste et l'on parlera plutôt d'**indicateurs**, par exemple les produits iodés ou le ^{132}Xe en TDM, les chélates de Gd et les (U)SPIO en IRM, ...

Pour commodité, on emploiera indifféremment les termes de traceur ou indicateur, sans préjuger de la quantité utilisée.

Etude de la microcirculation par injection de traceur

Techniques utilisables, traceurs et indicateurs

- Imagerie : IRM, TDM, US, Med Nucl
dans tous les cas, série dynamique d'images
- Traceur / Indicateur / Produit de contraste
 - Diffusion libre (Médecine Nucléaire)
 - Diffusion interstitielle (TDM, IRM)
 - Macromolécule: albumine, dextran, polylysine (IRM)
 - Complexes de Gd, nanoparticules (IRM)
 - Bulles (US)

Comment

Principes de Mesure des Débits

Indicateur injecté 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 $C(t)$.

Si non diffusible, il 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). **On ne pourra estimer la perfusion qu'en divisant par le volume d'organe.**

Si diffusible et apporté par le sang, il 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 donc concevoir, d'après ce qui précède, que les méthodes de mesure des débits seront différentes selon le traceur utilisé, diffusible ou non en extra-vasculaire et intracellulaire.

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

Attention donc, la véritable perfusion d'un organe dépend aussi des perméabilités membranaires, 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, NO₂

Flux capillaire

Traceurs non diffusibles

Iode
Gd ou ¹²³I-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, β -CIT, FP-CIT, TRODAT
Benzodiazépines : Iomazenil

Le type d'information accessible

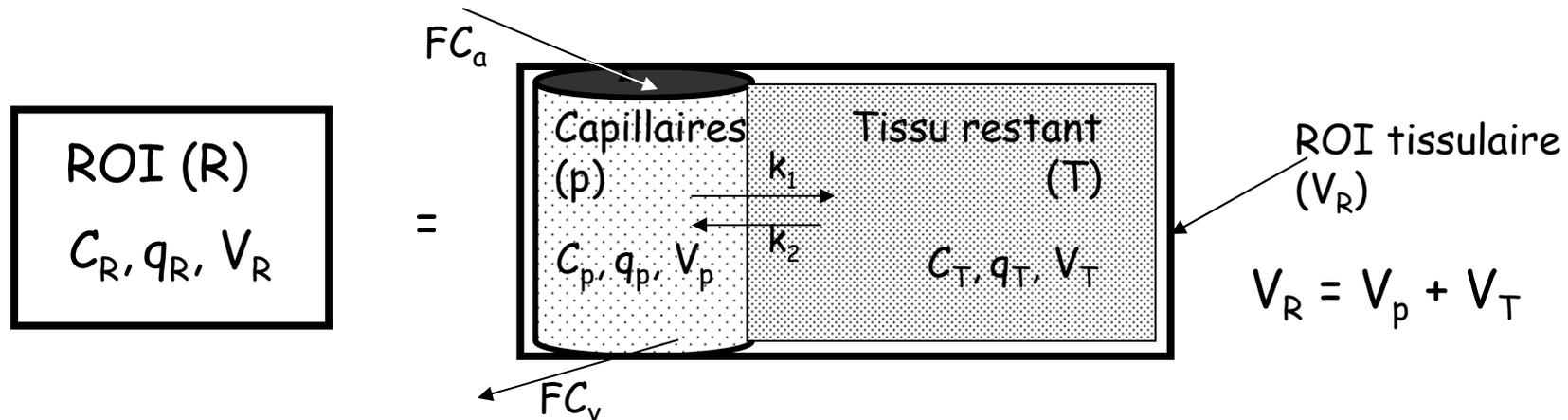
Etroitement dépendant de la cinétique de l'étude

- **1er passage**
==> Perfusion
(débit, volume sanguin, temps de transit moyen)
- **Etat stationnaire (Pseudo-équilibre)**
==> Perméabilité membranaire
(PS, vol. sanguin, vol. de distribution interstitiel)
- **Mixte**
==> Perfusion et Perméabilité

1. Introduction, généralités
- 2. Rappels et développements**
3. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et débit sanguin d'organe
4. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et pseudo perfusion tissulaire
5. Traceurs diffusibles, extraction et perfusion tissulaire cérébrale

Modélisation compartimentale - 1

variables d'intérêt et conventions d'écriture



Les k_i (min^{-1}) sont des constantes de temps (système linéaire du 1^{er} ordre)

Les $k.V$ sont des clairances, homogènes à des débits volumiques ($K_1 = k_1 V_p$)

F est le débit sanguin volumique : F (mL plasma/min) = dV_p/dt

Les mesures se faisant dans V_R , F_R (mL plasma/min/mL tissu) = F/V_R

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

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

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

f_a , la fraction capillaire tissulaire, est $\leq 5\%$ dans le cerveau mais de l'ordre de 33% dans le cortex rénal (glomérules) ; $f_T = (1 - f_p)$ est donc ≈ 1

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

$dq_p(t)/dt = FC_p(t)$, 1^{ère} conséquence, l'AIF post IV bolus

Expression de l'AIF ou Arterial Input Function

Les mesures d'AIF s'effectuent à partir d'une ROI de volume V_p , dessinée sur le vaisseau nourricier. L'évolution du flux sanguin dans ledit vaisseau obéit ainsi à la relation suivante

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

En intégrant, on aboutit à

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

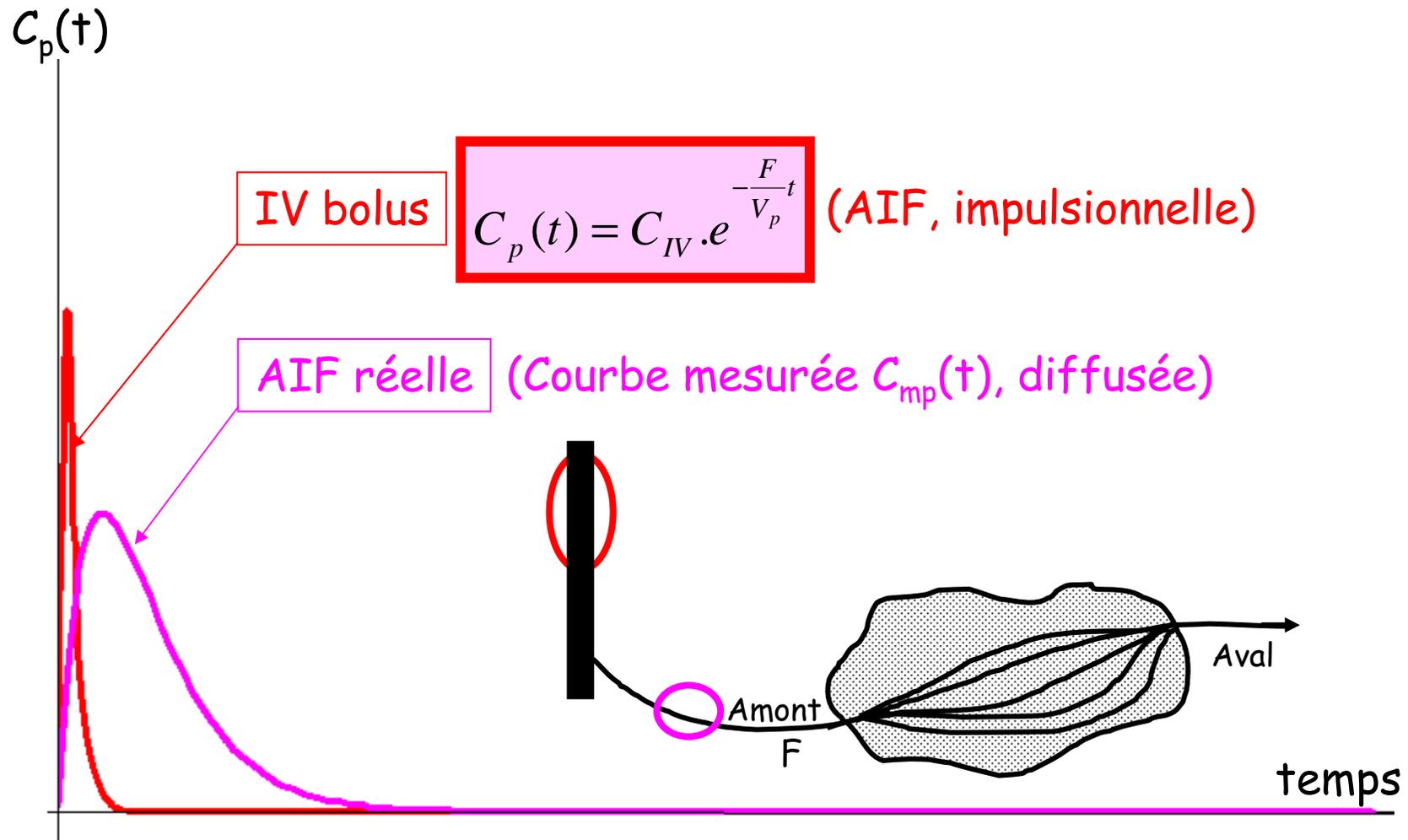
Cette relation modélise le comportement "idéal" du traceur s'il était injecté en bolus (pseudo Dirac) dans un vaisseau nourricier du tissu et rend donc compte de l'entrée artérielle idéale dans ce tissu...

En réalité, si le traceur est bien injecté en bolus au niveau d'une veine brachiale, il a eu le temps de se disperser en atteignant les vaisseaux nourriciers du tissu et l'entrée artérielle n'est plus impulsionnelle

L'AIF est la courbe d'entrée artérielle

Profils artériels théorique (IV bolus) et réel au niveau du tissu

Le traceur n'arrive jamais sous forme de Dirac mais en ordre dispersé (étalé) à cause de la distance parcourue



$dq_p(t)/dt = FC_p(t)$, 2^{ème} conséquence ds capillaires tissu

Mesure théorique de la "perfusion" volumique ou massique

Les mesures s'effectuant cette fois à partir de la ROI tissulaire (son volume ou la masse de tissu dans la ROI), l'obtention d'un index de (pseudo) perfusion tissulaire, qu'il soit volumique ou massique, dérive de

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

$$\text{car } f_a = V_p/V_R, \quad \text{ou} \quad dC_p(t) = -\frac{F}{\rho V_R} \frac{\rho V_R}{V_p} C_p dt = -\frac{\rho^{mf}}{f_a} C_p dt$$

$^v f$ et mf sont les **index de perfusion tissulaire**, respectivement par volume et par masse de tissu et donc

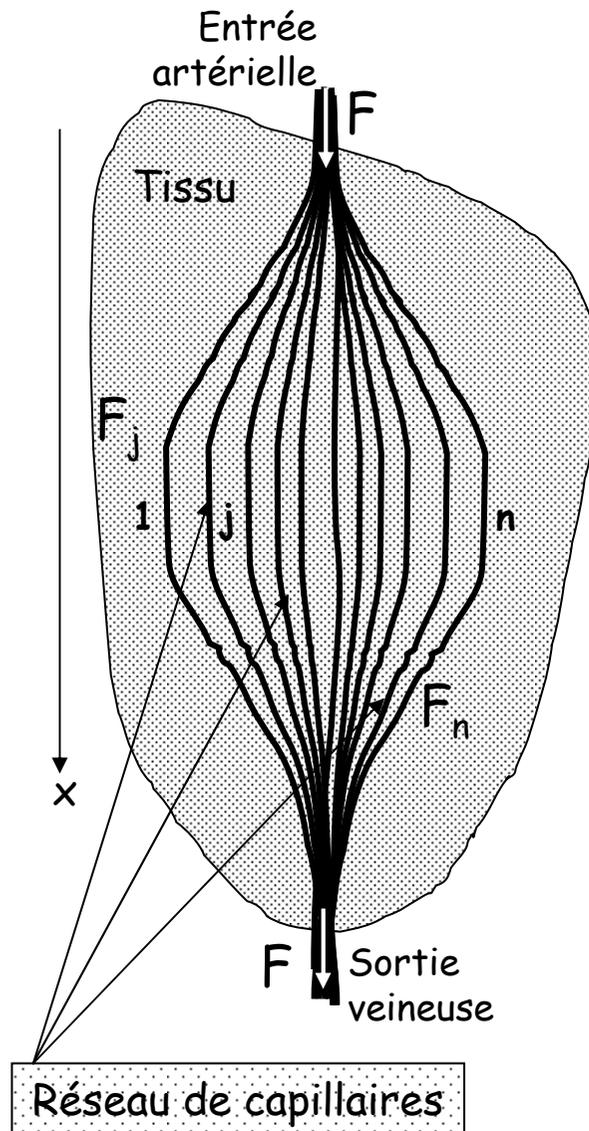
$$C_p(t) = C_{IV} \cdot e^{-\frac{^v f}{f_a} t}$$

$$C_p(t) = C_{IV} \cdot e^{-\frac{\rho^{mf}}{f_a} t}$$

Ces équations modélisent le comportement exponentiel décroissant idéal du traceur dans les capillaires tissulaires, obtenu par déconvolution de la courbe tissulaire par l'AIF

Modélisation du Réseau Capillaire

Entrée / sortie du traceur dans le réseau capillaire



Hypothèse : injection IV initiale de Q_{IV} . Il n'existe ensuite aucune diffusion du traceur, ni intra capillaire, ni vers le tissu, donc

$$C_p(t) = C_a(t) \quad \forall t, x$$

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

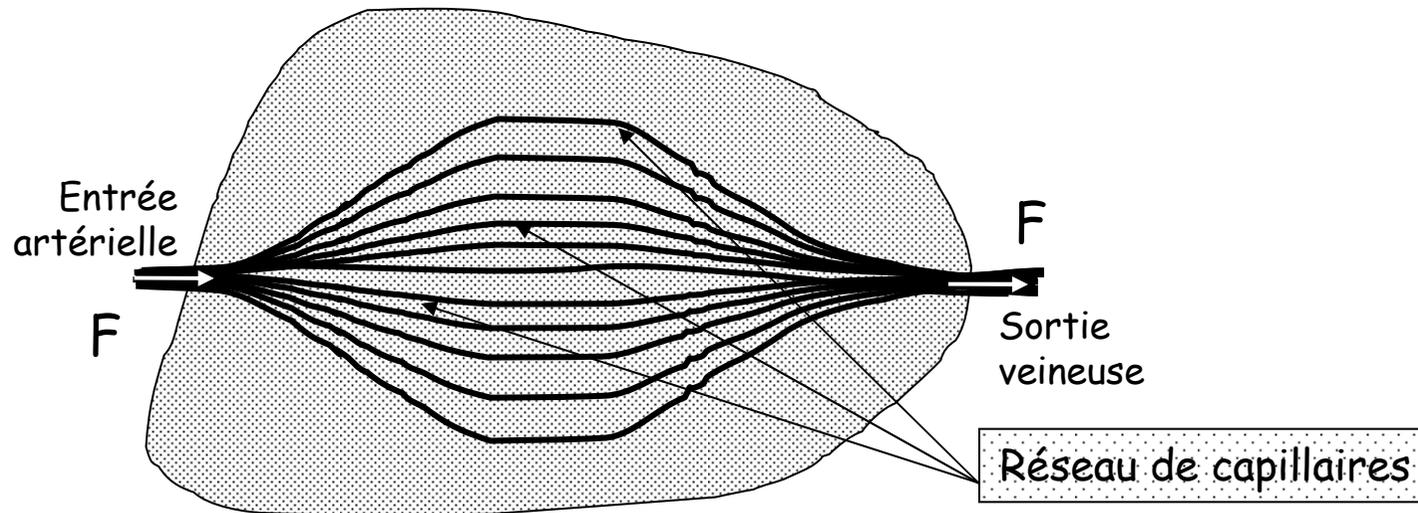
F se partage dans le réseau capillaire de l'organe en fractions de débit dans chaque branche de division, avec évidemment : $F = \sum_j F_j$

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

Rappel : relation fondamentale dans le réseau capillaire



Considérant une branche j quelconque, on retrouve,
pour le traceur dans le plasma

$$dq_{pj}/dt = (dq_{pj}/dV_{pj}).(dV_{pj}/dt)$$

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

$dq_p(t)/dt = FC_p(t)$, 3^{ème} conséquence: 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 :

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

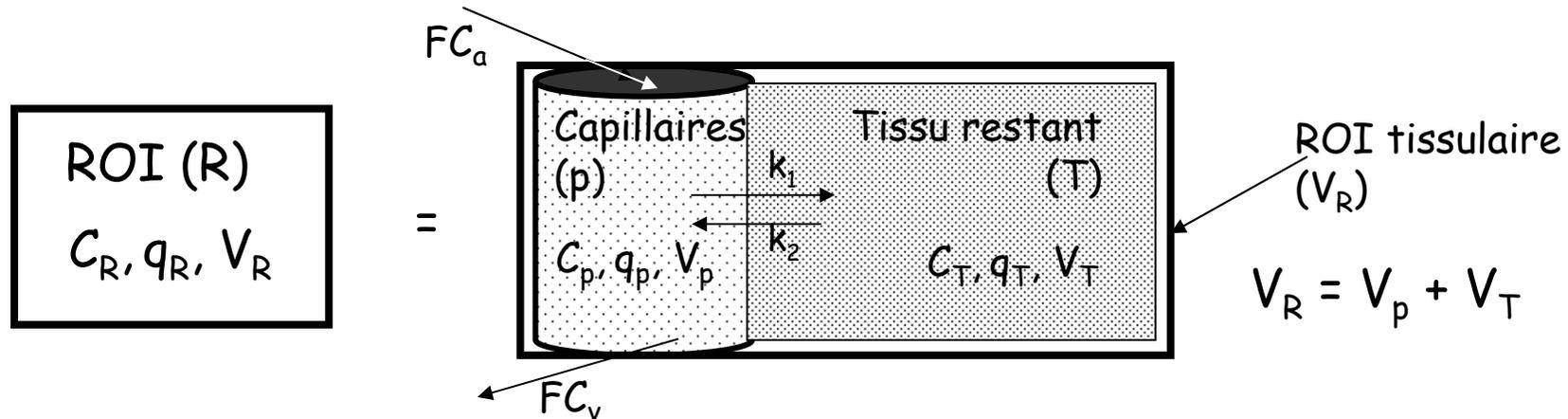
Q_{IV} , quantité totale injectée, est connue

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

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 !!

Modélisation compartimentale - 2

variables d'intérêt et conventions d'écriture



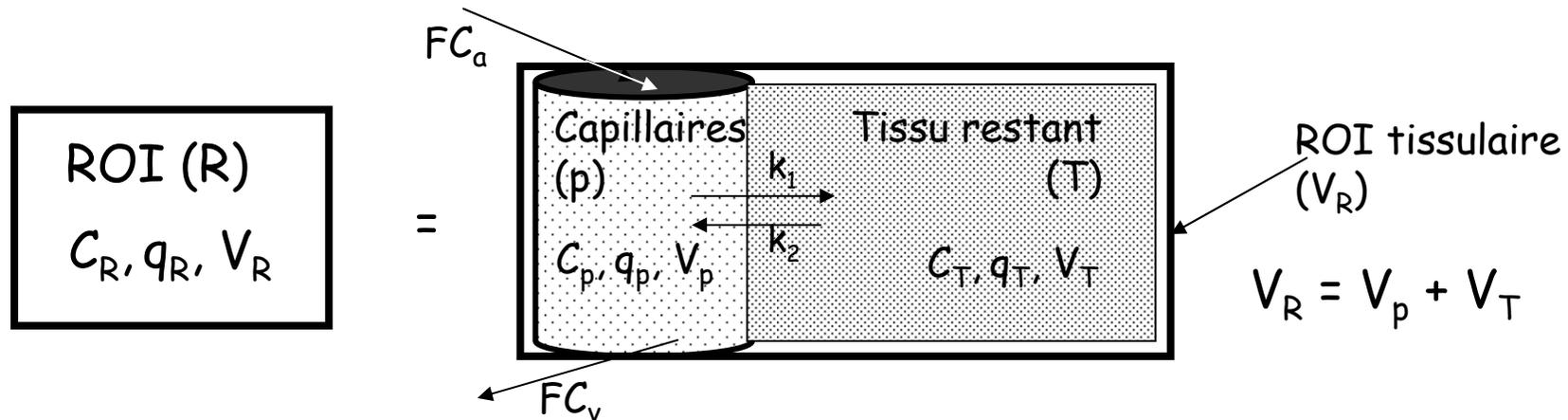
S'il n' \exists aucune perte de traceur, $C_a = C_v$ et $dq^{av} = F(C_a - C_v).dt = 0$... pas de fuite transmembranaire de traceur (membranes imperméables au traceur)
 Sinon, $C_v < C_a$ et la différence aura diffusé en trans capillaire, via les k_i , vers l'interstitium tissulaire. En outre, puisque $q_i/V_R = f_i.C_i$ pour $i = p$ et T

$$\begin{cases} f_p \frac{dC_p}{dt} = \frac{F}{V_R} . [C_a(t) - C_p(t)] - k_1 f_p C_p + k_2 f_T C_T \\ f_T \frac{dC_T}{dt} = k_1 f_p C_p - k_2 f_T C_T \end{cases}$$

Ce qui permettra d'ajuster les mesures dans la ROI à $C_R = f_p.C_p + f_T.C_T$

Modélisation compartimentale - 2

variables d'intérêt et conventions d'écriture



Remarques : $k_1 f_p C_p = k_1 (V_p/V_R) \cdot C_p$ et $k_2 f_T C_T = k_2 (V_T/V_R) \cdot C_T$

On retiendra en fait, $K_1 = k_1 V_p$ assimilé à une clairance de "washin" et même $K_1 = k_1 (V_p/V_R)$, clairance par volume de tissu (mL/min/100 mL)

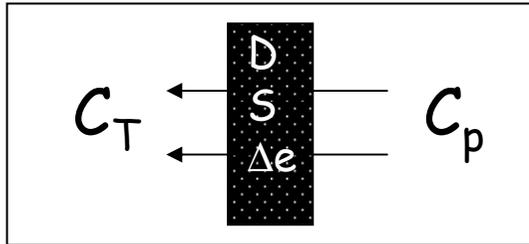
En outre, puisque toutes les mesures sont effectuées dans des ROI et que les mesures sont ramenées au pixel, tout se passe comme si $V_R = 1$ mL

ATTENTION

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC_p}{dt} = \frac{F}{V_p} \cdot [C_a(t) - C_p(t)] - K_1 f_p C_p + k_2 f_T C_T \\ f_T \frac{dC_T}{dt} = k_1 f_p C_p - k_2 f_T C_T \end{array} \right.$$

Rappels sur les Mécanismes de Diffusion

Loi de Fick pour la diffusion trans membranaire passive



Une membrane, d'épaisseur Δe 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 λ le coefficient de partage (p \leftrightarrow T) du traceur, la perméabilité membranaire se définit comme $P = D/\Delta e$

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

La diffusion de (p) vers (T) à travers S est alors donnée par la 1^{ère} relation de Fick

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

Rappels sur les Mécanismes de Diffusion

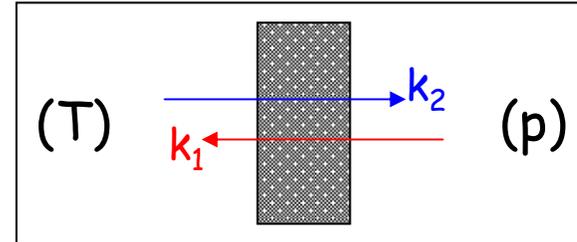
Interprétation compartimentale de la 1^{ère} loi de Fick

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 :

$$K_1 = k_1 \cdot V_p = \lambda \cdot PS, \quad k_2 = PS/V_T \quad \text{et} \quad K_1/(k_2 V_T) = \lambda$$

Récupération des données mesurées

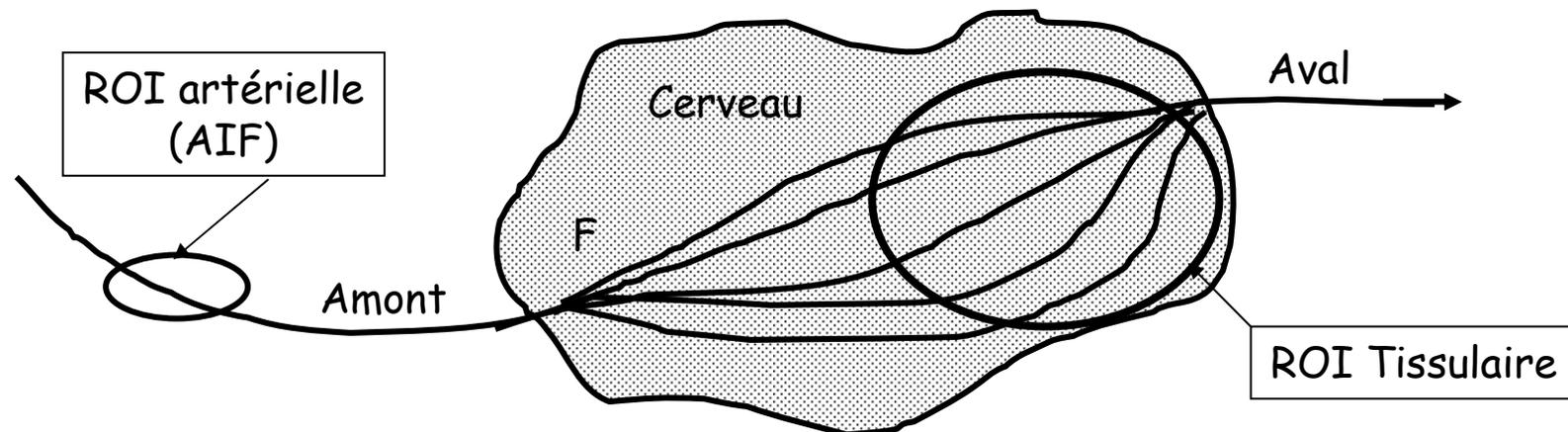
En pratique, sur des ROIs, l'une vasculaire, l'autre tissulaire

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

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

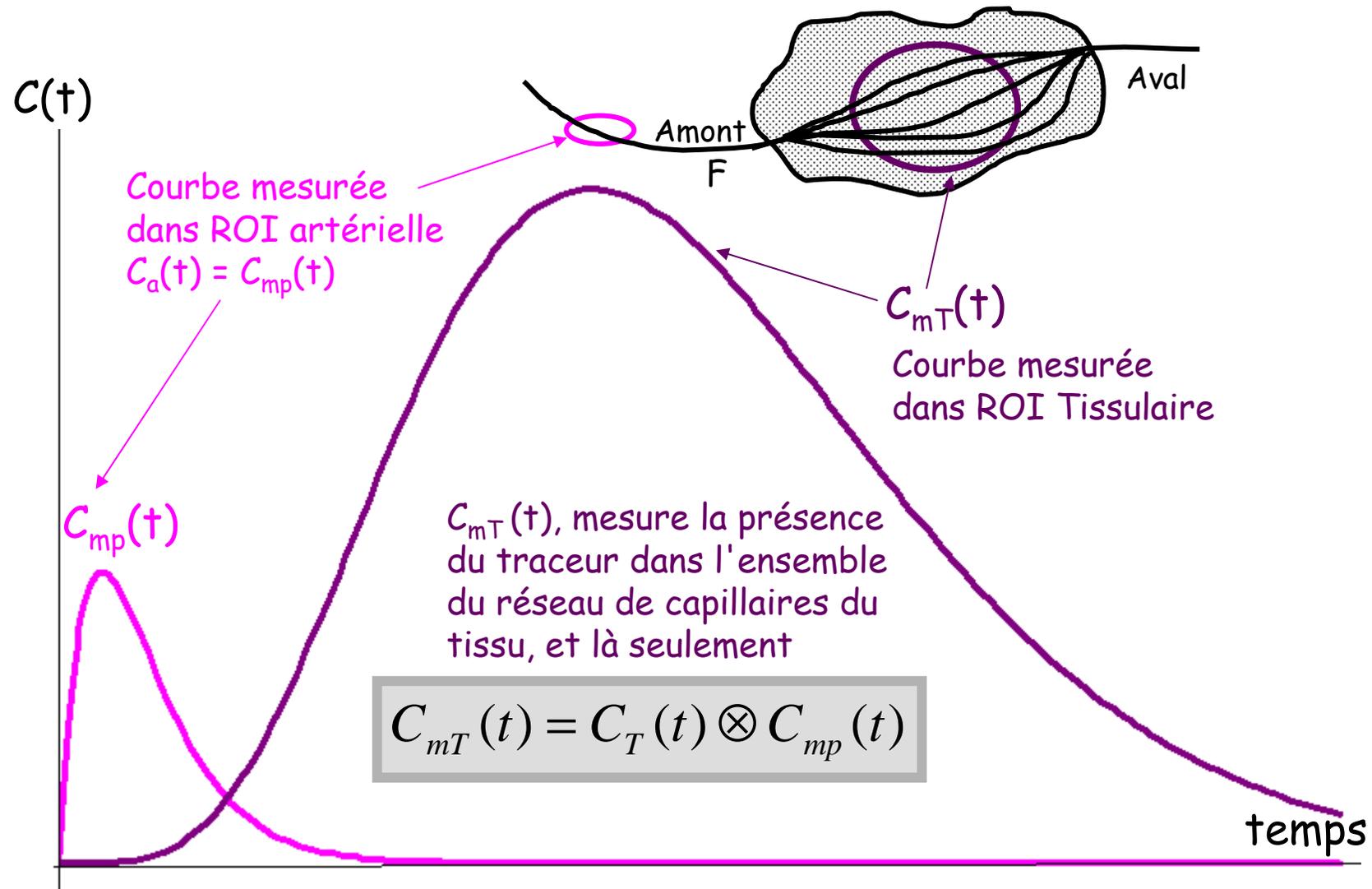
L'utilisation d'un traceur adéquat et la mesure des C_{ROI} vont permettre d'établir les courbes de transit (**Activité-Temps**) et d'évaluer C_p et C_T

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



Courbes de Transit, Vasculaire d'amont et Tissulaire

Les courbes de transit vasculaire et tissulaire sont dispersées



Mesure stochastique des débits

Approche stochastique des mesures de débit sanguin d'organe

Les courbes précédentes représentent le passage du traceur dans le sang et au travers de l'organe. Ce sont des **courbes de transit**, et leur analyse permet de déduire par ex. le **temps de transit moyen (MTT)** du traceur au travers de l'organe par la relation classique exposée ci-après :

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} C_{mT}(t) \cdot dt}{C_{IV}} = \frac{ssc[C_{mT}(t)]}{C_{IV}}$$

Une courbe ajustée aux observations (en général une courbe *Gamma*) permet de calculer directement le MTT car $C_{mT}(t)$ et C_{IV} sont connus.

Le calcul final du débit d'organe implique cependant la détermination du volume de distribution sanguin local du traceur (VSr) avant de pouvoir appliquer la formule reliant ce VSr au débit par le MTT :

$$F = \frac{VSr}{\bar{t}}$$

1. Introduction, généralités
2. Rappels et développements
- 3. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et débit sanguin d'organe**
4. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et pseudo perfusion tissulaire
5. Traceurs diffusibles, extraction et perfusion tissulaire cérébrale

1^{er} exemple : mesure "isotopique" du débit cardiaque

Mise en place du problème

On utilise un traceur non diffusible, purement vasculaire, représentatif du flux sanguin (hématies ou SAH marquées au ^{99m}Tc , ^{113m}In -Sidérophiline).

Q_{IV} est injecté en IV, en amont du cœur, dans une veine brachiale par ex.

Deux problèmes se posent alors : mesure de $a_j(t)$ et recirculation du traceur

On mesure l'activité $a_j(t)$ en regard du cœur via une sonde à collimation large

$$a_j(t) = \frac{dq_j(t)}{dV_{pj}} = \frac{dq_j(t)}{dt} \frac{dt}{dV_{pj}} = \frac{1}{F_j} \frac{dq_j(t)}{dt} \quad \text{d'où} \quad dq_j(t) = a_j(t) \cdot F_j \cdot dt$$

Soit, en intégrant
$$Q_{IV} = F_j \cdot \int_0^{\infty} a_j(t) dt$$

Après quelques minutes (temps infini à l'échelle de la circulation sanguine), la concentration sanguine du traceur est pratiquement homogène dans tout le secteur vasculaire, et l'activité spécifique volumique du traceur sera :

$$a_{\infty} = Q_{IV} / V_{sg}$$

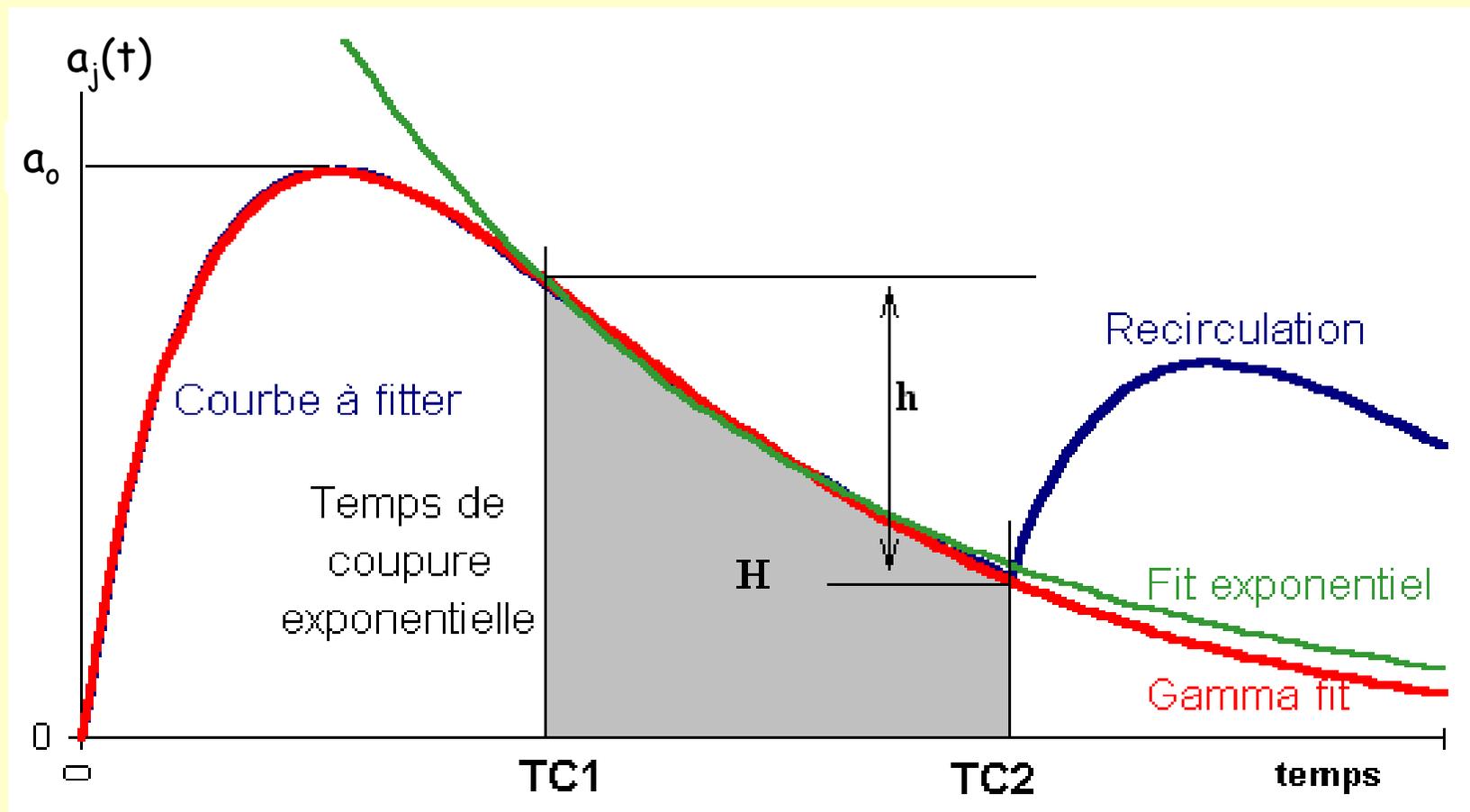
a_{∞} est directement mesurable et, en divisant membre à membre la relation de SH par V_{sg} :

$$\frac{F_j}{V_{sg}} = v f_{coeur} = \frac{a_{\infty}}{\int_0^{\infty} a_j(t) \cdot dt}$$

Mesure "isotopique" du débit cardiaque

Courbe activité-temps " $s(t)$ " et problème de recirculation

L'enregistrement du signal temporel en regard de la sonde cardiaque fournit une courbe $a_j(t)$ typique, avec recirculation du traceur à partir de TC2



Mesure "isotopique" du débit cardiaque

Courbe activité-temps " $a_j(t)$ " et problème de recirculation

Pour calculer le dénominateur de l'équation donnant le débit, il faut éliminer de la courbe la partie correspondant à la recirculation.

Hamilton propose de mesurer d'abord la surface entre $t = 0$ et $t = TC2$, puis d'interpoler la surface restante ($sscr$, au delà de $t = TC2$) à partir de l'ajustement d'une exponentielle aux données acquises entre $TC1$ et $TC2$:

$$\varepsilon(t) = A.e^{-B.t} \quad TC1 \leq \forall t \leq TC2 \quad sscr = \frac{A}{B}.e^{-B.TC2}$$

Aujourd'hui, on préfère déterminer $ssc[a_j(t)]$ en interpolant à l'infini l'équation d'une courbe *gamma* obtenue par ajustement du modèle mathématique correspondant ("gamma fit") aux données enregistrées entre $t = 0$ et $t = TC2$:

$$\Gamma(t) = A.t^\alpha . e^{-\beta.t}$$

Reste le volume de distribution sanguine du traceur, V_{sg} . Il est déterminé grâce à un prélèvement sanguin, effectué quelques minutes après injection, qui fournit a_∞ . Le V_{sg} est alors calculé en utilisant la méthode de dilution isotopique dudit traceur, où a_{IV} représente l'activité du traceur au moment de l'injection, V_{IV} le volume injecté :

$$V_{sg} = V_{IV} \cdot \frac{a_{IV}}{a_\infty}$$

1. Introduction, généralités
2. Rappels et développements
3. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et débit sanguin d'organe
- 4. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et pseudo perfusion tissulaire**
5. Traceurs diffusibles, extraction et perfusion tissulaire cérébrale

Exemple de traceur non diffusible et utilisation

[Gd-DTPA] dans le réseau capillaire cérébral (BHE étanche)

Le Gd-DTPA, hydrosoluble, ne peut franchir la BHE sauf là où elle est rompue, auquel cas le traceur renseignera sur le degré de perméabilité capillaire généré par la pathologie (cas des néo-vascularisations tumorales, mesure du K^{trans})

En absence de pathologie(s) de la BHE cependant, on utilisera l'emprisonnement du Gd-DTPA dans les capillaires cérébraux pour en observer le transit et en déduire le débit sanguin cérébral dont la valeur, ramenée à la masse de tissu, constitue une approche de la perfusion cérébrale

Remarque : effet Perfusionnel direct en RMN

La perfusion modifie spontanément le T_1 des ^1H tissulaires

Considérons les protons de l'eau dans un tissu :

- si $T1_{ev}$ est le $T1$ des ^1H de l'eau extra vasculaire,
- F est le débit perfusionnel des ^1H intra vasculaires,
- et λ le coefficient de partition sang/tissu de l'eau

$$1 / T1_{app} = 1 / T1_{ev} + F / \lambda$$

La mesure in vivo de $T1_{ev}$ permettrait d'estimer F aisément.
Malheureusement, il n'est pas possible d'interrompre la perfusion !!

Donc rechercher une autre solution : ASL ou Gd

Méthodes utilisant des agents de contraste exogènes

Injection IV bolus d'un complexe de Gd

- Complexe censé tracer le sang et demeurer intravasculaire (en fait, diffuse en extracellulaire)
- Modification de contraste par effet de χ
- Séquences dynamiques $T2^*w$
- Obtention de courbes tissulaires de $[Gd(t)]$, càd temps/concentration
- Déconvolution de la courbe tissulaire par l'AIF
- Ajustement de la courbe tissulaire sur un modèle mathématique permettant d'éliminer la recirculation
- Évaluation des paramètres perfusionnels

Mesure de débits en DCE-MRI à l'aide de Gd-DTPA

Contraste de Susceptibilité

Le complexe paramagnétique intravasculaire de Gd possède une χ_{Gd} molaire bien supérieure à celle des 1H tissulaires (diamagnétiques).

Il augmente donc, par interactions dipolaires, les relaxations T_1 et T_2^* des 1H tissulaires, proportionnellement à sa concentration

$$\Delta R_i(t) = (1/T_{iGd} - 1/T_{i0}) = K.[Gd(t)]$$

Par ex., pour une séquence T_2^*w , le K dans ΔR_2^* est directement proportionnel à la χ_{Gd} molaire

$$\Delta R_2^*(t) = (4/3).\pi.\gamma.\chi_{Gd}.B_o.[Gd(t)]$$

Mesure du DSCr en DCE-MRI à l'aide de Gd-DTPA

Lien entre signal IRM et concentration en Gd

Le PdeC (DTPA-Gd), injecté en IV, persiste dans le système vasculaire cérébral (BHE). Il modifie, par influence dipolaire, le signal d'IRM dans le tissu perfusé en accélérant les taux de relaxation R_1 et R_2 proportionnellement à sa concentration locale selon :

$$\Delta R_i(t) = \left(\frac{1}{T_{iGd}(t)} - \frac{1}{T_{io}} \right) = r_i \cdot C_T(t)$$

r_i est la relaxivité du PdeC, $T_{iGd}(t)$ le temps de relaxation (T1 ou T2) en présence de PdeC à t post IV, T_{io} le même en absence (avant IV), et C_T la concentration "tissulaire" du PdeC (elle évolue dans le temps grâce au flux sanguin local).

Des acquisitions séquentielles T2(*)w avant, au moment et pendant quelques secondes post IV du PdeC en regard du tissu dont on cherche la perfusion vont fournir un signal de base, S_o avant injection, et une série de signaux, $S(t)$ après.

En T2w, $tr \gg T1$ et : $S_o \propto M_o \cdot e^{-\frac{te}{T2}}$ et $S(t) \propto M_o \cdot e^{-\frac{te}{T'2(t)}}$

D'où
$$\frac{S(t)}{S_o} = e^{-te \cdot \left(\frac{1}{T'2} - \frac{1}{T2} \right)} = e^{-r_2 \cdot te \cdot [C_{Gd}(t)]}$$

... ce qui permet de générer les courbes $C_{mp}(t)$ et $C_{mT}(t)$ mesurées pixel à pixel ou dans des ROI cérébrales choisies.

Estimation de débits par Traceur Non Diffusible

Approche stochastique des mesures de débit sanguin d'organe

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

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

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 :

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

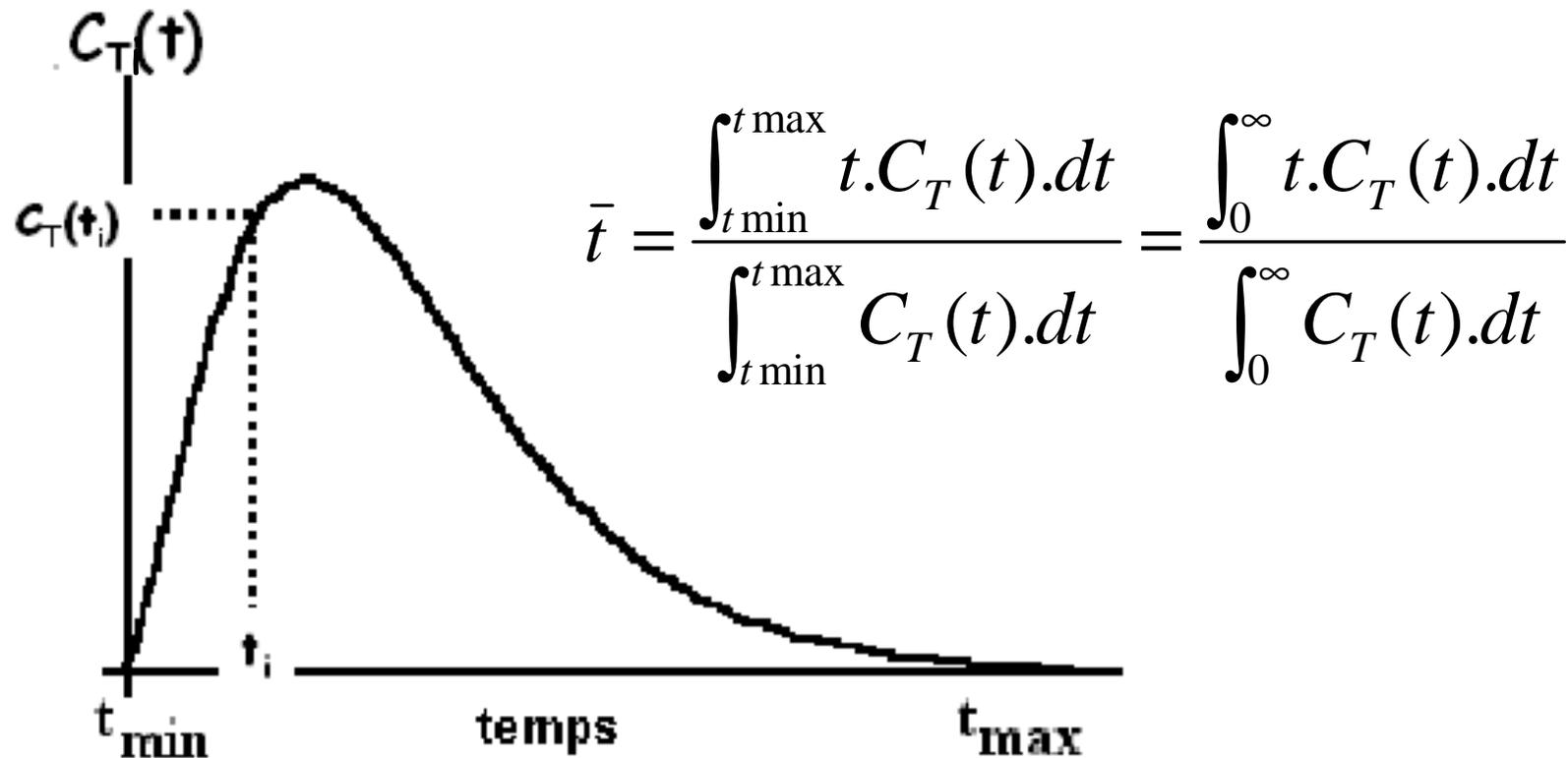
où \bar{t} est le temps de transit moyen, VSr le volume sanguin **tissulaire** (la fraction de sang perfusant le **tissu**) et F le débit sanguin **tissulaire** régional. VSr est le volume de sang (et non de plasma) contenu dans le tissu ; si Ht est l'hématocrite, $VSr = V_p / (1-Ht)$.

F (mL/min) se déduit donc de la mesure de \bar{t} et de V_p
 mf (mL/min/100g tissu) se déduit de F mesuré dans la ROI si l'on connaît la masse volumique tissulaire ($\rho = 1,04$ g/mL pour le cerveau) car $M = \rho.VR$

Estimation du Débit par Traceur Non Diffusible

Calcul du temps de transit tissulaire moyen

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



Autre expression du temps de transit moyen

Calcul du temps de transit tissulaire moyen dans un cas simple

Dans le cas simple où $C_T(t)$ est une exponentielle

simple du type $C_T(t) = C_{IV}e^{-kt}$

le calcul donne $\int_0^{\infty} t.C_T(t).dt = \frac{C_{IV}}{k^2}$

et $\int_0^{\infty} C_T(t).dt = ssc_T = \frac{C_{IV}}{k}$

Ainsi

$$\bar{t} = \frac{ssc_T}{C_{IV}} = \frac{1}{k}$$

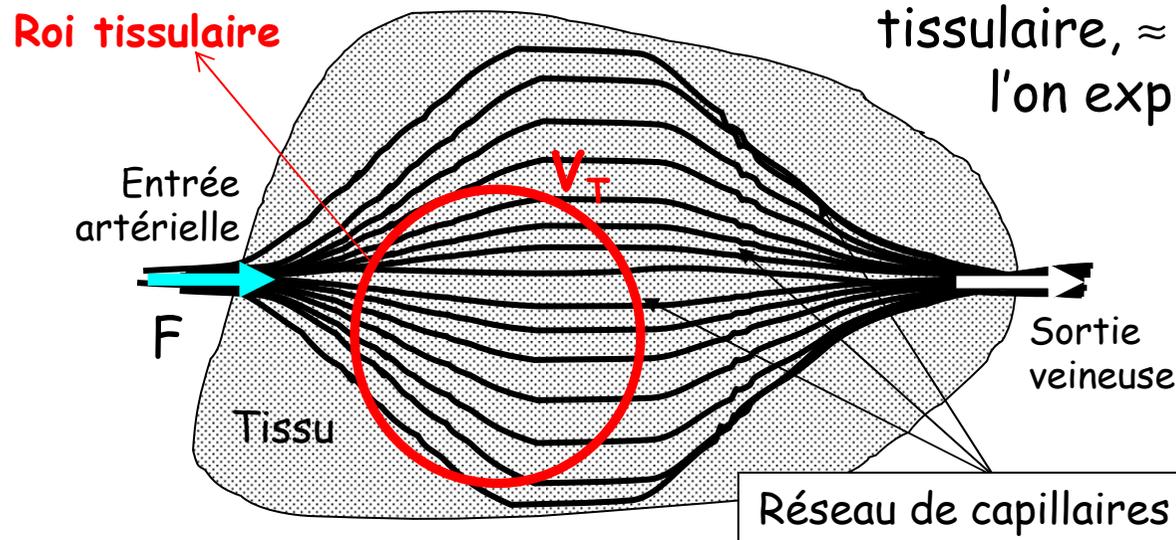
Estimation de Débits par Traceur Non Diffusible

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) $C_{mT} = q_p/V_T$, d'où

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

Cependant V_T est inaccessible. On le remplace donc par la masse de tissu, $M_T = \rho \cdot V_T$ (ρ 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 :



$$\frac{V_p}{M_T} = \frac{\int_0^\infty C_{mT}(t) \cdot dt}{\rho \int_0^\infty C_{mp}(t) \cdot dt}$$

Estimation du Débit par Traceur Non Diffusible

Calcul du volume effectif du réseau capillaire tissulaire, V_p

Remarquons que la déconvolution de C_{mT} par C_{mp} revient à une division.
En particulier, après déconvolution, tout se passe comme si C_{mp} avait été transformée en Dirac (AIF), C_T étant la réponse impulsionnelle du tissu.

Ainsi pourra-t-on remplacer les courbes précédentes par leurs déconvoluées et

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

puisque l'intégrale sous un Dirac vaut 1 (par définition)... ce qui ramène à

$$\frac{V_p}{M_T} = rCBV(mL / gTissu) = \frac{\int_0^{\infty} C_T(t).dt}{\rho} = \frac{SSC_T}{\rho}$$

Estimation du Débit par Traceur Non Diffusible

Calcul du débit, rapport du V_p au temps de transit moyen

Le débit est alors simplement donné par le rapport

$$F = \frac{V_p}{\bar{t}} \quad \text{ou} \quad {}^m f = CBF (mL / \text{min} / gTissu) = \frac{F}{M_T} = \frac{rCBV}{\bar{t}}$$

Ainsi,

$${}^m f = rCBF = \frac{\int_0^{\infty} C_T(t) \cdot dt}{\rho} \cdot \frac{\int_0^{\infty} C_T(t) \cdot dt}{\int_0^{\infty} t \cdot C_T(t) \cdot dt}$$

C_T est l'enregistrement tissulaire après déconvolution par l'entrée artérielle $C_{mp}(t)$

Correction du Débit par l'hématocrite

Relation $V_{Sr} - V_p$ dans le réseau capillaire tissulaire

V_{SCr} (rCBV en anglais) est le volume de sang (et non de plasma) contenu dans le tissu ; si Ht est l'hématocrite, $V_{SCr} = V_p / (1 - Ht)$.

En pratique, $1 / (1 - Ht)$ est remplacé par un facteur, $Corr(Ht)$, destiné à corriger des variations locales de Ht . Il faut en effet tenir compte de la différence de l'hématocrite entre le sang dans les gros vaisseaux d'entrée du tissu ($Ht_{GV} \approx 0,45$) et celui dans les capillaires de sortie ($Ht_{pV} \approx 0,25$), et l'on utilise en pratique le facteur de correction suivant :

$$Corr(Ht) = \frac{1 - Ht_{GV}}{1 - Ht_{pV}}$$

On aboutira donc à un débit de perfusion, exprimé en mL / mn / g tissu (souvent plutôt / 100 g tissu) :

$${}^m f = \frac{DSCr}{M_T} = \frac{V_{SCr}}{\bar{t} \cdot M_T} = \frac{Corr(Ht)}{\bar{t} \cdot \rho} \cdot \frac{\int C_T(t) \cdot dt}{\int AIF(t) \cdot dt}$$

Estimation de Débits par Traceur Non Diffusible

En résumé, pour évaluer la perfusion (relative)

- Ajuster $C_T(t)$ tissulaire par une fonction gamma afin d'éliminer la recirculation

$$C_T(t) = A.(t-t_0)^\alpha . e^{-\beta(t-t_0)} + B$$

- Evaluer le temps de transit moyen (MTT)

$$MTT = \Sigma_+[(t-t_0).C_T(t)] / \Sigma_+[C_T(t)]$$

- Déterminer le volume V du sang tracé

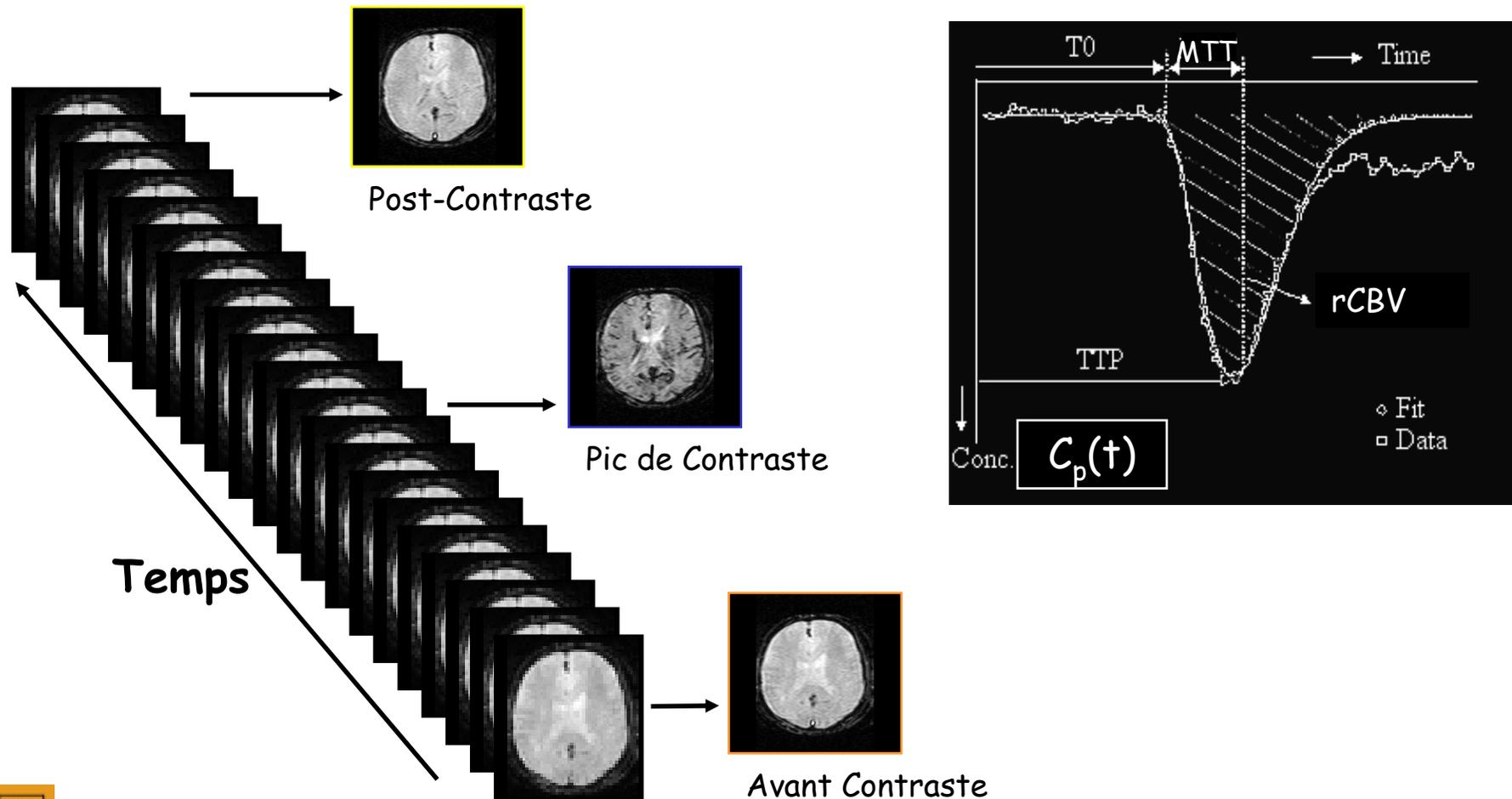
$$rCBV = \text{Corr}(Ht) . \Sigma_+[C_T(t)] / \Sigma_+[C_a(t)]$$

- Extraire la perfus^o : $rCBF = rCBV / MTT$

2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

Acquisition tomocinétique

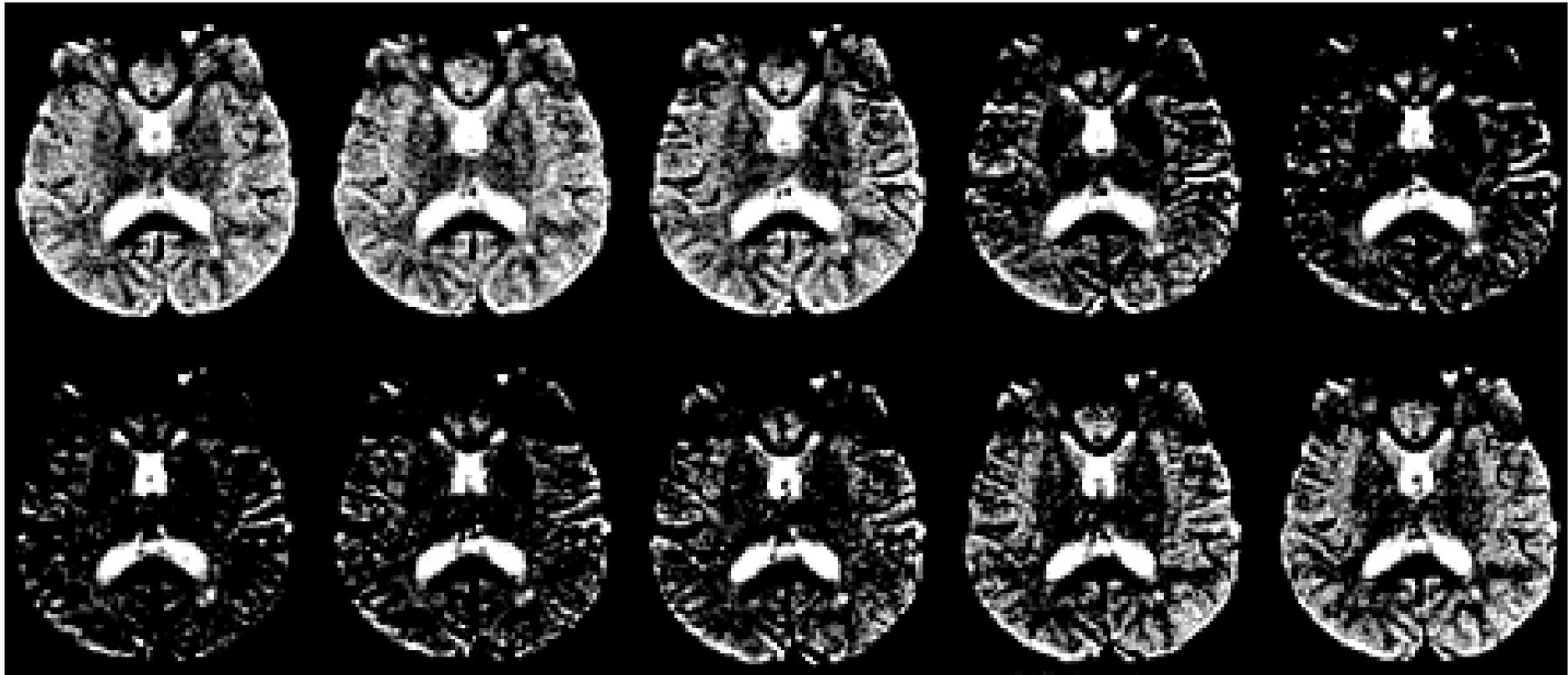
Images T_2^* rapides (EPI) en mode dynamique ($\approx 1,5$ sec/image) acquises pendant injection bolus de l'agent de contraste (complexe de Gd)



2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

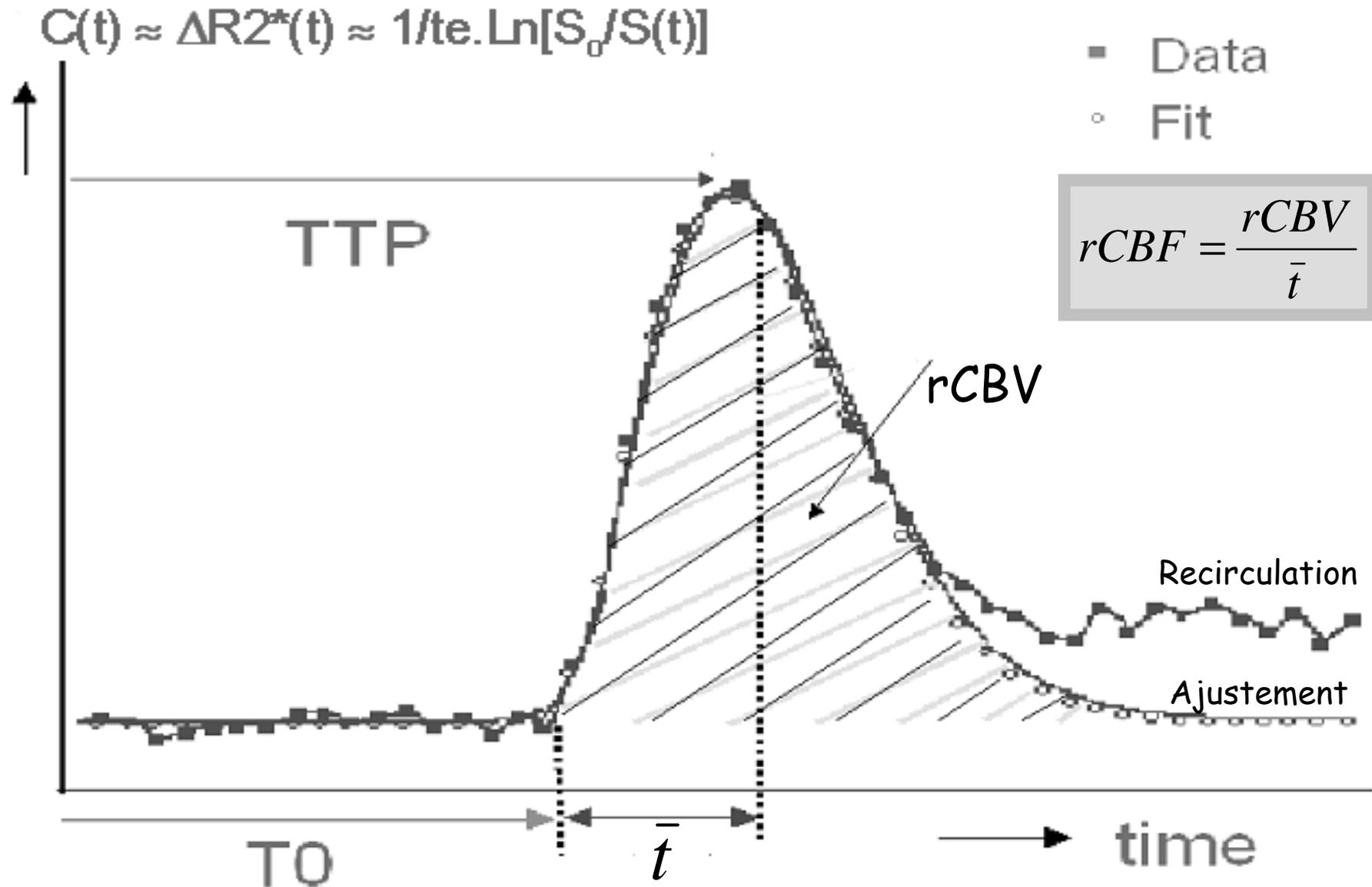
"Signal drop out" en EPI par transit du Gd

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



2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

Analyse de la courbe de transit et extraction des paramètres



2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

Synthèse d'images paramétriques

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

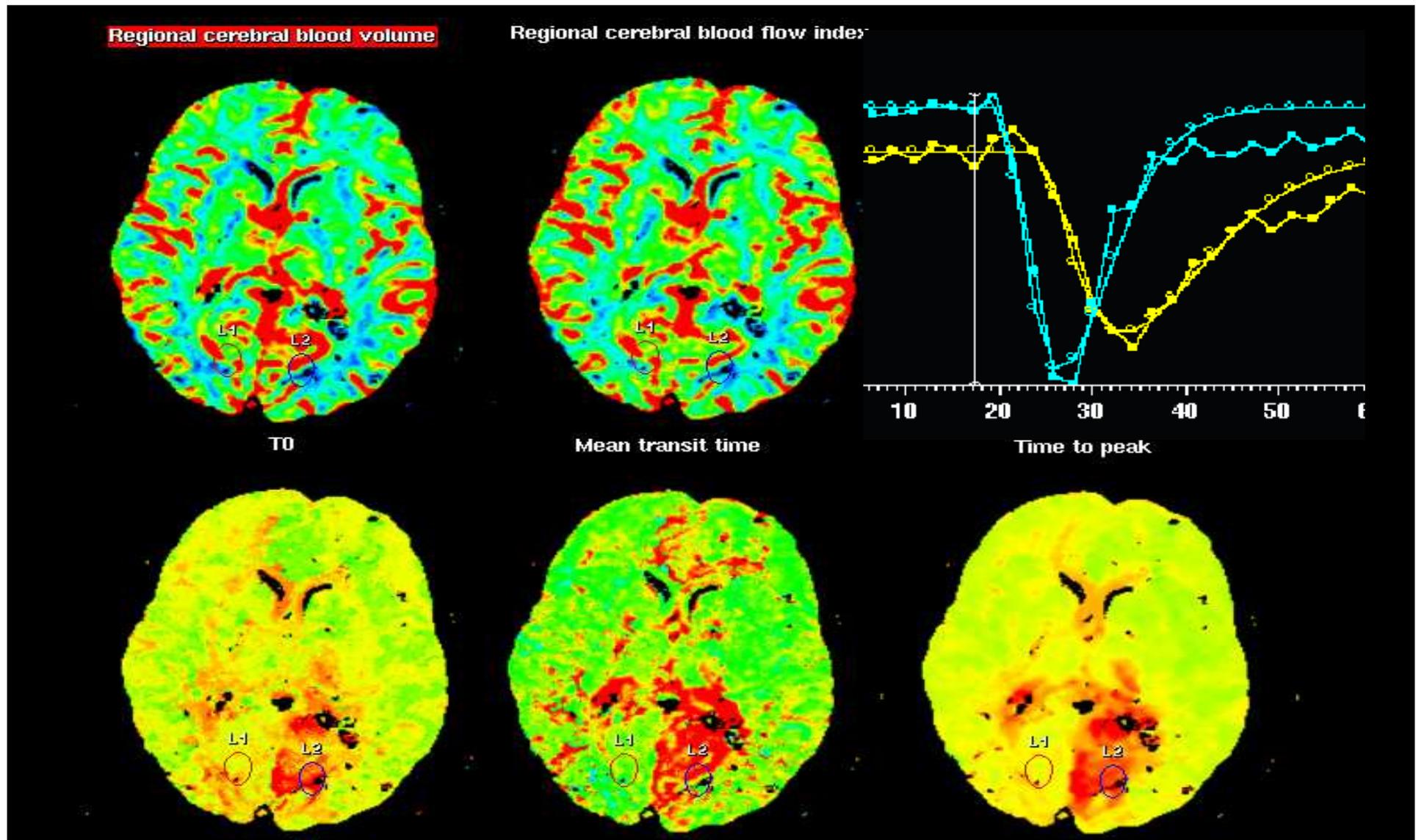
$${}^m f_{cervx} = rCBF = \frac{F}{M_{cervx}} = \frac{rCBV}{\bar{t}} = \frac{Corr(Ht)}{\bar{t} \cdot \rho_{cervx}} \cdot \frac{\int C_{mT}(t).dt}{\int C_{mp}(t).dt}$$

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, si la BHE est (localement) lésée, le complexe [DTPA-Gd] diffuse partiellement en extra-vasculaire, tout en demeurant cependant en extra-cellulaire. Le volume mesuré à l'endroit lésé n'est donc plus 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 en caractérisant la nouvelle perméabilité membranaire et la néovascularisation éventuelle (cas des tumeurs).

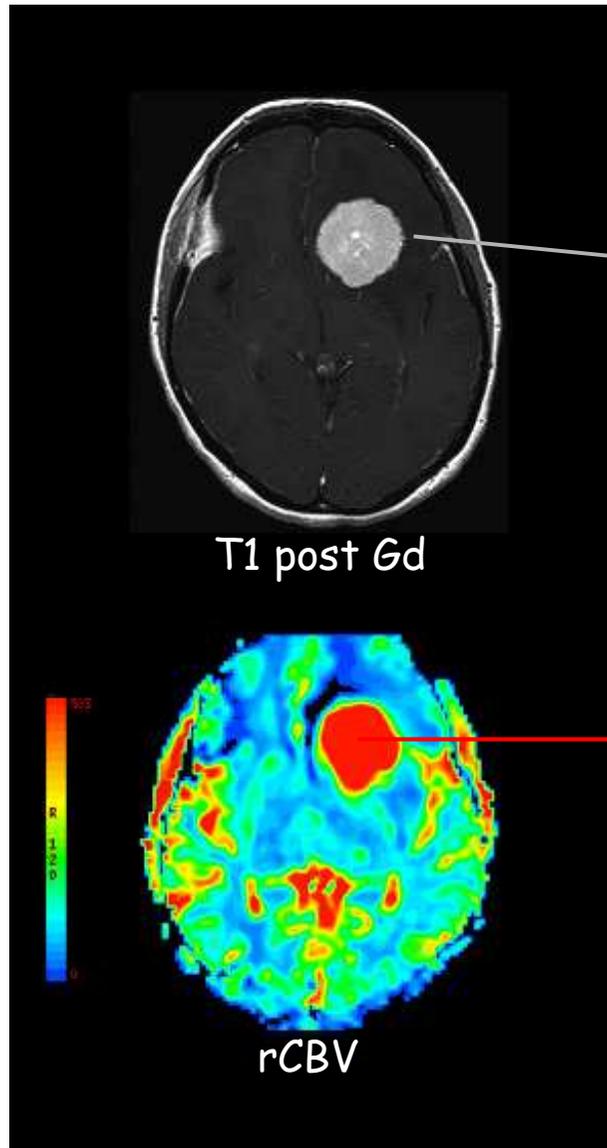
2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

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



2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

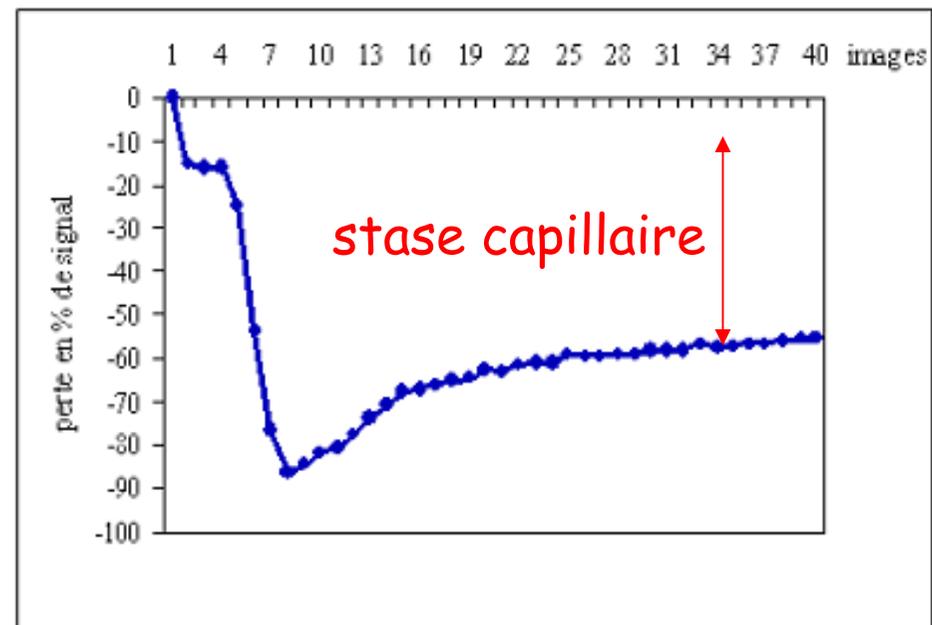
Caractérisation d'un Méningiome



Hyper vascularisation et stase capillaire

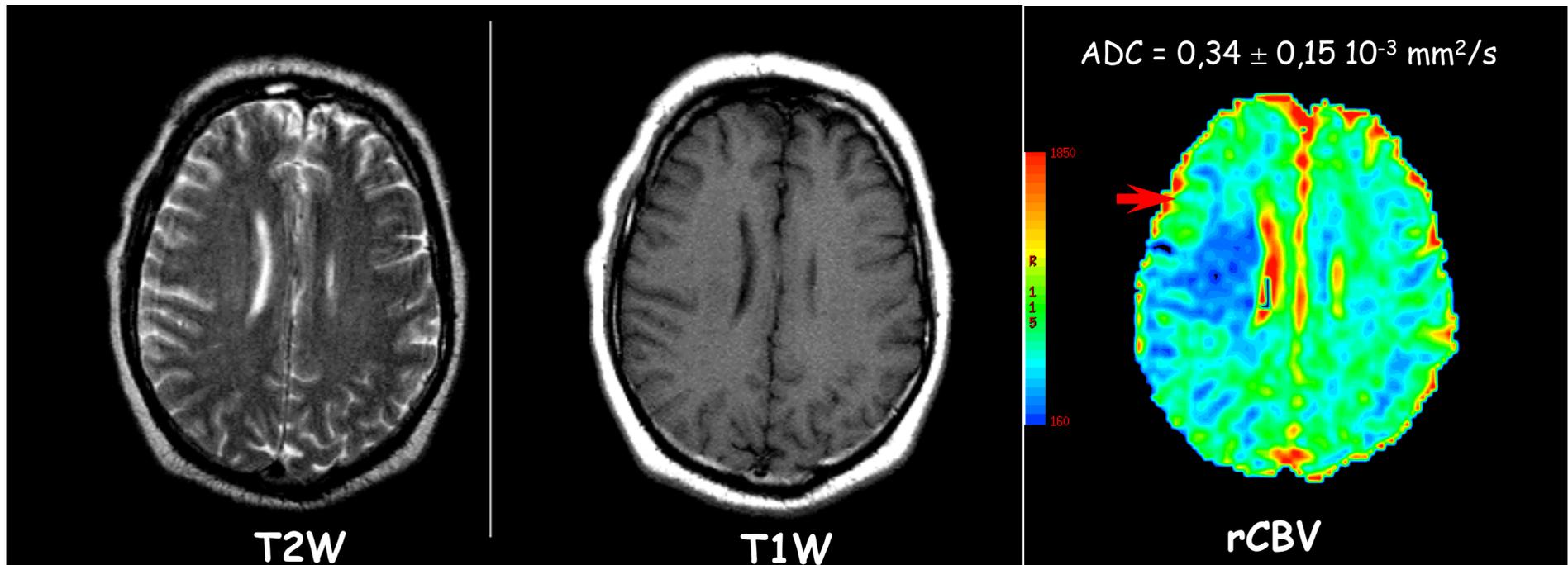
Prise de contraste homogène

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



2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en 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)

2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

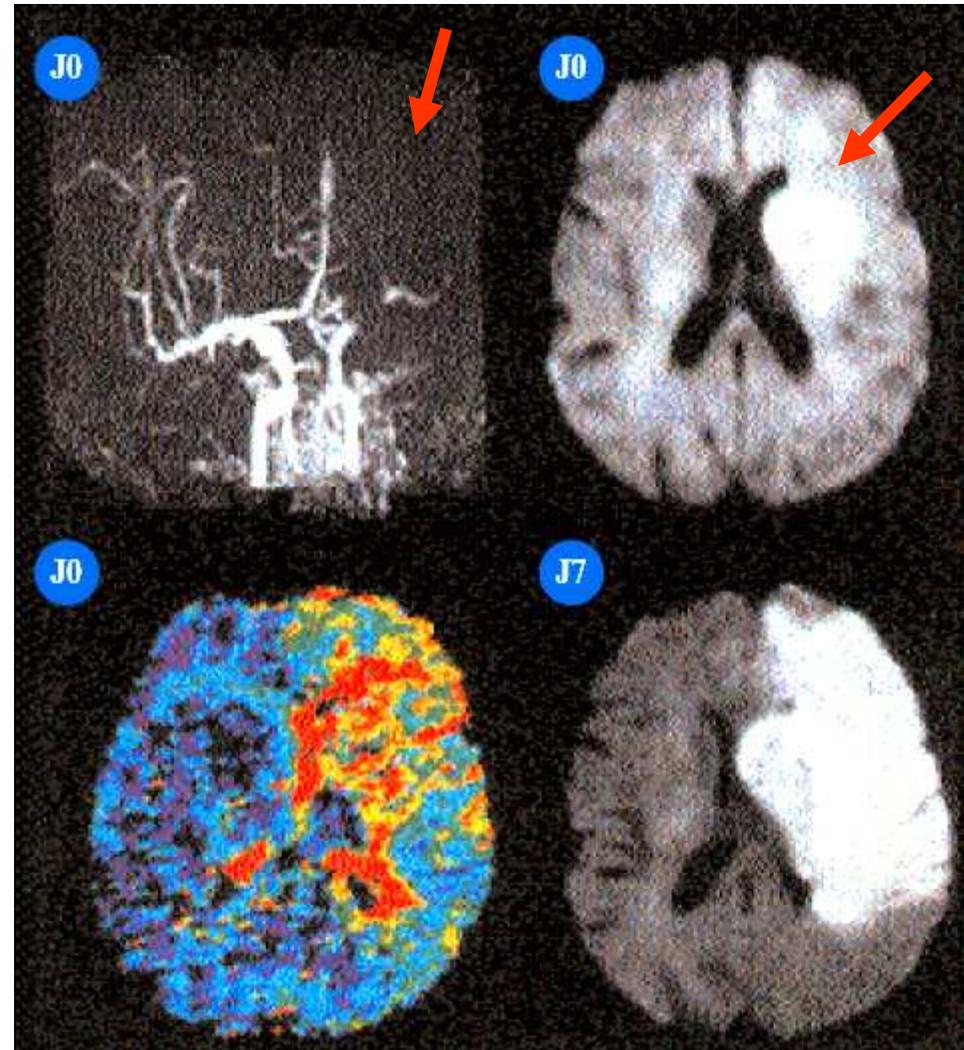
Ischémie sylvienne gauche : DSC en IRM au Gd

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.

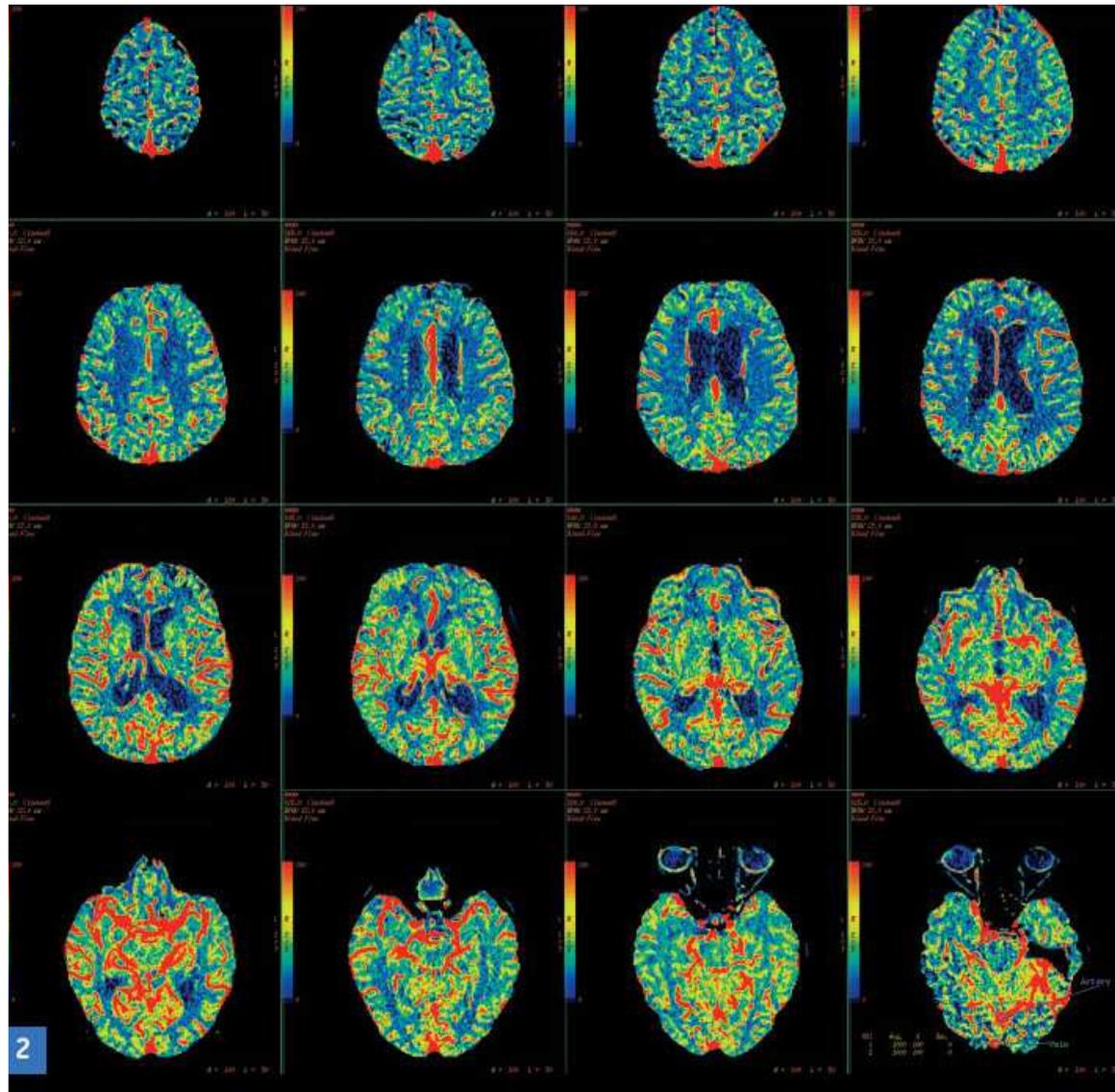
L'anomalie de perfusion (montrée en TTM) est étendue à tout le territoire sylvien.

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



2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd 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

2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

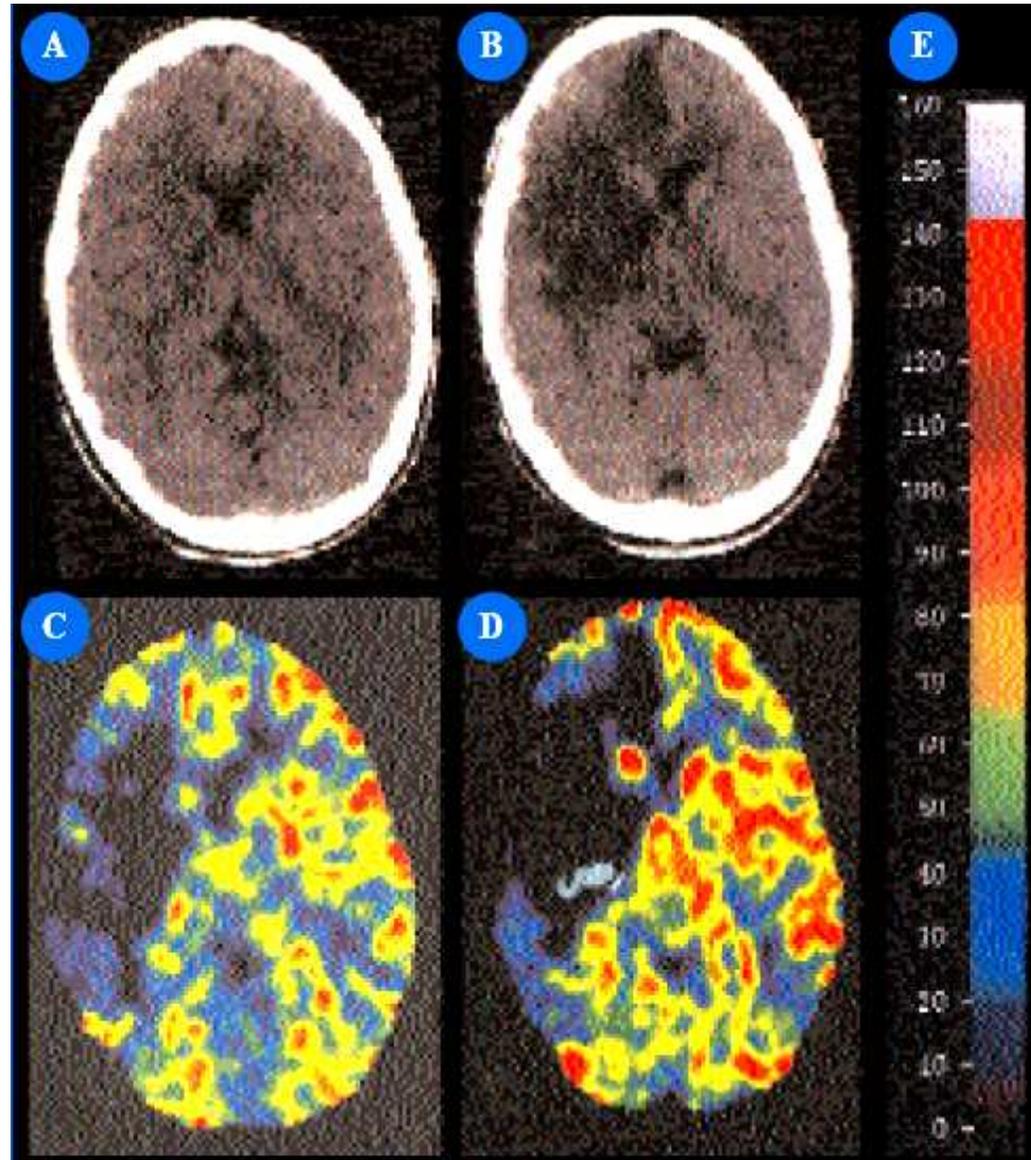
Hémiplégie G brutale : DSC en TDM-Xe

(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

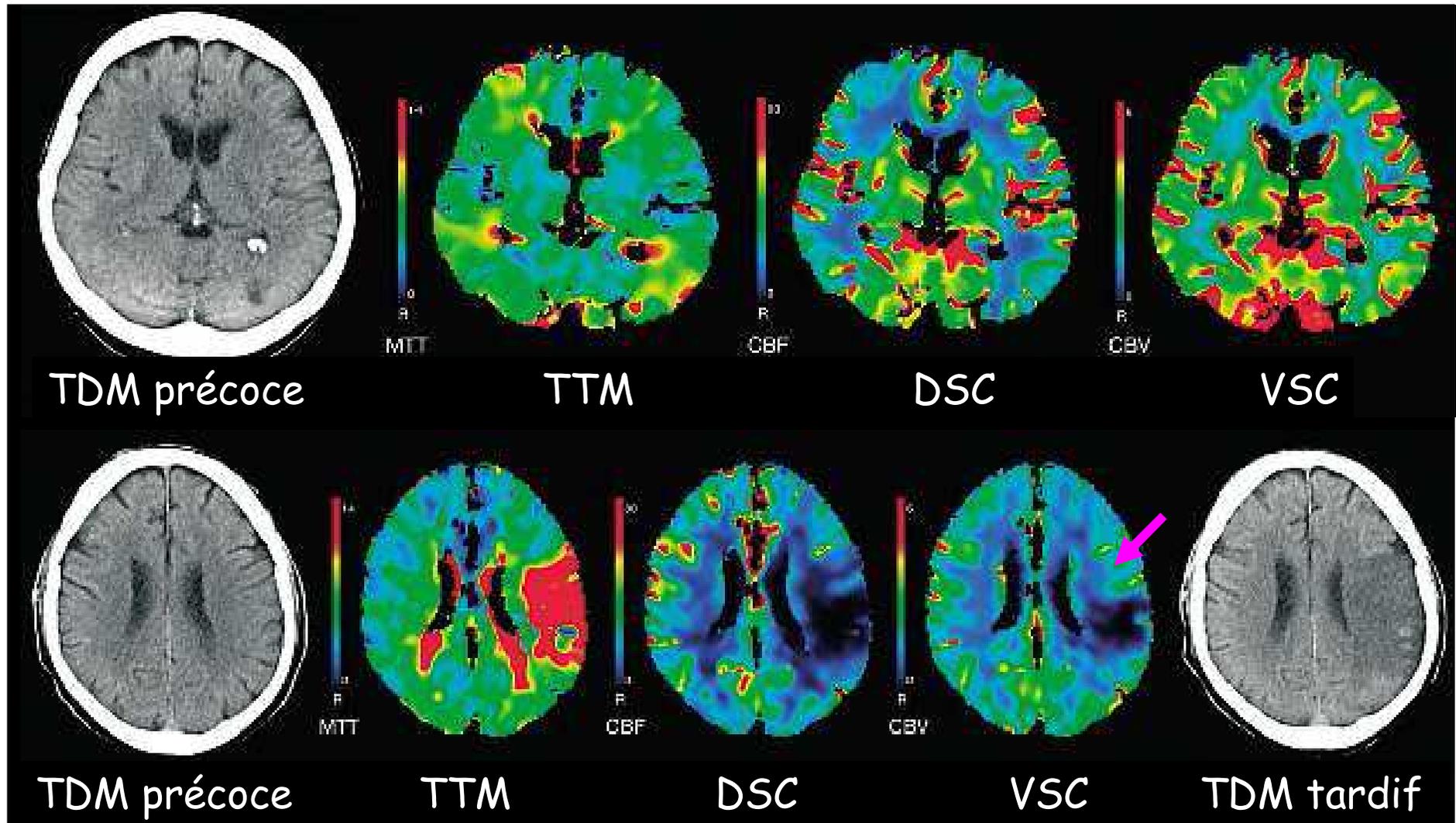
(D) hypoperfusion confirmée 24 heures après



2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd en IV Bolus

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

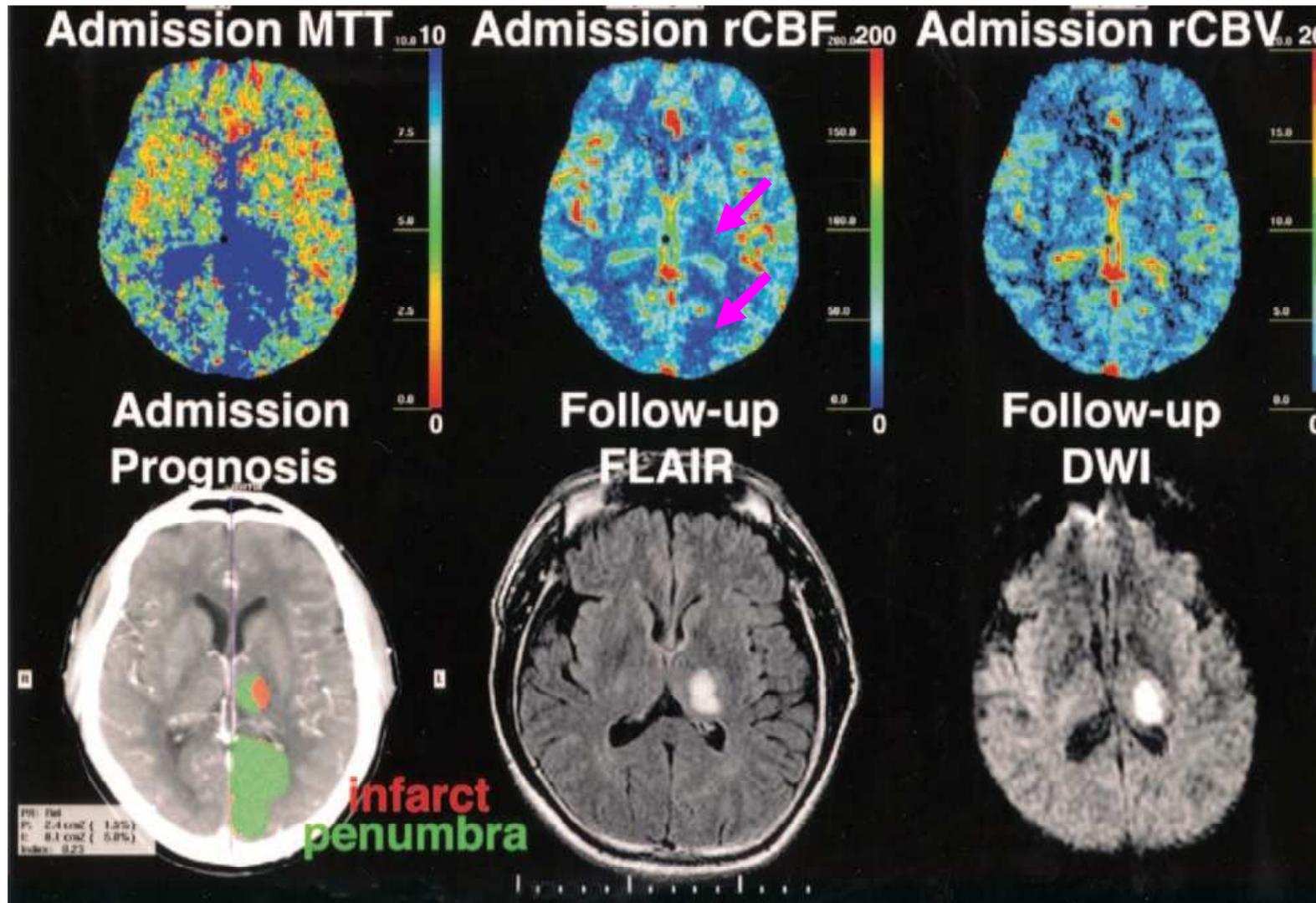
Pénombre ischémique (tissu viable) là où le DSC ↓↓ mais pas le VSC



2^{ème} exemple, DSCr par IRM et DTPA-Gd 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



1. Introduction, généralités
2. Rappels et développements
3. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et débit sanguin d'organe
4. Traceurs non diffusibles, transit vasculaire et pseudo perfusion tissulaire
5. Traceurs diffusibles, extraction et perfusion tissulaire cérébrale

Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

Principe d'utilisation des traceurs diffusibles

Traceurs disponibles. Apportés par le flux sanguin F , ils sont de 2 types :
(rétro)diffusibles, type ^{133}Xe , ^{85}Kr , 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 λ**).

Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

Exemples de coefficient de partage sang/tissu (λ)

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 $\forall t$

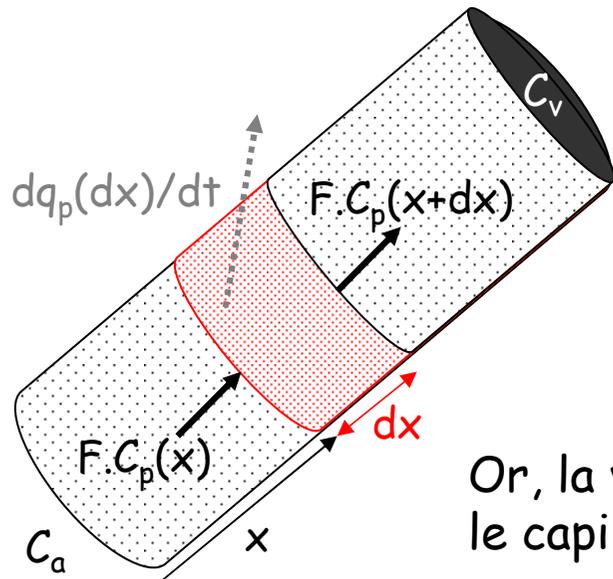
On suppose que, dans les capillaires tissulaires, cet équilibre est atteint avant l'extrémité veineuse $\Rightarrow C^{\text{éq}}_{\text{T}}(t) = \lambda.C_{\text{v}}(t), \forall t$

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

Traceur	Tissu	λ
H ₂ O	Matière grise cérébrale	1,03
H ₂ O	Matière blanche cérébrale	0,86
⁸⁵ Kr	Cerveau	1,06
¹³³ Xe	Matière grise cérébrale	0,82
¹³³ Xe	Matière blanche cérébrale	1,53
^{99m} 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,

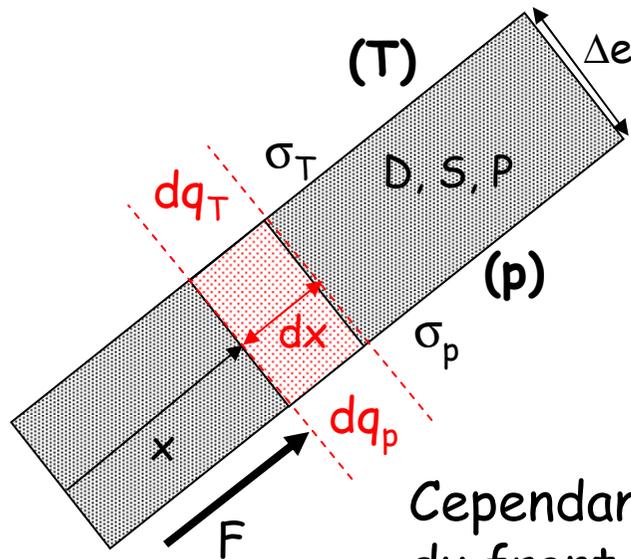
$$dq_p(dx,t)/dt = -F.dC_p(x,t)$$

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^{ère} loi de Fick donne alors :

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

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

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

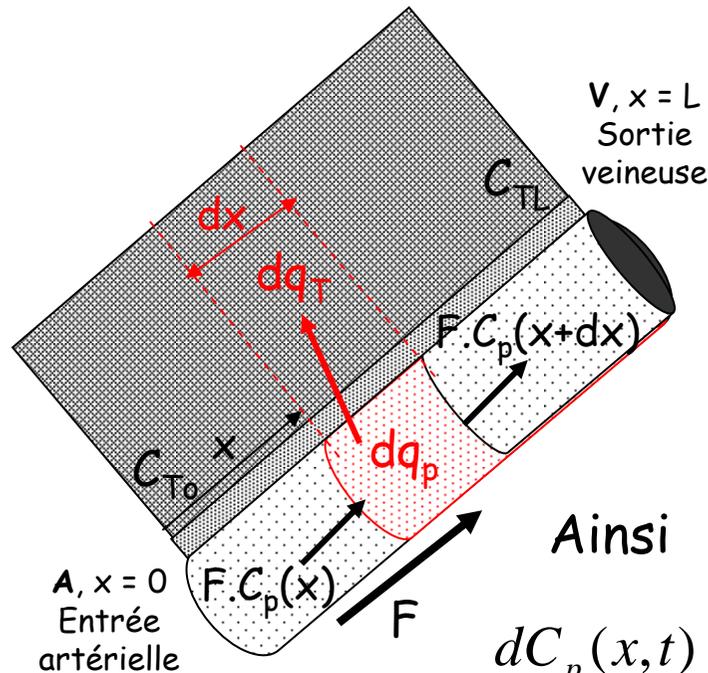
Or $C_p(dx,t) \approx C_p(x,t)$ et $C_T(dx,t) = 0$,

donc $dq_p(dx,t)/dt = -\lambda P.(Sdx/L). C_p(x,t)$

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 :

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

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 :

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

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 $PS = k_2 V_T = F \cdot (1-E) \cdot (V_T/V_p)$

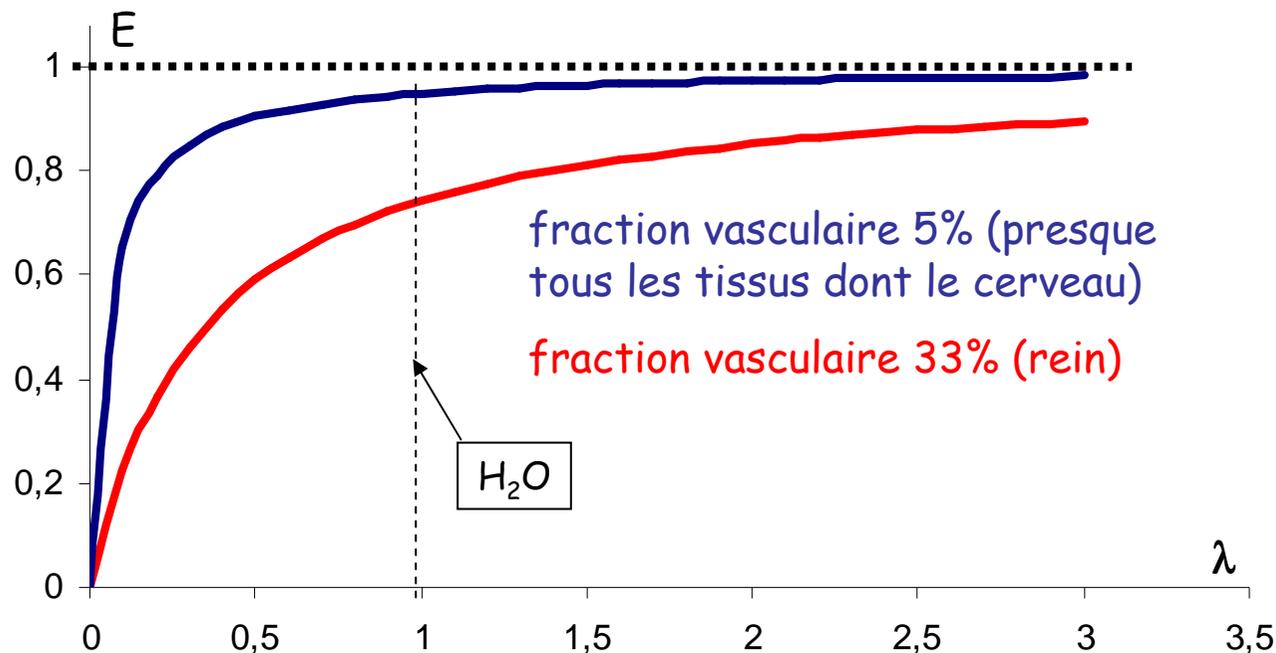
Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

Évolution de l'extraction tissulaire du traceur, E , avec λ

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

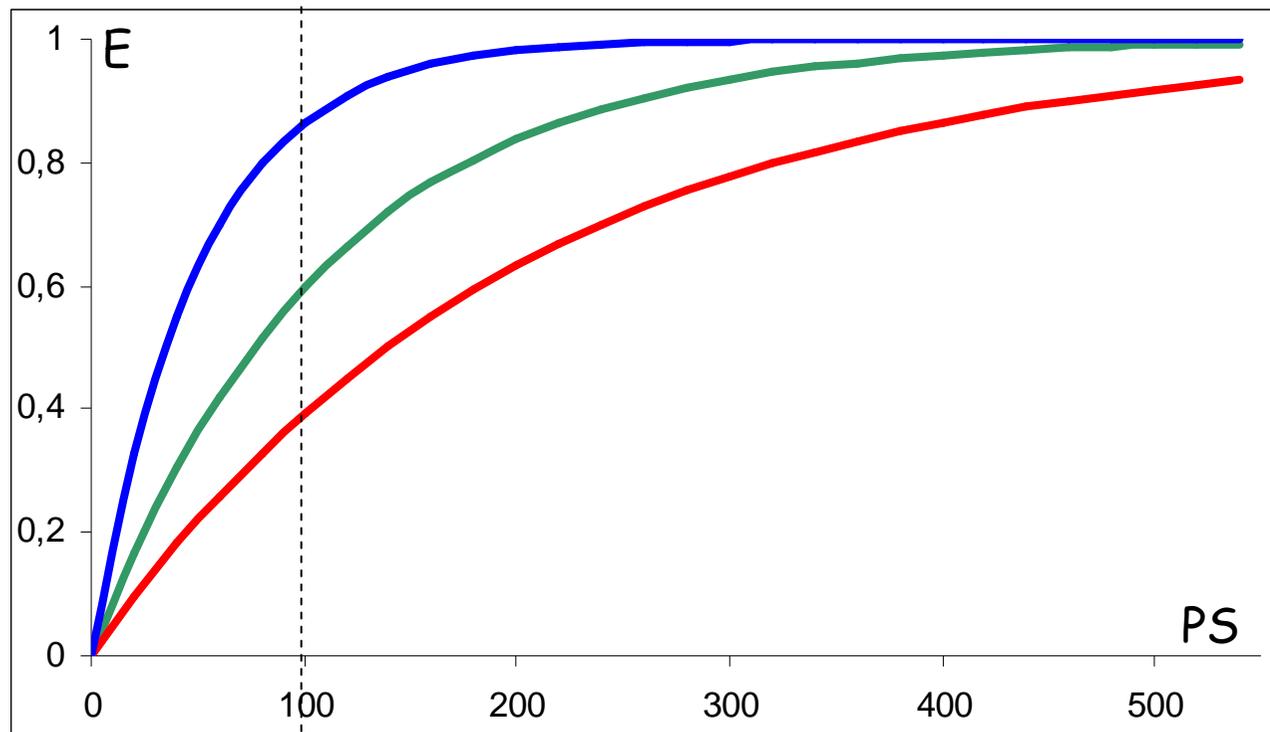
Par exemple pour l'eau (plasmatisque), dont λ est compris entre 0,86 (SB) et 1,03 (SG), E vaut entre 0,94 et 0,95 dans la plupart des tissus : les substrats dissous dans l'eau et pour lesquels les membranes sont perméables sont presque totalement extraits. Pour le rein cependant, l'extraction glomérulaire 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 λPS , donc un certain type de membrane) diminue lorsque F augmente : les fort débits sous estiment la captation tissulaire



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

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

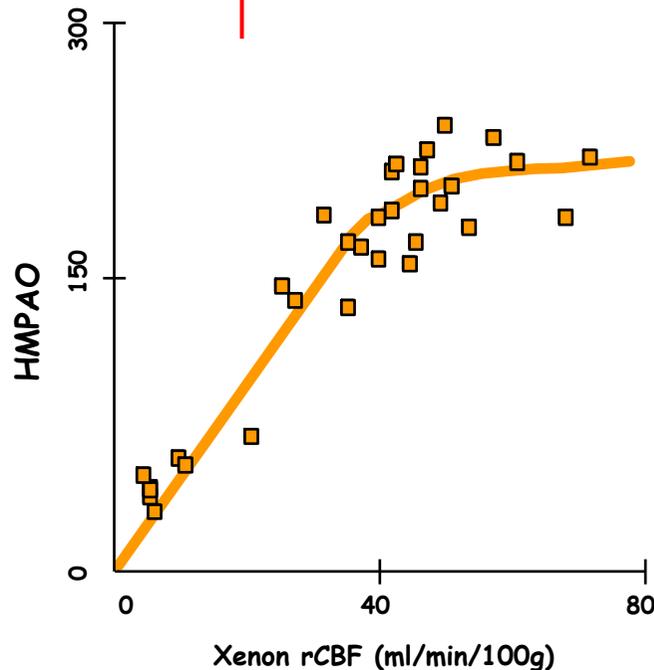
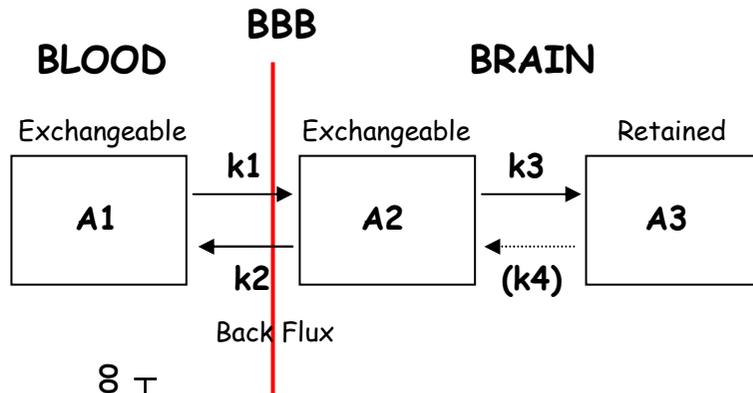
$$F = 50 \text{ mL/mn/100g}$$

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

Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

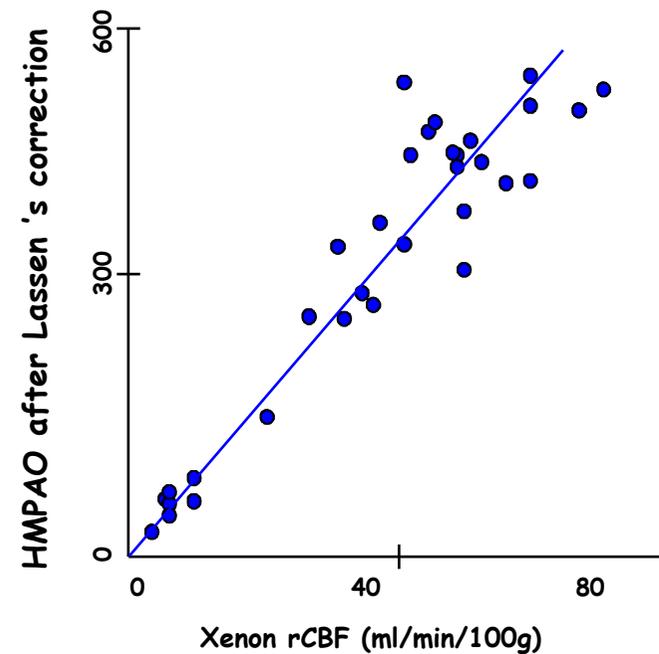
Ex. : sous estimation de la perfusion cérébrale à haut F sanguin

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



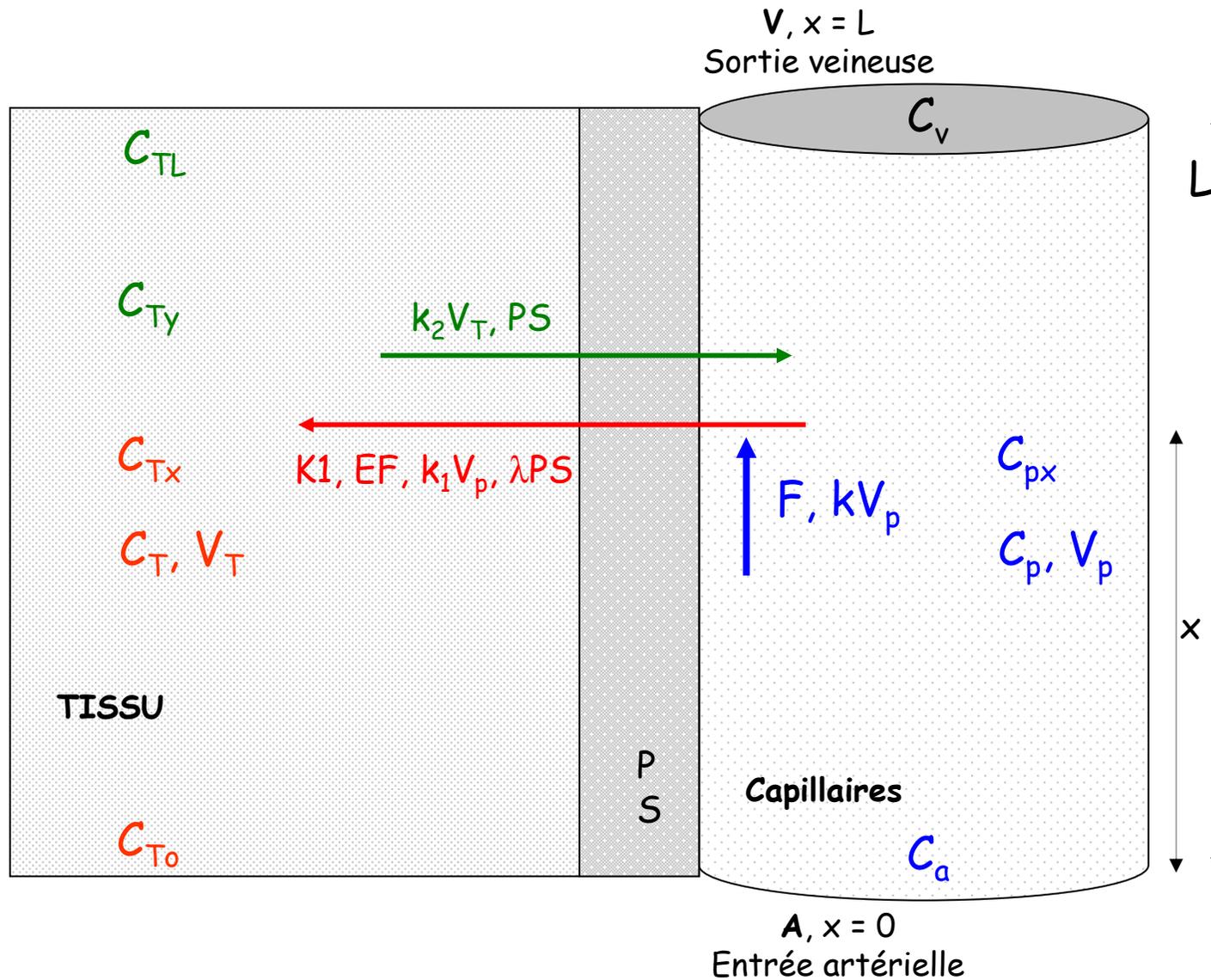
correction
Lassen :

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



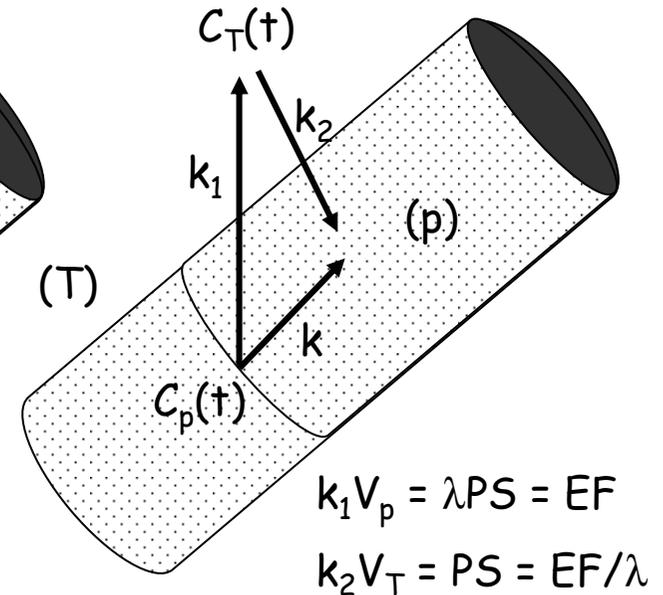
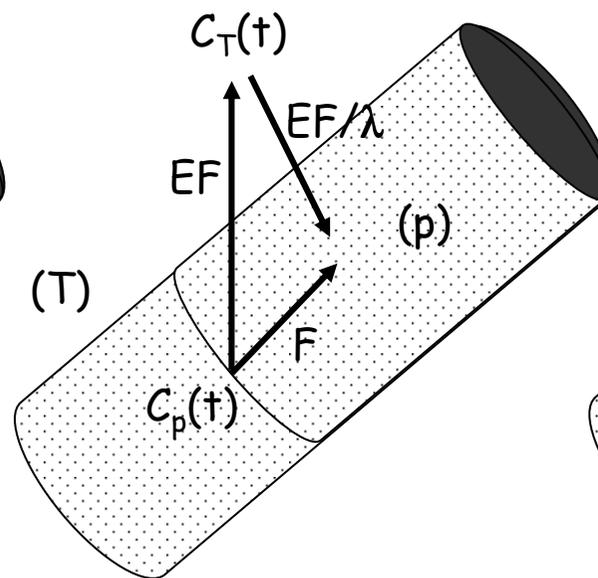
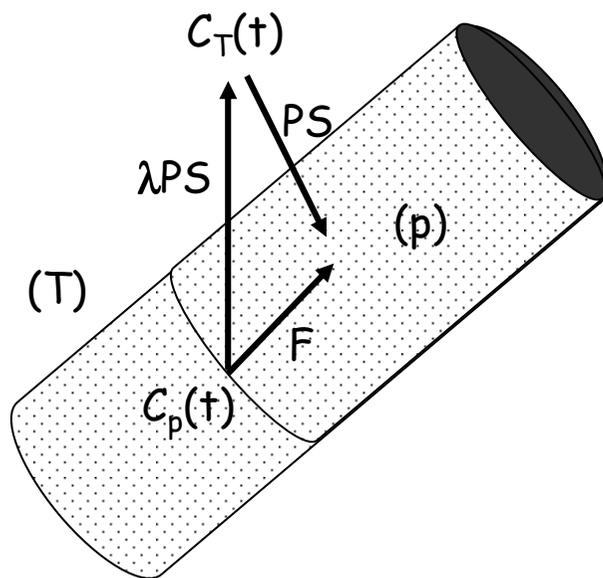
Caractérisation de la Perfusion Tissulaire

Résumé et bilan : les différentes constantes du modèle



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/λ 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° par ex.) après saturation des gaz inertes, l'analyse cinétique de la courbe de désaturation va donner la perfusion tissulaire ;
4. si EF/λ 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.

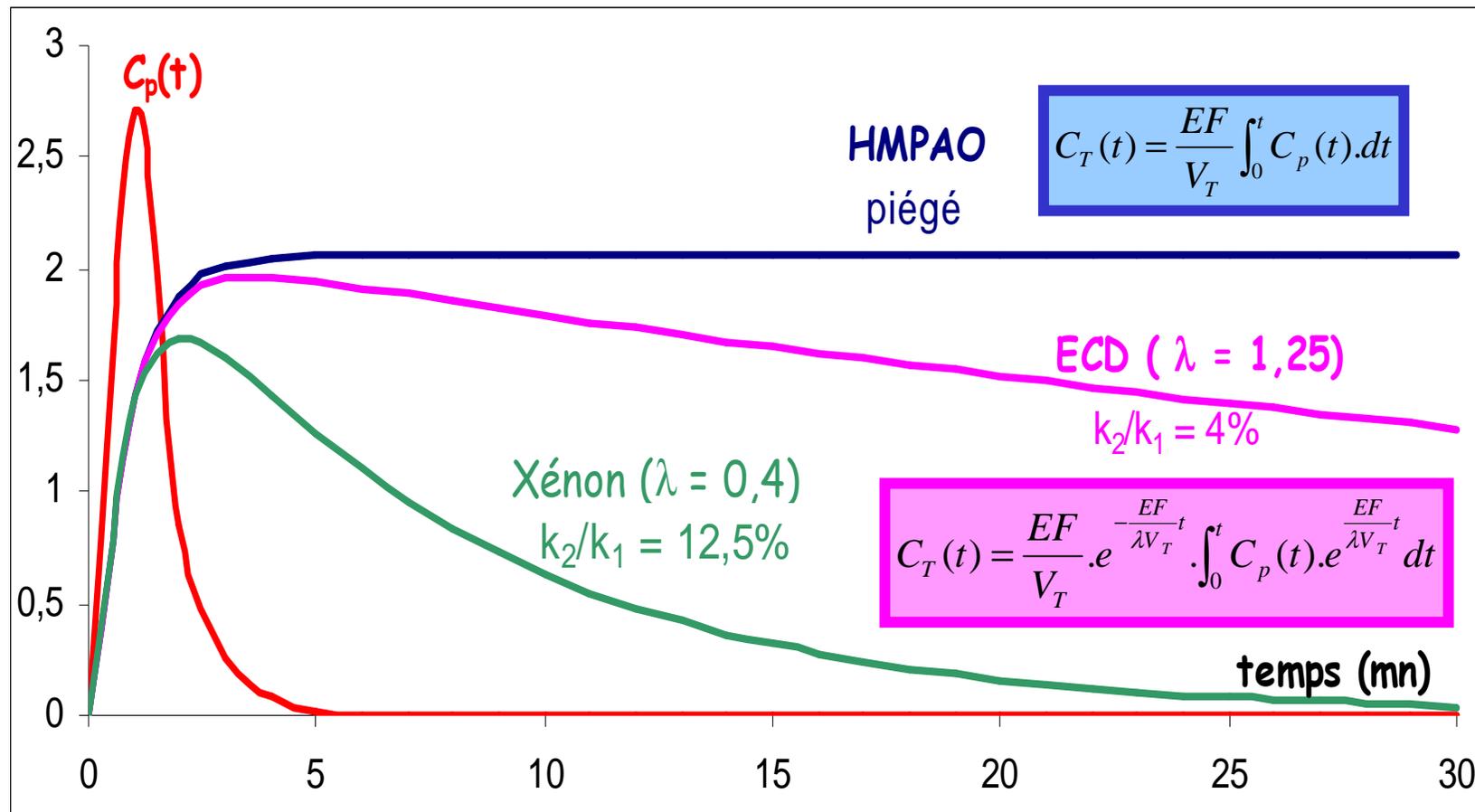
Combinaison des Effets de Débit et de Diffusion

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, NO₂, ...).
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

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

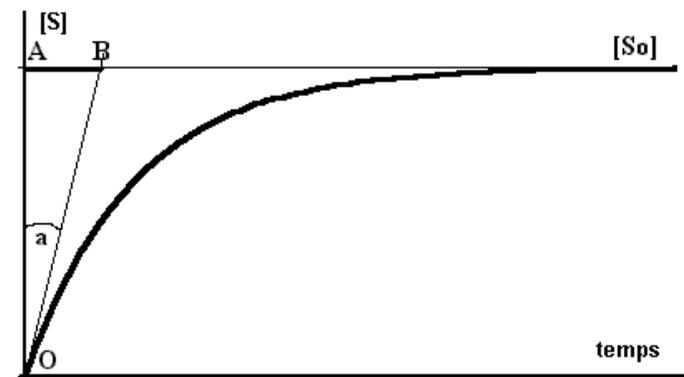
et constatant que

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

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

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

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



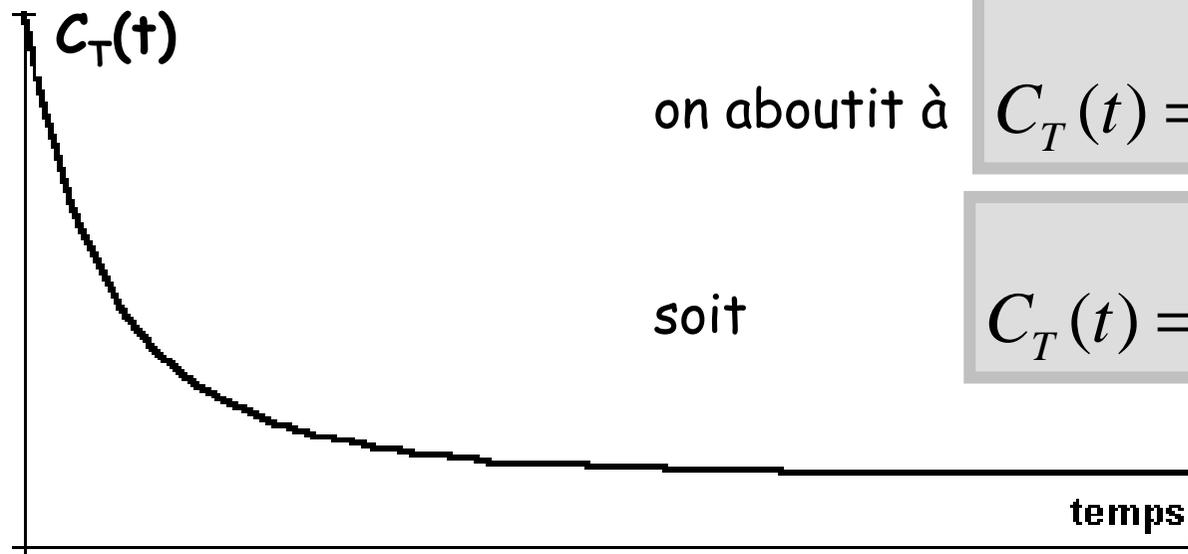
Etude de la Perfusion par Traceurs Diffusibles

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, 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^{er} 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^{er} passage pulmonaire $\Rightarrow C_p$ rapidement nulle.

Lavé des tissus au rythme du F local

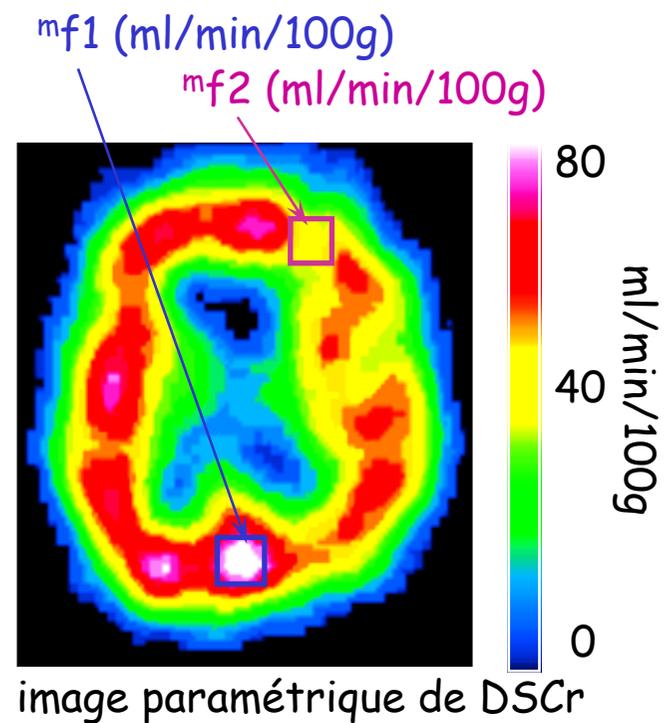
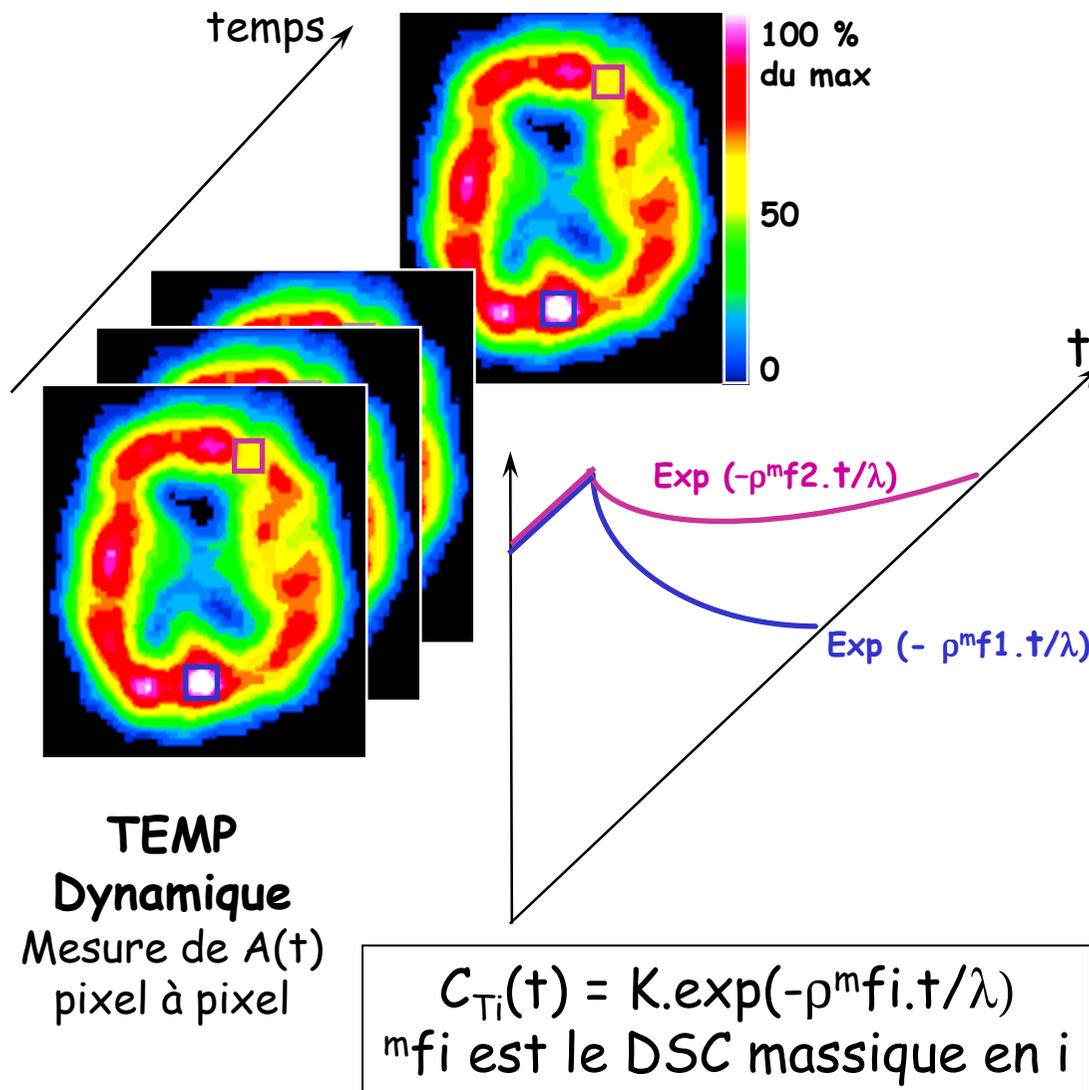
Inchangé (non métabolisé) dans le cerveau, sa clairance cérébrale est rapide (période biologique de 40 à 120 min), multiexponentielle et perfusion dépendante.

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}Xe



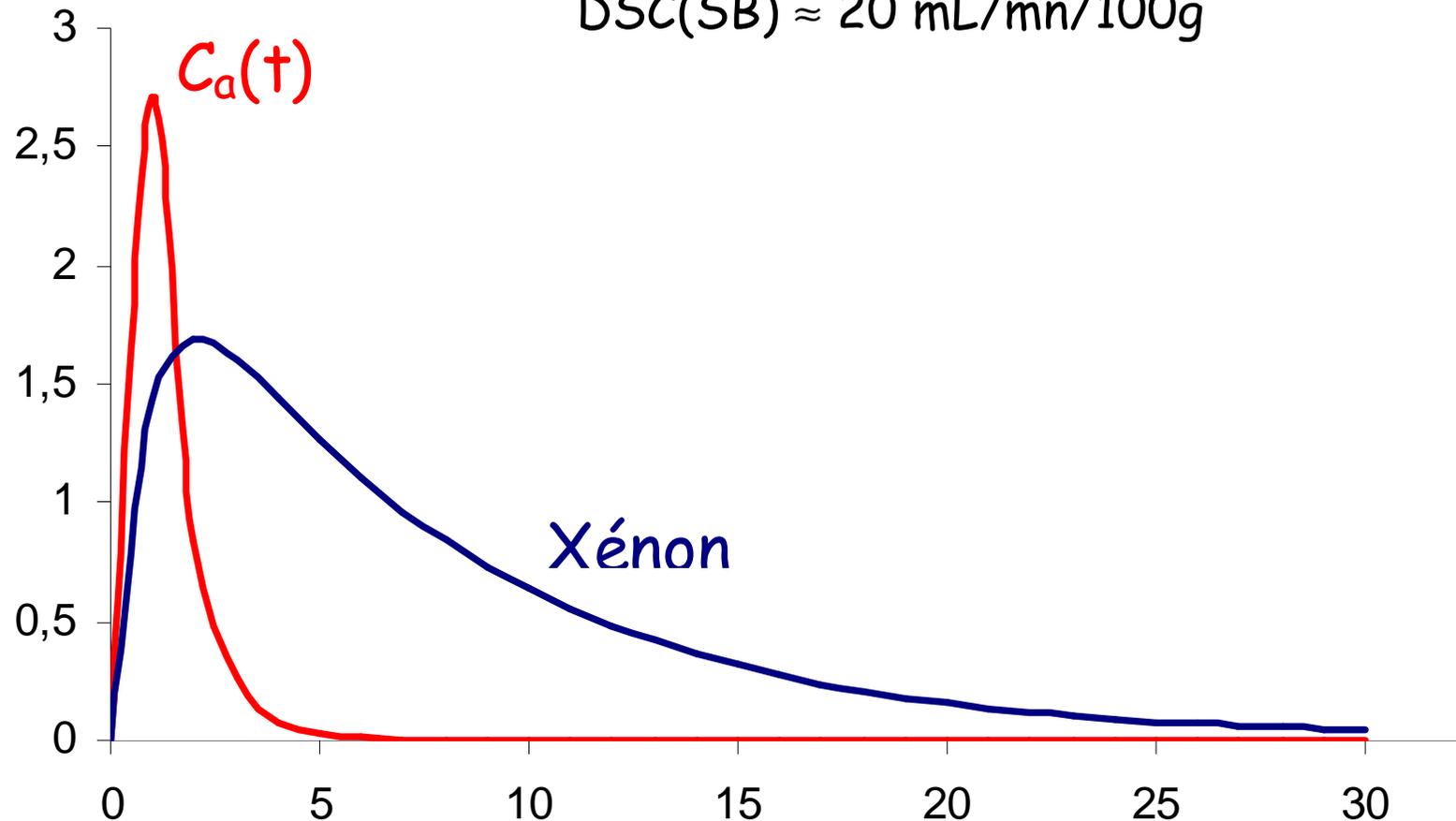
Etude de la Perfusion par Traceurs Diffusibles

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/λ 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

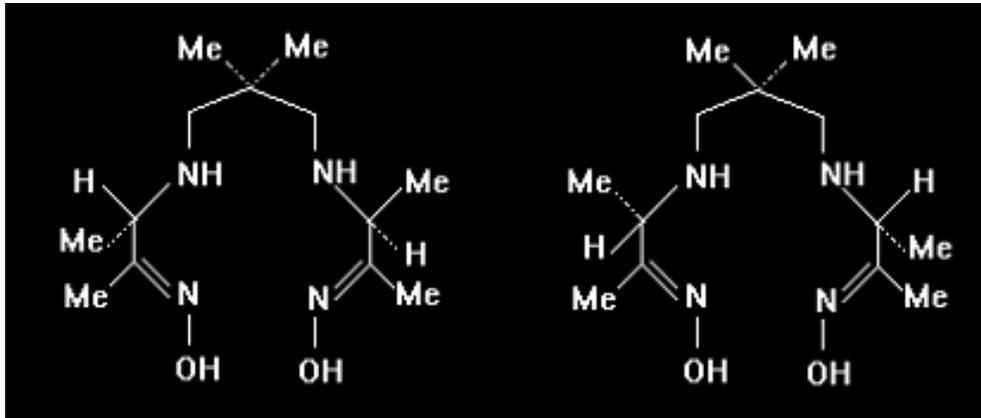
$$C_T^\infty(t) = \frac{EF}{V_T} \int_0^\infty C_p(t).dt$$

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}Tc -HMPAO



L'HMPAO forme un complexe lipophile avec le ^{99m}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^{ère} 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^{er} passage. Rétrodiffusion facilitée à fort débit sanguin, sous estime donc les hauts débits.

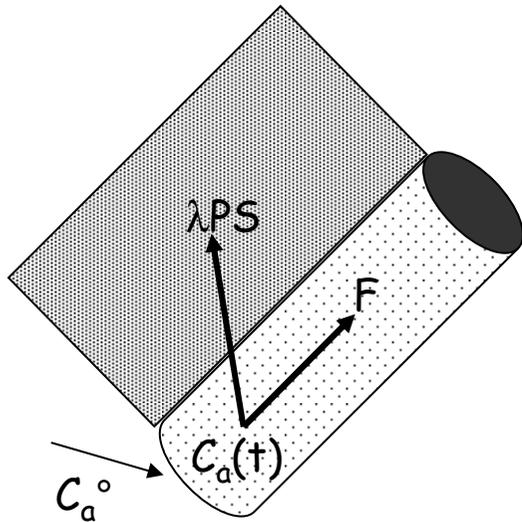
Perfusion cérébrale et traceurs de type HMPAO

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^{∞} , 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

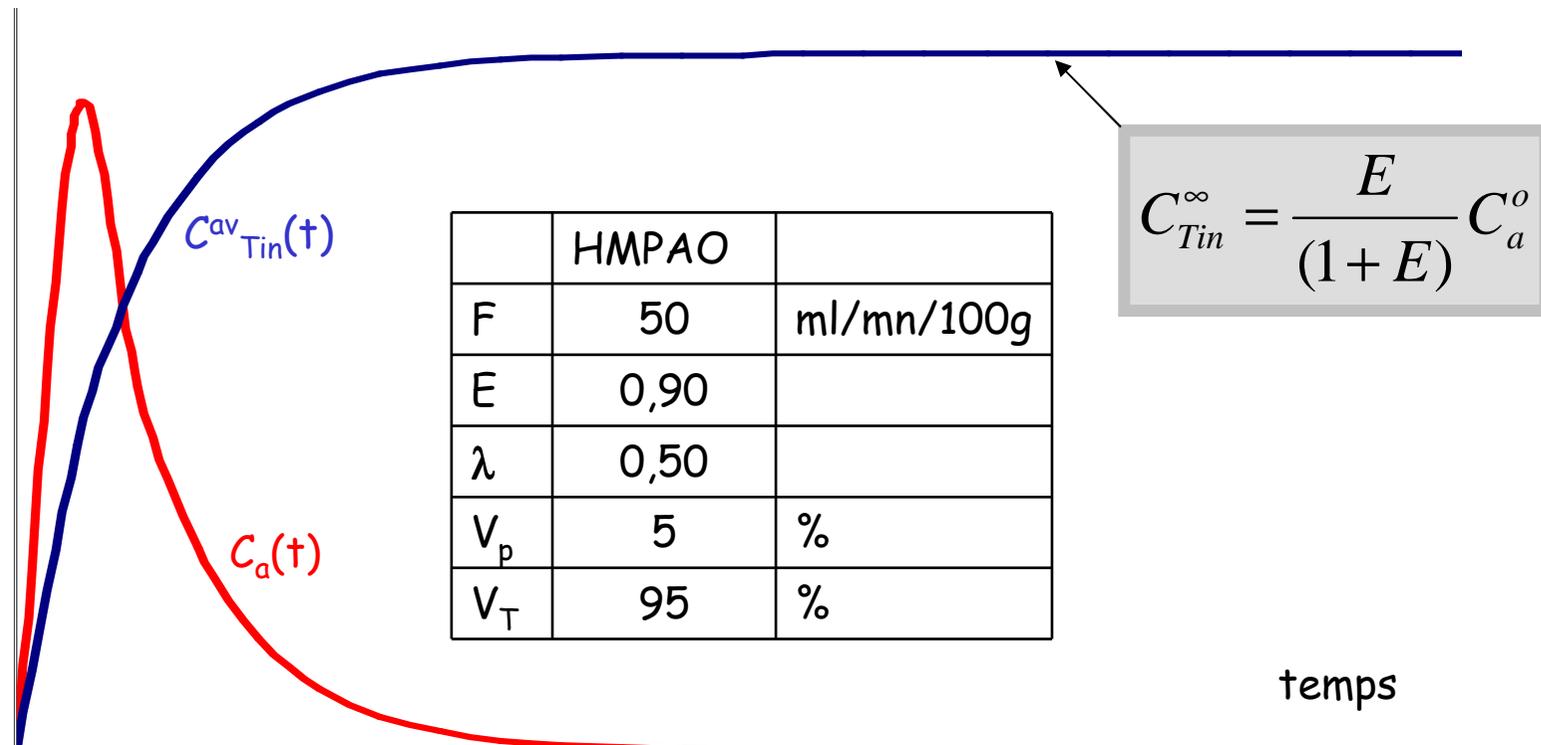
Cinétique de fixation tissulaire théorique

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

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

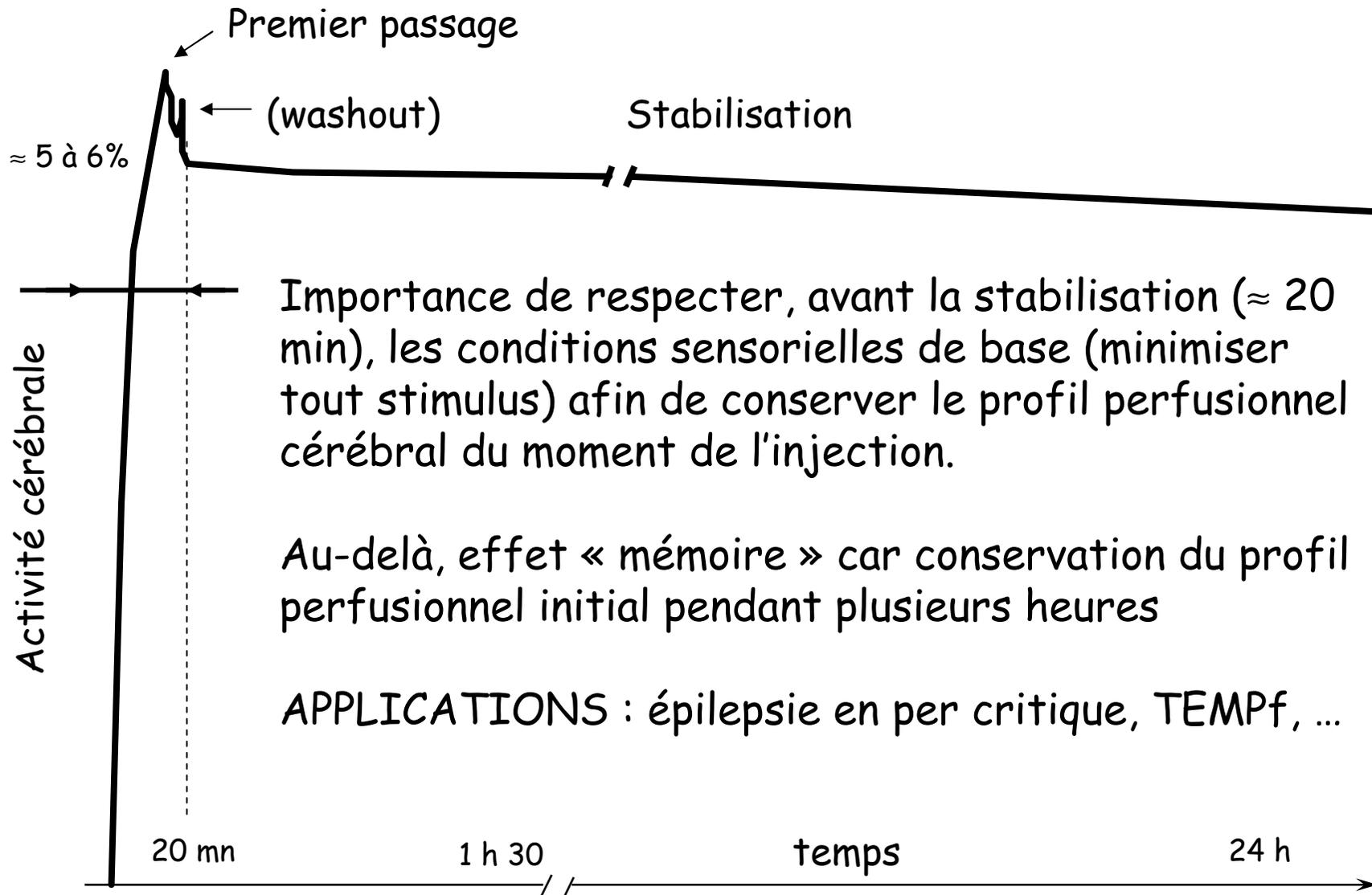
ou

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



Perfusion cérébrale et traceurs de type HMPAO

Courbe de rétention cérébrale effectivement observée



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

Distribution cérébrale

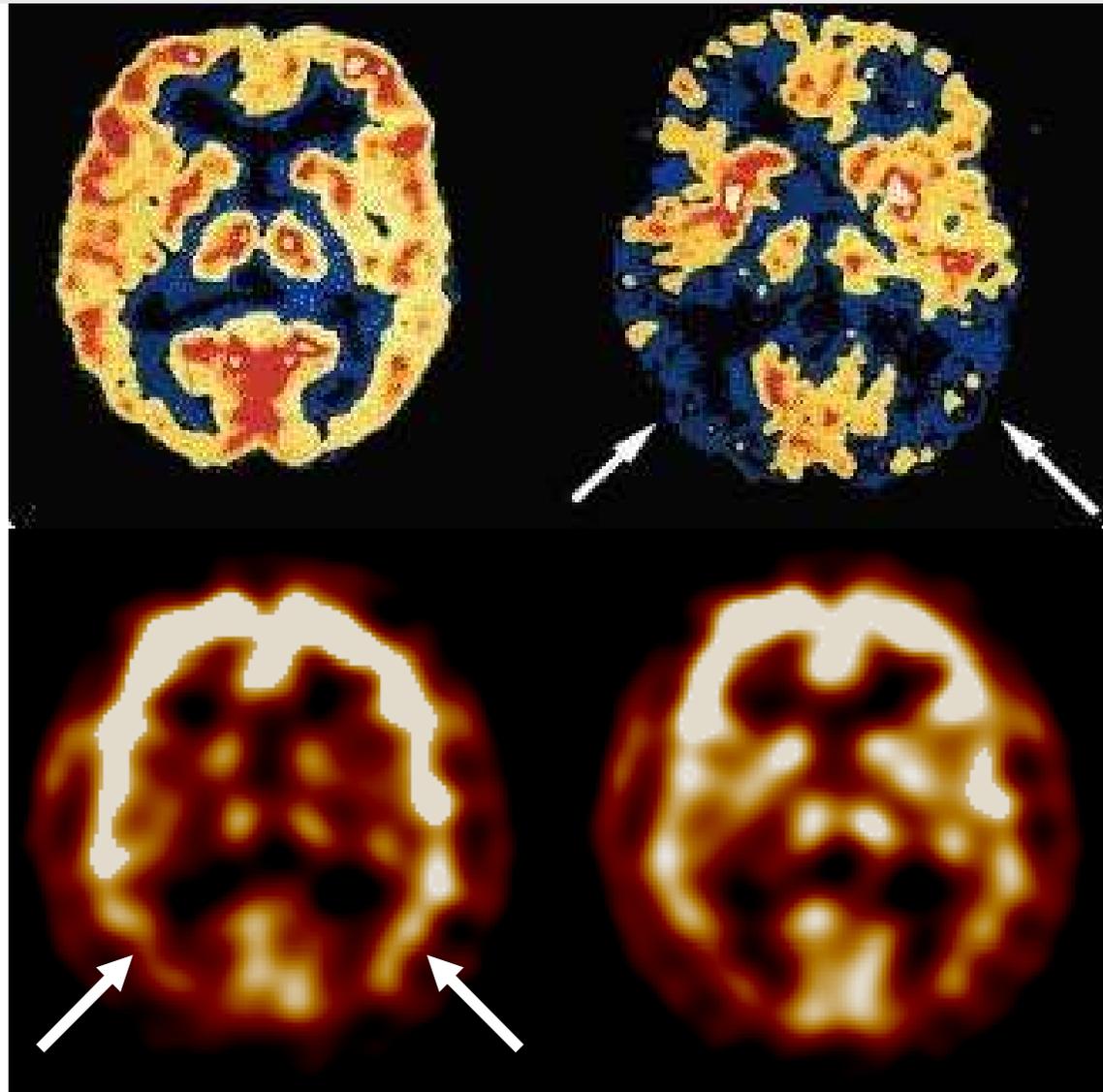
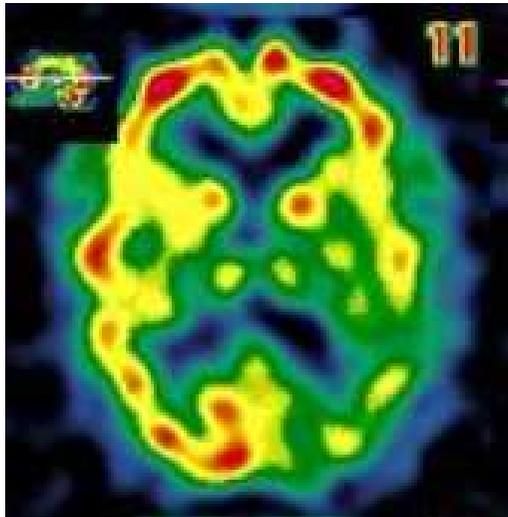
1. Profil de fixation selon DSCr car capture à l'équilibre avant toute conversion diffusible → non diffusible, puis disparition rapide de la forme diffusible du sang et du cerveau
2. Profil équivalent à celui en Xénon si $\text{DSCr} \leq 40$ mL/min/100g
3. Sous estimation des hauts DSCr car extraction < 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}Tc -HMPAO

Maladie d'Alzheimer

TEP Alzheimer

TEMP Alzheimer

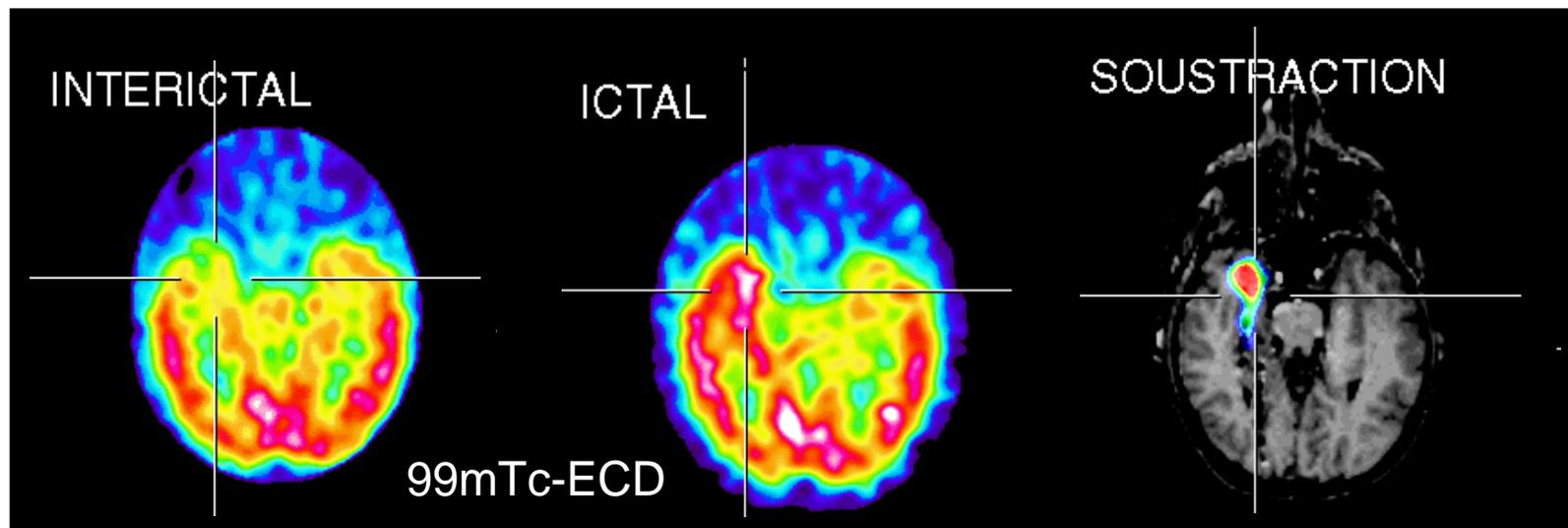


Estimation de la perfusion cérébrale à l'aide du ^{99m}Tc -HMPAO

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

