HAL
open science

IRM fonctionnelle quantitative appliquée à la vasoréactivité cérébrale

Emilie Chipon

To cite this version:

Emilie Chipon. IRM fonctionnelle quantitative appliquée à la vasoréactivité cérébrale. Ingénierie biomédicale. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009. Français. NNT : . tel-00367470v2

HAL Id: tel-00367470

https://theses.hal.science/tel-00367470v2

Submitted on 20 Mar 2009

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

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

THESE

Université Joseph Fourier - Grenoble
Diplôme de doctorat
Physique

Option : Physique pour les sciences du vivant

Présentée par

Emilie CHIPON

IRM fonctionnelle quantitative appliquée à la vasoréactivité cérébrale

---

Thèse dirigée par Jan WARNKING et Alexandre KRAINIK

Soutenue le 30 janvier 2009

Composition du jury :

Chrit MOONEN, Directeur de recherche	Rapporteur
Stefan SUNAERT, Professeur	Rapporteur
Antoine DELON, Professeur	Examinateur
Hugues CHABRIAT, Professeur	Examinateur
Jan WARNKING, Chargé de recherche, Directeur de thèse	Examinateur
Alexandre KRAINIK, Professeur, Directeur de thèse	Examinateur

---

Thèse préparée au sein de l'équipe 5, NeuroImagerie Fonctionnelle et Métabolique du Grenoble Institut des Neurosciences - GIN Inserm U836

Remerciements

Je tiens à remercier le cluster Handicap Vieillissement et Neurosciences de la région Rhône Alpes qui a financé ces trois années de thèse. Je remercie également Claude Feuerstein pour m'avoir accueilli au sein du Grenoble Institut des Neurosciences, ainsi que Christoph Segebarth, directeur de l'équipe 5 du GIN, pour sa gentillesse et son soutient apporté pendant ces trois années. Je remercie également Jean-François Le Bas pour m'avoir permis de travailler sur les IRM de l'IFR1.

J'exprime toute ma gratitude envers mes deux directeurs de thèse Jan Warnking et Alexandre Krainik. J'ai eu l'avantage d'avoir deux directeurs de thèse très complémentaires sur le plan professionnel : un physicien et un médecin. Votre très grande disponibilité, vos conseils et critiques ainsi que vos encouragements dans les moments difficiles, votre gentillesse et votre personnalité attachante m'ont permis d'effectuer ma thèse dans d'excellentes conditions.

Mes remerciements les plus grands à Laurent Lamalle et Irène Troprès pour leurs conseils et aides précieuses lors des expériences réalisées sur les IRM ainsi que les bons moments passés autour d'un café plus que noir lors de mon installation dans les locaux du 3T.

Félicitations à mes collègues de bureaux qui ont eut la lourde tâche de me supporter : Céline, Fred, Nadège, Nicolas, Dominique, Seb et Fabrizio. Merci également aux thésards et post-doc du laboratoire pour les bons moments passés : Mohamed, Nico, Benjamin, Benoît, Flor, Thomas, Cécile, Sébastien et Franck. Quelle joie de vous avoir croisé le week-end au labo.

Merci également à Blandine pour sa bonne humeur, sa « traversée » quotidienne, sa grande aide pour résoudre mes « bugs » informatiques et pour avoir supprimé les bips...bips mystérieux. Merci à Aktham pour ses encouragements et sa bonne humeur réconfortante.

Je remercie également l'ensemble des membres du labo pour leur disponibilité et gentillesse qui m'ont permis d'être dans un environnement plaisant tout au long de ma thèse.

Merci à mon pote RMNiste JC pour ses encouragements et discussions autour des séquences, des analyses de données...

Pour finir un grand merci à mes maîtres nageurs qui m'ont permis de me défouler et repartir à zéro pleine d'énergie le lendemain pour affronter ces longues journées de thésarde.

Résumé

En neurosciences et en médecine, l'imagerie fonctionnelle de la perfusion cérébrale permet de caractériser les variations régionales du couplage neurovasculaire et de la vasoréactivité aux gaz circulants. Grâce à l'IRM par marquage des spins artériels (ASL), il est possible de mesurer la perfusion de façon quantitative, dynamique et reproductible sans injection de produit de contraste. Ce travail méthodologique a consisté à mettre en place et optimiser une séquence IRM de quantification de la perfusion par ASL pour étudier la vasoréactivité cérébrale. Pour disposer d'une mesure quantitative avec une sensibilité maximale, des simulations numériques et des expériences sur sujets sains ont permis d'optimiser : l'amplitude des impulsions RF en prenant en compte l'hétérogénéité du champ B_1 ; les délais des impulsions d'inversion pour supprimer le signal statique ; la position de la zone de marquage par rapport au champ de transmission du résonateur RF ; l'espacement minimal entre la zone de marquage et la région d'intérêt ; la durée de bolus et temps d'attente avant l'acquisition. Une méthode originale de caractérisation rapide du bolus de sang marqué en début de chaque expérience a été développée pour permettre un paramétrage optimal de la séquence pour chaque sujet. Ces méthodes ont été utilisées pour caractériser les effets de l'inhalation de mélanges d'oxygène et de carbogène à teneur variable en CO_2, sur la perfusion cérébrale chez des sujets sains. En parallèle, les mêmes méthodes de perfusion sont utilisées dans une étude qui vise à caractériser la vasoréactivité cérébrale dans la maladie d'Alzheimer.

Mots clefs : IRM, perfusion cérébrale, marquage des spins artériels ASL, vasoréactivité cérébrale

Quantitative functional MRI applied to cerebral vasoreactivity

In neurosciences and medicine, functional imaging of brain perfusion is a means to characterize regional variations of neuro-vascular coupling and alterations of the vasoreactivity to circulating gases in patients. Arterial Spin Labeling (ASL) is an MRI method which provides a quantitative and reproducible measure of brain perfusion and its dynamical changes, without the need for injection of contrast agents. This thesis presents the implementation of an MRI sequence for the quantification of cerebral blood flow by ASL and its optimization for the study of cerebral vasoreactivity. To obtain a quantitative measure with maximal sensitivity, numerical simulations and experiments on healthy subjects have allowed to optimize: the amplitude of RF pulses, the inversion pulse delays to suppress static signal, the limits of the position of the tagging band with respect to the RF resonator, the minimal allowable gap between tagging band and region of interest, the bolus duration and delay time before acquisition. An original method to rapidly caracterize the bolus of labeled blood in each session has been developed to provide an optimal parametrization of the sequence for each subject. These methods have been used to characterize the effects of inhalation of oxygen and carbogen mixtures with varying CO2 concentrations on perfusion in healthy subjects. In parallel, the same perfusion methods are used in a study to characterize cerebral vasoreactivity in Alzheimer's Disease patients.

Key words : MRI, cerebral perfusion, arterial spin labeling ASL, cerebral vasoreactivity

Table des matières

Liste des abréviations **13**

Introduction générale **18**

I Contexte et objet de l'étude **21**

Introduction de la partie **22**

1 Vascularisation cérébrale **23**

1.1 Le transport des métabolites 24

1.1.1 Le sang 24

1.1.2 Le transport de l'oxygène dans le sang 25

1.1.3 Utilisation de l'oxygène par le cerveau 27

1.2 Le système vasculaire 28

1.2.1 L'architecture vasculaire cérébrale 29

1.2.2 La barrière hémato-encéphalique 31

1.3 La perfusion cérébrale 31

1.3.1 Le débit sanguin cérébral 31

1.3.2 Le volume sanguin cérébral 32

1.4 Les variations fonctionnelles de la perfusion cérébrale 32

1.4.1 Le couplage neurovasculaire 32

1.4.2 L'autorégulation de la perfusion cérébrale 33

1.4.3 La vasoréactivité cérébrale 33

1.4.4 Variations fonctionnelles de la concentration en désoxyhémoglobine 35

1.5 Conclusion 35

2 IRM fonctionnelle de la perfusion cérébrale **37**

2.1 Bases physiques de la RMN 37

2.1.1 Le magnétisme nucléaire 37

2.1.2 Le phénomène de résonance magnétique 38

2.1.3 Modification de l'état d'équilibre et relaxation 39

2.1.4 Codage spatial du signal et reconstruction de l'image 40

2.2 Mesure des paramètres physiologiques accessibles en IRM fonctionnelle . . 41

2.2.1 Le débit sanguin cérébral 41

2.2.2 Le volume sanguin cérébral 43

2.2.3 Le signal BOLD 44

2.3 Applications des variations fonctionnelles des paramètres d'IRMf 45

2.3.1 IRMf cognitive 46

2.3.2 IRMf de la vasoréactivité cérébrale 48

2.4 Conclusion 52

3 Objectifs de la thèse **53**

II Développements méthodologiques : Imagerie de la perfusion cérébrale **55**

Introduction de la partie **56**

4 Imagerie de la perfusion cérébrale par marquage des spins artériels **57**

4.1 Introduction 57

4.2 Le marquage continu des spins artériels, CASL 57

4.3 Le marquage pulsé des spins artériels, PASL 60

4.4 Modèle de quantification de la perfusion 62

4.5 Séquence de PASL pour quantifier la perfusion 65

4.6 Dynamic ASL et Velocity Selective ASL 66

4.7 Comparaison entre les différentes techniques d'ASL 66

5 Séquences et options développées **67**

5.1 Séquence de perfusion à 3 T 67

5.1.1 La séquence QUIPSS II 67

5.1.2 Module de suppression des spins statiques 68

5.1.3 Les impulsions RF 69

5.2 Séquence de perfusion à 1,5 T 69

6 Optimisations de la séquence à 3 T **73**

6.1 Introduction 73

6.2 Mesure de l'efficacité de l'impulsion de marquage 75

6.3 Détermination de la zone utile de l'antenne RF 78

6.4 Mesure de l'efficacité des impulsions de saturation 79

6.5 Simulations des spoilers 81

6.6 Gap minimum entre la zone de marquage et la ROI 84

6.7 Simulations du modèle cinétique de Buxton 85

6.8 Optimisations des délais TI_1 et TI_2 87

6.9 Détermination du TR minimum 90

6.10 Caractéristiques du module ASSIST 91

6.11 Conclusion 92

7 Caractérisation du bolus des spins marqués **95**

7.1 Introduction 95

7.2 Méthode 96

7.3 Etude réalisée sur l'IRM 3 T 98

7.3.1 Résultats 98

7.4 Etude réalisée sur l'IRM 1,5 T 103

7.4.1 Résultats 104

7.5 Discussion des études à 3 T et à 1,5 T et conclusion 105

Conclusion de la partie **108**

III Etude de la vasoréactivité cérébrale **111**

Introduction de la partie **112**

8 Protocole expérimental **113**

8.1 Administration des gaz 113

8.1.1 Gaz disponibles 113

8.1.2 Moyens d'administration 114

8.2 Recueil des paramètres physiologiques 115

8.2.1 Appareil et paramètres mesurés 115

8.2.2 Contrôle de la fiabilité de la mesure de la capnie par gaz expirés . . 116

8.3 Paradigme expérimental 119

9 Traitement des données **121**

9.1 Pré-traitements 121

9.2 Analyse statistique 128

10 Optimisations du protocole expérimental **131**

10.1 Comparaison de deux dispositifs d'administration des gaz 131

10.1.1 Introduction 131

10.1.2 Matériels et Méthodes 132

10.1.3 Résultats 132

10.1.4 Discussion 134

10.1.5 Conclusion 135

10.2 Etude de l'effet de l'inhalation du carbogène sur le signal de perfusion . . 137

10.2.1 Introduction 137

10.2.2 Matériels et méthodes 138

10.2.3 Résultats 139

10.2.4 Discussion et conclusion 142

11 Mise en application **145**

11.1 Application clinique : la pathologie sténo-occlusive 145

11.2 Application en recherche : la maladie d'Alzheimer 148

11.2.1 Introduction 148

11.2.2 Protocole expérimental 150

11.2.3 Premiers résultats 151

11.2.4 Discussion 152

11.2.5 Conclusion 152

Conclusion de la partie **153**

Conclusion générale **156**

Annexe 1 **160**

Bibliographie **165**

Liste des abréviations

AIF	Arterial Input Function
ASL	Arterial Spin Labeling
ASSIST	Attenuating the Static Signal in Arterial Spin Tagging
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
BASE	BAsis image and SElective inversion
BASSI	Bandwidth-modulated Adiabatic Selective Saturation and Inversion
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CASL	Continuous Arterial Spin Labeling
CBF	Cerebral Blood Flow
CBF_0	CBF à l'état basal
CBV	Cerebral Blood Volume
$CMRO_2$	Cerebral Metabolic Rate of Oxygen
$CMRO_{2\|0}$	$CMRO_2$ à l'état basal
CVR	Cerebral VasoReactivity
DASL	Dynamic Arterial Spin Labeling
DPG	Di-Phospho-Glycérate
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast
EPI	Echo Planar Imaging
EPISTAR	Echo Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radio frequency
FAIR	Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery
FISP	Fast Imaging with in the Steady state Precession
FLASH	Fast Low Angle SHot
GRASE	GRAdient and Spin Echo
HbO_2	oxyhémoglobine
MION	Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles
MTT	Mean Transit Time
dHb	désoxyhémoglobine
pO_2	pression partielle en oxygène
pCO_2	pression partielle en dioxyde de carbone
MNI	Montreal Neurologicaly Institute
OEF	Oxygen Extraction Function
OEF_0	OEF à l'état basal
pCASL	pseudo Continuous Arterial Spin Labeling
PASL	Pulsed Arterial Spin Labeling
$PetCO_2$	End-Tidal Pressure of CO_2
PICORE	Proximal Inversion with a Control for Off-Resonance Effects
PULSAR	Pulsed STAR labeling of Arterial Regions
QUASAR	QUantitative STAR labeling
QUIPSS	QUantitative Imaging of Perfusion using a Single Subtraction
QUIPSS II	QUIPSS seconde version
Q2TIPS	QUIPSS II with thin slice TI Periodic Saturation

RF	Radio-Fréquence
ROI	Region Of Interest
SAR	Specific Absorption Rate
SNR	Signal-to-Noise Ratio
STAR-HASTE	Signal Targeting with Alternating Radio frequency and Half Fourier Single shot Turbo Spin Echo
TILT	Transfer Insensitive Labeling Technique
TOF	Time Of Flight
TSE	Turbo Spin Echo
UNFAIR	Un iNverted FAIR
USPIO	Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxide
VSASL	Velocity Selective Arterial Spin Labeling
WET	Water suppression Enhanced through T_1 effects

Introduction générale

L'Imagerie par Résonance Magnétique est une modalité d'imagerie de l'eau des tissus mous. Cette méthode non-invasive offre une résolution spatiale de l'ordre du millimètre et une résolution temporelle de l'ordre de la seconde. Son innocuité permet l'utilisation répétée chez l'homme ce qui fait de l'IRM un outil diagnostique de choix. L'implantation de ces appareils d'imagerie s'est généralisée dans l'ensemble de la France depuis une dizaine d'années. Les méthodes d'acquisition se sont multipliées permettant non seulement l'étude à haute résolution spatiale des différents organes d'un point de vue anatomique, mais également fonctionnel.

L'IRM fonctionnelle (IRMf) est la technique d'imagerie la plus utilisée en neurosciences cognitives pour étudier le fonctionnement cérébral chez les sujets sains et dans le cas de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques. Les méthodes d'IRMf reposent sur l'utilisation d'un agent de contraste exogène intravasculaire ou endogène comme les protons de l'eau artérielle qui permet d'observer les modifications hémodynamiques et métaboliques suite à une modification de l'activité neuronale. La mesure des modifications du débit et du volume sanguin cérébral ainsi que l'oxygénation sanguine permet d'estimer de façon indirecte les variations de l'activité neuronale du sujet pendant l'expérience. En neurosciences cognitives, l'IRM fonctionnelle s'est imposée grâce à la mesure du signal *BOLD* (*Blood Oxygenation Level Dependent*), résultant des variations simultanées du débit et du volume sanguin cérébral ainsi que de la consommation d'oxygène. Cette méthode repose sur l'hypothèse d'un couplage neuro-vasculaire constant dans le temps et entre sujets. Or, la réponse vasculaire à une modulation de l'activité neuronale est variable selon les régions, l'âge, les condition basales du débit sanguin cérébrale et des caractéristiques structurelles des vaisseaux. Si la pertinence du signal *BOLD* pour les études chez les sujets sains est largement démontrée, cette méthode rencontre des difficultés pour l'interprétation des résultats en présence de pathologies, dès lors qu'une altération de la perfusion cérébrale, du couplage neuro-vasculaire ou de la vasoréactivité cérébrale peut être suspectée. Une partie de ces difficultés découle du fait qu'avec une mesure du seul signal *BOLD*, les contributions relatives des variations de la perfusion et du métabolisme oxydatif au signal sont inconnues. L'IRMf basée sur une quantification du débit sanguin cérébral et de ses variations est une alternative, avec un accès direct à un paramètre physiologique d'une grande importance en clinique. Couplée à la mesure du signal *BOLD*, elle permet de s'affranchir des variations physiologiques inter-individuelles ou dans le temps, à des degrés divers suivant si la mesure du débit sanguin cérébral est utilisée pour caractériser la perfusion basale, pour quantifier les variations du débit simultanément au signal *BOLD* ou pour calibrer le signal *BOLD* et d'en déduire des variations de la consommation d'oxygène. Le principal inconvénient de la quantification des variations du débit sanguin cérébral est méthodologique. Il n'est pas aisé d'obtenir des mesures réellement quantitatives d'un rapport signal-sur-bruit acceptable, et les méthodes mêmes élémentaires ne sont pas disponibles commercialement sur les IRM aujourd'hui.

Une autre source de difficultés d'interprétation des résultats en IRMf clinique est l'altération potentielle de la vasoréactivité cérébrale dans un grand nombre de maladies. Une évaluation des variations du débit sanguin cérébral au cours d'un stimulus vasomoteur permet de caractériser la vasoréactivité cérébrale de chaque sujet, ce qui affine l'analyse des données IRMf. Plus important encore, du fait de la liaison étroite entre atteinte neuronale et atteinte vasculaire dans de nombreuses maladies, la quantification de la vasoréactivité cérébrale pourrait révéler des altérations structurales et fonctionnelles de la microvascularisation et donc constituer en soi un examen IRMf pertinent en diagnostique

ou pour l'orientation thérapeutique.

Le présent projet d'IRM fonctionnelle quantitative appliquée à la vasoréactivité cérébrale comporte la mise en place, l'amélioration et l'optimisation d'une méthode d'acquisition non-invasive de la perfusion cérébrale, l'optimisation d'un stimulus vasomoteur, la mise en place d'une procédure d'analyse, et la mise en application chez les patients afin d'évaluer le potentiel diagnostique de la mesure de la vasoréactivité cérébrale.

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire « NeuroImagerie Fonctionnelle et Métabolique », équipe 5 du Grenoble Institut des Neurosciences. Il a été financé par le cluster 11 de la région Rhône-Alpes : « Handicap, Vieillissement, Neurosciences ». La plateforme « IRM Corps Entier » de l'Institut Fédératif de Recherche de Grenoble (IFR1) se compose d'un IRM 3 T dédié à la recherche et de deux IRM 1, 5 T cliniques, sur lesquels de multiples travaux méthodologiques et études en neurosciences cognitives sont réalisés.

Ce manuscrit est organisé en trois parties. La première expose le contexte et l'objet de l'étude, en décrivant les aspects physiologiques et méthodologiques de l'IRM fonctionnelle ainsi que les motivations et aspects techniques de l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale. La seconde partie traite des développements méthodologiques réalisés au cours de la thèse. Après une étude bibliographique sur les techniques de marquage des spins artériels, la méthode développée et les optimisations de la séquence RMN réalisées sont présentées. Nous abordons ensuite la troisième partie, sur l'application de cette méthode à l'étude de la vasoréactivité cérébrale. Tous les aspects techniques de la mise en place de l'imagerie de la vasoréactivité sont présentés, de la mesure à l'analyse des résultats. Les premières expériences réalisées sont décrites et suivies de la mise en application de cette méthode dans le cadre d'un protocole clinique.

Première partie

Contexte et objet de l'étude

Introduction de la partie

De façon générale, l'IRM fonctionnelle (IRMf) s'intéresse à l'étude de la fonction d'un organe plutôt que l'étude de sa morphologie. Ceci implique la plupart du temps la notion d'une dynamique des paramètres observés correspondant à des variations de la fonction de l'organe étudié. La vaste majorité des travaux en IRMf concerne le cerveau et vise à mieux comprendre le fonctionnement de celui-ci en analysant les régions qui fonctionnent ensemble pour réaliser des actions et à identifier les régions cérébrales qui sont atteintes par certaines maladies. Les paramètres mesurés en IRM fonctionnelle sont le reflet des conséquences hémodynamiques et métaboliques engendrées par le fonctionnement des neurones du cerveau. De l'action au signal mesuré, une multitude d'évènements physiologiques et métaboliques se produisent. Cette cascade d'évènements doit être bien caractérisée afin de mettre au point le plus finement possible les méthodes de mesure et d'interpréter correctement leurs résultats.

Dans cette partie, nous traitons des différents aspects physiologiques et métaboliques de l'activité cérébrale et nous détaillons les intérêts et les méthodes de mesure des différents paramètres accessibles en IRM fonctionnelle. Tout le fonctionnement n'est pas explicité ici, mais uniquement les termes et les connaissances importants à comprendre pour la suite de l'exposé. L'intérêt et l'application de ces méthodes à l'étude de la vasoréactivité cérébrale sont présentés.

Le premier chapitre est consacré à la circulation sanguine, vecteur de l'oxygène et des nutriments nécessaires au fonctionnement du cerveau. Nous abordons la perfusion cérébrale, phénomène physiologique qui permet d'alimenter les tissus en oxygène et nutriments. Dans le second chapitre, nous décrivons les différents paramètres physiologiques mesurables en IRM fonctionnelle, ainsi que leurs principes de mesure. La dernière section de ce chapitre s'articule autour de l'application de ces méthodes de mesure à l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale. Une fois tous les éléments du contexte de l'étude présentés, nous abordons l'objectif de la thèse dans un troisième chapitre.

Chapitre 1

Vascularisation cérébrale

Le cerveau est composé principalement de deux types de cellules, les neurones et les cellules gliales. Il contient environ cent milliards de neurones et entre dix à cinquante fois plus de cellules gliales. Il existe trois types de cellules gliales : les astrocytes qui entourent les neurones et qui sont en contact avec les vaisseaux cérébraux, les oligodendrocytes qui composent la myéline, et la microglie qui intervient en cas de lésion. Les neurones sont liés entre eux par un grand nombre de connexions, les synapses. En moyenne, un neurone est connecté à cinquante mille autres neurones. L'influx nerveux est transmis de neurone en neurone par ces synapses qui libèrent des neuromédiateurs. La propagation de l'influx nerveux consomme de l'énergie qui est fournie par la dégradation de l'adénosine-triphosphate (ATP). Les réserves de cette molécule sont très faibles et sa synthèse par voie aérobie (qui fournit le plus d'énergie) nécessite du glucose et de l'oxygène. Or, les réserves de glucose sont négligeables dans le cerveau. Par conséquent, les besoins énergétiques sont couverts par des apports continus de glucose et d'oxygène qui sont acheminés vers les tissus par le sang à travers les vaisseaux sanguins. Une augmentation de l'activité des neurones entraîne une dilatation des artérioles afin d'acheminer une plus grande quantité de nutriments pour soutenir cette hausse d'activité.

Le cerveau de l'homme représente environ 2% du poids total corporel et reçoit environ 15% du sang délivré par le cœur [Williams and Leggett, 1989]. Il est très sensible à des variations ou des interruptions d'apport sanguin. Des mécanismes physiologiques régulent la circulation cérébrale afin de maintenir un débit sanguin cérébral constant sur une large gamme de conditions externes et internes. Ceci se fait aux dépens des autres organes si nécessaire.

Dans la première section de ce chapitre les mécanismes de transport des métabolites notamment l'oxygène sont évoqués. L'utilisation de ce substrat par le cerveau est détaillée. Une seconde section est consacrée au système vasculaire qui transporte le sang et permet les échanges des métabolites entre le sang et les tissus. Ensuite, dans une troisième section, le phénomène de perfusion cérébrale est présenté et les modulations fonctionnelles de ce paramètre sur le plan physiologique sont décrites dans une quatrième section.

1.1 Le transport des métabolites

1.1.1 Le sang

Le sang représente 8% du corps humain, soit un volume d'environ six litres. C'est un mélange de composants cellulaires en suspension dans un liquide appelé plasma qui représente 55% du volume total du sang. Chaque cellule, pour vivre, doit en permanence recevoir de l'oxygène, des substances nutritives et évacuer des déchets et du gaz carbonique. Le rôle du sang intervient par conséquent dans le transport : des gaz respiratoires (le dioxygène et le dioxyde de carbone), des nutriments, des hormones, des globules blancs, des déchets produits par l'organisme et de la chaleur.

Le plasma contient en moyenne 92% d'eau qui fait office de solvant. Les 8% restant se répartissent par environ 7% de protéines et 1% d'autres solutés. Les protéines plasmatiques sont composées approximativement de 55% d'albumine, de 38% de globuline, de 7% de fibrinogène et de quantités infimes d'hormones protéiques et d'enzymes. La fonction principale de ces protéines est de maintenir le volume de liquide qui circule dans les vaisseaux sanguins. Les autres solutés transportés par le plasma sont : des nutriments, des cellules, des hormones, des enzymes, des gaz dissous issus des processus de la ventilation pulmonaire ainsi que de nombreux électrolytes.

Il existe trois types de cellules sanguines : les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes. La figure 1.1 représente ces trois éléments. Les érythrocytes ou globules rouges sont de petites cellules de 7 μm de diamètre, en forme de disque aplati biconcave. Ce sont les cellules les plus nombreuses et les plus spécialisées de l'organisme. Il y en a entre 4 à 6 millions par mm^3 de sang. Leur rôle consiste essentiellement à approvisionner les cellules en oxygène et à éliminer le dioxyde de carbone produit par ces dernières. Cette fonction est possible grâce aux molécules d'hémoglobine et d'anhydrase carbonique qu'ils contiennent. Dans un globule rouge, on dénombre 280 millions de molécules d'hémoglobine, ce qui représente environ 30% de son volume.

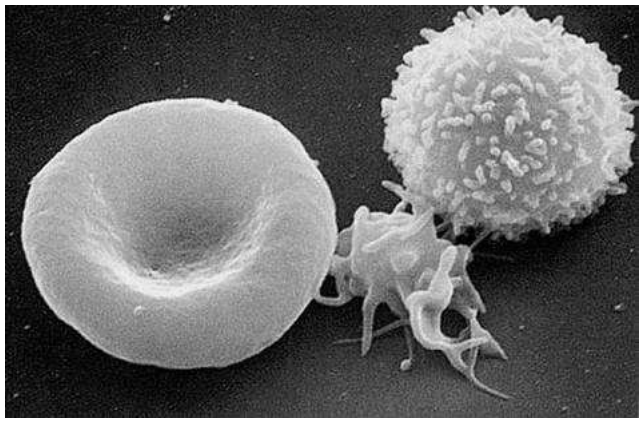


FIG. 1.1 – *Les trois cellules du sang. A gauche, un érythrocyte. Au centre, une thrombocyte. A droite un leucocyte. Figure extraite de www.futura-sciences.com.*

Les leucocytes ou globules blancs sont des cellules qui, d'une façon générale, protègent le corps contre l'invasion de micro-organismes ou de produits chimiques étrangers et qui éliminent les débris provenant des cellules lésées ou mortes. Les globules blancs sont

beaucoup moins nombreux que les rouges, entre 5 000 et 10 000 par mm^3 de sang, et leur diamètre est compris entre 5 et 24 μm.

Les thrombocytes ou plaquettes sont des débris cellulaires de 3 μm de diamètre qui proviennent de l'éclatement d'énormes cellules de la moelle osseuse rouge. Leurs nombres varient entre 250 000 et 400 000 par mm^3 de sang. Ces plaquettes jouent un rôle très important dans la coagulation sanguine.

1.1.2 Le transport de l'oxygène dans le sang

L'oxygène est véhiculé par le sang depuis les poumons jusqu'aux organes, grâce à l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes. Un litre de sang artériel contient une quantité d'oxygène équivalente à environ 200 ml d'oxygène gazeux à la pression atmosphérique égale à 760 mmHg. L'oxygène est soit dissous dans le plasma, soit lié de façon réversible à la molécule d'hémoglobine. L'oxygène est très peu soluble, seuls 3 ml d'O_2 sont dissous dans un litre de sang à la pression partielle en oxygène dans les artères, soit à 100 mmHg . Il y a donc environ $98,5\%$ de l'oxygène qui est transporté dans le sang par l'hémoglobine.

L'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine constituée de quatre sous-unités liées ensemble. Chacune d'elle est constituée d'un groupement moléculaire appelé hème et d'un polypeptide fixé à celui-ci. Les quatre polypeptides d'une molécule d'hémoglobine sont collectivement appelés globine. Le nom de l'hémoglobine provient des deux mots : hème et globine. Chaque groupement hème d'une molécule d'hémoglobine contient un ion de fer Fe^{2+} sur lequel se fixe l'oxygène. Au total une molécule d'hémoglobine peut fixer quatre molécules d'oxygène. La fixation d'une molécule d'oxygène sur une molécule d'hémoglobine entraîne une modification de la conformation de l'hémoglobine qui augmente l'affinité des trois autres sites de fixation pour l'oxygène. Ainsi, l'hémoglobine se retrouve le plus souvent soit complètement oxygénée, soit complètement désoxygénée.

Le taux de saturation en oxygène de l'hémoglobine, Y, représente la proportion de molécules d'hémoglobine qui sont oxygénées, par rapport à la quantité totale des molécules d'hémoglobine, oxygénées HbO_2 (oxyhémoglobine) et non oxygénées dHb (désoxyhémoglobine) :

$$Y = \frac{HbO_2}{HbO_2 + dHb} \tag{1.1}$$

Le facteur principal qui détermine le pourcentage de saturation de l'hémoglobine par de l'oxygène est la pression partielle en oxygène dans le sang, notée pO_2.

L'effet de la pression partielle en oxygène sur la saturation de l'hémoglobine

La courbe de dissociation entre l'oxygène et l'hémoglobine, appelée courbe de Barcroft, met en relation la saturation de l'hémoglobine par l'oxygène et la pression partielle en oxygène. La forme de cette courbe est une sigmoïde, sur laquelle on distingue deux parties (voir la figure 1.2). Une première où la pente de la courbe est très forte pour des pressions

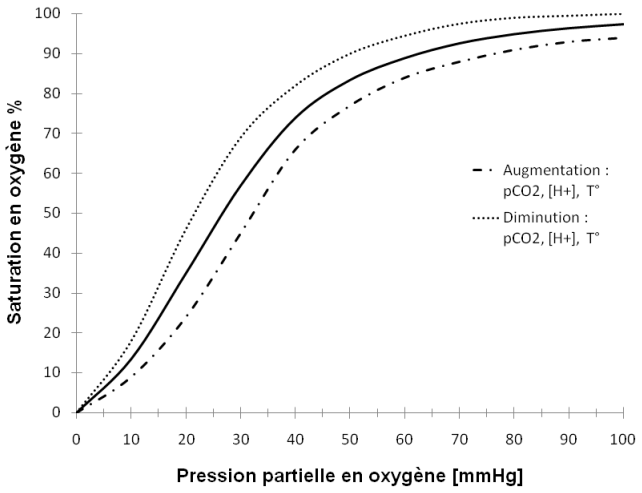


FIG. 1.2 – *Courbe de dissociation oxygène - hémoglobine.*

partielles en oxygène comprises entre 10 et 60 mmHg. La seconde est relativement plate, pour des pO_2 supérieures à 60 mmHg. Ainsi, la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine augmente de façon importante jusqu'à 60 mmHg, pression à laquelle Y est de 90%. A partir de cette pression, les augmentations supplémentaires de pO_2 s'accompagnent d'une hausse modérée de la saturation en oxygène de l'hémoglobine. Au niveau artériel, l'hémoglobine est quasiment complètement saturée, à environ 98%. Lorsque la pression partielle en oxygène chute de 100 mmHg (dans les artères) à 40 mmHg (dans les capillaires), un décilitre de sang libère entre 4 et 5 ml d'oxygène pour 100 ml environ.

Ce plateau est un facteur de sécurité en cas de maladie pulmonaire ou de séjour en altitude où la pO_2 est abaissée, car jusqu'à une pO_2 de 60 mmHg la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine reste proche de 90%.

Les modifications de la courbe de dissociation oxygène-hémoglobine

Plusieurs facteurs modifient la courbe de dissociation oxygène-hémoglobine : la pression partielle en CO_2, l'acidité du milieu, la température et la concentration en 2,3-diphosphoglycérate (DPG)[a]. L'augmentation de ces facteurs provoque un déplacement de la courbe vers la droite : l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est alors plus faible pour une pO_2 donnée. La diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène avec la baisse du pH est appelée *effet Bohr*. Par conséquent, la captation de l'oxygène est légèrement moins bonne pour des pO_2 supérieures à 80 mmHg et très nettement diminuée pour des pO_2 plus basses. En revanche, la distribution d'O_2 aux tissus est facilitée car l'HbO_2 libère l'oxygène à des pO_2 plus élevées qu'à la normale. Ce déplacement vers la droite se rencontre lors d'une activité métabolique accrue : augmentation de la température, acidose ou hypercapnie. La capnie désigne la présence de dioxyde de carbone dans le plasma. Une hypercapnie caractérise un état où la pression partielle en CO_2 dans le sang est augmentée par rapport à sa valeur normale, égale à 40 mmHg dans le sang artériel. A

[a]Dans le globule rouge humain, le 2,3 diphosphoglycérate joue un rôle régulateur fondamental dans le transport de l'oxygène. Il se lie à l'hémoglobine désoxygénée. En stabilisant cette conformation, il facilite la libération d'oxygène dans les tissus.

l'inverse, une diminution de la pCO_2 est appelée hypocapnie. Plus un tissu est actif, plus sa pCO_2, sa température et sa concentration en protons sont élevées et par conséquent, il y a une augmentation de l'oxygène libéré et fourni aux cellules de ce tissu. A l'inverse, une diminution de ces facteurs déplace la courbe à gauche ce qui entraîne une affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène plus forte pour une pO_2 donnée. La saturation est alors complète au niveau alvéolaire et artériel. La distribution de l'oxygène aux tissus se fait pour une pO_2 plus faible qu'à la normale.

1.1.3 Utilisation de l'oxygène par le cerveau

La consommation d'oxygène ($CMRO_2$ pour *Cerebral Metabolic Rate of Oxygen*) est un paramètre physiologique intimement lié aux variations de l'activité neuronale et à l'utilisation d'énergie par les tissus. La $CMRO_2$ est définie comme la quantité d'oxygène consommée par unité de temps et pour une masse de tissu donnée. Une valeur typique de consommation d'oxygène est de l'ordre de 2 μmol/g/min dans le cortex [Mintun et al., 1984]. Le principe de Fick relie le taux de consommation d'oxygène dans les tissus au débit sanguin cérébral et au niveau d'oxygénation veineuse du sang. Etant donné que l'oxygène est transporté par les érythrocytes, le principe de Fick s'écrit :

$$CMRO_2 = CBF \times 4 \left[Hb^{tot}\right] (Y_a - Y_v) \tag{1.2}$$

Avec :

- *CBF (Cerebral Blood Flow)*, le débit sanguin cérébral en ml de sang/100g de tissu/min,
- $[Hb^{tot}]$, la concentration totale d'hémoglobine (oxygénée et désoxygénée) en mole par millilitre de sang,
- Y_a et Y_v, la saturation en oxygène du sang artériel et veineux.

Le facteur quatre dans l'équation 1.2 tient compte du fait qu'une molécule d'hémoglobine peut transporter quatre molécules d'oxygène.

La fraction d'extraction en oxygène (OEF pour *Oxygen Extraction Fraction*) représente la différence relative de saturation en oxygène entre les territoires artériels et veineux.

$$OEF = \frac{Y_a - Y_v}{Y_a} \tag{1.3}$$

Dans des conditions physiologiques normales, Y_a est proche de un et Y_v de $0,6$. La fraction d'extraction en oxygène est alors proche de 40%.

Lors de variations de l'état physiologique d'équilibre, en considérant que la saturation artérielle en oxygène et que la concentration totale en hémoglobine sont constantes, le principe de Fick permet d'écrire les variations de consommation d'oxygène comme la somme des variations de débit sanguin cérébral et de fraction d'extraction en oxygène [Silbernahl and Despopoulos, 2001] :

$$\begin{aligned}\frac{\triangle CMRO_2}{CMRO_{2|0}} &= \frac{\triangle CBF}{CBF_0} - \frac{\triangle Y_v}{(Y_a - Y_v)_0} \\ &= \frac{\triangle CBF}{CBF_0} + \frac{\triangle OEF}{OEF_0}\end{aligned}$$

Les termes d'ordre deux ont été négligés ici. Les valeurs à l'état initial sont indiquées avec indice zéro.

Lors d'une augmentation de l'activité neuronale, la quantité d'oxygène délivrée aux tissus augmente beaucoup moins que l'augmentation du débit sanguin cérébral car l'extraction d'oxygène diminue avec l'augmentation du CBF [Buxton and Frank, 1997]. Des études lors de la modulation de l'activité neuronale rapportent un ratio entre les variations de débit sanguin cérébral et les variations de consommation d'oxygène allant de 2 à 5 [Davis et al., 1998, Kastrup et al., 2002, Hoge et al., 1999a, Marrett and Gjedde, 1997, Uludag et al., 2004].

1.2 Le système vasculaire

Le cœur doit assurer le transport du sang dans tout l'organisme afin de garantir les échanges entre le sang et les tissus. Le sang quitte le cœur par l'aorte, grosse artère qui se ramifie en vaisseaux de plus en plus petits et de plus en plus en plus nombreux : les artères, les artérioles puis les capillaires. C'est au niveau des capillaires que s'effectuent les échanges entre les tissus et le sang. La densité moyenne des capillaires dans le cerveau est de 400 capillaires par mm^2 [Iadecola and Nedergaard, 2007]. Ces capillaires se regroupent ensuite pour former les veinules, puis des vaisseaux de plus en plus gros, les veines, qui à leur tour donnent deux grosses veines qui rejoignent le cœur. Les caractéristiques fonctionnelles et structurelles des vaisseaux sanguins se modifient au fur et à mesure qu'ils se ramifient. Les parois de l'aorte et des artères sont riches en tissus élastiques et en muscles lisses. Ces vaisseaux conduisent le sang vers les différents organes, avec peu de résistance au flux. Leur élasticité permet de maintenir un débit sanguin important. Les artérioles reçoivent le sang à débit constant et sont munies d'une paroi contractile qui régule le débit sanguin dans un organe. La paroi des capillaires est fine, sans muscle lisse ni tissu élastique. Ce sont les sphincters pré-capillaires qui régulent l'écoulement du sang à leur niveau. La longueur des capillaires varie de 10 à 300 μm [Duvernoy et al., 1981] et leur diamètre est d'environ 5 μm[b] [Pawlik et al., 1981]. La vitesse du sang à travers les différents vaisseaux est inversement proportionnelle à la surface de la section cumulée de chaque type de vaisseaux. La section cumulée des capillaires est beaucoup plus grande que celle des artères. La vitesse et la pression à l'intérieur des vaisseaux diminuent de l'aorte aux capillaires, permettant au niveau des capillaires les échanges entre les tissus et le sang, puis la vitesse ré-augmente au niveau des veines. Les principales propriétés du système vasculaire (vitesse, section cumulée d'échange...) sont données dans le tableau 1.1. La vitesse du sang dans l'aorte est d'environ 30 cm/s, elle se réduit considérablement pour atteindre moins de 1 mm/s au niveau des capillaires. La surface de section des capillaires est de 3500 cm^2 soit environ 175 fois plus importante que celle des grosses artères. Les artérioles, les capillaires et les veinules sont communément appelés la microcirculation.

[b] Leur diamètre est inférieur à celui de l'érythrocyte. Celui-ci se déforme pour pouvoir circuler dans les capillaires.

	Aorte	Grosses artères	Branches artérielles	Artérioles	Capillaires	Veinules	Branches veineuses	Grosses veines	Veines caves
Nombre	1			$0{,}16.10^9$	5.10^9	$0{,}5.10^9$			2
Pression sanguine (mmHg)		100	40		25	20			2 à 4
Vitesse moyenne d'écoulement ($cm.s^{-1}$)	30	18	5	1,5	0,02 à 0,1	1			6
Diamètre des vaisseaux (cm)	2,6	0,8	0,3 à 0,06	0,002	9.10^{-4}	$2{,}5.10^{-3}$	0,15 à 0,7	1,6	3,2
Surface de section de l'ensemble des vaisseaux par catégorie (cm^2)	5,3	20	20	500	3500	2700	100	30	10
Volume de sang (cm^3)	180	250	250	125	300	550	1550	900	250

TAB. 1.1 – *Propriétés des différents vaisseaux au repos. D'après l'atlas de poche de physiologie, [Silbernahl and Despopoulos, 2001]*

1.2.1 L'architecture vasculaire cérébrale

Le sang arrive au cerveau par les artères carotides internes gauche et droite qui naissent dans le cou d'une bifurcation des artères carotides communes. Le cerveau est également alimenté par le sang issu des artères vertébrales qui proviennent des artères sous-clavières, au niveau du thorax. Les artères vertébrales gauche et droite se réunissent et forme l'artère basilaire. Celle-ci rejoint la circulation venant des carotides internes dans un anneau artériel à la base du cerveau, que l'on appelle le polygone de Willis (voir la figure 1.3). Cet anneau est un système de suppléance vasculaire qui assure au cerveau d'être alimenté en sang même si une des artères du cou est lésée ou obstruée. A la sortie du polygone, trois paires d'artères cérébrales drainent le sang : l'antérieure, la moyenne et la postérieure qui vascularise les régions correspondantes du cerveau. Ces artères se divisent progressivement en petites artères, artérioles puis en capillaires. Le cerveau est drainé par deux systèmes de veines. Le sang qui provient du cortex traverse les veines à la surface du cerveau et rejoint le sinus veineux alors que celui qui arrive des régions profondes est collecté par les veines centrales profondes. Le sang veineux quitte le cerveau par les veines jugulaire interne (voir la figure 1.4).

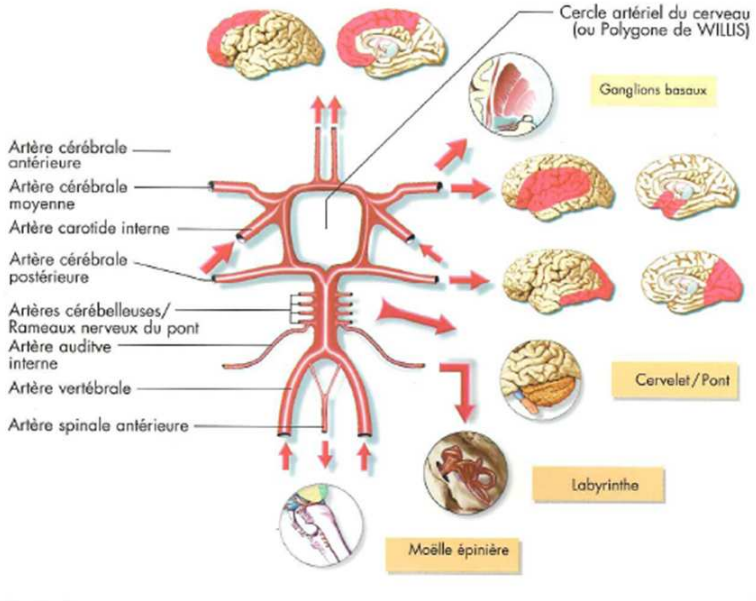


FIG. 1.3 – *Polygone de Willis, avec les artères entrantes et sortantes et les territoires vasculaires desservis, d'après un poster Sanofi, édité en 1995.*

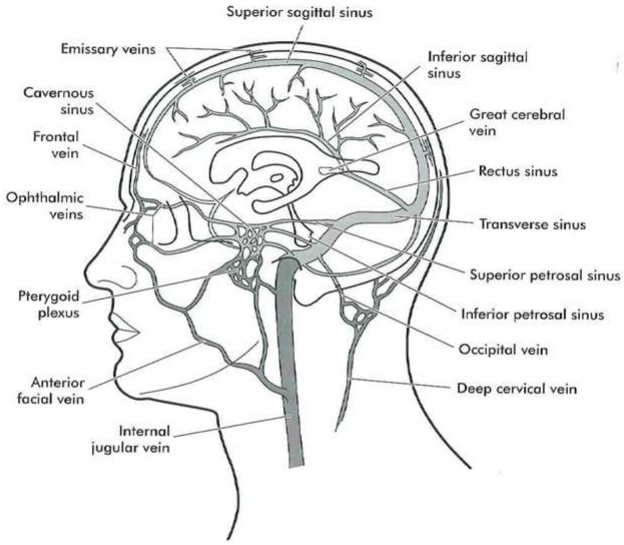


FIG. 1.4 – *Système veineux du cerveau, d'après Functional Brain Imaging de William W. Orrison, 1995, page 90.*

1.2.2 La barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE), appelée aussi barrière sang-cerveau, est une membrane qui sépare les capillaires des cellules nerveuses. Les cellules de la paroi des capillaires sont liées entre elles par des jonctions serrées afin de réguler les transferts entre le sang et le cerveau. Ce type de jonction ne s'observe pas dans les autres régions du corps. En plus des jonctions serrées, les terminaisons en pied des astrocytes entourent l'extérieur des cellules endothéliales des capillaires [Nedergaard et al., 2003]. Les cellules endothéliales des capillaires, les astrocytes et les neurones forment ce que l'on appelle une unité neurovasculaire. Les substances qui se dissolvent facilement dans la composante lipidique des membranes plasmiques traversent sans problème la BHE par diffusion, tel l'oxygène et le dioxyde de carbone. Les substances peu liposolubles comme le glucose, et d'autres substrats importants du métabolisme cérébral, se combinent à des protéines membranaires de transport situées sur les pieds astrocytaires [Iadecola and Nedergaard, 2007] afin de passer la BHE. Ces éléments passent d'un côté à l'autre de la BHE par endocytose. Le mouvement de l'eau à travers la paroi des capillaires se fait par filtration. Le taux de filtration est régit par l'équilibre de la pression hydrostatique intra-capillaire avec le gradient de pression hydrostatique et osmotique. Le gradient de pression hydrostatique représente la différence de pression entre le capillaire et le liquide interstitiel[c]. Le gradient de pression osmotique est la différence de pression oncotique[d] entre le plasma et le liquide interstitiel. Lorsque le sang arrive au niveau des capillaires, la pression de filtration à travers la paroi est supérieure à la pression oncotique, le liquide se déplace vers l'espace interstitiel. A l'inverse du coté veineux, le liquide entre dans le capillaire. La barrière hémato-encéphalique est imperméable aux protéines plasmatiques et aux molécules de grandes tailles qui peuvent être dangereuses pour les neurones. Ainsi, la BHE isole le système nerveux central du reste de l'organisme et assure ainsi sa protection.

1.3 La perfusion cérébrale

1.3.1 Le débit sanguin cérébral

Le sang fournit à toutes les cellules l'oxygène et les nutriments dont elles ont besoin. Le débit sanguin cérébral (CBF) représente la quantité de sang délivrée à une masse de tissu par unité de temps, soit en ml de sang/100g de tissu/min. Le débit sanguin cérébral est une grandeur physique qui permet de caractériser le phénomène physiologique de perfusion cérébrale (ou irrigation du tissu cérébral). Au repos chez l'homme sain, le CBF est d'environ 50 à 60 ml/100g/min et il est maintenu dans cette gamme de valeurs par l'autorégulation. Le couplage neurovasculaire et la vasoréactivité cérébrale le modulent par une modification du tonus vasculaire au niveau artériolaire. Les capillaires et les astrocytes sont en contact avec les neurones au sein de l'unité neurovasculaire qui par la libération de neurotransmetteurs modifie le tonus vasculaire conduisant à une variation du débit sanguin cérébral [Iadecola and Nedergaard, 2007].

[c] Le liquide interstitiel se situe entre les cellules tissulaires.

[d] La pression oncotique est la pression exercée par les protéines lorsqu'elles sont en solution dans le plasma.

1.3.2 Le volume sanguin cérébral

Le volume sanguin, (CBV pour *Cerebral Blood Volume*), est défini comme le volume de sang contenu dans la micro-vascularisation (artérioles, capillaires et veinules) d'un volume de tissu cérébral divisé par la masse du tissu contenu dans ce volume. Le volume s'exprime en millilitres de sang pour 100 g de tissu, ou en fraction volumique occupée par le secteur sanguin dans un voxel. Les valeurs de volume sanguin cérébral rapportées dans la littérature sont comprises entre 2 et 5 ml/100 g de tissu selon la région cérébrale considérée. Le volume sanguin varie en fonction des conditions physiologiques et pathologiques (tumeurs, ischémies...).

Lors d'une modulation de l'activité neuronale, le volume sanguin cérébral augmente conjointement avec le débit sanguin cérébral. Les variations du volume sanguin cérébral ont lieu principalement du coté des veinules et veines par dilatation ou contraction passive suite à une modulation du débit sanguin cérébral. A l'état statique, la variation de volume est une conséquence directe de la variation du CBF. Grubb a établi la relation suivante chez le singe sous hypercapnie induite par l'inhalation de CO_2 [Grubb et al., 1974] :

$$\frac{CBV}{CBV_0} = \left(\frac{CBF}{CBF_0}\right)^{\alpha} \tag{1.4}$$

Les termes CBV_0 et CBF_0 désignent les valeurs initiales de volume et débit sanguin cérébral. Grubb, trouve une valeur du coefficient α de $0,38$. Aujourd'hui, la relation de Grubb est généralement utilisée pour estimer les variations de CBV à partir des modifications du CBF. Cependant, les valeurs du coefficient α recensées dans la littérature varient beaucoup. De nombreuses études ont été réalisées, avec différentes modalités d'imagerie, lors de la modulation expérimentale du débit sanguin cérébral par du CO_2. Chez l'animal, un α proche de $0,4$ a été déterminé [Lee et al., 2001b, Mandeville et al., 1999]. Chez l'homme, des valeurs comprises entre $0,29$ et $0,73$ ont été rapportées avec de fortes disparités régionales [Ito et al., 2003, Rostrup et al., 2005]. Ces hétérogénéités sont susceptibles de refléter des différences entre les méthodes de mesure [Grandin et al., 2005], la variabilité régionale de la densité capillaire [Cavaglia et al., 2001], le mécanisme physiologique utilisé pour moduler la perfusion [Ito et al., 2001, 2003], le décalage temporel entre les variations précoces de CBF et de CBV qui reposent principalement sur les secteurs artériolaire et capillaire, et les variations plus tardives du CBV qui reposent davantage sur le secteur veineux [Ito et al., 2005, Kim et al., 2007, Lee et al., 2001b, Mandeville et al., 1999].

1.4 Les variations fonctionnelles de la perfusion cérébrale

1.4.1 Le couplage neurovasculaire

Le couplage neurovasculaire correspond à l'augmentation locale du débit sanguin cérébral suite à une augmentation de l'activité neuronale. Ce couplage a été observé il y a plus d'un siècle [Roy and Sherrington, 1890]. Depuis, plusieurs mécanismes ont été proposés pour l'expliquer, tels que :

– l'action d'ions et de métabolites locaux : K^+, H^+, l'adénosine [Morii et al., 1986] ;

- l'action de neuromédiateurs comme le glutamate, le GABA, la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine [Fergus and Lee, 1997, Krimer et al., 1998, Reinhard et al., 1979, Sato and Sato, 1992] ;
- la libération de lactate, provenant du métabolisme anaérobie du glucose, et de métabolites de l'acide arachidonique provenant du métabolisme du glutamate par les astrocytes [Jakovcevic and Harder, 2007] ;
- la libération d'oxyde nitrique par les neurones [Rancillac et al., 2006] ;
- l'innervation directe de la musculature artériolaire [Krimer et al., 1998] ;
- la baisse de l'oxygénation initiale et de l'augmentation de la capnie locale [D'Esposito et al., 2003].

L'augmentation du débit sanguin cérébral est corrélée aux besoins en glucose, en particulier des astrocytes qui convertissent la glutamine en glutamate (principal neuromédiateur excitateur) par glycolyse aérobie et anaérobie [Pellerin and Magistretti, 1994]. Cela conduit à la libération de métabolites, de l'ATP, de K^+ et de CO_2 qui ont un effet vasodilatateur [Attwell and Iadecola, 2002]. A la suite d'une augmentation de l'activité neuronale, le débit est fortement augmenté, environ 30 à 50% et jusqu'à 100% pour des stimuli forts.

1.4.2 L'autorégulation de la perfusion cérébrale

L'autorégulation de la perfusion est un mécanisme qui permet de maintenir relativement constante la perfusion lors de variations de la tension artérielle. Cette particularité est très développée dans le cerveau car il requiert un haut degré d'homéostasie. Lorsque la pression de perfusion cérébrale (différence entre la pression artérielle moyenne et la pression intracrânienne) varie entre 40 et 120 mmHg environ, la perfusion cérébrale reste constante [Paulson et al., 1990]. Cette gamme de pressions est appelée le plateau d'autorégulation (voir la figure 1.5). La régulation est basée sur un mécanisme qui induit des modifications de la résistance vasculaire en adaptant le diamètre artériolaire suite à une variation de la pression sanguine. Ainsi, dans le cas d'une réduction de la pression sanguine, les artérioles se dilatent pour maintenir la perfusion cérébrale à son niveau. A l'inverse, si la pression sanguine augmente, une vasoconstriction se produit pour protéger le lit vasculaire du cerveau. Quand la pression de perfusion cérébrale excède les limites du plateau d'autorégulation, la résistance des artères répond passivement à ces changements de pression, et le débit sanguin cérébral augmente ou diminue passivement [Folino, 2007]. Une hypertension artérielle peut alors entraîner une augmentation du débit par vasodilatation passive avec un risque de rupture de la barrière hémato-encéphalique et d'oedème tissulaire, voir d'hémorragie. A l'inverse, un choc hémodynamique peut s'accompagner d'une réduction passive du calibre artériolaire avec un risque d'ischémie tissulaire.

1.4.3 La vasoréactivité cérébrale

La vasoréactivité cérébrale aux gaz circulants se définit comme la capacité des vaisseaux à modifier leur diamètre suite à un stimulus modulant la capnie, le pH ou la teneur en oxygène du sang. La variation du diamètre des vaisseaux cérébraux module le débit sanguin cérébral. La vasoréactivité a lieu principalement au niveau artériolaire [Morii et al., 1986].

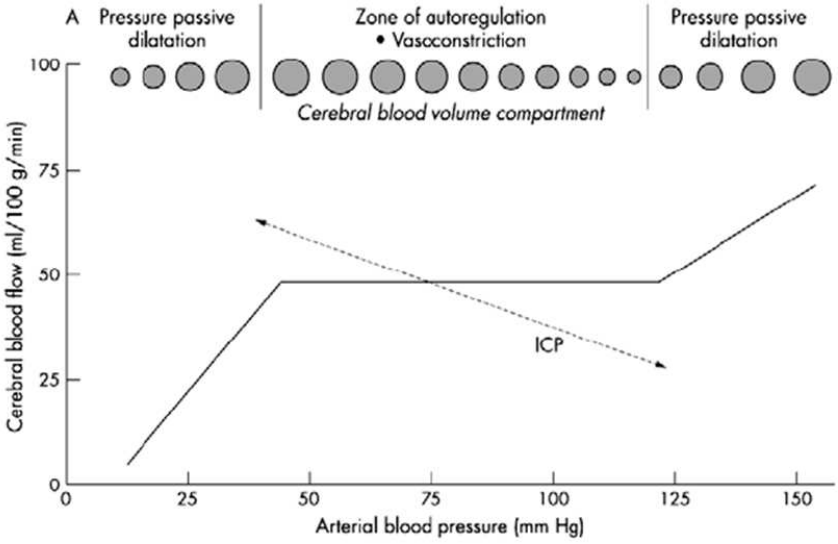


FIG. 1.5 – *Courbe d'autorégulation de la perfusion cérébrale. D'après Lang et al. [2003].*

Une hypercapnie (voir la définition dans la sous-section 1.1.2 page 26), en présence d'anhydrase carbonique, entraîne une augmentation de la production d'ions bicarbonate (HCO_3^-) et d'ions hydrogène (H^+) suite à la réaction acido-basique suivant l'équation de Hendersson-Hasselbach : $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$. Le tonus des muscles lisses vasculaires est sensible au pH. Une diminution du pH conduit à une dilatation des artérioles. L'hypercapnie entraîne une hyperoxie par effet Bohr (voir la sous-section 1.1.2 page 26) [Silbernahl and Despopoulos, 2001]. Les modifications de tonus vasculaire ne modifient pas la consommation d'oxygène, par conséquent la saturation en oxygène induite par l'hypercapnie est augmentée au niveau veineux [Kety and Schmidt, 1948].

L'hypoxie qui correspond à une diminution de la pression partielle en O_2 augmente le débit sanguin cérébral. Cependant, les mécanismes de modulation de la vasoréactivité sous une hypoxie sont mal connus. La région ventro-latérale du bulbe est sensible à l'hypoxie et sa destruction altère la vasodilatation à l'hypoxie mais ne modifie pas la vasoréactivité au CO_2 [Golanov and Reis, 1996]. L'adénosine serait le médiateur de cette vasodilatation lors d'une hypoxie modérée alors que les ions H^+ et K^+ joueraient un rôle en cas d'hypoxie sévère [Johnston et al., 2003].

L'hypocapnie tout comme l'hyperoxie ont des effets inverses sur la vasoréactivité cérébrale. L'hyperoxie entraîne une vasoconstriction ainsi qu'une diminution de la pression partielle en CO_2 qui tend à renforcer la vasoconstriction des vaisseaux. Les effets vasculaires à l'hyperoxie seraient dûs à l'inactivation de la vasodilatation NO-dépendante par l'augmentation de radicaux libres O_2^- [Demchenko et al., 2002].

La vasoréactivité est influencée par le sexe et l'âge. Elle est plus importante chez la femme que l'homme d'environ 25% [Kastrup et al., 1999b], et elle diminue avec l'âge en lien avec la perte de tonus du système vasculaire au cours du vieillissement [Riecker et al., 2003]. L'anesthésie diminue la vasoréactivité cérébrale. Sous isoflurane une diminution

d'un facteur deux est obtenu lors de l'inhalation de 5% de CO_2 [Sicard et al., 2003]. Les conditions physiologiques basales modifient la vasoréactivité : une vasoconstriction basale entraîne une réactivité vasculaire plus forte que si les vaisseaux étaient dilatés à l'état initial [Sicard and Duong, 2005]. La vasoréactivité est plus grande dans la substance grise que dans la blanche [Vesely et al., 2001]. Au sein de la matière grise, des variations régionales de vasoréactivité sont observées. Elles pourraient être sous l'influence des variations de la densité microvasculaire [Cavaglia et al., 2001], du tonus vasculaire basal et de la distribution hétérogène de neuromédiateurs vasomoteurs [D'Esposito et al., 2003]. Les phénomènes vasomoteurs qui accompagnent une modulation d'activité neuronale sont difficilement dissociables de ceux induits par des variations de capnie et de concentration en H^+.

Des altérations globales de la vasoréactivité sont observées dans le cas de pathologie comme : l'hypertension artérielle chronique [Lavi et al., 2006], le diabète [Kadoi et al., 2003], la microangiopathie [Bakker et al., 1999, Terborg et al., 2000, Hund-Georgiadis et al., 2003], les traumatismes crâniens [Kelly et al., 1996, Munar et al., 2000, Lee et al., 2001a], la maladie d'Alzheimer [Oishi et al., 1999]. Il existe également des variations locorégionales : en aval de sténose artérielle [Lythgoe et al., 2001, Vernieri et al., 2001, Hamzei et al., 2003], dans les épilepsies focales [Katayama et al., 1996, Weinand et al., 1995, Tae et al., 2005] et dans le cas d'accident vasculaire cérébral [Rossini et al., 2004, Krainik et al., 2005].

1.4.4 Variations fonctionnelles de la concentration en désoxyhémoglobine

Une variation de l'activité neuronale ou de la vasoréactivité cérébrale va moduler la quantité de désoxyhémoglobine (dHb) présente dans un volume donné du cerveau. Cette concentration en dHb dépend de l'évolution des paramètres physiologiques présentés précédemment, à savoir : la consommation d'oxygène, le débit et le volume sanguin cérébral. Le taux de production de désoxyhémoglobine est directement proportionnel à la consommation d'oxygène et une augmentation de la $CMRO_2$ tend à augmenter la quantité de désoxyhémoglobine présente dans le cerveau. Une augmentation du CBF entraîne une hausse de l'oxygénation du sang veineux (voir la sous-section 1.1.3 page 27) et par conséquent une diminution de la concentration en dHb. Ce rehaussement du débit s'accompagne d'une augmentation du volume sanguin cérébral (voir la sous-section 1.3.2 page 32) qui conduit à une quantité plus importante de sang partiellement désoxygéné, ce qui réduit l'effet de l'augmentation initiale de la perfusion. Dans l'ensemble, lors de modulations physiologiques des paramètres métaboliques et hémodynamiques, les variations du débit sanguin cérébral sont généralement de bien plus grande ampleur que celles des autres paramètres, si bien que c'est l'effet du CBF qui domine les variations de la concentration en désoxyhémoglobine dans le cerveau.

1.5 Conclusion

Le cerveau est un organe hautement alimenté en sang. Le réseau vasculaire régule le transport du sang afin de répondre aux besoins des tissus en oxygène et en glucose principalement. C'est un réseau complexe qui régule le débit et la vitesse du sang permettant

un échange important entre les capillaires et les tissus. L'hémoglobine est le vecteur de l'oxygène. La complexité de cette molécule et son niveau d'affinité avec l'oxygène assure le transport et la libération de l'oxygène de manière très efficace pour subvenir aux besoins en oxygène des tissus. Une augmentation des besoins en oxygène des tissus cérébraux entraîne une communication étroite au sein de l'unité neurovasculaire qui provoque l'augmentation de la perfusion cérébrale par une dilatation des artérioles, c'est le couplage neuro-vasculaire. La perfusion cérébrale est également modifiée par la vasoréactivité induite par une modulation de la capnie et du pH.

Chapitre 2

IRM fonctionnelle de la perfusion cérébrale

L'IRM fonctionnelle est une méthode d'imagerie par RMN, apparue dans les années 1990, qui explore de nombreux aspects du fonctionnement du cerveau. L'IRMf est sensible aux variations régionales de la perfusion cérébrale, du volume sanguin cérébral et de l'oxygénation sanguine. Elle permet de cartographier les conséquences physiologiques et métaboliques de la modification de l'activité électrique du cerveau lors de la réalisation de tâches cognitives, motrices ou du traitement de stimuli sensitifs (visuels, tactiles, auditifs...). En clinique, l'IRMf est utilisée pour cartographier les aires fonctionnelles chez des patients atteints de diverses pathologies (tumeurs, traumatismes, épilepsies...), évaluer l'efficacité de traitements ou pour définir les mécanismes de la réorganisation corticale ou d'une compensation suite à une lésion.

Dans ce chapitre, nous présentons dans une première section les bases physiques de la RMN. Dans une deuxième section, les méthodes de mesure des paramètres accessibles en IRMf sont présentées : débit sanguin cérébral, volume sanguin cérébral et signal *BOLD*. Dans une troisième section, l'utilisation de ces paramètres pour les études fonctionnelles cognitives est abordée ainsi que leur utilisation pour l'IRMf de la vasoréactivité cérébrale.

2.1 Bases physiques de la RMN

Le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire a été observé par les physiciens Purcell et Bloch indépendemment en 1946. Leur travaux leur ont permis d'obtenir le Prix Nobel de Physique en 1952.

2.1.1 Le magnétisme nucléaire

Le noyau de l'atome est constitué de protons et de neutrons qui ont un mouvement de rotation individuel autour d'un axe passant par leur centre. Une particule qui tourne induit un moment cinétique appelé spin cinétique (*to spin* en anglais signifie tourner). En mécanique quantique ce moment cinétique $\overrightarrow{I}$ s'écrit :

$$\vec{I}^2 = \hat{I}_x^2 + \hat{I}_y^2 + \hat{I}_z^2 \tag{2.1}$$

Une charge qui tourne induit autour d'elle un champ magnétique auquel est associé un moment magnétique. Ce moment magnétique $\overrightarrow{\mu}$ est représenté par un vecteur proportionnel au spin nucléaire :

$$\overrightarrow{\mu} = \gamma\hbar\overrightarrow{I}$$

$$|\vec{\mu}| = \gamma\hbar\sqrt{I(I+1)} \tag{2.2}$$

avec :

- γ le rapport gyromagnétique. Sa valeur dépend du noyau, $\gamma = \frac{g \times q_n}{2m_n}$ (g est le facteur de Landé, q_n la charge du noyau et m_n la masse du noyau),
- I le nombre quantique de spin,
- $\hbar$ la constante de Planck réduite, $\hbar = h/2\pi$.

Selon le modèle en couche, au sein du noyau de l'atome, les nucléons se répartissent sur différentes couches d'énergie. Sur ces couches, les neutrons d'une part et les protons d'autre part s'apparient et leurs moments magnétiques s'annulent deux par deux afin de maintenir un niveau d'énergie nucléaire peu élevé et le plus stable possible. De ce fait, seul les atomes à nombre impair de nucléons possèdent un moment magnétique.

2.1.2 Le phénomène de résonance magnétique

Lorsque le moment magnétique est placé dans un champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$, orienté par convention selon l'axe Z, sa composante z peut prendre $2I+1$ valeurs, chacune possédant un niveau d'énergie qui lui est propre. Pour les applications en RMN, les noyaux d'hydrogène présentent l'avantage d'être nombreux dans l'organisme et de posséder un rapport gyromagnétique important, $\gamma = 2,68 \times 10^8\,\mathrm{rad} \cdot \mathrm{s}^{-1} \cdot \mathrm{T}^{-1}$. De ce fait, la RMN étudie principalement le proton. Pour ce noyau $I = 1/2$, par conséquent le spin peut être uniquement dans deux états dits parallèle ou anti-parallèle. La distribution statistique des spins sur les niveaux d'énergie est donnée par la distribution de Boltzmann :

$$\frac{N_2}{N_1} = \exp(-\frac{\triangle E}{kT}) \tag{2.3}$$

avec :

- N_2 et N_1 le nombre de protons pour chacune des deux directions,
- ΔE la différence d'énergie entre les deux niveaux, $\Delta E = \gamma\hbar B_0$,
- k la constante de Boltzmann, $k = 1,38 \times 10^{-23}\,\mathrm{J} \cdot \mathrm{K}^{-1}$,
- T la température en Kelvin.

Les protons sont plus nombreux dans l'état parallèle qu'anti-parallèle, ce qui génère un vecteur d'aimantation M, orienté dans le même sens que le champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$ soit en z :

$$M = N\frac{I(I+1)\hbar^2\gamma^2}{3kT}B_0 \tag{2.4}$$
$$= N\frac{\hbar^2\gamma^2}{4kT}B_0 \tag{2.5}$$

avec :

– N le nombre total de spins.

La différence de population entre les deux niveaux d'énergie est très faible. A $1,5$ T elle est de dix par million.

Les transitions entre les deux niveaux de spin peuvent donner lieu à l'émission ou l'absorption de photons avec une fréquence ω_0 dite *fréquence de Larmor*, telle que $\hbar\omega_0 = \Delta E$. Classiquement, on considère qu'en présence d'un champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$, les protons sont animés d'un mouvement de précession autour de B_0 à la fréquence de Larmor :

$$\overrightarrow{\omega_0} = \gamma\overrightarrow{B_0} \tag{2.6}$$

2.1.3 Modification de l'état d'équilibre et relaxation

Lors d'une expérience IRM, on génère avec une bobine RF émettrice un champ magnétique B_1 oscillant à la fréquence de Larmor. B_1 est polarisé circulairement dans le plan *(xy)* perpendiculaire à B_0. Ce champ magnétique B_1 est appliqué pendant quelques millisecondes, on parle alors d'impulsion RF. Ainsi l'aimantation, tout en précessant autour de B_0, va se mettre à précesser autour de B_1 à la fréquence $\overrightarrow{\omega_1} = \gamma\overrightarrow{B_1}$. Lorsque l'excitation RF est arrêtée, l'aimantation retourne vers son état d'équilibre en précessant, l'antenne RF reçoit le signal des protons. La composante transversale de l'aimantation diminue, alors que la composante longitudinale augmente. La décroissance de l'aimantation transversale traduit la perte de cohérence entre les spins due à l'interaction des spins entre eux (relaxation spin-spin). La diminution de l'aimantation transversale se fait selon une exponentielle décroissante avec une constante de temps égale à T_2, appelée le temps de relaxation transversale. La relaxation longitudinale est liée à l'interaction des spins avec le milieu (relaxation spin-réseau) et correspond au retour à l'équilibre thermodynamique du système. Cette relaxation est décrite par une exponentielle croissante avec une constante de temps T_1, appelée le temps de relaxation longitudinal. Les valeurs des constantes de temps T_1 et T_2 sont spécifiques à chaque tissu. Elles dépendent également de l'intensité du champ magnétique statique B_0. A cause d'hétérogénéités du champ magnétique, le déphasage entre les spins peut être accéléré, conduisant à une relaxation plus rapide du système. On note la constante de temps de cette relaxation T_2^*. Une méthode pour supprimer l'effet de ces hétérogénéités est la séquence d'écho de spin qui permet de refocaliser les déphasages liés aux hétérogénéités du champ statique tout en conservant les interactions spin-spin dont le déphasage induit est irréversible.

Les équations de Bloch permettent de décrire l'évolution de l'aimantation au cours du temps :

$$\begin{cases} \frac{dM_x}{dt} & = -\frac{Mx}{T_2^{(*)}} \\ \frac{dM_y}{dt} & = -\frac{M_y}{T_2^{(*)}} \\ \frac{dM_z}{dt} & = -\frac{(M_z - M_0)}{T_1} \end{cases} \tag{2.7}$$

Avec $T_2^{(*)}$ correspondant au T_2 ou au T_2^*, suivant la séquence IRM utilisée.

Après résolution de ce système d'équations, on obtient :

$$\begin{cases} M_x & = M_x(0) \exp\left(-\frac{t}{T_2^{(*)}}\right) \\ M_y & = M_y(0) \exp\left(-\frac{t}{T_2^{(*)}}\right) \\ M_z & = M_z(0) \exp\left(\frac{-t}{T_1}\right) + M_0 \left(1 - \exp(\frac{-t}{T_1})\right) \end{cases} \tag{2.8}$$

2.1.4 Codage spatial du signal et reconstruction de l'image

En imagerie, il est nécessaire de localiser spatialement le signal afin de reconstruire une image. En IRM, cette localisation fait appel à des gradients de champs magnétique. Ils sont créés par des bobines de gradients dédiées et ils se superposent au champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$. Leurs intensités sont faibles par rapport à celle du champ statique ($<10^{-2}$ T). L'intensité du champ magnétique statique varie donc linéairement selon la direction dans laquelle est appliquée le gradient.

Soumis au champ magnétique statique $\overrightarrow{B_0}$, les protons précessent à la fréquence de Larmor ω_0. Un gradient de champ magnétique G_z appliqué par exemple selon l'axe Z va permettre de sélectionner un plan de coupe perpendiculaire à la direction d'application du gradient en modifiant la fréquence de résonance des protons en fonction de leur position selon Z : $\nu(z) = \frac{\gamma}{2\pi}(B_0 + G_z z)$. Une impulsion RF sélective en fréquence est appliquée afin d'exciter les protons de cette coupe. Seuls les spins contenus dans la plage de fréquence $\triangle\nu$ de la bande passante de l'impulsion seront excités. Une fois ce plan de coupe sélectionné, il reste à encoder la position des protons selon les axes Y et X du plan dans leur signal RMN. Un gradient pulsé G_y, de courte durée, va modifier la fréquence de précession des spins pendant son application en fonction de leur position dans cette direction, ce qui induit un déphasage entre les spins localisés à différentes positions en Y. Ce gradient est appelé gradient d'encodage de phase. Un troisième gradient G_x modifie la fréquence des spins selon leur position en X pendant l'acquisition du signal. Ce gradient est appelé gradient d'encodage de fréquence ou gradient de lecture. L'expérience est ensuite répétée en incrémentant la valeur du gradient d'encodage de phase afin d'obtenir un encodage univoque de toute la région imagée de l'échantillon. Ce codage spatial de l'image se situe dans le domaine fréquentiel, appelé plan de Fourier ou *espace k*. L'espace k correspond à l'espace réciproque de l'espace spatial. Chaque ligne de l'espace k est obtenue par l'application du gradient de lecture. Le passage d'une ligne à une autre est réalisé par l'incrémentation du gradient d'encodage de phase. Pour transformer le signal acquis dans le plan de Fourier en image, on applique une transformée de Fourier bi-dimensionnelle.

L'application d'un gradient de champ magnétique modifie localement la fréquence de précession des spins ainsi que leurs phases. Ces déphasages persistent à l'arrêt du gradient et

ils entraînent une diminution du signal disponible. Cette perte de signal est d'autant plus importante que l'amplitude du gradient est forte. Afin de maximiser le signal disponible, l'encodage est centré sur le centre de l'espace k, qui correspond au signal acquis sans gradient. Pour ce faire, dans la direction d'encodage de fréquence, on applique généralement une impulsion de gradient de pré-déphasage, dont l'intégral est de même valeur absolue mais de signe opposé que celui de la première moitié du gradient de lecture. Au début de l'acquisition de signal, à l'issue du gradient de pré-déphasage, on observe ainsi un signal faible qui croît pendant l'application du gradient de lecture jusqu'au milieu de la période d'acquisition. A ce moment les déphasages se compensent et le signal est maximal. Il décroît par la suite. Ce signal refocalisé par gradients est appelé *écho de gradient*.

2.2 Mesure des paramètres physiologiques accessibles en IRM fonctionnelle

Comme nous l'avons vu dans la sous-section 1.4.4 page 35, les modifications du débit sanguin cérébral, du volume sanguin et de la consommation d'oxygène font varier le contenu en dHb du sang. La désoxyhémoglobine est paramagnétique et des variations de sa concentration dans le cerveau sont observables en IRM. Elle est très largement utilisée comme marqueur endogène dans toutes les applications de l'IRMf, principalement pour l'étude des modifications de l'activité neuronale lors de tâches ou stimuli cognitifs, mais également pour l'étude de la vasoréactivité cérébrale. Débit et volume sanguin cérébral sont aussi accessibles plus directement en IRM en utilisant soit un marqueur exogène intravasculaire, soit un marqueur endogène comme les protons de l'eau du sang artériel. Ces paramètres physiologiques sont de plus en plus utilisés en IRMf, surtout pour les applications qui peuvent profiter de la quantification de l'un de ces paramètres.

2.2.1 Le débit sanguin cérébral

Aujourd'hui deux méthodes de mesure du CBF sont couramment utilisées. Elles utilisent un traceur détectable par RMN qui est soit exogène, soit endogène. La méthode dite de premier passage est basée sur le suivi dynamique d'un agent de contraste qui est injecté par voie veineuse. Cette méthode est appelée DSC pour *Dynamic Susceptibility Contrast*. La seconde méthode utilise un agent de contraste endogène, le proton de l'eau, pour marquer magnétiquement le sang. C'est le marquage des spins artériels, ASL pour *Arterial Spin Labeling*.

La méthode de premier passage, Dynamic Susceptibility Contrast

Cette méthode a été introduite par Rosen dans les années 1990 [Rosen et al., 1990]. Elle consiste à injecter un agent de contraste paramagnétique, non diffusible, à base de gadolinium[a]. Les agents de contraste non diffusibles ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, ils restent dans le compartiment intravasculaire. Le DSC permet d'étudier la

[a]Pour diminuer sa toxicité, le gadolinium est chélaté par le diéthylène-triamine-penta-acétique pour former le Gd-DTPA.

perfusion cérébrale et également d'autres paramètres physiologiques comme le volume sanguin cérébral et le temps de transit moyen (MTT pour *Mean Transit Time*). Le MTT représente le temps moyen pour qu'une molécule d'eau ou une particule d'agent de contraste traverse l'arbre vasculaire [Barbier et al., 2001a].

Le produit est injecté rapidement par voie intraveineuse pour obtenir un *bolus d'agent de contraste*, c'est à dire une forte concentration de l'agent dans le sang pendant une durée brève au niveau des artères cérébrales. Suivant sa cinétique et sa concentration, ce produit a deux effets sur la relaxation des spins de l'eau. Premièrement, le Gd-DTPA peut être utilisé comme un agent de contraste à effet T_2 ou T_2^* [Barbier et al., 2001a]. Il créé d'importants effets de susceptibilité magnétique entre l'espace vasculaire et extravasculaire, ce qui entraîne une variation locale du champ magnétique et par conséquent une diminution du signal RMN pondéré en T_2^*. Deuxièmement, il peut être utilisé comme agent de contraste T_1 en modifiant le T_1 extravasculaire suite à un échange d'eau entre les deux compartiments. Ce dernier effet est faible et la majorité des études sont effectuées en pondération T_2 ou T_2^* [Barbier et al., 2001a]. Après l'injection, l'acquisition du signal est réalisée avec une technique d'imagerie rapide comme l'écho planar (voir sous-section 2.2.3 page 45) ou une séquence rapide d'échos de gradient.

Les variations temporelles de l'intensité du signal sont converties en variations temporelles de concentration du produit de contraste dans un voxel de tissu. On admet qu'il existe une relation linéaire entre la variation de la vitesse de relaxation et la concentration du produit de contraste [Barbier et al., 2001a]. Une fonction gamma est alors généralement ajustée pour obtenir une estimation de la cinétique de l'agent de contraste qui soit robuste, notamment par rapport aux effets de re-circulation de l'agent de contraste. A partir de cette courbe de concentration au cours du temps, les paramètres CBV, CBF et MTT sont calculés sur la base de principes de dilution de traceurs non diffusibles [Meier and Zierler, 1954]. Pour un bolus de traceur non diffusible, la concentration de l'agent de contraste au cours du temps à l'entrée de l'arborescence vasculaire du volume de tissu étudié est appelée la fonction d'entrée artérielle (AIF pour *Arterial Input Function*). Cette fonction est évaluée en mesurant la variation de signal dans une grosse artère [Ostergaard et al., 1996].

Cette méthode de détermination du CBF par premier passage d'un agent de contraste est utilisée uniquement pour des mesures de perfusion à un instant donné. Pour des raisons de rémanence et de toxicité, il n'est pas envisageable de répéter cette mesure plus que deux fois dans une session de mesures. Il est donc difficile de suivre l'évolution de la perfusion au cours du temps lors de variations de l'activité neuronale ou d'une étude de vasoréactivité. L'agent de contraste circule rapidement dans le sang (entre 5 et 20 secondes) et sa demie-vie[b] est de quelques dizaines de minutes.

Le marquage des spins artériels, ASL

Le marquage des spins artériels est apparu en 1992 avec une méthode proposée par Detre et al.. L'ASL (*Arterial Spin Labeling*) consiste à marquer magnétiquement avec une impulsion radio-fréquences d'inversion ou de saturation sélective les spins du sang artériel en amont de la région d'intérêt. Après le marquage, les spins marqués migrent via le

[b] La demi-vie est le temps mis par une substance (médicament, noyau radioactif, ou autres) pour perdre la moitié de son activité pharmacologique, physiologique ou radioactive.

réseau vasculaire vers les tissus cérébraux à perfuser où ils passent du compartiment vasculaire vers le compartiment extra-vasculaire. Une à deux secondes après l'impulsion de marquage, une image des tissus est acquise avec une technique d'imagerie rapide. Une seconde acquisition, dite « de contrôle », est réalisée dans laquelle les spins de l'eau artérielle sont complètement relaxés. La différence entre les deux images représente uniquement le signal des spins marqués qui ont perfusé les tissus de la région d'intérêt. Cette différence est donc pondérée en perfusion. Plusieurs méthodes d'ASL existent. Elles se différencient dans la façon de marquer le sang et de réaliser la condition de contrôle. Ces méthodes sont exposées en détail dans le chapitre 4.

L'avantage de l'ASL est d'être une méthode complètement non invasive et d'offrir une bonne résolution temporelle. Elle peut par conséquent être répétée pendant plusieurs dizaines de minutes, ce qui permet de suivre dynamiquement les variations de perfusion engendrées par un stimulus vasoactif.

2.2.2 Le volume sanguin cérébral

Comme exposé dans la section précédente, le volume sanguin cérébral peut être déterminé après l'injection d'un bolus de gadolinium. Cependant, cette méthode ne permet pas d'évaluer de façon dynamique le volume sanguin au cours d'une expérience d'IRM fonctionnelle. Deux méthodes de mesure du CBV sont présentées ici. La première utilise l'injection d'un agent de contraste superparamagnétique et la seconde est basée sur les mesures du signal $BOLD$ et du débit sanguin par marquage des spins artériels sous hyperoxie.

Utilisation d'un agent de contraste superparamagnétique

Cette approche, appelée le *Steady state susceptibility contrast*, utilise l'injection intraveineuse lente (à l'inverse du bolus) d'un agent de contraste superparamagnétique à base d'oxyde de fer (MION pour *Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles*) [Leite et al., 2002]. La demie-vie de cet agent est très longue, ce qui permet de suivre les variations du volume sanguin au cours d'une expérience d'IRM fonctionnelle. Cette méthode offre un meilleur rapport signal sur bruit que les techniques de premier passage, mais elle ne permet pas la mesure du débit sanguin cérébral et du temps de transit moyen. Une relation linéaire existe entre la concentration de l'agent de contraste et la relaxivité R_2^* [Troprès et al., 2001]. Les variations de R_2^* sont obtenues à partir d'une séquence multi-écho de gradient avant et après injection. La carte de variation de relaxivité ΔR_2^* reflète le volume sanguin. C'est une méthode différentielle au cours de laquelle une mesure est effectuée au repos avant l'injection de l'agent de contraste et une série de mesures après l'injection lors de l'alternance d'états de repos et d'activations. D'autres agents de contraste superparamagnétiques, les USPIO (*Ultra-Small Superparamagnetic Iron Oxide*), sont utilisés mais uniquement chez le petit animal.

La mesure du volume sanguin cérébral avec des agents de contraste superparamagnétiques, qui ont une demie vie longue, est utilisée chez l'homme. Cependant cette méthode nécessite l'injection d'un produit de contraste. Les études d'IRMf sur l'homme avec ce genre de produit ne sont pas très courantes, elles sont le plus souvent utilisées sur l'animal.

Utilisation d'une hyperoxie

Récemment, une méthode a été proposée pour mesurer le CBV chez l'homme en utilisant une hyperoxie [Chiarelli et al., 2007b]. Elle consiste à acquérir simultanément le signal $BOLD$ et le CBF en alternant des périodes d'inhalation d'air et de 50% d'oxygène. Les auteurs considèrent que cette concentration d'oxygène modifie très peu le CBF. Cette hypothèse leur permet d'utiliser un modèle d'infusion lente d'un agent de contraste intra-vasculaire [Newman et al., 2003] pour calculer la valeur du volume sanguin cérébral. Cependant, cette méthode récente nécessite une validation plus poussée, notamment pour établir si les effets physiologiques et biochimiques sous inhalation de 50% d'oxygène permettent d'obtenir un CBF suffisamment constant.

2.2.3 Le signal BOLD

Origine du signal

En 1936, Pauling et Coryell découvrent que la désoxyhémoglobine (dHb) est paramagnétique alors que l'oxyhémoglobine est diamagnétique [Pauling and Coryell, 1936]. Les propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine entraînent une différence de susceptibilité magnétique entre les vaisseaux sanguins et les tissus avoisinants. La dHb est un véritable agent de contraste endogène. En 1990, Ogawa montre que le signal issu des protons des molécules d'eau autour des vaisseaux sanguins diminue dans une séquence d'écho de gradient chez un rat sous hypoxie [Ogawa et al., 1990]. La diminution de l'oxygénation du sang raccourcit les temps de relaxation T_2 et T_2^* (voir la figure 2.1). C'est cette variation de signal (de l'ordre de quelques pourcent) qui est appelée le signal $BOLD$ (BOLD pour *Blood Oxygenation Level Dependent*). Ce signal $BOLD$ peut également s'observer dans une séquence d'écho de spin, mais le signal observé est alors bien plus faible. Pour l'écho de spin il provient principalement des capillaires, alors qu'en écho de gradient les veinules et les veines contribuent également au signal [Ogawa et al., 1993, Kennan et al., 1994].

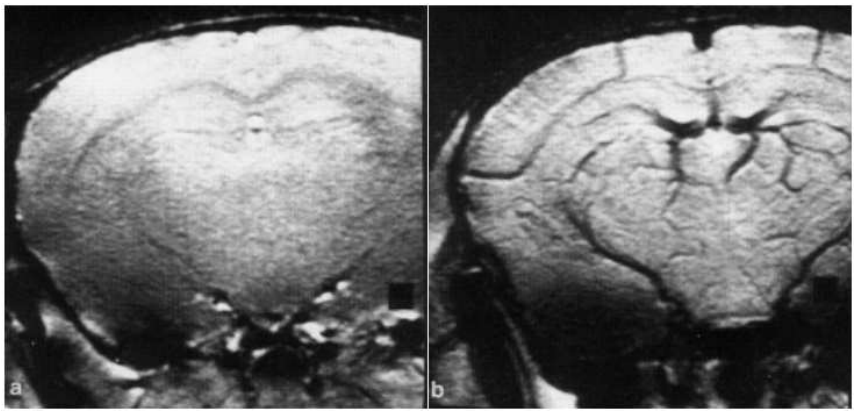


FIG. 2.1 – *Images pondérées en T_2^* d'un cerveau de rat. (a) L'animal respire de l'oxygène pur. (b) L'animal respire de l'air. Sur l'image (b), les effets de l'augmentation de la désoxyhémoglobine qui diminue le signal dans les territoires veineux par rapport à l'image (a) sont visibles. D'après [Ogawa et al., 1990].*

Ce signal $BOLD$ est le plus utilisé en IRM fonctionnelle car sa mesure est très accessible. Cependant, l'amplitude de ce signal dépend de l'amplitude relative des variations des

trois paramètres qui déterminent la concentration de *dHb* dans un volume donné du cerveau : la consommation d'oxygène, le débit et le volume sanguin cérébral (voir la sous-section 1.4.4). La relation entre ce signal et les variations physiologiques et métaboliques suite à la modulation de l'activité neuronale ou de la vasoréactivité est donc très indirecte.

Méthode de mesure

La dilution de la désoxyhémoglobine par le sang artériel oxygéné peut être détectée par une augmentation d'un signal pondéré en T_2^*. Afin de suivre les modifications hémodynamiques suite à l'augmentation de l'oxygénation du sang des veinules et veines, une séquence RMN avec une bonne résolution temporelle est requise. Les premières études d'IRMf ont été réalisées avec une séquence FLASH (*Fast Low Angle SHot*) [Frahm et al., 1986]. Le principe de cette séquence est de répéter rapidement des impulsions RF à de faibles angles de basculement. Le temps d'acquisition d'une coupe avec cette séquence est de l'ordre de deux secondes. Pour réduire le temps d'acquisition d'une image, la séquence EPI (*Echo Planar Imaging*) a été introduite par Mansfield en 1977 [Mansfield, 1977]. La séquence EPI est aujourd'hui la plus utilisée en IRM fonctionnelle. Le principe de cette séquence est d'acquérir plusieurs lignes de l'espace k à la suite d'une seule impulsion RF d'excitation (voir la figure 2.2). L'encodage de phase entre les lignes successives de l'espace k est réalisé

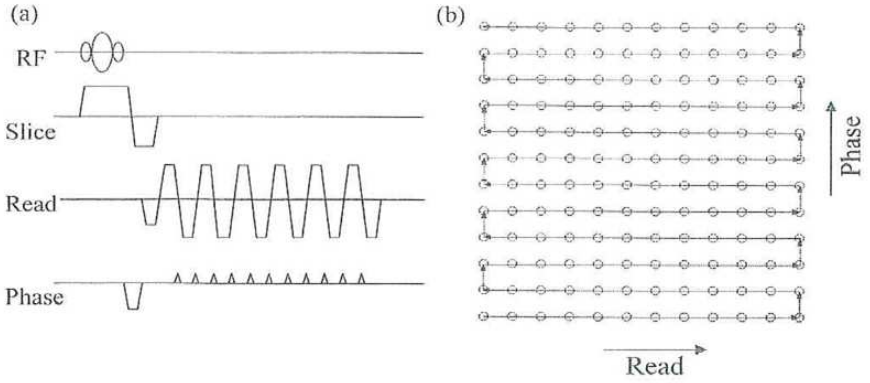


FIG. 2.2 – *Chronogramme d'une séquence EPI, single shot (a), et balayage dans l'espace k (b). Figure extraite du livre Functional MRI, an introduction to methods, 2001*

à l'aide d'impulsions de gradients de très courtes durées. Les gradients de lecture de deux lignes successives sont de polarité opposée. On observe ainsi un train d'échos qui comporte autant d'échos de gradient que l'on échantillonne de lignes. L'acquisition d'une image peut alors être réalisée suivant une seule impulsion RF en quelques dizaines de millisecondes, ce qui permet d'acquérir le volume entier du cerveau en deux à trois secondes.

2.3 Applications des variations fonctionnelles des paramètres d'IRMf

Une variation de l'activité neuronale ou un stimulus vasomoteur entraîne une succession d'évènements métaboliques et physiologiques qui conduit à une forte variation de la

perfusion cérébrale, suivie d'une modification du volume sanguin cérébral. L'augmentation de l'activité neuronale s'accompagne également d'une augmentation modérée de la consommation d'oxygène. En IRM fonctionnelle cognitive, la mesure du signal *BOLD* et de la perfusion par marquage des spins artériels permettent d'étudier les conséquences des modifications de l'activité neuronale via le couplage neuro-vasculaire. En IRMf de la vasoréactivité cérébrale, la mesure de ces paramètres est utilisée pour évaluer la réponse vasculaire à des stimuli vasomoteurs.

2.3.1 IRMf cognitive

Le signal BOLD

Le signal *BOLD* est le paramètre le plus mesuré en IRMf depuis les années 1990. Il est utilisé pour l'étude des aires motrices [Tomatsu et al., 2008, Vincent et al., 2006, Zeng et al., 2007], sensorielles [Dojat et al., 2006, Tessitore et al., 2005] et cognitives [Carli et al., 2007, Nakic et al., 2006]. Il est également très utilisé dans le cas de pathologies comme l'étude les tumeurs cérébrales [Baudelet et al., 2006], les infarctus [Fiehler et al., 2004], l'épilepsie [Aghakhani et al., 2006, Jann et al., 2008, Tyvaert et al., 2008], la maladie d'Alzheimer [Bondi et al., 2005, Rombouts et al., 2005, Tripoliti et al., 2007], la maladie de Parkinson [Yu et al., 2007, Peters et al., 2003]et les évaluations avant chirurgies [Xie et al., 2008, Sunaert, 2006].

La relation entre les modifications de l'activité neuronale et le signal *BOLD* est très indirecte et elle est tributaire de multiples facteurs physiologiques, souvent dépendants les uns des autres. Le signal *BOLD* est sensible aux conditions basales de perfusion [Bandettini and Wong, 1997, Cohen et al., 2002, Stefanovic et al., 2006, Restom et al., 2007], à l'oxygénation sanguine [Sicard and Duong, 2005, Tuunanen and Kauppinen, 2006], à la capnie [Wise et al., 2004] et à la vasoréactivité [Krainik et al., 2005]. D'autres facteurs généraux peuvent les influencer tels que l'âge [D'Esposito et al., 1999, Restom et al., 2007], le sexe [Kastrup et al., 1999b], la caféine [Liu et al., 2004], l'alcool [Seifritz et al., 2000], les neuroleptiques [Braus et al., 1999] et des produits anesthésiques [Marcar et al., 2006]. Certaines conditions pathologiques modifient également le signal *BOLD* : l'hypertension artérielle [Wang et al., 2006], une sténose artérielle [Röther et al., 2002], la migraine [Rocca et al., 2003], la sclérose en plaques [Faro et al., 2002], la maladie d'Alzheimer [Restom et al., 2007], un accident vasculaire cérébral [Krainik et al., 2005] ou une tumeur [Krainik et al., 2004]. Cependant, la quasi-totalité des travaux ne tiennent pas compte d'éventuelles variations intra- et inter-individuelles du mécanisme physiologique à l'origine du signal mesuré. Lors de l'interprétation du signal *BOLD*, il est donc impossible de distinguer les effets propres des variations de l'activité neuronale des variations de la réponse hémodynamique.

Le marquage des spins artériels

Depuis l'émergence de cette méthode de mesure non invasive du débit sanguin cérébral, des études d'IRMf par mesure du *CBF* se sont multipliées, notamment depuis le début de cette décennie. Avec cette méthode, les variations de signal mesurées reflètent uniquement la composante vasculaire du couplage neuro-vasculaire. L'ASL offre l'avantage de donner accès lors de la même acquisition au signal *BOLD* et au *CBF*, ce qui permet de calibrer

la réponse $BOLD$ avec le niveau de perfusion à l'état basal. Ainsi, une partie importante des variations physiologiques inter-individuelles sont prises en compte.

La mesure du débit sanguin cérébral par marquage des spins artériels a été utilisée dans le cas d'études motrices [Garraux et al., 2005, Wang et al., 2003, Yongbi et al., 2002], sensorielles [Chen et al., 2008, Gonzalez-At et al., 2000] et cognitives [Kim et al., 2006, Kemeny et al., 2005, Xu et al., 2007]. Elle est également appliquée dans le cas de pathologies comme les tumeurs cérébrales [Silva et al., 2000, Bazelaire et al., 2005, Warmuth et al., 2003, Weber et al., 2003], les infarctus [Pollock et al., 2008, Chalela et al., 2000], une sténose artérielle [Detre et al., 1998, Hendrikse et al., 2004], la maladie d'Alzheimer [Du et al., 2006, Alsop et al., 2000, Johnson et al., 2005], les épilepsies [Liu et al., 2001, Wolf et al., 2001], les malformations vasculaires et d'autres pathologies neurologiques [Deibler et al., 2008].

Tout comme le signal $BOLD$, les variations du CBF sont modulées par l'âge [Biagi et al., 2007], le sexe [Kastrup et al., 1999b] et des facteurs externes qui modifient le tonus vasculaire : la caféine [Perthen et al., 2008], la cocaïne [Gollub et al., 1998], l'anesthésie [Wegener and Wong, 2008].

L'IRM fonctionnelle calibrée

La consommation d'oxygène ($CMRO_2$) est le paramètre physiologique le plus intimement lié aux variations d'activité neuronales. En 1998, Davis introduit une méthode permettant l'estimation de variations de la consommation d'oxygène de façon non-invasive par IRM en réalisant des mesures conjointes du signal $BOLD$ et du débit sanguin cérébral [Davis et al., 1998]. Le modèle qui décrit la relation entre ces trois paramètres est le suivant [Hoge et al., 1999a, Davis et al., 1998] :

$$\frac{\triangle CMRO_2}{CMRO_{2|0}} = \left(1 - \frac{\triangle BOLD/BOLD_0}{M}\right)^{1/\beta} \left(\frac{CBF}{CBF_0}\right)^{1-\alpha/\beta} \tag{2.9}$$

avec :

- α l'exposant de la relation de Grubb qui relie le CBV au CBF (voir la sous-section 1.3.2 page 32),
- β l'exposant avec lequel la concentration veineuse en désoxyhémoglobine influe sur la relaxivité transversale apparente dans un modèle semi-empirique du signal $BOLD$. Des simulations numériques ont déterminé : $1 \leqslant \beta \leqslant 2$ [Boxerman et al., 1995],
- M le maximum théorique du signal $BOLD$, c'est à dire le signal $BOLD$ que l'on mesurerait si toute la désoxyhémoglobine était éliminée du sang.

La méthode repose sur une calibration du signal $BOLD$ avec le paramètre M, qui est déterminé à partir d'une mesure simultanée des variations de signal $BOLD$ et du CBF sous hypercapnie. Cette hypercapnie obtenue par inhalation de CO_2 entraîne une vasodilatation cérébrale globale, sans modifier la consommation d'oxygène. Le modèle de l'équation 2.9 peut alors être simplifié ce qui permet de déterminer la valeur de M :

$$\frac{\triangle BOLD}{BOLD_0} = M\left(1 - \left(\frac{CBF}{CBF_0}\right)^{\alpha-\beta}\right), \tag{2.10}$$

Davis utilise un seul niveau d'hypercapnie, par inhalation de 5% de CO_2 dans de l'air [Davis et al., 1998]. Hoge propose une calibration plus précise en ajustant le modèle aux données obtenues sous quatre concentrations de CO_2 dans de l'air, avec au maximum 5% de CO_2 [Hoge et al., 1999a]. La deuxième étape de la méthode est alors de mesurer conjointement les variations de signal $BOLD$ et de CBF lors d'une modulation de l'activité neuronale et de déterminer les variations de consommation d'oxygène à partir de l'équation 2.9.

L'IRMf calibrée est une application importante pour les méthodes de quantification du CBF en IRMf. Elle implique quelques exigences quant à la performance de la méthode de mesure de CBF utilisée. D'abord, le signal $BOLD$ et le CBF doivent être accessibles simultanément et avec une bonne sensibilité. Cela implique une acquisition du signal en écho de gradients à un temps d'écho de l'ordre du T_2^*, ou alors l'alternance entre acquisitions CBF et $BOLD$. Par ailleurs, la méthode doit être capable de quantifier des augmentations importantes et globales du CBF.

Ce modèle permet de déterminer les variations de la consommation d'oxygène lors d'une modulation de l'activité neuronale ainsi que la relation entre la perfusion et la consommation d'oxygène. Hoge rapporte une augmentation deux fois plus grande pour le CBF que la $CMRO_2$ lors d'une stimulation visuelle. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres groupes, avec des variations de deux à cinq fois plus grande pour la perfusion [Davis et al., 1998, Kim et al., 1999, Uludag et al., 2004]. Il offre également l'avantage de pouvoir calibrer la réponse $BOLD$ induite par une modification de l'activité neuronale en fonction du niveau de perfusion cérébrale de chaque sujet. Ainsi, les variations de signal $BOLD$ mesurées sont indépendantes des variations métaboliques et physiologiques propres à chacun. Depuis l'apparition de cette méthode d'IRM fonctionnelle quantitative, plusieurs études d'IRMf mesurent les variations de signal $BOLD$ et de perfusion cérébrale lors d'un challenge hypercapnique [Chiarelli et al., 2007a, Stefanovic et al., 2004, 2006, Uludag et al., 2004]. Récemment une méthode de calibration sous hyperoxie a été proposée [Chiarelli et al., 2007b].

La consommation d'oxygène est évaluée dans l'étude concernant les fonctions cognitives [Restom et al., 2007], motrices [Kastrup et al., 2002] ou sensorielles [Hoge et al., 1999a, Stefanovic et al., 2006] du cerveau.

2.3.2 IRMf de la vasoréactivité cérébrale

L'imagerie de la vasoréactivité cérébrale est une autre approche de l'imagerie fonctionnelle de la perfusion cérébrale. Alors que l'imagerie du couplage neuro-vasculaire privilégie l'étude de l'activité neuronale à l'aide de stimuli sensori-moteurs ou cognitifs, l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale privilégie l'étude des variations fonctionnelles de la perfusion induites par un stimulus vasomoteur non-cognitif tel qu'une variation de la capnie ou l'administration d'acétazolamide (Diamox®).

En pratique clinique, l'imagerie de la vasoréactivité est utilisée dans la prise en charge thérapeutique en pathologie artérielle sténo-occlusive pour évaluer la réserve vasculaire du parenchyme cérébral et le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique [Ogasawara et al., 2002a,b]. Cette imagerie n'est pas encore utilisée dans la démarche diagnostique. Cependant, l'étroite liaison entre les neurones et la vascularisation suggère qu'il puisse exister des interactions lors de dysfonctionnements. Au même titre que les altérations

structurelles et fonctionnelles de la vascularisation cérébrale sont susceptibles de modifier le fonctionnement neuronal, les altérations du fonctionnement neuronal sont susceptibles de modifier le bon fonctionnement de la perfusion cérébrale. Dès lors, l'étude fonctionnelle de la perfusion cérébrale recèle un fort potentiel diagnostique aussi bien en pathologie vasculaire qu'en pathologie neuro-dégénérative et psychiatrique. L'utilisation de cette méthode dans le cadre de dépistage de maladie pourrait être envisagée avant même l'apparition de signes cliniques ou de lésions macroscopiquement identifiables en imagerie. Au même titre que l'injection de produit de contraste offre un contraste anatomique, l'imagerie de la vasoréactivité pourrait offrir un contraste fonctionnel qu'il s'agit d'exploiter à des fins médicales.

Les méthodes d'imagerie de la vasoréactivité cérébrale

Pour l'étude de la vasoréactivité cérébrale, le signal $BOLD$ et la mesure de la perfusion cérébrale, soit par injection d'agent de contraste (méthode DSC), soit par marquage des spins artériels, sont utilisés. Le tableau 2.1 recense les différentes études effectuées avec chacune d'elles. Les études sont classées par mode de modulation de la vasoréactivité. Etant donné que les études d'IRMf quantitative et de la vasoréactivité cérébrale utilisent toutes deux un stimulus vasomoteur et une mesure de signal $BOLD$ et de CBF, les études réalisées en IRMf quantitative sont également présentées ici.

Les stimuli vasomoteurs

L'acétazolamide L'action diurétique de l'acétazolamide est couramment utilisée en médecine pour lutter contre l'hypertension intra-crânienne. L'acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, enzyme qui catalyse la transformation du gaz carbonique et de l'eau en bicarbonate ($CO_2 + H_2O \leftrightharpoons HCO_3^- + H^+$). Les données pharmacologiques sur les traitements prolongés par acétazolamide indiquent que la vasodilatation cérébrale initiale est due à une acidose extra-cellulaire transitoire (par augmentation de la concentration en CO_2 et H^+) responsable d'une élévation du CBF de 20 à 30% [Grandin et al., 2005, Brown et al., 2003]. En imagerie, le produit s'administre par voie intraveineuse, son délai d'action est de plusieurs minutes. Son efficacité dure plusieurs heures avant un retour à l'état initial. Ce produit a plusieurs contre-indications (insuffisance rénale et hépatique, allergie) et de nombreux effets secondaires (diabète, colique néphrétique,...). La pharmacocinétique et les effets indésirables de l'acétazolamide limitent son usage en imagerie et en particulier en IRMf.

L'hyperventilation et l'apnée Une hyperventilation soutenue pendant au moins une minute entraîne une hypocapnie avec une pression expirée en CO_2 ($PetCO_2$ pour *End Tidal Pressure of* CO_2) inférieure à 30 mmHg, soit une baisse de 10 mmHg ou davantage [Cohen et al., 2002, Krainik et al., 2005, Rostrup et al., 2005]. L'hyperventilation s'accompagne d'une vasoconstriction responsable d'une baisse du CBF de 25% [Rostrup et al., 2002, 2005] et d'une chute du signal $BOLD$ de 1 à 5% [Weckesser et al., 1999, Cohen et al., 2002, Krainik et al., 2005].

A l'inverse, une apnée d'au moins 20 secondes est nécessaire pour observer une augmentation du CBF qui peut atteindre 60% et du signal $BOLD$ de 1 à 5% [Kastrup et al.,

TAB. 2.1 – *Principales études de vasoréactivité cérébrale réalisées sur des sujets sains en italique, sur des patients en* **gras** *et sur des animaux en caractères* classiques.

	BOLD	ASL	BOLD/ASL	BOLD/ASL/CMRO2	DSC
Acétazolamide	Mazurchuk et al. 1999	**Detre et al. 1999**, *Yen et al. 2002*, Zappe et al. 2007	*Brown et al. 2003*		*Nighoghossian et al. 1997*, **Schreiber et al. 1998, Chabriat et al. 2000, Kim et al. 2000, Marstrand et al. 2002**
Hyperventilation	*Weckesser et al. 1999,* ***Hund-Georgiadis et al. 2003***,**Mäkiranta et al. 2004**, ***Krainik et al. 2005***	Last et al. [2007]			
Apnée	**Prasad et al. 1997**, Kastrup et al. 1999a, Liu et al. 2002, **Shiino et al. 2003, Hsu et al. 2004**, *Thomason et al. 2005, Scouten and Schwarzbauer 2008*	***Kastrup et al. 1999c, 2001***		*Kastrup et al. 1999a*	
Inhalation de gaz :CO_2, O_2, carbogène	*Davis et al. 1998,* **Lythgoe et al. 1999**, Landuyt et al. 2001, *Vesely et al. 2001, Cohen et al. 2002* ,**Hamzei et al. 2003**, Kannurpatti et al. 2003, ***Macey et al. 2003***, *Wise et al. 2004,* **Ziyeh et al. 2005**, **Haller et al. 2008**, *Sedlacik et al. 2008*	**Forbes et al. 1997**, Barbier et al. 1999, 2001b, *Kastrup et al. 2001, Floyd et al. 2003, Nöth et al. 2006, Bulte et al. 2007*, Wegener et al. 2007, *Nöth et al. 2008*, Wegener and Wong 2008, *Zaharchuk et al. 2008*	Sicard et al. 2003, Kennan et al. 2004, *Stefanovic et al. 2006, Tuunanen and Kauppinen 2006*, Zhang et al. 2007, Zappe et al. 2008	*Hoge et al. 1999a,b, Kim et al. 1999, Kastrup et al. 2002, Stefanovic et al. 2004*, Sicard and Duong 2005, *Tuunanen et al. 2006, Chiarelli et al. 2007b*, Duong 2007, *Leontiev and Buxton 2007, Ances et al. 2008, Perthen et al. 2008*	**Mattle et al. 1990**, **van Osch et al. 2002**

1999a, Liu et al., 2002, Thomason et al., 2005]. L'apnée de 20 secondes permet une élévation de la $PetCO_2$ de 7 mmHg. Elle entraîne également une élévation de la tension, une hyperventilation secondaire et une hypocapnie transitoire. Le retour à l'équilibre dure 45 secondes.

L'hyperventilation et l'apnée sont des tâches simples et fiables mais elles entraînent des mouvements de la tête et elles sont très dépendantes des performances, parfois altérées, des sujets et, *a fortiori*, des patients [Krainik et al., 2005]. En outre, à l'exception des stimulations sensorielles, il est très difficile d'effectuer une tâche cognitive supplémentaire pour étudier le couplage neuro-vasculaire dans les régions fonctionnelles de la motricité ou du langage.

L'inhalation de dioxyde de carbone La vasodilatation induite par l'inhalation de 5 à 7% de CO_2 pendant 2 à 3 minutes s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin cérébral de 4 à 6 %/mmHg [Ito et al., 2003, Nöth et al., 2008] et du signal *BOLD* de $0,2$ à $0,4$ %/mmHg. Cela correspond à un signal BOLD de 3 à 6% pour des blocs hypercapniques de 2 à 3 minutes [Kastrup et al., 2001, Vesely et al., 2001], ce qui est sensiblement supérieur aux variations induites par le couplage neuro-vasculaire qui sont de l'ordre de $0,5$ à 3% [Ito et al., 2005, Krainik et al., 2005]. Le signal varie progressivement pour atteindre un plateau au bout de 30 à 60 secondes. Le retour à l'état d'équilibre nécessite le même délai [Bandettini and Wong, 1997, Kim et al., 1999, Kastrup et al., 2001, Macey et al., 2007]. La pression artérielle moyenne et le pouls sont stables pour des durées d'inhalation de quelques minutes [Lavi et al., 2006], alors qu'une élévation de ces paramètres peut être observée pour des durées d'inhalation supérieures à dix minutes [Bailey et al., 2005]. L'inhalation de CO_2 entraîne une hyperoxie modérée par effet Bohr. Parmi les inconvénients de l'inhalation de CO_2, il faut noter quelques effets secondaires mineurs et rapidement réversibles rapportés lors d'épreuves fonctionnelles respiratoires tels qu'une soif d'air, une anxiété, une fatigue ou des céphalées légères [Jensen et al., 2005b,a]. Toutefois, l'effet anxiogène potentiel du CO_2 doit être pris en compte car l'hypercapnie permet de reproduire expérimentalement des manifestations anxieuses en inhalant soit un mélange d'air avec 7 à $7,5$% de dioxyde de carbone pendant 20 minutes [Bailey et al., 2007, Hopko et al., 2003] soit un mélange d'oxygène et de 20 à 35% de CO_2 [Schmidt and Mallott, 2006].

L'inhalation d'oxygène L'hyperoxie, obtenue par l'inhalation de 50 à 100% d'O_2, entraîne une vasoconstriction responsable d'une diminution de la perfusion cérébrale. Des études récentes ont rapporté des résultats assez disparates avec une baisse du CBF comprise entre 7 et 31% pour une inhalation d'oxygène pur [Rostrup et al., 2005, Chiarelli et al., 2007b, Bulte et al., 2007], voire une élévation du CBF [Sicard and Duong, 2005]. L'hyperoxie peut entraîner une augmentation du signal *BOLD* allant jusqu'à 3% dans la substance grise [Chiarelli et al., 2007b]. La diminution de la pression artérielle en CO_2 concomitante à l'inhalation d'O_2 pourrait majorer la baisse de la perfusion.

L'inhalation de carbogène Le carbogène est un mélange gazeux d'oxygène et de dioxyde de carbone (habituellement de 3 à 7%). L'inhalation de carbogène est une alternative intéressante car il n'y a pas de contre-indication ni d'effet indésirable répertoriés par la Banque Nationale de la Pharmacovigilance, si bien que le carbogène n'est pas considéré

comme un médicament. Cet aspect est volontiers mis à profit dans un contexte clinique chez les sujets cérébro-lésés [Lee et al., 1998, Lavi et al., 2006, Hamzei et al., 2003]. Le carbogène est couramment utilisé en pratique clinique lors des épreuves fonctionnelles cardio-respiratoires pour tester le réflexe hyperventilatoire à l'hypercapnie. L'inhalation de carbogène entraîne une vasodilatation et une augmentation du signal *BOLD* de 4 à 6% dans la substance grise [Vesely et al., 2001]. Par sa forte teneur en oxygène, le carbogène entraîne une hyperoxie tissulaire. Cette augmentation de l'oxygénation est à prendre en compte dès lors que les effets du carbogène sont étudiés en imagerie *BOLD*. En effet, comme pour l'interprétation du couplage neuro-vasculaire, il est difficile de distinguer l'élévation de la perfusion avec une augmentation locale de l'oxygénation. Par ailleurs, les propriétés du carbogène sont utilisées en neuro-oncologie pour augmenter l'oxygénation des tumeurs cérébrales et leur radiosensibilité [Dunn et al., 2002, Rauscher et al., 2005].

Définition de la réponse cérébro-vasculaire au CO_2

Afin de comparer les variations de perfusion obtenues avec différents moyens de modulation de la capnie, la réponse cérébro-vasculaire (*CVR* pour *Cerebro Vascular Reactivity*) a été introduite. Elle exprime les variations en pourcent de la perfusion cérébrale pour une augmentation de la pression expirée en CO_2 de 1 mmHg.

$$CVR = \frac{100 \times (CBF - CBF_0)}{CBF_0 \times (PetCO_2 - PetCO_{2|0})}$$

avec :

- CBF et CBF_0 la perfusion mesurée lors d'une hypercapnie ou d'une hypocapnie et la perfusion sous inhalation d'air,
- $PetCO_2$ et $PetCO_{2|0}$ la pression expirée en CO_2 lors de l'hypercapnie ou l'hypocapnie et la pression expirée en CO_2 sous inhalation d'air.

2.4 Conclusion

Depuis l'émergence de la mesure du signal *BOLD*, les études d'IRM fonctionnelle se sont multipliées et diversifiées pour étudier le fonctionnement du cerveau, ses réorganisations et comprendre les mécanismes d'action de certaines pathologies. Mais le signal *BOLD* est le reflet, en partie méconnu, des variations de l'oxygénation cérébro-vasculaire et de la perfusion cérébrale. Dans ce chapitre, nous avons mis en avant l'intérêt des mesures conjointes de la perfusion cérébrale et du signal *BOLD* lors d'une hypercapnie, afin de mettre en évidence des altérations de la vasoréactivité cérébrale ou afin de s'affranchir des variabilités physiologiques et pathologiques individuelles. Aujourd'hui, de plus en plus d'études d'IRM fonctionnelle utilisant cette méthode sont menées et c'est un concept qu'il est important que la communauté des neuroimageurs adopte. La perfusion cérébrale est un paramètre physiologique univoque mais soumis à l'action de multiples facteurs physiologiques généraux et locaux, vasculaires et neuronaux, mécaniques, métaboliques et électriques. L'imagerie fonctionnelle de la perfusion cérébrale permettrait d'étudier ces relations physiologiques et physiopathologiques pour mieux caractériser certaines maladies neurologiques et psychiatriques.

Chapitre 3

Objectifs de la thèse

Ce travail de thèse s'articule autour de deux composantes : des développements méthodologiques en IRM fonctionnelle quantitative et l'application de ces méthodes à la vasoréactivité cérébrale dans la perspective d'études cliniques.

Dans un premier temps, l'objectif de la thèse est de développer une séquence IRM pour mesurer les variations dynamiques de la perfusion cérébrale chez l'homme. Le choix s'est porté sur une technique de mesure du débit sanguin cérébral, basée sur un traceur endogène : le proton de l'eau du sang artériel. Une méthode de marquage des spins artériels (ASL pour *Arterial Spin Labeling*) est très utilisée dans le domaine de la recherche mais reste à ce jour confidentielle sur les IRM à usage clinique. Elle offre l'avantage d'être totalement non invasive. L'usage répété de cette séquence au cours d'études fonctionnelles de l'activité cérébrale par stimulation du couplage neuro-vasculaire ou de la vasoréactivité est alors possible. La résolution spatiale de l'ASL est très proche de celle rencontrée en IRM fonctionnelle par mesure du signal *BOLD*, ce qui facilite l'étude conjointe de ces deux paramètres. L'implémentation de cette séquence consiste, dans un premier temps, à programmer les différents éléments qui constituent une séquence RMN puis à optimiser les paramètres nécessaires pour aboutir à une mesure fiable et reproductible de la perfusion cérébrale. Une méthode originale d'adaptation d'un paramètre individuellement pour chaque patient est présentée. Ces travaux sont décrits dans la seconde partie de ce mémoire.

Le deuxième temps fort de cette thèse est l'application de la méthode développée à l'imagerie de la vasoréactivité. Cette étude repose sur les techniques de modulation de la capnie lors d'enregistrements du signal *BOLD* et de la perfusion. L'obtention de cartes de vasoréactivité cérébrale nécessite la mise en place d'un protocole expérimental qu'il convient d'optimiser : le débit et la concentration des gaz, les dispositifs d'administration, le paradigme. Ces points sont décrits dans la troisième partie de ce mémoire. La mise en application de notre travail est présentée dans le chapitre 11 avec nos expériences préliminaires dans un contexte clinique en pathologie sténo-occlusive et une étude de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Deuxième partie

Développements méthodologiques : Imagerie de la perfusion cérébrale

Introduction de la partie

Cette partie présente les développements méthodologiques réalisés au sein du laboratoire durant les trois années de thèse. Le premier objectif de ce travail était de mettre en place une séquence de perfusion par marquage des spins artériels sur l'IRM 3 teslas. Cette étape consistait, après une revue de la littérature, à programmer la séquence choisie puis à l'optimiser afin d'obtenir une valeur quantitative de la perfusion cérébrale. En parallèle, des travaux d'ajustements d'une séquence de perfusion sur un des IRM à $1,5$ T du service clinique ont été menés.

Le chapitre 4 passe en revue les différentes méthodes de perfusion par marquage des spins artériels ainsi que les spécificités liées à cette méthode. Dans le chapitre 5, le choix de la séquence développée à 3 T est appuyé avec les différentes options disponibles. La deuxième section de ce chapitre est consacrée à la séquence de perfusion disponible sur l'IRM $1,5$ T. Une séquence d'IRM est une suite d'impulsions RF, de gradients et de périodes de lecture des données qui sont exécutés dans un ordre choisi et qui conduisent à une succession d'évènements modifiant l'aimantation des tissus afin d'obtenir le signal RMN recherché. Les éléments de la programmation de la séquence ne sont pas détaillés ici. Une fois la séquence développée, une série d'expériences sont réalisées afin d'optimiser la séquence de perfusion sur l'IRM 3 T. Le chapitre 6 décrit les moyens mis en œuvre pour cette étape d'optimisation. Le dernier chapitre de cette partie expose une méthode que nous avons mise en place sur les deux aimants afin de caractériser les propriétés du bolus de sang marqué, ce qui nous permet d'optimiser un paramètre de la séquence pour chaque sujet, offrant une quantification plus fine.

Chapitre 4

Imagerie de la perfusion cérébrale par marquage des spins artériels

4.1 Introduction

Les techniques de marquage des spins artériels reposent sur l'utilisation d'un marqueur endogène, le proton de l'eau, qui passe du compartiment intra-vasculaire au compartiment extra-vasculaire. C'est une technique différentielle au cours de laquelle deux types d'acquisitions sont réalisées : une acquisition de marquage et une acquisition de contrôle. La condition de marquage consiste à modifier l'aimantation des protons du sang artériel, en amont de la région d'intérêt, en appliquant une impulsion radio-fréquences sélective. Les spins marqués vont alors se déplacer via le réseau sanguin vers les tissus cérébraux à perfuser. A un temps t après le marquage, l'acquisition est réalisée avec une méthode d'imagerie rapide comme l'EPI (*Echo Planar Imaging*), la SPIRAL, la true FISP (*true Fast Imaging with Steady-state precession*), le TSE (*Turbo Spin Echo*) ou le GRASE (*GRAdient and Spin Echo*). Entre l'impulsion de marquage et l'acquisition, l'aimantation longitudinale des spins marqués va relaxer vers son état d'équilibre thermodynamique sans l'atteindre. Pour quantifier la quantité de spins marqués qui ont perfusé les tissus cérébraux, une acquisition sans marquage est réalisée. C'est la condition de contrôle dans laquelle les spins artériels de la zone de marquage sont à l'équilibre. Leur aimantation longitudinale est maximale, et la différence des deux images dépend de la quantité de spins qui ont perfusé les tissus. Les deux principales techniques d'ASL se différencient dans la manière d'appliquer l'impulsion de marquage. Le marquage continu des spins artériels (CASL, *Continuous ASL*) utilise une longue impulsion RF (1 à 3 secondes) pour marquer de façon continue le sang qui traverse une petite bande de tissu (environ 1 cm). Le marquage pulsé des spins artériels (PASL, pour *Pulsed ASL*) utilise une courte impulsion RF (quelques millisecondes) pour marquer un grand volume de sang artériel (> 10 cm). Deux autres techniques d'ASL sont également présentées, le *dynamic ASL* et le *velocity selective ASL*.

4.2 Le marquage continu des spins artériels, CASL

La première méthode de CASL a été proposée par Detre en 1992. Elle utilise un train continu d'impulsions radio-fréquences de saturation pour marquer les spins du sang arté-

riel sur une coupe de 1 cm d'épaisseur [Detre et al., 1992]. La même année, Williams utilise une impulsion d'inversion adiabatique appliquée en continue pour marquer les spins. L'impulsion d'inversion par rapport à celle de saturation a l'avantage de doubler la différence de signal entre la condition de contrôle et celle de marquage. L'équation de Bloch qui décrit l'aimantation longitudinale dans les tissus peut être modifiée pour prendre en compte les effets liés à la perfusion [Detre et al., 1992, Williams et al., 1992] :

$$\frac{dM_t(t)}{dt} = \frac{M_t^0 - M_t(t)}{T_{1t}} + fM_a(t) - fM_v(t) \tag{4.1}$$

avec :

- f la perfusion cérébrale en ml.g^{-1}.s^{-1},
- $M_{\mathrm{a}}(t)$ l'aimantation artérielle par ml de sang en fonction du temps,
- $M_v(t)$ l'aimantation veineuse par ml de sang en fonction du temps,
- $M_t(t)$ et M_{t}^0 l'aimantation des tissus par g de tissu en fonction du temps et à l'équilibre,
- $T_{1\mathrm{t}}$ temps de relaxation longitudinale des tissus en s.

Dans l'équation 4.1 les termes fM_a et fM_v désignent l'aimantation de l'eau qui arrive et qui quitte les tissus par les vaisseaux sanguins. A l'équilibre, la relation entre l'aimantation du sang et celle des tissus fait intervenir le coefficient de partition de l'eau λ (en ml.g^{-1}), qui représente la différence de concentration en eau entre le sang et les tissus[a] [Herscovitch and Raichle, 1985] :

$$M_a^0 = M_v^0 = \frac{M_t^0}{\lambda} \tag{4.2}$$

avec :

- M_{a}^0 l'aimantation artérielle par ml de sang à l'équilibre,
- M_v^0 l'aimantation veineuse par ml de sang à l'équilibre.

Si le sang artériel n'est pas marqué en amont de la région d'intérêt on a :

$$M_a(t) = M_a^0 = \frac{M_t^0}{\lambda} \tag{4.3}$$

Detre fait l'hypothèse d'un échange complet entre l'eau du sang et l'eau tissulaire, et il considère que l'aimantation veineuse est à l'équilibre avec l'aimantation tissulaire :

$$M_v(t) = \frac{M_t(t)}{\lambda} \tag{4.4}$$

Si une impulsion d'inversion est appliquée à l'eau artérielle à partir de $t = 0$, la solution de l'équation 4.1 devient en absence de relaxation longitudinale du marquage ($T_{1a} = \infty$) :

$$M_t(t) = \frac{M_t^0}{1 + \frac{fT_{1t}}{\lambda}} \times \left[\left(1 - \frac{fT_{1t}}{\lambda}\right) + \frac{2fT_{1t}}{\lambda} \exp\left(-t\left(\frac{1}{T_{1t}} + \frac{f}{\lambda}\right)\right)\right] \tag{4.5}$$

A l'équilibre l'aimantation M_t atteint $M_t^{ss} = M_t(\infty)$ qui est donnée en calculant l'équation 4.5 pour $t = \infty$,

[a] Le coefficient de partition de l'eau pour la matière grise est égal à $0,9$ ml.g^{-1}

$$\frac{M_t^{ss}}{M_t^0} = \frac{1 - \frac{fT_{1t}}{\lambda}}{1 + \frac{fT_{1t}}{\lambda}} \tag{4.6}$$

La perfusion s'exprime alors :

$$f = \frac{\lambda}{T_{1t}} \left(\frac{M_t^0 - M_t^{ss}}{M_t^0 + M_t^{ss}} \right) \tag{4.7}$$

En définissant T_{1app} comme le T_1 apparent des tissus $\frac{1}{T_{1app}} = \frac{1}{T_{1t}} + \frac{f}{\lambda}$ on obtient :

$$f = \frac{\lambda}{T_{1app}} \left(\frac{M_t^o - M_t^{ss}}{2M_t^0} \right) \tag{4.8}$$

Ainsi une mesure du T_{1app} et des aimantations $M_{\mathrm{t}}^{\mathrm{ss}}$ et M_{t}^0 permet de calculer la perfusion.

Un premier inconvénient de cette séquence est sa sensibilité au temps de transit du marquage qui est le temps nécessaire aux spins marqués pour se déplacer de la région de marquage jusqu'aux tissus à perfuser. Les différentes régions cérébrales ont des temps de transit différents en fonction de leurs distances par rapport à la zone de marquage, de l'anatomie cérébrovasculaire et de l'activité neuronale. Afin de produire des cartes quantitatives de perfusion il est important de prendre en compte ce paramètre. En effet, si les images sont acquises trop tôt après l'application du marquage, la perfusion sera sous-estimée car les spins marqués n'auront pas eu le temps de perfuser les tissus. A l'inverse, si les images sont acquises trop tardivement, les spins marqués auront relaxés, et il n'y aura plus de signal de perfusion. Alsop insère un délai entre la fin du marquage et le début de l'acquisition [Alsop and Detre, 1996]. Ce délai diminue la différence de signal entre le contrôle et le marquage par relaxation T_1 des spins marqués, mais s'il est supérieur au temps de transit alors l'image pondérée en perfusion est insensible aux variations de temps de transit. De plus, ce délai permet de diminuer l'artefact intravasculaire qui est le signal artériel provenant de spins marqués destinés à perfuser des tissus situés à distance de l'endroit où il est observé.

Un second inconvénient de la séquence de Williams est la durée de l'impulsion RF de marquage. Cette impulsion entraîne une diminution du signal provenant des spins statiques dans la coupe d'imagerie par des effets hors résonance qui saturent l'aimantation des macromolécules. Cette saturation des macromolécules diminue l'aimantation des protons libres par effet de transfert d'aimantation. Pour que le signal des spins statiques s'annulent lors de la soustraction des images de contrôle et de marquage, soit les effets hors résonance dûs à l'impulsion de marquage doivent être évités, soit les mêmes effets doivent être générés dans la condition de contrôle. Williams utilise pour le contrôle une impulsion dont la fréquence correspond à la position symétriquement opposée à celle du marquage, par rapport à la coupe d'imagerie. Cette compensation n'est possible que pour une seule coupe d'imagerie car les effets se compensent uniquement à une position donnée. Alsop utilise pour le contrôle des impulsions modulées en amplitude. Cela a pour effet d'invertir deux fois les spins artériels, leur aimantation est donc à l'équilibre. Comme dans ce cas les impulsions de contrôle et de marquage sont appliquées à la même fréquence, les effets hors résonance s'annulent dans la soustraction pour toutes les positions [Alsop and Detre, 1998]. Cette méthode permet d'acquérir plusieurs coupes d'imagerie et de diminuer le dépôt d'énergie RF dans les tissus. En effet, les longues impulsions RF utilisées

pour le marquage et le contrôle déposent beaucoup d'énergie dans les tissus, ce qui limite l'utilisation du CASL chez l'homme lorsque la transmission de ces impulsions est réalisée par une antenne RF qui contient toute la tête. De ce fait, une méthode utilisant deux antennes RF a été créée. Une antenne de surface placée sur les carotides marque les spins artériels sans introduire d'effet de transfert d'aimantation et la seconde antenne est utilisée pour l'acquisition [Zhang et al., 1992]. De plus, cela permet de diminuer le taux spécifique d'absorption[b] (*SAR*, *Specific Absorption Rate*) par rapport aux techniques utilisant une antenne volumique pour le marquage. En réalisant le marquage avec de petites antennes au niveau des artères du cou, on peut également mesurer la perfusion dans un territoire vasculaire en marquant spécifiquement une artère [Zaharchuk et al., 1999]. Une autre méthode qui diminue le *SAR* sans dégrader le rapport signal sur bruit (*SNR* pour *Signal to Noise Ratio*) est le pseudo-CASL (pCASL) qui utilise de très courtes impulsions RF sélectives (durée < 1 ms) répétées rapidement pendant $1,5$ secondes pour marquer les spins. Pour le contrôle, des impulsions RF dont le signe change d'impulsion en impulsion sont appliquées, les spins sont donc complètement relaxés et les effets hors résonance sont contrôlés [Fernández-Seara et al., 2008, Garcia et al., 2005]. Afin d'augmenter la résolution temporelle du CASL, Hernandez-Garcia propose le turbo-CASL, dans laquelle l'image de contrôle et de marquage sont acquises après le marquage [Hernandez-Garcia et al., 2004].

4.3 Le marquage pulsé des spins artériels, PASL

La première méthode de PASL a été développée par Kwong en 1992 [Kwong et al., 1992]. Elle est basée sur les équations de Detre et Williams (voir l'équation 4.8 page précédente) pour déterminer les variations de perfusion à partir des variations de T_1 apparent, mesurées par une séquence d'inversion-récupération. Edelman propose en 1994 la séquence EPISTAR (*Echo Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency*) dans laquelle le marquage est réalisé par une inversion spatialement sélective des spins du sang artériel en amont de la région d'intérêt. Le contrôle se fait sans impulsion RF [Edelman et al., 1994]. En raison d'une sélectivité imparfaite, l'impulsion de marquage modifie l'aimantation des spins statiques de la région d'intérêt qui se situent les plus proches de la zone de marquage. Pour éliminer ce problème, les spins dans la région d'intérêt sont saturés dans les conditions de marquage et de contrôle. Cette saturation permet d'une part d'atténuer les contaminations RF et d'autre part d'éliminer le signal des spins statiques après la soustraction des deux images. Afin de supprimer les effets hors résonance, Edelman ajoute pour la condition de contrôle une impulsion d'inversion située à l'opposée de celle du marquage par rapport à la région d'intérêt, ainsi les effets de transferts d'aimantations sont identiques dans les deux conditions (voir la figure 4.1 page ci-contre). En 1995, Kim reprend l'idée de Kwong pour créer la séquence FAIR (*Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery*) dans laquelle deux images d'inversion-récupération sont soustraites [Kim, 1995]. L'image de contrôle est réalisée avec une impulsion d'inversion non-sélective et le marquage avec une inversion-récupération sélective (voir la figure 4.1). Comme les

[b] Quand un champ électromagnétique radio-fréquences est appliqué à un tissu biologique, il y a un transfert d'énergie vers le tissu qui entraîne une augmentation de sa température [Shellock, 2000, Collins et al., 2004]. Le *SAR* est défini comme la puissance RF absorbée par unité de masse de tissu. Il est mesuré en watt par kilogramme. Les limites de *SAR* pour une exposition aux champs RF d'un IRM ont été proposées par la Commission Electronique Internationale (IEC pour *International Electronic Comission*) en ce qui concerne l'Europe. Pour une exposition de la tête, le *SAR* est limité à 3 W/Kg, en moyenne sur l'ensemble de la tête, pendant 10 minutes.

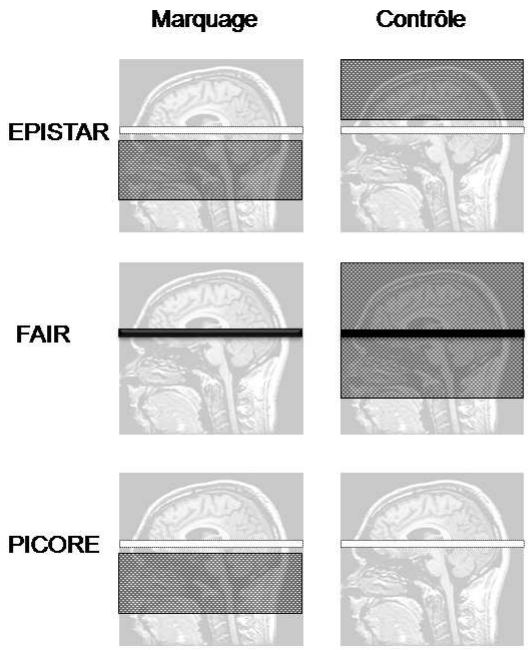


FIG. 4.1 – *Schéma de marquage et de contrôle pour les séquences EPISTAR, FAIR et PICORE. La bande blanche représente la région d'intérêt pour l'EPISTAR et le PICORE. Pour la FAIR la région d'intérêt est en noir car elle est invertie. La zone en gris est la région où est appliquée une inversion.*

mêmes impulsions d'inversion sont utilisées dans les deux conditions, les effets hors résonance s'annulent et il n'est pas nécessaire de saturer la région d'intérêt comme dans l'EPISTAR. Un des problèmes de cette séquence est le signal intravasculaire présent au moment de la mesure. Une méthode pour supprimer ce signal est l'utilisation de crusher vasculaire (gradient bipolaire) qui déphase l'aimantation des spins se déplaçant dans la direction du gradient. Une seconde approche est d'acquérir les données à un TI tardif. Ainsi le sang marqué a le temps de traverser les différentes coupes et de perfuser les tissus. Mais si le TI est trop long, l'aimantation des spins marqués sera revenue à l'équilibre par relaxation T_1. Des méthodes très similaires sont proposées par Schwarzbauer [Schwarzbauer et al., 1996] et par Kwong [Kwong et al., 1995]. En 1997, Wong met au point la méthode PICORE (*Proximal Inversion with a Control for Off Resonance Effects*) qui se compose du même marquage que l'EPISTAR mais pour le contrôle l'impulsion d'inversion est non-sélective avec le même offset en fréquence que l'impulsion de marquage par rapport à la région d'intérêt (voir la figure 4.1). Ainsi les effets hors résonance sont supprimés lors de la soustraction des deux images [Wong et al., 1997] et il est alors possible de faire l'acquisition de plusieurs coupes.

Dans les années qui suivent, ces trois schémas de marquage (FAIR, EPISTAR et PICORE) sont modifiés pour créer de nouvelles séquences de perfusion. Pour les séquences basées sur la séquence FAIR, Yang propose d'acquérir dix coupes avec une acquisition spirale. Jusque là les acquisitions étaient réalisées avec un parcours écho-planar [Yang et al., 1998]. Schwarzbauer développe la séquence BASE (*BAsis image and SElective inversion*) qui se compose d'un marquage avec une impulsion d'inversion sélective et d'un contrôle sans aucune modification d'aimantation des tissus et du sang. Comme il n'y a aucune préparation pour le contrôle, des antennes de surface peuvent être utilisées [Schwarzbauer and Heinke,

1998]. Helpern met au point la séquence UNFAIR (*UN Inververted FAIR*) [Helpern et al., 1997], dans laquelle le marquage est réalisé à l'extérieur de la région d'intérêt et le contrôle sans aucune impulsion. Pour les variantes de l'EPISTAR : Edelman modifie l'EPISTAR pour acquérir plusieurs coupes sans avoir d'effet de transfert d'aimantation [Edelman and Chen, 1998]. Pour le marquage une impulsion adiabatique de 180° invertit les spins. Pour le contrôle deux impulsions adiabatiques d'amplitude RF moitié moindre que celle du marquage sont appliquées sur la même zone. Les effets de transfert d'aimantation sont identiques dans les deux cas. De plus, le signal veineux est diminué par rapport à l'ancienne version de l'EPISTAR. Cependant l'utilisation de deux impulsions d'inversion de 180° est critique à cause des problèmes de profils de coupes et de mouvement des spins artériels entre les deux impulsions. En 1997, Chen propose la STAR-HASTE (*Signal Targeting with Alternating Radiofrequency and HAlf Fourier Single shot Turbo Spin Echo*). Elle est basée sur le même schéma de marquage que l'EPISTAR, mais l'EPI est remplacée par une acquisition de la moitié du plan de Fourier avec une séquence d'imagerie turbo spin-écho afin de supprimer les artefacts de susceptibilité magnétique liés à l'EPI, notamment aux interfaces « air-tissu » [Chen et al., 1997]. En 1999, Golay développe une séquence multi-coupes, insensible aux transferts d'aimantation, la TILT (*Transfert Insensitive Labeling Technique*) [Golay et al., 1999]. Le marquage se fait avec une inversion constituée de deux impulsions sélectives de 90° en amont de la région d'intérêt. Pour le contrôle, la première impulsion est identique mais la seconde impulsion de 90° est appliquée avec une différence de phase de 180°. Dans les deux cas l'aimantation dans la région d'intérêt est la même, les effets hors résonance dans les tissus sont supprimés par la soustraction.

4.4 Modèle de quantification de la perfusion

Pour quantifier la perfusion, Buxton décrit un modèle cinétique général du sang marqué qui prend en compte : les effets d'un temps de transit variable, les effets de l'échange de l'eau entre les capillaires et les tissus, la relaxation longitudinale du marquage et les effets d'une extraction incomplète de l'eau [Buxton et al., 1998]. Ce modèle est valable pour les méthodes d'ASL pulsé et continu. Dans ce modèle, on considère que la quantité d'aimantation présente au niveau des tissus au temps t dépend de l'aimantation délivrée par le flux artériel, de la clairance par le flux veineux et de la relaxation longitudinale des spins marqués. Ainsi trois fonctions sont définies :

- $c(t)$ la fonction de distribution qui décrit la concentration artérielle normalisée de l'aimantation qui arrive dans un voxel au temps t,
- $r(t-t')$ la fonction de résidu qui décrit la fraction des molécules d'eau marquées qui arrivent au temps t' et qui est présente dans le voxel au temps t,
- $m(t-t')$ la fonction de relaxation qui quantifie la réduction relative de signal au temps t liée à la relaxation T_1 depuis t'.

Avec ces trois fonctions la différence d'aimantation $\triangle M(t)$ entre le contrôle et le marquage s'écrit :

$$\begin{aligned}\Delta M(t) &= 2M_{0b}f\int_0^t c(t')r(t-t')m(t-t')dt' \\ &= 2M_{0b}f\left\{c(t)*[r(t)m(t)]\right\}\end{aligned} \tag{4.9}$$

avec :

- $M_{0\mathrm{b}}$ l'aimantation du sang artériel par ml à l'équilibre,
- $*$ le symbole de la convolution.

Dans les années précédentes un modèle standard a été développé [Alsop and Detre, 1996] dans lequel plusieurs hypothèses ont été faites :

- Le sang marqué arrive au voxel avec une vitesse uniforme. Ainsi avant Δt (temps de transit) aucun spin marqué n'arrive dans le voxel. Entre Δt et $\Delta t + \tau$ (τ est la largeur temporelle du marquage en secondes) le sang marqué arrive au niveau du voxel et après $\Delta t + \tau$ c'est du sang non marqué qui arrive. Ceci signifie que :

$$c\left(t\right) = \begin{cases} 0 & 0 < t < \Delta t \\ \alpha \exp\left(-\frac{t}{T_{1b}}\right) & \Delta t < t < \Delta t + \tau \qquad \text{pour PASL} \\ \alpha \exp\left(-\frac{\Delta t}{T_{1b}}\right) & \Delta t < t < \Delta t + \tau \qquad \text{pour CASL} \\ 0 & \Delta t + \tau < t \end{cases} \tag{4.10}$$

avec α l'efficacité relative du marquage.

- La cinétique de l'échange de l'eau entre les tissus et le sang est présumée être décrite par un seul compartiment car on considère que l'échange d'eau entre les tissus et le sang est rapide et que le ratio des concentrations en eau dans les tissus et dans le sang est une constante égale au coefficient de partition de l'eau λ :

$$r(t) = e^{-ft/\lambda} \tag{4.11}$$

- Après l'impulsion d'inversion, l'aimantation revient à l'équilibre avec le temps de relaxation du sang $T_{1\mathrm{b}}$, mais quand les molécules d'eau marquées ont atteintes le voxel tissulaire, la relaxation se fait avec le temps de relaxation des tissus $T_{1\mathrm{t}}$. Ceci suggère que l'eau est complètement extraite de l'espace vasculaire immédiatement après son arrivée dans le voxel :

$$m(t) = e^{-t/T_{1t}} \tag{4.12}$$

En prenant en compte ces éléments dans l'équation 4.9 on obtient pour l'ASL pulsé :

$$\Delta M\left(t\right) = \begin{cases} 0 & 0 < t < \Delta t \\ 2M_{0b} f\left(t - \Delta t\right) \alpha \exp\left(-\frac{t}{T_{1b}}\right) q_p\left(t\right) & \Delta t < t < \tau + \Delta t \\ 2M_{0b} f \tau \alpha \exp\left(-\frac{t}{T_{1b}}\right) q_p\left(t\right) & \tau + \Delta t < t \end{cases} \tag{4.13}$$

avec :

$$\begin{aligned} q_p(t) &= \frac{e^{kt}(e^{-k\triangle t} - e^{-kt})}{k(t - \triangle t)} && \Delta t < t < \tau + \Delta t \\ &= \frac{e^{kt}(e^{-k\triangle t} - e^{-k(\tau + \triangle t)})}{k\tau} && \tau + \Delta t < t \end{aligned}$$

$$k = \frac{1}{T_{1b}} - \frac{1}{T_{1app}}$$

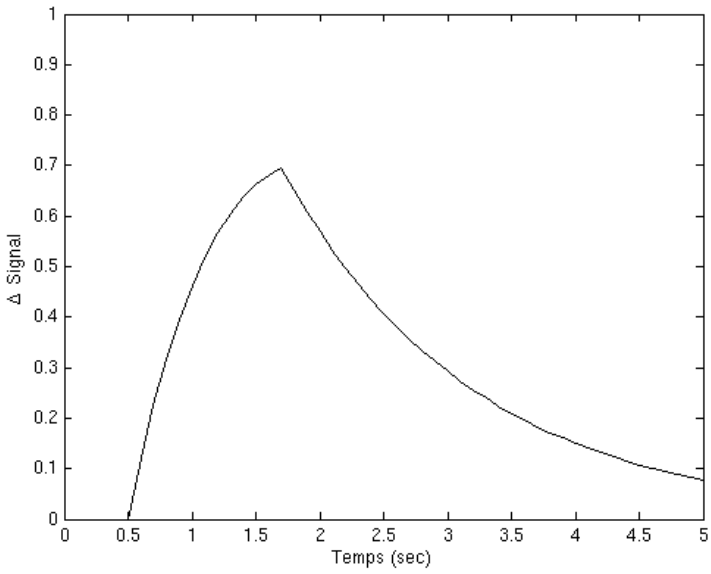


FIG. 4.2 – *Evolution du signal de perfusion en fonction du temps d'après le modèle de Buxton (cf 4.13). Les différents paramètres sont* $\alpha = 0.95$, $T_{1b} = 1.5$ *s*, $\tau = 1.2$ *s*, $\Delta t = 0.5$ *s*, $f = 0.01$ s^{-1}

Le terme q_p prend en compte la différence entre les temps de relaxation du sang et du tissu et la clairance du marquage par le flux veineux. Pour les temps de relaxation et la perfusion cérébrale typiques chez l'homme, k est proche de zéro et par conséquent q_p est proche de un.

Pour le marquage continu des spins artériels, on obtient :

$$\Delta M(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < \Delta t \\ 2M_{0b} f T_{1app} \alpha \exp\left(-\frac{\Delta t}{T_{1b}}\right) q_{ss}(t) & \Delta t < t < \tau + \Delta t \\ 2M_{0b} f T_{1app} \alpha \exp\left(-\frac{\Delta t}{T_{1b}}\right) \exp\left(-\frac{t-\tau-\Delta t}{T_{1app}}\right) q_{ss}(t) & \tau + \Delta t < t \end{cases} \quad (4.14)$$

avec :

$$q_{ss}(t) = \begin{cases} 1 - \exp\left(-\frac{t-\Delta t}{T_{1app}}\right) & \Delta t < t < \tau + \Delta t \\ 1 - \exp\left(-\frac{\tau}{T_{1app}}\right) & \tau + \Delta t < t \end{cases}$$

Le terme q_{ss} est proche de un si t et τ sont plus grand que T_{1app}. Ceci permet d'utiliser facilement le modèle pour obtenir une valeur quantitative de la perfusion.

Dans les écrits qui suivent ainsi que pour les expériences, nous considérons que q_p et q_{ss} sont égaux à un. Avec ce modèle, en réalisant plusieurs acquisitions avec des valeurs de TI différentes, on peut en principe estimer à la fois la perfusion, le temps de transit, la largeur temporelle du marquage, l'aimantation et le T_1 du sang par un ajustement du modèle décrit par Buxton sur les données.

4.5 Séquence de PASL pour quantifier la perfusion

Wong propose deux nouvelles séquences de perfusion : la QUIPSS (*QUantitative Imaging of Perfusion using a Single Subtraction*) et QUIPSS II (QUIPSS seconde version) qui sont insensibles au temps de transit du sang ce qui permet d'obtenir une valeur quantitative de la perfusion avec uniquement une seule soustraction [Wong et al., 1998]. La séquence QUIPSS utilise une impulsion de saturation appliquée sur la région d'intérêt à un temps TI_1 après le marquage. La même saturation est appliquée pour le contrôle. Elle élimine toute contribution du sang qui arrive dans les coupes avant TI_1. L'acquisition est réalisée à un temps TI_2 après cette saturation. Ainsi les spins qui contribuent au signal de perfusion sont ceux qui entrent dans la région d'intérêt entre TI_1 et TI_2. Cette séquence permet de s'affranchir du temps de transit. Cependant elle contient beaucoup de signal intravasculaire car elle mesure le signal du sang qui entre dans la région d'intérêt après la saturation. De plus, elle ne permet pas l'acquisition de plusieurs coupes car la saturation est appliquée sur la région d'intérêt. Dans la QUIPSS II, l'impulsion de saturation est appliquée sur la même zone que le marquage à un temps TI_1. Ainsi, seuls les spins qui ont quitté la région de marquage au temps TI_1 contribuent au signal de perfusion. Le choix du délai TI_1 est très important. En effet, le signal de perfusion est proportionnel à la quantité de spins du sang marqué qui quitte la région de marquage et par conséquent il est proportionnel au délai TI_1. Si ce délai est trop court, peu de spins marqués auront quitté la zone de marquage, et le rapport signal sur bruit dans les images de perfusion sera faible. A l'inverse, si le TI_1 est trop long, la fin du bolus des spins marqués aura quitté la zone de marquage, et la mesure de perfusion ne sera plus vraiment quantitative.

Si

$$\begin{aligned} TI_1 &< \tau \\ TI_2 &> TI_1 + \delta t \end{aligned}$$

alors

$$\Delta M(TI_2) = 2M_{0b} f TI_1 \exp\left(-\frac{TI_2}{T_{1b}}\right) \tag{4.15}$$

Cette méthode permet de déterminer la perfusion en utilisant une seule soustraction tout en étant indépendant du temps de transit et du signal intravasculaire. De plus, il est possible d'acquérir plusieurs coupes d'imagerie. Les valeurs utilisées par Wong, sont $TI_1 = 600 - 700$ ms, et $TI_2 = 1200 - 1400$ ms. Cette technique est très similaire à celle développée par Alsop et Detre pour le CASL (voir la section 4.2 page 57).
Une autre séquence proposée par Wong, le turbo ASL, permet d'améliorer la résolution temporelle d'un facteur deux tout en gardant le même SNR [Wong et al., 2000]. Dans cette séquence le TI est plus long que le TR. Après l'impulsion de marquage PICORE, il faut $\tau + \triangle t$ pour que le sang marqué arrive au niveau de la région d'intérêt. Pendant ce temps, l'image de contrôle est acquise. A un délai TI après le marquage, l'acquisition de l'image de marquage est réalisée. En 1999, Luh modifie la séquence QUIPSS II. Il remplace la saturation de la région de marquage par un train d'impulsions de saturation appliqués sur une bande étroite (2 cm) à la limite supérieure de la région de marquage, c'est la Q2TIPS (*Quipss II with thin slice TI Periodic Saturation*) [Luh et al., 1999]. Cette modification est réalisée pour augmenter la sélectivité des impulsions de saturation.

4.6 Dynamic ASL et Velocity Selective ASL

Barbier propose de mesurer simultanément le temps de relaxation de l'eau dans les tissus, le temps de transit du sang et le changement d'intensité du signal lié à la perfusion, par le *dynamic ASL* (DASL) [Barbier et al., 1999]. Pour mesurer ces trois paramètres en parallèle il utilise une analyse de la réponse tissulaire à un marquage des spins artériels variant périodiquement, appelée *fonction de marquage*. Avec cette technique, il n'y a pas de soustraction entre les images de contrôle et celles de marquage. Les trois paramètres sont obtenus par un ajustement du modèle qui décrit la réponse tissulaire à une fonction de marquage carrée sur les données.
Dans certaines pathologies cérébrales, le débit sanguin cérébral est diminué, ce qui allonge le temps de transit du sang marqué. Le signal de perfusion est alors sous-estimé ou nul. En 2006, Wong développe une nouvelle méthode de marquage des spins artériels sur la base de leurs vitesses sans utiliser de sélection spatiale des spins. C'est le VSASL (*Velocity Selective ASL*). Pour le marquage, des impulsions binomiales marquent tous les spins dont la vitesse est supérieure à une vitesse critique. Après un temps TI, l'acquisition est réalisée avec une impulsion qui excite uniquement les spins en dessous de la vitesse critique. Cette vitesse est typiquement de 1 cm/s pour distinguer les spins du sang artériel et ceux des tissus [Wong et al., 2006]. Ainsi, le signal de perfusion obtenu provient uniquement des spins qui ont décéléré entre le marquage et l'acquisition, ce qui distingue les spins artériels des spins veineux (qui accélèrent). Pour le contrôle aucune modification d'aimantation n'est réalisée, mais l'acquisition se fait également pour les vitesses de sang supérieures à la vitesse critique. La soustraction des deux images supprime le signal des spins statiques.

4.7 Comparaison entre les différentes techniques d'ASL

Le tableau 4.1 récapitule les principales propriétés des méthodes de marquage des spins artériels décrites ci-dessus.

	CASL	pCASL	PASL
SNR	faible	faible	faible
SAR	élevé	élevé	faible
Contaminations RF par le marquage	importantes	réduites	faibles
Durée impulsion de marquage	2-3 s	<1 ms	10 ms
Largeur du marquage	1 cm	1 cm	10 cm

TAB. 4.1 – *Propriétés des méthodes d'ASL.*

Chapitre 5

Séquences et options développées

5.1 Séquence de perfusion à 3 T

Comme nous l'avons vu précédemment, le marquage continu des spins artériels permet une mesure sur un grand volume de tissu cérébral mais cette technique est couplée à un SAR très élevé. Le choix de la séquence se porte par conséquent sur une méthode de marquage pulsé des spins artériels, PASL. La séquence développée sur l'IRM 3 teslas Bruker Medspec S300 est une QUIPSS II avec un marquage PICORE. Ce type de marquage, détaillé dans la section 4.5 page 65 assure un bon contrôle des effets hors résonance. La séquence QUIPSS II est une méthode avec laquelle on obtient une valeur quantitative de la perfusion avec une seule soustraction sans être sensible au temps de transit du sang marqué. De plus, avec une acquisition pondérée en T_2^* cette séquence est également sensible au signal $BOLD$. Si les images sont acquises avec un temps d'écho adapté, la différence entre une image de contrôle et de marquage est pondérée en perfusion, alors que la moyenne de ces images est pondérée en signal $BOLD$, sans contribution du signal de perfusion si la région d'intérêt est saturée au moment du marquage [Wong et al., 1997]. Avec cette séquence, on peut donc suivre conjointement les variations de perfusion et de signal $BOLD$ lors d'une expérience d'IRM fonctionnelle.

5.1.1 La séquence QUIPSS II

La séquence QUIPSS II utilise une impulsion d'inversion sélective pour le marquage. Après un délai TI_1, deux impulsions de saturations sont appliquées sur la même zone que le marquage. Cette saturation appelée saturation QUIPSS met fin au marquage. Au temps $t = TI_2$ après l'impulsion de marquage, l'acquisition est réalisée avec une EPI. Afin d'éliminer le signal des spins statiques et d'atténuer les effets hors résonance du marquage, deux impulsions de saturation sont appliquées sur la région d'intérêt immédiatement avant le marquage. On utilise deux impulsions de saturation à la suite pour palier à des imperfections de l'homogénéité B_1. Pour la condition de contrôle, l'impulsion d'inversion est non-sélective avec le même décalage en fréquence par rapport aux coupes d'imagerie que l'impulsion de marquage. Pour supprimer le signal vasculaire, des gradients bipolaires sont utilisés. Ils déphasent le signal des spins en mouvement. Un gap entre la zone de marquage et la région d'intérêt évite les contaminations par l'impulsion RF d'inversion de l'aimantation des spins de la région d'intérêt (voir la figure 5.1). L'acquisition

du marquage et du contrôle est entrelacée afin de minimiser les erreurs induites par les mouvements de la tête et afin de suivre dynamiquement les variations de perfusion.

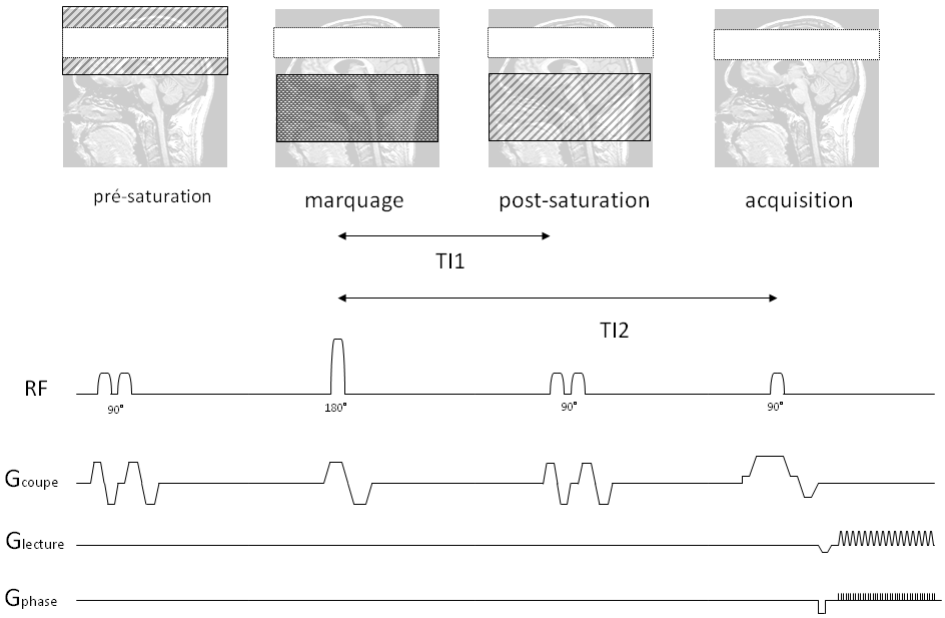


FIG. 5.1 – *Chronogramme de la séquence QUIPSS II. La région d'intérêt est représentée en blanc, les saturations sont appliquées sur les régions rayées et le marquage sur la zone en pointillés.*

La séquence d'ASL a été implémentée à partir de la séquence EPI fournie avec Paravision 4, le logiciel qui constitue l'interface de pilotage des acquisitions et des reconstructions. Chaque partie de la séquence (pré-saturation, inversion, post-saturation) forme un module qui peut être *allumé* ou *éteint* et dont tous les paramètres de géométrie et de timing sont réglables. La séquence est facilement modifiable en Q2TIPS (voir la section 4.5 page 65), en ajustant le nombre et les propriétés des impulsions RF et en modifiant la taille de la zone de saturation. Un module de mesure à des TI variables a été ajouté afin d'échantillonner la courbe de $\triangle M(t) = f(t)$ (voir l'équation 4.13).

5.1.2 Module de suppression des spins statiques

Afin d'améliorer la qualité de la mesure de la perfusion un module qui diminue le bruit de mesure provenant de fluctuations du signal des spins statiques a été intégré à la séquence [Dixon et al., 1991]. Ce module se compose de quatre impulsions RF d'inversion. Les délais entre ces impulsions sont déterminés de façon à minimiser le signal des tissus lors de l'acquisition. Des simulations numériques des équations de Bloch ont permis de déterminer les temps d'inversions optimaux pour atténuer le signal des tissus pour une large gamme de temps de relaxation T_1. Les deux premières impulsions d'inversion sont insérées entre l'impulsion de marquage et la saturation QUIPSS, elles sont appliquées sur tous les tissus. Les deux autres impulsions sont placées entre la saturation QUIPSS et l'acquisition de l'image et elles sont appliquées sur la région d'intérêt. L'inconvénient du module implémenté, est qu'il atténue également le signal de perfusion à cause d'une

efficacité d'inversion limitée des impulsions. Pour l'acquisition simultanée du signal de perfusion et du signal *BOLD* ce module n'est pas utilisable, car le signal *BOLD* serait supprimé étant donné que ce signal provient des spins statiques. Ce module est nommé ASSIST (*Attenuating the Static Signal in Arterial Spin Tagging*) car la technique de Dixon a été reprise pour l'ASL, modifiée à plusieurs reprises et nommée ainsi [Mani et al., 1997, Lawrence et al., 2005, Ye et al., 2000].

5.1.3 Les impulsions RF

Toutes les impulsions du module de préparation sont des impulsions BASSI (*Bandwidth-modulated Adiabatic Selective Saturation and Inversion*) développées sur l'IRM 3 T Bruker par Jan Warnking [Warnking and Pike, 2004, 2006]. Les impulsions classiques, modulées en amplitudes sont typiquement courtes et requièrent peu d'énergie RF, mais leur sélectivité spatiale et leur homogénéité sont assez limitées. Les impulsions BASSI, sont des impulsions RF adiabatiques qui sont modulées en fréquence, ce qui permet d'obtenir une meilleure sélectivité spatiale. Cependant, ceci se fait au détriment d'un allongement de la durée de l'impulsion et de l'augmentation de l'énergie RF. Mais ces impulsions offrent une grande robustesse aux variations locales de l'amplitude RF sur une large gamme d'amplitudes, ce qui est une caractéristique du passage adiabatique rapide. Pour optimiser la sélectivité spatiale des impulsions BASSI en minimisant l'énergie radio-fréquence, nous utilisons des impulsions asymétriques. Une moitié de l'impulsion a une forte modulation de bande passante, et l'autre moitié sans modulation de bande passante, c'est une sécante hyperbolique. Ainsi, ce type d'impulsion asymétrique assure une grande sélectivité spatiale pour le côté de l'inversion et de la saturation qui est proche de la région d'intérêt, ce qui diminue les contaminations RF de l'aimantation des spins pour cette région. Avec ces impulsions BASSI, nous avons : des profils de coupes uniformes, une efficacité de marquage et de saturation très bonne pour n'importe quel angle de basculement. Par conséquent, la zone de marquage est bien définie.

5.2 Séquence de perfusion à 1,5 T

La plate forme IRM de Grenoble comporte également deux IRM cliniques Philips de $1,5$ T situés sur le site du C.H.U à la Tronche. Ces appareils dédiés à l'imagerie clinique sont ouverts à la recherche, notamment en IRM fonctionnelle. L'intérêt de disposer sur ces imageurs d'une séquence de perfusion par marquage des spins artériels est des plus grands, car les études fonctionnelles sur patients peuvent ainsi bénéficier des enregistrements du signal *BOLD* et du signal de perfusion lors d'une même acquisition.

Une collaboration scientifique avec la société Philips nous a permis d'obtenir la séquence QUASAR (*QUantitative STAR labeling*) (patch Regional_ASL_R2_66) [Petersen et al., 2006] sur l'Achieva $1,5$ T. Cette séquence a été développée pour déterminer la fonction d'entrée artérielle (AIF pour *Arterial Input Function*). Cette AIF déterminée dans un voxel vasculaire est utilisée pour calculer la perfusion absolue en déconvoluant le signal pondéré en perfusion par l'AIF. Cette méthode est similaire à celle utilisée pour quantifier la perfusion par injection d'agent de contraste (voir la sous section 2.2.1 page 41). Elle combine une technique de marquage régionale, la séquence PULSAR (*Pulsed STAR labeling of Arterial Regions*) développée par Golay [Golay et al., 2005], et un échantillonnage

du signal ASL à plusieurs temps d'inversion après l'impulsion de marquage. La séquence PULSAR comporte une pré-saturation de la région d'intérêt avec le module WET (*Water suppression Enhanced through T_1 effects*) [Ogg et al., 1994] qui est formé de quatre impulsions de saturation, avec des angles de basculement différents afin d'être insensible aux hétérogénéités B_1 et de saturer les tissus sur une gamme de T_1. Le marquage se fait avec une impulsion adiabatique sélective de 180°. Le contrôle est composé de deux impulsions sélectives de 180° qui à elles deux ont la même puissance RF que l'impulsion de marquage, ce qui annule les effets de transfert d'aimantation. Immédiatement après, une dernière saturation de la région d'intérêt est appliquée afin d'assurer une bonne efficacité de saturation. L'acquisition à plusieurs TI se compose de deux phases. Pour la première, l'acquisition des coupes est répétée jusqu'à $t = \tau$ tous les ΔTI. Ensuite, dans la seconde phase, l'acquisition de chaque coupe est précédée de la saturation Q2TIPS (voir la section 4.5 page 65) qui est appliquée sur une petite région de la zone de marquage. Les acquisitions sont répétées tous les ΔTI. Puis la séquence est répétée pour alterner les contrôles et les marquages.

La séquence PULSAR utilise le module ciné-cardiaque pour réaliser l'acquisition des deux phases. Cette séquence a été modifiée par Philips pour nous, afin qu'elle soit similaire à la séquence Q2TIPS. Pour cela, la séquence est paramétrée de façon à acquérir deux séries de coupes. La première série est utilisée uniquement pour insérer les impulsions de saturation qui mettent fin au marquage à partir de $t = TI_1$. Par contre, l'acquisition du signal à ce moment ne présente pas d'intérêt pour une analyse des données de perfusion sans déconvolution. Les impulsions RF d'excitation des coupes et les blips de l'EPI sont donc supprimés pour cette première série. Ainsi, les données acquises entre TI_1 et TI_2 ne comportent que du bruit et elles sont supprimées lors de l'analyse des données. La deuxième série d'acquisitions se compose uniquement de l'acquisition des coupes. Elle correspond à l'acquisition de données de la séquence Q2TIPS qui débute à $t = TI_2$.

Jan Warnking et Irène Troprès se sont occupés de l'installation et de l'évaluation de la séquence. L'IRM $1,5$ T est un système moins ouvert que le 3 T. Par conséquent nous devons nous contenter de l'agencement de la séquence et les optimisations réalisées à 3 teslas (décrites dans le chapitre 6) ne sont pas envisageables à $1,5$ T. Nous utilisons l'antenne corps entier pour l'émission de la RF et l'antenne tête SENSE huit canaux pour la réception.

La figure 5.2 représente des images de perfusion acquises sur l'IRM $1,5$ T Achieva Philips. Pour cette acquisition, la zone de marquage est de 150 mm, le gap entre la région de marquage et la région d'intérêt est de 15 mm. La saturation de fin de marquage est appliquée sur une zone de 40 mm. L'épaisseur des coupes est de 5 mm avec un gap intercoupe de 1 mm. Le champ de vue est de 256×256 mm^2 avec une taille de matrice de 64×63, ce qui nous fait une taille de voxels de $4 \times 4 \times 5$ mm^3. Le TE est de $24,75$ ms, le TI_1 est de 600 ms, le TI_2 est de 1300 ms, le TR est de 3000 ms et le nombre de répétitions est de 240. Nous utilisons des crushers vasculaires paramétrés pour supprimer le signal des spins qui se déplacent à une vitesse supérieure à 10 cm/s dans la direction perpendiculaire au plan de coupe. L'excitation du module EPI est réalisée avec des impulsions binomiales qui excitent uniquement les protons de l'eau, supprimant ainsi le signal des graisses. La bande passante de l'EPI est de 213 KHz. Ces images sont de bonne qualité, et nous mesurons un SNR de $3,5$ pour un temps d'acquisition total de 12 min.

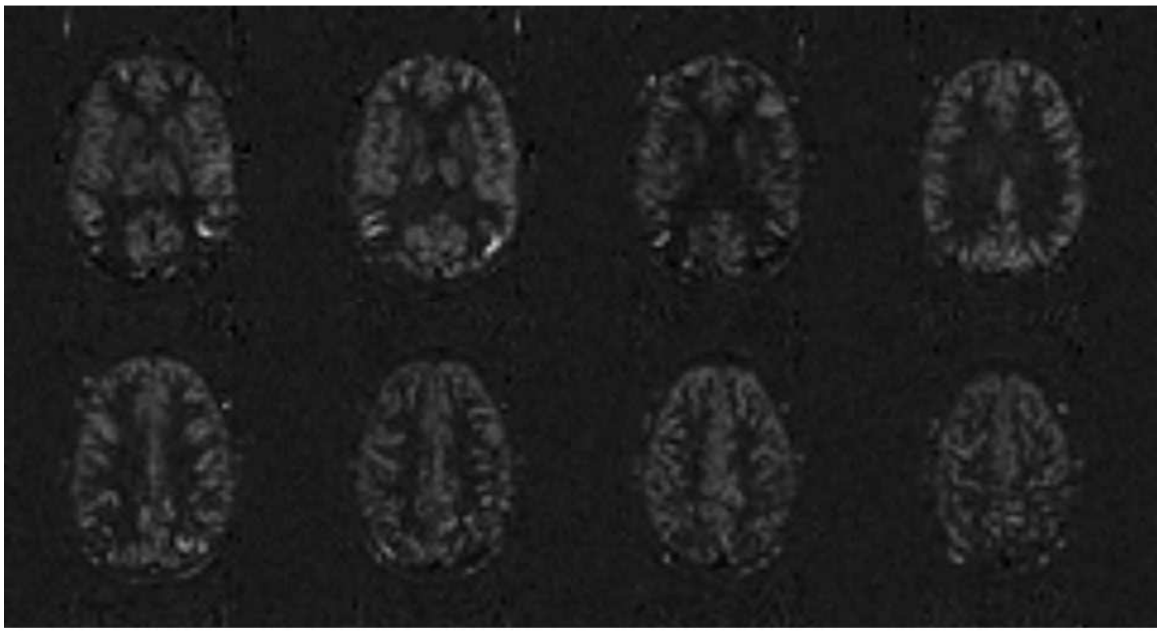


FIG. 5.2 – *Images de perfusion obtenues sur l'Achieva* $1,5$ *T Philips sur un volontaire sain.*

Chapitre 6

Optimisations de la séquence à 3 T

6.1 Introduction

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 4, la séquence QUIPSS II permet d'obtenir une mesure quantitative de la perfusion cérébrale. Au repos, la perfusion cérébrale chez l'homme est de 50 à 60 ml/100g de tissu/min, soit 1 ml/100g de tissu/s. En considérant que les tissus ont une masse volumique de 1 g/ml , il y a environ 1% de l'eau du parenchyme cérébral qui est renouvelé par la perfusion chaque seconde. Etant donné que la durée du bolus en marquage de spins est de l'ordre de la seconde, le signal de perfusion obtenu par la soustraction d'une image de marquage à une image de contrôle est d'environ 1%. Ce signal est donc très faible. Le rapport signal sur bruit (SNR pour *Signal to Noise Ratio*) dans un voxel d'une image de perfusion s'exprime comme le rapport entre le signal dans le voxel et la racine carrée de la variance du signal temporel de ce voxel[a] :

$$SNR_{perf} = \frac{S_{perf}}{\sqrt{var_{perf}}} \tag{6.1}$$

En répétant l'acquisition NR fois on obtient :

$$S_{perf} = \sum_{i=1}^{\frac{NR}{2}} (S_{c,i} - S_{t,i}) \times \frac{2}{NR} \tag{6.2}$$

$$S_{perf} = (S_c - S_t) \simeq \frac{NR}{2} \times q \times S_{c/t} \tag{6.3}$$

$$var_{perf} = \frac{NR}{2} \times (var_c + var_t) = NR \times var_{c/t} \tag{6.4}$$

avec :

- S_c et var_c le signal et la variance d'une image de contrôle,
- S_t et var_t le signal et la variance d'une image de marquage,
- q la quantité de spins qui participe au signal, soit environ 1%,
- $S_{\mathrm{c/t}}$ et $var_{c/\mathrm{t}}$ le signal et la variance d'une image de contrôle ou de marquage, nous faisons l'hypothèse que $var_{\mathrm{c}} = var_t$.

[a]Cette définition du SNR est spécifique au traitement d'images. Le SNR est plus courant en électrotechnique où il est défini comme le rapport des puissances du signal et du bruit.

Par conséquent, le SNR dans une image de perfusion après NR répétitions s'exprime comme :

$$SNR_{perf} = \frac{\sqrt{NR}}{2} \times q \times SNR_{c/t} \tag{6.5}$$

Avec :

– $SNR_{\mathrm{c/t}}$ le rapport signal sur bruit d'une image de contrôle ou de marquage.

Comme le montre l'équation 6.5, le SNR d'une série temporelle d'images de perfusion augmente en $\sqrt{NR}$. Par conséquent, pour améliorer le SNR, il est bénéfique de répéter l'acquisition des images de contrôle et de marquage tout en conservant un temps d'acquisition convenable pour le sujet. D'autre part, le SNR d'une image de contrôle ou de marquage ($SNR_{\mathrm{c/t}}$) doit être optimisé au maximum, ainsi que le signal de différence entre les deux images. Pour ce faire, nous réalisons une succession d'expériences afin d'optimiser chaque éléments de la séquence d'ASL. Ces différentes expériences sont décrites dans les paragraphes suivants.

Dans la sous-section 5.1.3, nous avons abordé l'intérêt des profils de coupes uniformes avec une bonne sélectivité spatiale pour les impulsions de marquage et de saturation. En effet, l'uniformité de l'impulsion d'inversion permet d'obtenir une population de spins qui est invertie de la même façon, c'est à dire que l'efficacité de marquage est la même quelque soit la position des spins au moment du marquage. De plus, si la sélectivité spatiale de l'impulsion d'inversion est imparfaite, les spins statiques de la région d'intérêt sont contaminés par l'impulsion de marquage, il y a alors une différence de signal entre les conditions de contrôle et de marquage qui n'est pas liée à la perfusion. Une solution à ce problème, est d'insérer un gap entre la zone de marquage et la région d'intérêt. Mais ce gap augmente le temps de transit du sang, et par conséquent, le bolus de sang marqué suit la relaxation T_1 plus longtemps, ce qui réduit la pondération en signal de perfusion. Le marquage est réalisé par une impulsion adiabatique, dont l'efficacité de marquage augmente avec l'amplitude de son champ de transmission RF pour tendre vers un plafond[b]. En même temps, les effets de contamination augmentent avec l'amplitude RF. Par conséquent, nous devons évaluer l'efficacité de l'impulsion d'inversion afin de choisir l'amplitude RF, exprimée par l'angle de basculement qu'elle aurait en absence de relaxation [Warnking and Pike, 2004], pour une durée d'impulsion donnée qui garantit un profil de coupe homogène sur l'ensemble de la zone de marquage avec l'amplitude RF la plus faible possible.

Les impulsions de saturation sont connues pour avoir une efficacité limitée. Il est courant d'en utiliser plusieurs à la suite. Nous allons comparer l'efficacité obtenue avec une impulsion de saturation et celle de deux impulsions de saturation. Ainsi, nous allons choisir le nombre d'impulsions et l'angle de basculement qui assure une saturation efficace et homogène de la région d'intérêt.

Un facteur limitant pour l'efficacité des impulsions RF est l'hétérogénéité du champ B_1. L'amplitude B_1 est généralement très homogène au centre de l'antenne mais en s'éloignant du centre elle se détériore entraînant une diminution de l'efficacité des impulsions RF. En marquage des spins artériels nous cherchons à avoir la plus grande région d'intérêt et par conséquent la zone de marquage est souvent la plus éloignée de l'isocentre de

[b] Ce plafond est inférieur à une efficacité parfaite dû aux effets de relaxation pendant l'impulsion.

l'antenne. Nous devons définir la zone de couverture de l'antenne sur laquelle l'efficacité du marquage est maintenue suffisante, ainsi nous pourrons fixer les limites de couverture de notre séquence.

Une fois que les impulsions d'inversion et de saturation sont optimisées, nous déterminons le gap minimum nécessaire pour que les contaminations de l'impulsion d'inversion sur la région d'intérêt (ROI pour Region Of Interest) restent acceptables.

Avec la séquence QUIPSS II, nous voulons quantifier le signal de perfusion chez un sujet au repos et sous une augmentation globale de perfusion de 100% au maximum. Les augmentations de perfusion diminuent le temps de transit du sang marqué et la largeur temporelle du marquage, qui varient également avec l'état physiologique du sujet et son âge. Nous allons échantillonner le signal de perfusion à plusieurs temps d'inversion après l'impulsion de marquage, ce qui nous permettra de déterminer le temps de transit et la largeur du marquage. Ainsi, nous pourrons choisir le moment pour appliquer la saturation QUIPSS et pour débuter l'acquisition, c'est à dire, définir les temps d'inversion TI_1 et TI_2 les plus appropriés.

Pour optimiser la résolution temporelle, le TR doit être le plus court possible. Cependant, il faut à chaque répétition de la séquence que les spins dans la zone de marquage soient frais, ce qui signifie qu'en un délai égal à $TR - TI_1$ les spins soient complètement renouvelés. Nous allons déterminer la valeur de $TR - TI_1$ minimale qui remplie cette condition.

Pour finir, nous évaluons l'efficacité du module ASSIST en déterminant si le bénéfice apporté par l'atténuation des fluctuations du signal des spins statiques est suffisant par rapport à la diminution du signal de perfusion qu'il entraîne à cause d'une efficacité d'inversion limitée des impulsions.

Ces optimisations sont effectuées sur l'IRM 3 teslas Bruker corps entier, avec une antenne tête quadrature Bruker-Siemens fonctionnant en émission/réception. Les expériences se déroulent tout d'abord sur un fantôme composé de gel d'agarose afin de mettre au point le protocole expérimental. Ensuite, elles sont réalisées sur des volontaires sains dans le cadre du protocole accepté par le CPP (Comité de Protection des Personnes) de Grenoble du 7 septembre 2005 : « Mise au point de protocoles RMN sur les imageurs installés sur le site de l'unité IRM du CHU de Grenoble ». Chaque optimisation est réalisée sur un seul sujet, exceptée celle sur la détermination des délais TI_1 et TI_2 car nous envisageons d'utiliser la séquence QUIPSS II chez des personnes de classes d'âges différentes et par conséquent nous déterminons ces valeurs pour chacune d'elles. Seuls les résultats obtenus sur les volontaires sains sont présentés. Pour l'analyse des données nous utilisons des routines que nous avons développées dans l'environnement Matlab 7 (The MathWorks, Inc., Natick, NA).

6.2 Mesure de l'efficacité de l'impulsion de marquage

Protocole expérimental

La zone de marquage en PASL est typiquement située dans la partie inférieure de l'antenne. Par conséquent nous travaillons ici dans cette partie de l'antenne. Nous appliquons une impulsion d'inversion sélective sur la moitié inférieure de l'antenne. Cette inversion

est suivie de l'acquisition d'un paquet de coupes positionné sur la même bande que l'inversion. Ce protocole est répété en intervertissant l'ordre d'acquisition des coupes, pour alterner les temps d'inversion pour chaque coupe. Pour que la détermination de l'efficacité de marquage soit robuste, il est surtout important d'acquérir pour chaque coupe une image à un temps d'inversion très proche de zéro afin de connaître le signal de la population des spins juste après l'inversion. Nous répétons ce protocole pour différents angles de basculement de l'impulsion d'inversion. Pour chacun des angles de basculement, nous ajustons l'équation d'inversion-récupération suivante sur les données :

$$M(TI) = M_{0t}(1 - 2\alpha \exp(\frac{-TI}{T_{1t}})) \tag{6.6}$$

avec :

- $M(TI)$ l'aimantation mesurée à différent TI,
- M_{0t} l'aimantation des tissus,
- α l'efficacité de l'impulsion d'inversion,
- T_{1t} le temps de relaxation longitudinal des tissus.

Nous déterminons, α l'efficacité de l'impulsion d'inversion dans les tissus cérébraux. Vu que le temps de relaxation de l'eau artérielle est plus long que celui de l'eau tissulaire, l'efficacité de marquage du sang artériel qui nous intéresse au départ pourra être légèrement supérieure, mais en tout cas pas inférieure, à l'efficacité d'inversion que nous déterminons ici.

La durée de l'impulsion d'inversion sélective est fixée à 13 ms afin ne pas saturer la puissance RF émise. Elle est appliquée sur une bande de 174 mm. L'inversion est immédiatement suivie de l'acquisition avec le module EPI sur 35 coupes de 4 mm avec un gap inter-coupes de 1 mm qui sont réparties en sept paquets de cinq coupes positionnés de l'isocentre jusqu'en dehors de l'antenne (voir la figure 6.1). La séquence QUIPSS II a été modifiée pour qu'aucune impulsion RF d'inversion ne soit appliquée lors du contrôle. Ainsi nous mesurons $M_{0\mathrm{t}}$ la valeur de l'aimantation des tissus à l'équilibre . Six autres acquisitions sont réalisées en modifiant l'ordre des paquets de coupes. Une acquisition est réalisée à un TI de 15 secondes afin d'avoir un point de mesure supérieur à cinq fois T_{1t}, proche de sa valeur d'équilibre. Au total, pour une valeur d'angle de basculement nous réalisons huit acquisitions. Ce protocole est répété pour quatre autres valeurs d'angle de basculement. La valeur maximale de l'angle est fixée par l'atténuation de l'impulsion d'inversion qui dépend de la puissance RF de l'impulsion et de l'atténuation de référence déterminée pour chaque sujet. Le centre de l'antenne RF est positionné à l'isocentre de l'aimant. La tête du sujet n'est pas positionnée au centre de l'antenne mais elle est placée un peu plus basse afin de recueillir du signal dans les coupes les plus inférieures. Cependant, elle ne peut pas être placée trop basse sinon le remplissage de l'antenne est trop faible, et la mesure de l'atténuation de référence ne peut se faire. Un morceau de mousse rigide est placé entre le haut de l'antenne et la tête du sujet afin d'éviter les mouvements de la tête. Les paramètres de géométrie de la séquence ainsi que l'ensemble des paramètres sont donnés dans le tableau page 160 de l'annexe 1. La zone d'inversion est de 174 mm. Le temps de répétition est de 12000 ms. Le temps d'acquisition d'une coupe est de 54 ms et le temps total d'acquisition d'une heure. Les cinq angles de basculement sont tels que : $150° \leq \theta \leq 174°$.

Pour chaque angle de basculement, l'analyse est réalisée coupe par coupe et voxel par voxel. Nous récupérons le signal des huit acquisitions à différents TI, et nous ajustons

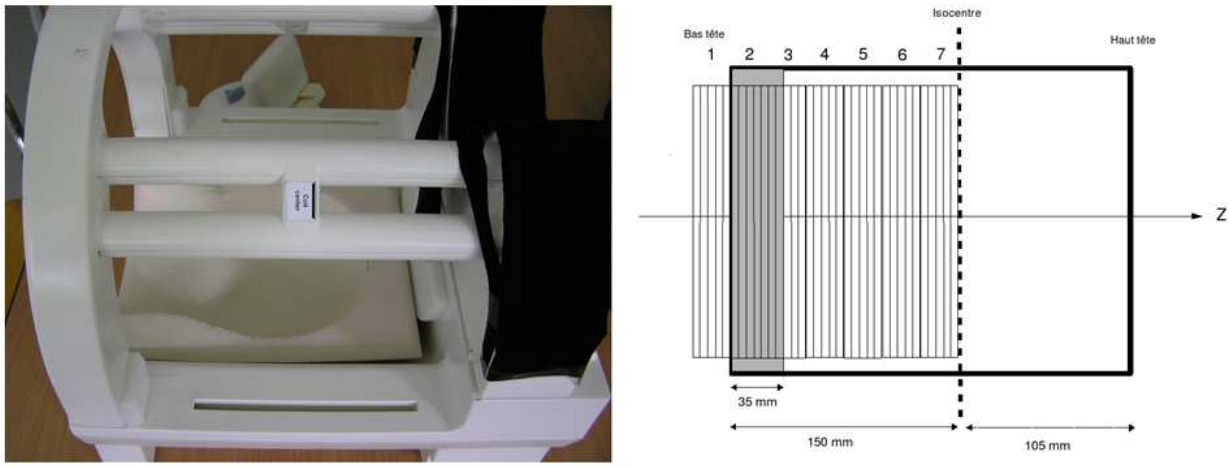


FIG. 6.1 – *Photo de l'antenne RF utilisée à gauche, et schéma des 35 coupes à droite, organisées en sept paquets de cinq coupes. La partie grisée représente le bord de l'antenne.*

l'équation 6.6 sur les données pour déterminer α, l'efficacité de l'impulsion d'inversion et T_{1t}, le temps de relaxation longitudinal des tissus. Pour pallier à d'éventuelles instabilités de signal, le signal $M(t)$ est normalisé pour chaque acquisition par l'aimantation longitudinale $M_{0\mathrm{t}}$ que l'on détermine à partir de l'acquisition du contrôle. La valeur initiale de $T_{1\mathrm{t}}$, nécessaire pour l'ajustement, est calculée pour chaque voxel à partir de la valeur absolue des données en prenant une valeur de α égale à un. La méthode d'ajustement utilisée est l'algorithme Levenberg-Marquardt [Marquardt, 1963]. Les voxels qui ont une erreur d'ajustement trop importante sont éliminés.

Nous avons rencontré un problème avec le module de saturation des graisses de Bruker qui utilise une impulsion de 90° sélective à la fréquence de la graisse. Cette impulsion est appliquée avant chaque gradient de coupe sur la totalité du volume à imager. Si le shim est de mauvaise qualité, les fréquences de la graisse et de l'eau étant proches ($-3,5$ ppm), l'impulsion sature les graisses mais excite également les spins de l'eau. Les six premières coupes acquises ne sont pas affectées par ce phénomène mais sur les coupes suivantes, nous observons une diminution du signal. Nous avons décidé pour la mesure d'efficacité de l'impulsion d'inversion et de saturation de ne pas utiliser le module de saturation des graisses.

Résultats

La figure 6.2 représente l'efficacité de l'impulsion d'inversion en fonction de la position des coupes par rapport à l'isocentre pour les cinq angles de basculement. Pour les six coupes les plus éloignées de l'isocentre (coupes 1 à 6) il n'y a pas de résultat car les voxels de ces coupes contiennent trop peu de signal. Dans chacune des coupes, l'efficacité est homogène sur l'ensemble des voxels, et les cartes de $T_{1\mathrm{t}}$ sont de bonne qualité, les valeurs obtenues sont cohérentes avec celles de la littérature. L'efficacité est homogène de la coupe 18 à 35 soit de l'isocentre jusqu'à 82 mm, puis elle diminue rapidement lorsque l'on se rapproche du bord de l'antenne. Au niveau de la coupe 12 située à 117 mm de l'isocentre, qui correspond au bord intérieur de l'antenne (voir la figure 6.1), l'efficacité est de 94% pour $\theta = 174°$ et de $80,5\%$ pour $\theta = 155°$. Nous choisissons l'angle de basculement minimum

pour lequel l'efficacité est supérieure à 90% au bord de l'antenne, afin de garantir un bon marquage des spins artériels en minimisant l'énergie RF émise. L'angle de 170° assure une efficacité supérieur à 90% sur 117 mm depuis l'isocentre. Par conséquent, nous fixons la durée de l'impulsion d'inversion à 13 ms avec un angle de basculement de 170°.

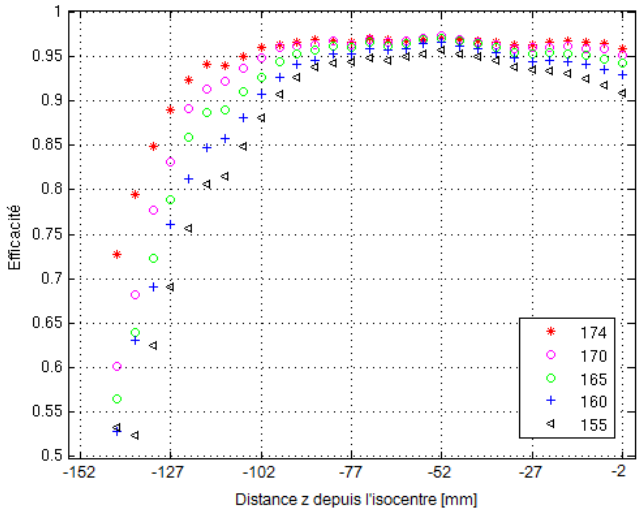


FIG. 6.2 – *Efficacité de l'impulsion d'inversion pour cinq angles de basculement compris entre* 174° *et* 155° *en fonction de la position des coupes depuis l'isocentre.*

6.3 Détermination de la zone utile de l'antenne RF

Protocole expérimental

A partir de la mesure de l'efficacité de l'impulsion d'inversion (voir la section 6.2), il est facile de déterminer la zone utile de l'antenne. L'objectif est de choisir la géométrie de la zone de marquage. Plus elle sera basse dans l'antenne, plus la région d'intérêt sera grande. Avec l'antenne tête utilisée, nous fixons la taille de la zone de marquage à 100 mm. Cette valeur est communément utilisée dans la littérature, elle assure un bon marquage et permet l'acquisition de cartes de perfusion dans une zone de huit à dix coupes de 5 mm au-delà de la bande de marquage. A partir des résultats de la section 6.2, nous traçons l'efficacité moyenne de l'impulsion d'inversion sur 100 mm, soit sur vingt coupes.

Résultats

La figure 6.3 représente l'efficacité moyenne d'inversion sur vingt coupes. Pour l'angle de basculement de 170°, l'efficacité moyenne sur 100 mm est très bonne : elle est de 96% lorsque le haut de la bande est placée à l'isocentre, et de $90,5\%$ à 145 mm de l'isocentre. Si nous positionnons la bande de 100 mm depuis le bord intérieur de l'antenne soit à 120 mm de l'isocentre l'efficacité moyenne sur toute la zone d'inversion est de $95,5\%$, ce qui est très bon. Ces résultats nous permettent de fixer la géométrie de la séquence : nous choisissons de positionner la zone de marquage à partir du bord intérieur de l'antenne soit à 120 mm de l'isocentre et sur une zone de 100 mm, ainsi il reste 15 mm jusqu'à l'isocentre plus l'autre moitié de l'antenne, soit au total 120 mm pour positionner le gap et les coupes

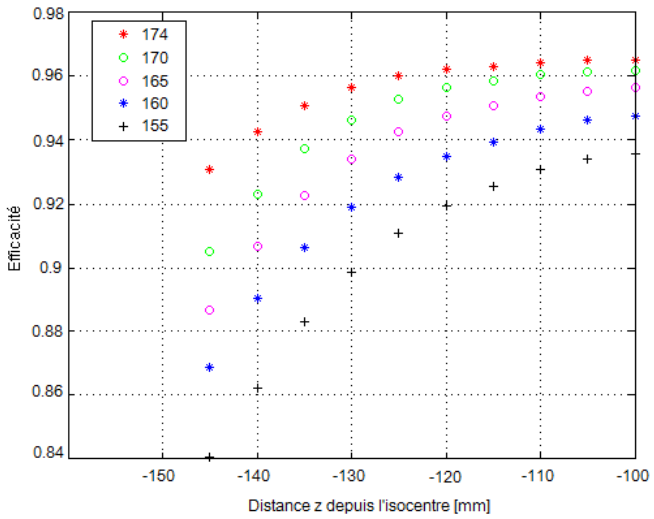


FIG. 6.3 – *Efficacité moyenne d'inversion sur 100 mm pour cinq angles de basculement. Les valeurs en abscisse correspondent à la distance du bord inférieur des 100 mm depuis l'isocentre.*

d'imagerie. Pour un adulte, le bord inférieur de la région d'intérêt se situe par conséquent au niveau de la commissure antéro-postérieure, et seule la partie supérieure du cerveau est imagée.

6.4 Mesure de l'efficacité des impulsions de saturation

Protocole expérimental

Nous utilisons le même protocole que dans la section 6.2 avec une impulsion de saturation de 10 ms à la place de l'inversion. Comme nous voulons comparer l'efficacité d'une seule impulsion avec celle obtenue avec deux impulsions de saturation, avec le même sujet et lors de la même expérience, nous modifions les paramètres d'acquisition par rapport à l'optimisation de l'impulsion d'inversion afin de conserver un temps d'acquisition total acceptable (au maximum une heure). Nous omettons l'acquisition d'images de contrôle, ce qui permet de diviser le temps d'acquisition par deux et ainsi de réaliser deux fois plus de mesures pendant la même durée. Les paramètres de la séquence sont donnés dans le tableau page 160 de l'annexe 1. La zone saturée est de 174 mm. Le TR est égal à 12000 ms, le temps d'acquisition d'une coupe est de 54 ms. Les mesures sont effectuées pour cinq angles de basculement, $70° \leq \theta \leq 90°$ par pas de 5°. Nous commençons par la mesure avec deux impulsions de saturation séparées de 25 ms. Chacune est suivie d'une impulsion de gradient pour déphaser l'aimantation transversale. Le premier est orienté selon l'axe X et le second en Z. Lorsque nous appliquons une seule saturation le spoiler est appliqué en X[c].

Pour chaque angle de basculement, l'analyse est réalisée coupe par coupe et voxel par voxel. Nous récupérons le signal des huit acquisitions aux différents TI, et nous ajustons l'équation 6.7 sur les données pour déterminer α l'efficacité de l'impulsion de saturation et T_{1t} le temps de relaxation longitudinal des tissus.

[c]Le choix des directions des spoilers est expliqué dans la section 6.5 page 81

$$M(TI) = M_{0t}\left(1 - \alpha \exp\left(\frac{-TI}{T_{1t}}\right)\right) \tag{6.7}$$

Le signal $M(t)$ est normalisé par l'aimantation longitudinale M_{0t} que l'on détermine à partir de l'acquisition réalisée au temps d'inversion long. La valeur initiale de T_{1t}, nécessaire pour l'ajustement, est calculée pour chaque voxel à partir de la valeur absolue des données en prenant une valeur de α égale à un. La méthode d'ajustement utilisée est l'algorithme Levenberg-Marquardt [Marquardt, 1963]. Les voxels qui ont une erreur d'ajustement trop importante sont éliminés.

Résultats

La figure 6.4 (a) représente l'efficacité d'une impulsion de saturation sur l'ensemble des coupes à partir de l'isocentre. Pour les angles de 90° et 85°, l'efficacité augmente de coupe en coupe à l'intérieur de chaque paquet. Cette variation peut s'expliquer par la mauvaise efficacité de l'impulsion, et également par un ajustement de mauvaise qualité pour ces données, car on retrouve un effet de variation T_1 entre les coupes. De plus, l'efficacité est supérieure à un ce qui indique que l'angle de basculement est plus grand que 90°. Pour un angle de 80°, l'évolution de l'efficacité est supérieure à un pour plusieurs coupes. Pour les angles de basculement de 75° et 70°, les valeurs d'efficacité calculées sont beaucoup plus propres. L'efficacité varie beaucoup avec la position dans l'antenne : pour $\theta = 75°$, l'efficacité est de 100% à 52 mm de l'isocentre, à l'isocentre elle est de 80% et elle est de 55% seulement au bord de l'antenne soit à 117 mm de l'isocentre.

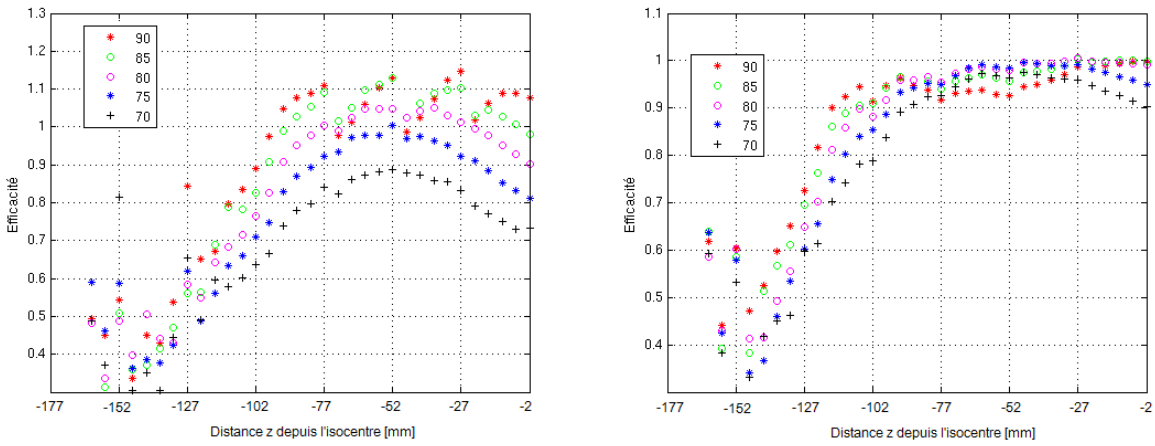


FIG. 6.4 – *Efficacité d'une impulsion de saturation (a), et de deux impulsions de saturations (b) en fonction de la position dans l'antenne pour cinq angles de basculement compris entre* 90° *et* 70°.

La figure 6.4 (b) représente l'efficacité de deux impulsions de saturation en fonction de la position depuis l'isocentre. L'efficacité pour les angles de basculement de 90° et 85° est inférieure à celle des autres angles de basculement sur une zone de 82 mm depuis l'isocentre. Pour les angles de 80°,75° et 70° l'efficacité sur l'ensemble des coupes est bien plus élevée qu'avec une seule saturation et comme pour l'inversion, elle est homogène sur

82 mm depuis l'isocentre. Au bord de l'antenne, à 117 mm de l'isocentre, un angle de 80° permet d'obtenir une efficacité de 81% contre 75% et 70% pour $\theta = 75°$ et 70°.

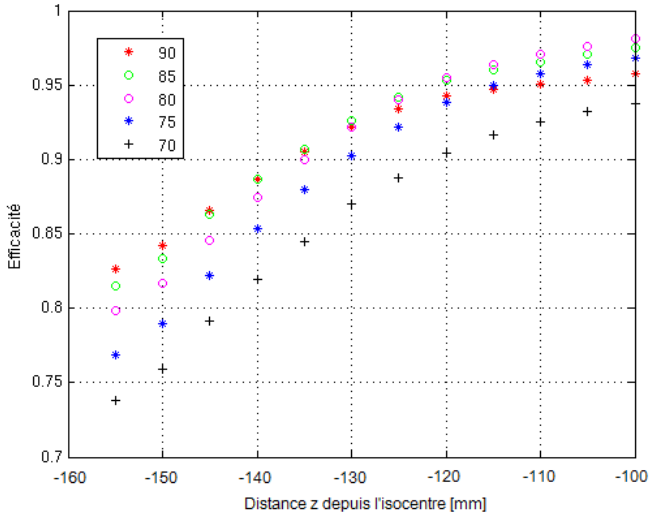


FIG. 6.5 – *Efficacité moyenne de deux impulsions de saturation sur* 100 *mm pour cinq angles de basculement. Les valeurs en abscisse correspondent à la distance du bord inférieur des* 100 *mm depuis l'isocentre.*

L'efficacité d'une seule impulsion de saturation est très mauvaise. Deux impulsions séparées par 25 ms améliorent considérablement l'efficacité de la saturation. Nous choisissons donc d'utiliser deux impulsions de saturations de 10 ms chacune et un angle de basculement de 80°, ce qui garantit une saturation de 80% au niveau du bord de l'antenne. L'efficacité moyenne des deux impulsions de saturation sur 100 mm est de $95,5\%$ si le bord inférieur de la saturation est à 120 mm de l'isocentre (voir la figure 6.5).

6.5 Simulations des spoilers

Lors de l'optimisation des impulsions de saturation nous avons mis en évidence une perturbation de notre signal par du signal refocalisé. Nous avons développé un module qui permet d'appliquer un gradient qui déphase l'aimantation transversale selon un axe qui peut varier de façon quelconque d'une impulsion RF à la suivante. Ce gradient est communément appelé *spoiler*. Nous pouvons choisir la direction d'application, la durée du gradient et le déphasage qu'il engendre. Afin de choisir ces paramètres nous réalisons des simulations des équations de Bloch pour la configuration de séquence suivante. Nous simulons la différence d'aimantation longitudinale dans la région d'imagerie entre la condition de contrôle et celle de marquage. La condition de contrôle est composée de deux présaturations de 10 ms suivies chacune par un spoiler et séparées de 25 ms, puis d'une inversion non-sélective de 13 ms. La condition de marquage se différencie de celle de contrôle avec une impulsion d'inversion sélective. Nous ne simulons pas de spoiler après l'inversion, car il est sans effet sur l'aimantation longitudinale. Les impulsions simulées ont les mêmes propriétés que nos impulsions BASSI. Les impulsions de saturation sont appliquées sur une zone de 50 mm, l'inversion sur une zone de 160 mm. Il n'y a pas de gap entre la saturation et l'inversion. Nous prenons en compte les variations locales

de l'amplitude B_1 en fonction de la position dans l'antenne [Deichmann et al., 2002] : $B_1(z) = B_{10} \times (1 - 5 \times 10^{-5} \times z^2)$, avec B_{10} le champ B_1 au centre de l'antenne, z la position en mm selon l'axe de l'aimant Z. Tout d'abord nous fixons la durée des spoilers à 2 ms et nous étudions pour différents déphasages et directions des spoilers (XX, XY, XZ, YX, YY, YZ, ZX, ZY, ZZ) l'aimantation dans la région d'intérêt. Ensuite, pour une direction de spoiler fixée nous modifions la durée et le déphasage.

Résultats

(a)	X_2	Y_2	Z_2
X_1	-0,25	0,01	0,049
Y_1	0,01	-0,26	0,049
Z_1	-0,13	-0,13	-0,14

(b)	X_2	Y_2	Z_2
X_1	-0,25	0,023	-0,0019
Y_1	0,023	-0,25	-0,002
Z_1	0,028	0,028	-0,24

(c)	X_2	Y_2	Z_2
X_1	0,053	0,028	0,105
Y_1	0,028	0,053	0,1
Z_1	-0,01	-0,01	-0,33

TAB. 6.1 – *Aimantation résiduelle obtenue par simulations des spoilers en fonction des directions d'application : (a) pour un déphasage de π/mm, (b) pour un déphasage de $2\pi/mm$, (c) le premier déphasage de π et le second de $2\pi/mm$. X_1, Y_1 et Z_1 sont les directions d'application du premier spoiler, et X_2, Y_2 et Z_2 sont les directions d'application du second spoiler. La durée de chacun est de 2 ms. Les valeurs sont données en pourcent de l'aimantation longitudinale.*

L'aimantation longitudinale résiduelle après la soustraction des deux conditions avec simulations des spoilers d'une durée de 2 ms sont données dans le tableau 6.1 pour un déphasage des deux spoilers de π/mm en (a), de $2\pi/mm$ (b), et pour un déphasage de π/mm pour le premier et $2\pi/mm$ pour le second en (c). Les aimantations longitudinales résiduelles absolues les plus importantes sont observées dans les cas où les deux spoilers sont appliqués dans la même direction (XX, YY ou ZZ). Elles sont proche de $0,25\%$ de l'aimantation longitudinale pour un déphasage de π/mm et $2\pi/mm$ des deux spoilers. Le signal de perfusion représente 1% de l'aimantation longitudinale, cette aimantation résiduelle, si elle présente des fluctuations, peut donc détériorer nos mesures de façon significative. Une valeur d'aimantation résiduelle inférieure à $0,03\%$ de l'aimantation longitudinale est tout à fait convenable. Lorsque le premier spoiler est orienté en X ou en Y et le second en Z avec un déphasage de $2\pi/mm$ pour chacun, l'aimantation longitudinale résiduelle est réduite à environ $0,002\%$ de l'aimantation longitudinale C'est la configuration qui offre les meilleurs résultats.

Avec une direction en X pour le premier et en Z pour le second, nous faisons varier le déphasage de ces deux spoilers avec une durée de 2 ms pour chacun. Les résultats sont donnés dans le tableau 6.2. Un déphasage de $2\pi/mm$ pour les deux spoilers est la configuration qui offre la contamination la plus faible.

Déphasage	π π	2π 2π	π 2π	2π -2π	3π 3π	π 3π	2π 3π	3π 2π	3π -2π
M_0 résiduelle (%)	0,049	-0,0019	0,105	0,013	0,019	0,014	0,02	0,0058	0,0135

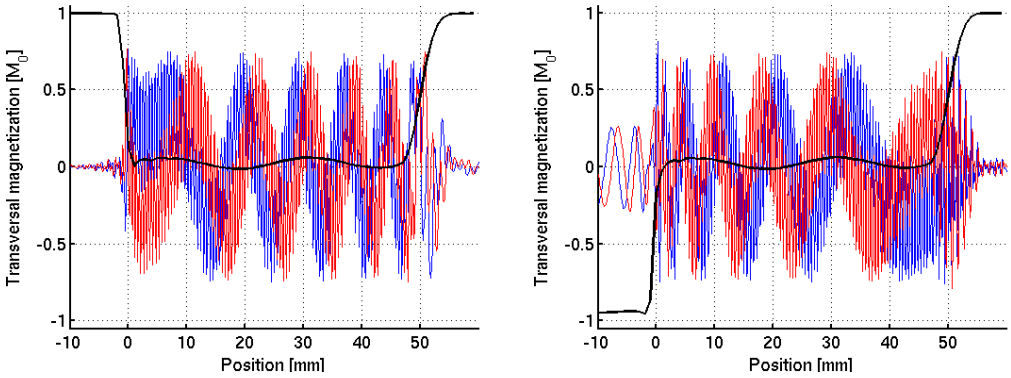
TAB. 6.2 – *Aimantation longitudinale résiduelle pour des directions de spoiler en X et Z de 2 ms chacun. Nous faisons varier le déphasage des deux spoilers.*

Pour finir, nous simulons la durée des spoilers de 800 μs à 2225 μs, en conservant une direction en X et Z et un déphase de $2\pi/mm$ pour chacun des deux spoilers. Les résultats

sont donnés dans le tableau 6.3. Pour toutes les durées de spoilers l'aimantation résiduelle est de $0,08\%$ de M_0 au maximum. C'est pour une durée de 2 ms que les résultats sont les meilleurs. Nous décidons d'utiliser ces valeurs de spoiler pour l'optimisation de l'impulsion de saturation.

Durée des spoilers (μs)	2225	2100	2000	1900	1800	1500	800
Aimantation résiduelle (%)	0,018	0,08	-0,0019	0,025	0,0065	0,031	0,019

TAB. 6.3 – *Aimantation résiduelle obtenue pour une simulation des spoiler en X et en Z avec un déphasage de $2\pi/mm$ pour les deux spoilers. Nous faisons varier la durée des spoilers de* 2225 μs *à* 800 μs.



(a) (b)

FIG. 6.6 – *Aimantation transversale en fonction de la position en Z pour la simulation de la condition de contrôle (a) et pour la condition de marquage (b). En rouge est représenté Mx, en bleu My et en noir M_z.*

Les figures 6.6 représentent les résultats des simulations pour des directions de spoiler en XZ, avec une durée de 2 ms et un déphasage de $2\pi/mm$. Ces figures représentent l'aimantation transversales pour la région d'intérêt de 0 à 50 mm, pour les deux présaturations suivies du contrôle (a) et suivies du marquage (b). En rouge, est représenté Mx, l'aimantation selon X, et en bleue My, l'aimantation en Y. Le tracé en noir représente le profil de coupe.

La figure 6.7 (a) représente l'aimantation résiduelle en pourcentage de l'aimantation longitudinale après la différence entre la condition de contrôle et celle de marquage au centre d'un voxel de taille $3\times3\times3$ mm^3. La figure 6.7 (b) est un agrandissement de la figure (a). Nous observons qu'un gap entre la région de marquage et la région d'intérêt est nécessaire. A partir du gap minimal simulé ici, d'un voxel de 3 mm, la contamination est inférieure à $0,02\%$ de l'aimantation longitudinale, soit moins de 2% du signal de perfusion.

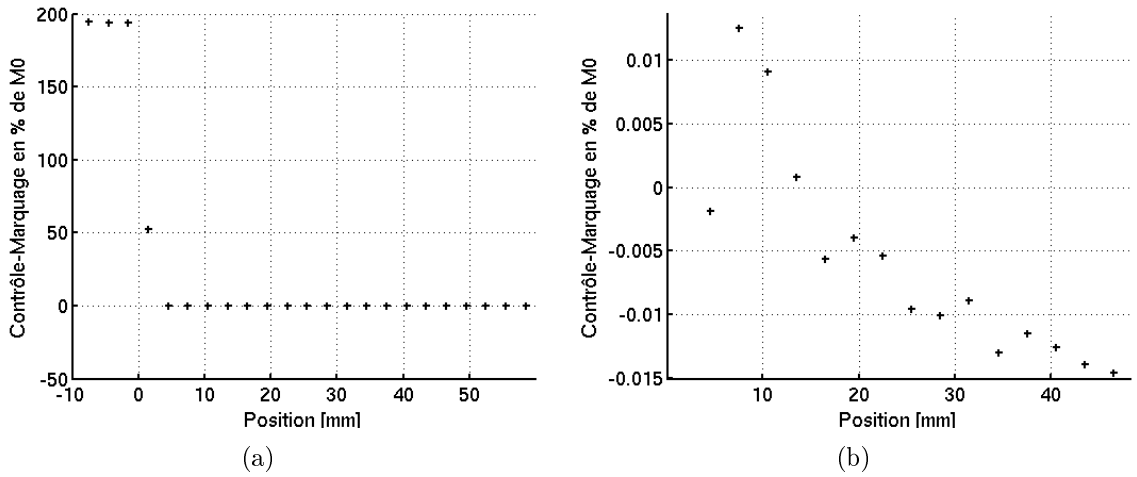


FIG. 6.7 – *(a) Aimantation résiduelle en pourcentage de l'aimantation longitudinale après la différence entre la condition de contrôle et de marquage. (b) Agrandissement de la figure (a).*

Ces résultats montrent que pour un déphasage égal à $2\pi/mm$ pour les deux spoilers, une durée de 2 ms, et une orientation en X pour le premier et en Z pour le second, l'aimantation résiduelle est la plus faible. Elle est également très bonne pour des directions de spoiler X puis en Y. Pour des simplifications de développement de séquence, nous choisissons pour la séquence QUIPSS II complète, de changer l'orientation du spoiler à chaque impulsion, le premier en X, le second en Y, puis Z, X, Y...

6.6 Gap minimum entre la zone de marquage et la ROI

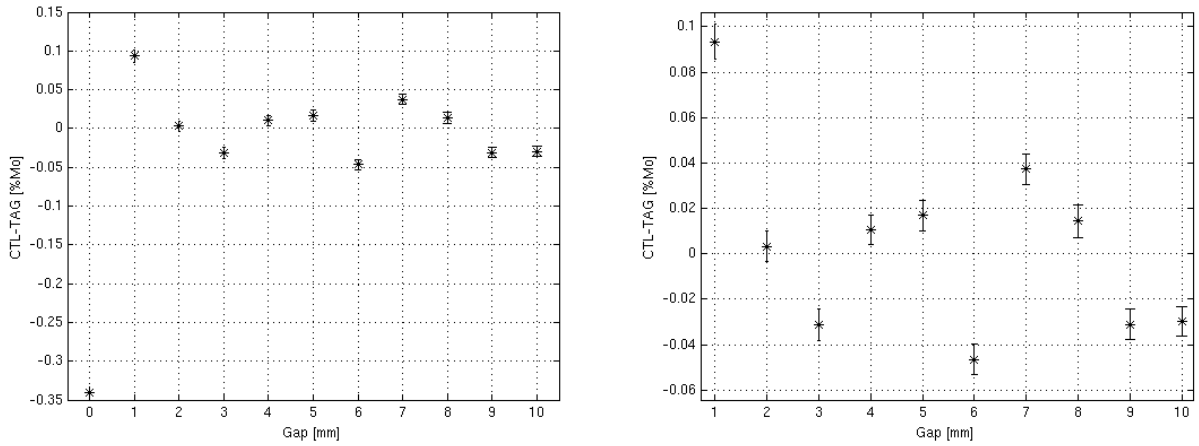
Protocole expérimental

Nous utilisons la séquence QUIPSS II avec deux impulsions de pré-saturation séparées par 25 ms et appliquées sur la région d'intérêt. Elles sont suivies d'une impulsion d'inversion appliquée sur 100 mm. La saturation QUIPSS se compose de deux impulsions de saturation séparées par 30 ms. Elle est appliquée sur une zone légèrement plus petite que le marquage afin de ne pas contaminer les spins de la région d'intérêt. Chaque impulsion est suivie d'un spoiler, dont la direction change à chaque fois, il est en X après la première saturation, puis en Y pour la seconde et en Z après l'inversion. Le TI_1 est de 100 ms, pour ne pas laisser le temps aux spins marqués d'atteindre la région d'intérêt, ce qui nous assure de ne pas avoir de signal de perfusion. En effet, l'objectif est de ne pas avoir de signal dans la région d'intérêt, ainsi le signal présent dans l'image de soustraction sera dû aux contaminations RF. Deux acquisitions sont réalisées, une première après un temps TI_2 court, égal à 250 ms. La seconde acquisition est réalisée à un TI_2 de 14 s afin de déterminer M_0. Nous faisons varier le gap entre la zone de marquage et la région d'intérêt de 0 à 10 mm par pas de 1 mm dans un ordre aléatoire. L'acquisition se fait sur une seule coupe. L'ensemble des paramètres de la séquence sont donnés dans le tableau page 160 de l'annexe 1.

Nous calculons la différence entre les images de contrôle et de marquage acquises à un TI_2 court, et nous moyennons ces 40 images obtenues. Nous déterminons M_0 à partir de l'acquisition à un long TI et nous normalisons les images moyennes par M_0. Ensuite nous traçons le signal moyen sur les voxels de la première coupe appartenant au cerveau en fonction du gap.

Résultats

Les figure 6.8 (a) et (b) représentent les contaminations de l'impulsion de marquage sur la région d'intérêt en pourcentage de M_0 en fonction du gap. A partir de 2 mm de gap entre la zone de marquage et la région d'intérêt, les contaminations de l'impulsion d'inversion sur la coupe acquise sont très faibles, inférieures à $0,05\%$ de M_0.



(a) (b)

FIG. 6.8 – *Contaminations de l'impulsion d'inversion sur la coupe de la région d'intérêt en fonction du gap (a). La figure (b) est un agrandissement de la figure (a).*

Ce qui s'explique par la bonne qualité des profils de coupes de nos impulsions BASSI. Cependant nous choisissons d'être prudent et de mettre un gap de 5 mm entre les deux zones. En effet, il faut prendre en compte que la tête du sujet pourrait bouger dans l'antenne entre le moment de marquage et l'acquisition de la première image. Un gap de 5 mm est confortable pour garantir de faibles contaminations dans la région d'intérêt.

6.7 Simulations du modèle cinétique de Buxton

Protocole expérimental

La mesure du signal de perfusion en fonction du temps d'inversion est une expérience longue en raison des multiples acquisitions dont chacune requiert un grand nombre de répétitions. Afin d'optimiser le nombre de répétitions et de points d'échantillonnage, pour avoir un bon compromis entre le SNR et le temps d'acquisition lors de l'optimisation des délais TI_1 et TI_2, nous réalisons des simulations de Monte Carlo du modèle cinétique de Buxton (voir l'équation 4.13 page 63). Des données sont simulées auxquelles nous ajoutons

un bruit aléatoire qui varie en fonction du nombre de répétitions. Le modèle de Buxton est ajusté sur ces données simulées afin de déterminer la dispersion des valeurs de perfusion f, du temps de transit du sang $\triangle t$ et de la largeur temporelle du marquage τ. Nous utilisons la fonction Levenberg-Marquardt [Marquardt, 1963] pour l'ajustement du modèle sur les données aléatoires. Le temps d'acquisition est fixé à 48 minutes avec un temps de répétition de trois secondes. Nous faisons varier le nombre de points d'échantillonnage, $4 < TI < 16$, et nous ajustons en conséquent le nombre de répétitions de chaque acquisition pour 48 minutes d'acquisition au total. Les données aléatoires sont multipliées par un facteur de correction fc (voir l'équation 6.8) qui permet de prendre en compte les effets de relaxation T_2 du marquage, et de considérer le signal du sang et non pas celui des tissus.

$$fc = \frac{1}{\lambda \times \frac{\exp\left(\frac{-TE}{T^*_{2t}}\right)}{\exp\left(\frac{-TE}{T^*_{2b}}\right)}} \tag{6.8}$$

avec :

- λ le coefficient de partition de l'eau égal à $0,9$ ml.g^{-1},
- TE le temps d'écho de la séquence égal à $21,6$ ms,
- T^*_{2t} le temps de relaxation transversale des tissus égal à 30 ms,
- T^*_{2b} le temps de relaxation transversale du sang égal à 70 ms.

Les paramètres fixes du modèle sont l'efficacité du marquage $\alpha = 0,955$ et le temps de relaxation T_1 du sang $T_{1b} = 1,7$ s. Les valeurs initiales des paramètres de l'ajustement aux moindres carrés sont fixées à des valeurs communes de la littérature : $\Delta t = 400$ ms, $f = 0,0.1$ s^{-1}, $\tau = 1100$ ms. La simulation du modèle est répétée 800 fois, et les valeurs moyennes de ces trois paramètres sont calculées avec leur déviation standard.

Résultats

Les valeurs moyennes et les déviations standards des résultats obtenus pour chaque paramètre ajusté lors des simulations de Monté Carlo sont présentées dans le tableau 6.4.

Nombre de TI	NR	ΔT (ms)	f (s^{-1})	τ (ms)
4	240	384±167	(156±36)×10^{-4}	1225±503
5	192	391±181	(158±33)×10^{-4}	1285±450
6	160	381±188	(160±33)×10^{-4}	1270±477
8	120	400±174	(161±35)×10^{-4}	1226±492
10	96	386±165	(160±35)×10^{-4}	1277±509
12	80	399±167	(162±38)×10^{-4}	1189±513
15	64	413±156	(164±36)×10^{-4}	1216±508
16	60	400±158	(163±35)×10^{-4}	1209±503

TAB. 6.4 – *Résultats des simulations du modèle cinétique de Buxton. Valeurs moyennes±SD.*

Pour la perfusion et le largeur temporelle du marquage, les valeurs moyennes obtenues sur-estiment les valeurs simulées et la déviation standard est élevée à cause du bruit ajouté à nos données aléatoires. En revanche, pour le temps de transit, les valeurs obtenues sont

très proches de la valeur simulée. Si nous choisissons des points d'échantillonage autour des valeur de temps de transit et de la largeur temporelle de marquage, les ajustements aux moindres carrés sont meilleurs, mais l'erreur sur f est toujours aussi importante. Nous avons également réalisé des simulations avec deux paramètres à ajuster et le troisième mis à une valeur fixe. Les résultats sont identiques, une forte déviation standard est observée, exceptée pour le cas où la perfusion est fixée à une valeur. Lors des simulations, si nous plaçons les points d'échantillonage autour de la valeur initiale du temps de transit et de la largeur de marquage la déviation standard est très légèrement diminuée.

Dans la littérature le nombre de points d'échantillonage utilisé est compris entre 5 [Figueiredo et al., 2005] et 10 [van Osch et al., 2007] avec un $NR = 100$. Nous choisissons d'utiliser 8 points d'échantillonage avec un nombre de répétition de 120 ce qui fait 48 minutes d'acquisition avec un TR de 3 secondes.

6.8 Optimisations des délais TI_1 et TI_2

Protocole expérimental

Nous utilisons deux impulsions de pré-saturation séparées de 25 ms, appliquées sur la région d'intérêt. Elles sont suivies d'une impulsion d'inversion appliquée sur 100 mm. Il n'y a pas de saturation QUIPSS. L'acquisition se fait à huit TI différents (TI = 350, 450, 600, 900, 1100, 1300, 1800, 2200 ms) sur huit coupes de 4 mm d'épaisseur acquises de bas en haut. Nous utilisons le module de saturation des graisses de Bruker. Chaque impulsion est suivie d'un spoiler, dont la direction change à chaque fois, il est en X après la première saturation, puis en Y pour la seconde et en Z après l'inversion. L'acquisition d'un contrôle puis d'un marquage est réalisée à un TI puis la liste de TI est incrémentée. Au total chaque TI est répété 120 fois. Le temps total d'acquisition est de 48 minutes. Les paramètres de la séquence sont donnés dans le tableau page 160 de l'annexe 1. Une image haute résolution de $1 \times 1 \times 1$ mm^3 pondérée en T_1 est acquise. En vue des expériences de vasoréactivité à venir, nous voulons déterminer les valeurs de TI_1 et TI_2 pour des personnes de différentes classes d'âge. Par conséquent nous faisons cette optimisation pour deux sujets de 37 et 40 ans, ceux sont les sujets 1 et 2, et deux autres âgés de 60 et 61 ans, les sujets 3 et 4.

Pour chaque sujet, nous calculons l'image moyenne pondérée en perfusion à chaque valeur de TI, et une image moyenne de tous les contrôles. Toutes les images de contrôle et de marquage sont recalées (voir la sous-section 9.1 page 124) sur la moyenne de la série de 960 images. L'image moyenne du contrôle est utilisée pour déterminer la valeur moyenne de M_{0t} en ajustant l'équation de saturation-récupération sur les données (voir l'équation 6.7 page 80). Les paramètres à ajuster sont le T_{1t} et le M_{0t}. La valeur de l'efficacité de l'impulsion de saturation est supposée égale à $0,955$. L'ajustement est réalisé sur les voxels appartenant au masque de matière grise déterminé à partir de l'image haute résolution.

Par la suite, un deuxième ajustement est réalisé sur le modèle de Buxton (voir l'équation 4.13 page 63). Les paramètres à déterminer sont la perfusion f, le temps de transit $\triangle t$ et la largeur temporelle du marquage τ. Le T_{1b} est pris égal à 1700 ms. Le signal des images pondérées en perfusion est multiplié par un facteur de correction fc (voir l'équation 6.8 page précédente) qui permet de prendre en compte le signal du sang. Pour les

ajustements, l'algorithme Levenberg-Marquardt [Marquardt, 1963] est utilisé. L'ajustement se fait sur la valeur absolue du signal des voxels normalisée par M_{0b}. L'ajustement du modèle est réalisé uniquement sur les voxels appartenant au masque de matière grise.

Résultats

Le premier ajustement des images moyennes de contrôle sur l'équation de saturation-récupération est de bonne qualité. L'ensemble des données converge. Pour les quatre sujets, les cartes de M_{0t} calculées sont homogènes sur l'ensemble des voxels et les valeurs de T_{1t} sont en accord avec la littérature. La qualité du deuxième ajustement est moins bonne, ce qui est lié au faible SNR dans les images et à notre analyse voxel par voxel. Nous observons une grande variabilité inter-voxel pour les cartes de f, de $\triangle t$ et de τ. Nous calculons les valeurs moyennes de $\triangle t$, f et τ sur les voxels de matière grise qui n'ont pas une erreur d'ajustement trop importante. Les valeurs moyennes et leur déviation standard pour chaque paramètre et chaque sujets sont données dans le tableau 6.5.

	ΔT (ms)	f (s^{-1})	τ (ms)
Sujet 1	488±130	(102±7,2)×10^{-4}	1365±75
Sujet 2	507±124	(97±4)×10^{-4}	1433±46
Sujet 3	471±108	(101±8,2)×10^{-4}	1400±68
Sujet 4	480±75	(97±6,6)×10^{-4}	1159±87
Moyenne±SD	486±15	(99±2)×10^{-4}	1339±123

TAB. 6.5 – *Valeurs moyennes et déviation standard du temps de transit $\triangle t$, de la largeur de marquage τ et de la perfusion f pour quatre sujets sur les voxels d'un masque de matière grise. Ces valeurs sont obtenues après ajustement du modèle de Buxton sur les données.*

Le temps de transit est similaire pour les quatre sujets avec une valeur moyenne de 486 ± 15 ms. Les valeurs de perfusion sont également peu différentes entre les sujets, en moyenne elle est de $(99 \pm 2) \times 10^{-4}$ s^{-1} . Pour la largeur temporelle du marquage, nous observons une valeur inférieure pour le sujet 4 de 240 ms par rapport aux trois autres sujets. La valeur moyenne de τ pour les quatre sujets est de 1339 ± 123 ms.

Sur la figure 6.9, est représentée la variation du signal en fonction du temps. En trait plein, l'évolution du signal avec les valeurs initiales de l'ajustement sont tracées. Pour les sujets 1, 2 et 3, l'évolution du signal en fonction du temps est similaire, nous avons donc uniquement tracé celle du sujet 1 en losanges. Celle du sujet 4 est tracée en tiret. Nous observons une allure différente pour ce sujet notamment la diminution de la largeur temporelle du marquage.

Comme nous l'avons vu dans la section 4.5 page 65, pour obtenir une valeur quantitative

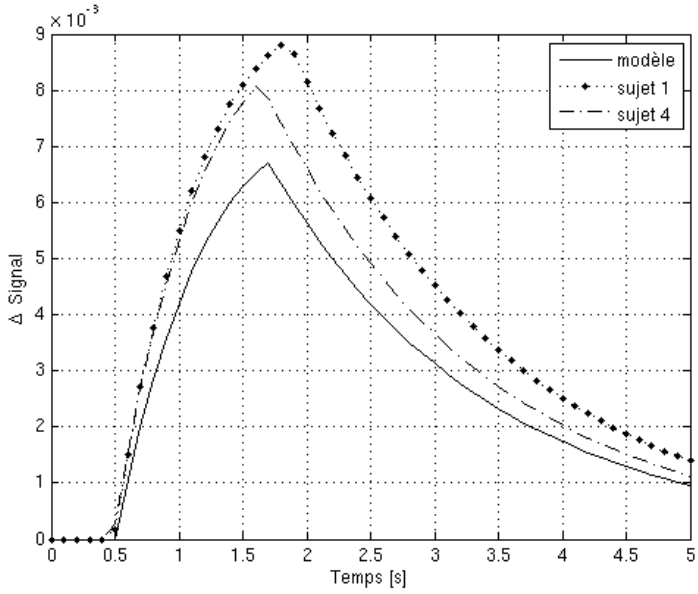


FIG. 6.9 – *Variation du signal en fonction du temps obtenu après ajustement des données sur le modèle de Buxton. En traits pleins le signal théorique obtenue avec les valeurs initiales des paramètres de l'ajustement. En losange est représenté l'évolution du signal pour le sujet 1. Les résultats chez les sujets 2 et 3 sont similaires. En tirets se sont les résultats pour le sujet 4 qui présente une largeur de marquage plus petite.*

de la perfusion, les conditions suivantes doivent être respectées :

$$TI_1 < \tau$$
$$TI_2 > TI_1 + \triangle t$$

Dans notre cas, $TI_1 < 1339$ ms et $TI_2 > TI_1 + 486$ ms. Ces valeurs sont idéales pour mesurer une valeur quantitative de la perfusion cérébrale à l'état basal. Pour pouvoir quantifier une augmentation globale de perfusion de 100% au maximum, ces valeurs de TI_1 doivent être diminuées, sinon au moment de la saturation les spins marqués auront quitté la région de marquage et la mesure de perfusion ne sera pas quantitative. Si nous considérons les résultats du sujet 4 qui présentent une largeur temporelle de marquage plus courte, le TI_1 doit être inférieur à 580 ms, nous fixons donc le TI_1 à 550 ms. Par conséquent, le TI_2 doit être supérieur à environ 1040 ms. En observant le signal dans les images obtenues aux $TI = 1100$ et 1300 ms nous observons que le signal diminue vers 1300 ms, par conséquent nous choisissons le $TI_2 = 1250$ ms. Ces valeurs sont proches de celles utilisées dans la littérature (voir le tableau 6.6 page suivante).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence inter-sujets liées à l'âge pour les valeurs de temps de transit et de largeur de marquage chez les sujets examinés. Des expériences supplémentaires sont nécessaires pour caractériser les effets sur ces valeurs liés à l'âge.

Auteur	Séquence	TI_1 (ms)	TI_2 (ms)	TR (ms)	Largeur marquage (mm)
Wong et al. 1997	QUIPSS II	600-700	1200-1400	2000	100
Warnking and Pike 2006	QUIPSS II Q2TIPS	700	1200	2000	100
Luh et al. 2000	Q2TIPS	700	1400	2300	?
Luh et al. 1999	Q2TIPS	700	1400	2500	100
Stefanovic et al. 2006	QUIPSS II	500	1100	1500	150
Campbell and Beaulieu 2006	Q2TIPS	800	900-2100	2500	100
Nöth et al. 2006	Q2TIPS	600	1200-1300	2300	?
Warmuth et al. 2003	Q2TIPS	1200	1300	3700	35

TAB. 6.6 – *Valeurs des durées TI_1, TI_2 et TR ainsi que la largeur de marquage pour les séquences QUIPSS II et Q2TIPS recensées dans la littérature.*

6.9 Détermination du TR minimum

Protocole expérimental

La séquence QUIPSS II est utilisée : deux impulsions de pré-saturation séparées de 25 ms, appliquées sur la région d'intérêt. Elles sont suivies d'une impulsion d'inversion. Après un délai TI_1= 550 ms la saturation QUIPSS qui est composée de deux impulsions de saturations séparées de 30 ms est appliquée sur la même zone que le marquage. L'acquisition de douze coupes débute à TI_2 = 1250 ms. Nous réalisons six acquisitions avec des TR compris entre 2000 ms et 3000 ms. Le nombre de répétition est fixé à 150. Les paramètres de la séquence sont donnés dans le tableau page 160 de l'annexe 1. Chaque impulsion est suivie d'un spoiler, dont la direction change à chaque impulsion : X, Y, Z, X, Y.

Les images de toutes les acquisitions sont recalées entre elles et nous calculons le SNR moyen dans les images pondérées en perfusion sur l'ensemble des coupes en fonction des valeurs de $TR - TI_1$.

Résultats

La figure 6.10 représente les variations de SNR moyen en fonction des valeurs de $TR{-}TI_1$. Le SNR en fonction du $TR - TI_1$ varie très peu. Nous ne pouvons pas diminuer la valeur de TR en dessous de 2 s car la durée de l'acquisition d'une coupe est de 54 ms environ. Les valeurs de TR pour des séquences QUIPSS II et Q2TIPS que l'on trouve dans la littérature sont données dans le tableau 6.6. Nous observons que des valeurs de TR de 2 secondes sont souvent utilisées avec un $TI_1 = 700$ ms. Les résultats que nous obtenons ne nous permettent pas de définir un $TR - TI_1$ pour lequel les spins soient totalement frais. Par conséquent, nous décidons d'utiliser une valeur de $TR = 3$ s pour lequel nous sommes sûr d'obtenir des spins frais à chaque répétition.

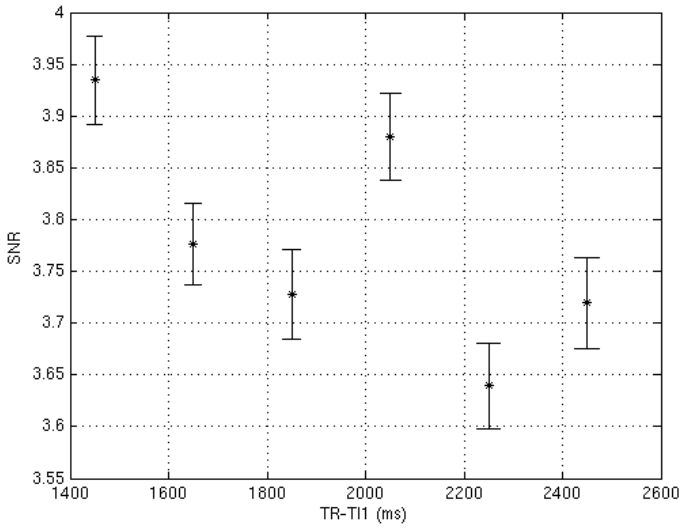


FIG. 6.10 – *Rapport signal sur bruit en fonction du* $TR - TI_1$. $TI_1 = 550$ *ms et* TR *varie de* 2 *à* 3 *secondes.*

6.10 Caractéristiques du module ASSIST

Protocole expérimental

Pour l'évaluation du module ASSIST, nous réalisons une acquisition sans le module ASSIST et une avec. Nous utilisons la séquence QUIPSS II, les paramètres de cette séquence sont donnés dans le tableau page 160 de l'annexe 1. Les impulsions d'inversion du module ASSIST sont situées entre l'inversion et l'acquisition, la simulation des équations de Bloch nous permet de fixer les valeurs des quatre TI du module ASSIST. Elle est réalisée afin que le signal des spins statiques soit proche de zéro sur une large gamme de T_1 (voir la sous-section 5.1.2 page 68). Les quatre inversions adiabatiques de ASSIST ont une durée de $7,5$ ms avec un angle de basculement $\theta = 175°$. La configuration de la séquence nous permet de positionner les deux premières impulsion entre l'impulsion d'inversion du module QUIPSS II et la saturation QUIPSS. Les temps d'inversions depuis l'impulsion d'inversion de la séquence QUIPSS II sont $TI^1_{ASSIST} = 30$ ms et $TI^2_{ASSIST} = 276$ ms. Les deux autres impulsions sont positionnées entre la saturation QUIPSS et le début de l'acquisition, avec $TI^3_{ASSIST} = 826$ ms et $TI^4_{ASSIST} = 1150$ ms (Ces valeurs sont également données depuis l'impulsion d'inversion de la séquence QUIPSS II). Chaque impulsion est suivie d'un spoiler, dont la direction change à chaque impulsion : X, Y, Z, X, Y...

Nous calculons les images de perfusion, de déviation standard et de SNR, pour les séries sans et avec ASSIST.

Résultats

Les résultats ne sont pas concluants, dans les images acquises avec le module ASSIST, le signal de perfusion est très faible et le SNR est proche de zéro. Nous ne pouvons rien dégager de ces images. Pour améliorer les caractéristiques de ce module il faudrait investir beaucoup de temps. De plus, il ne peut pas être utilisé si nous voulons obtenir une pondération en signal $BOLD$. Nous mettons donc de côté l'optimisation de ce module.

6.11 Conclusion

Après ces optimisations, nous disposons d'une séquence de perfusion par marquage des spins artériels idéale pour les expériences de vasoréactivité. Les paramètres que nous avons déterminés sont optimaux uniquement pour une utilisation de la séquence QUIPSS II avec la même antenne RF et sur des sujets sains.

L'impulsion d'inversion à une efficacité très satisfaisante sur l'ensemble de la zone de couverture de l'antenne ce qui nous permet d'avoir la géométrie suivante : le marquage sur une zone de 100 mm, un gap de 5 mm entre la zone de marquage et la région d'intérêt qui se compose de dix à douze coupes de 4 mm avec un gap inter-coupes de 1 mm. Le nombre de coupe est dépendant de l'anatomie de chaque sujet. Il est nécessaire de faire très attention lors de l'installation de celui-ci, sa tête doit être la plus haute possible dans l'antenne afin d'avoir la plus grande région d'intérêt.

L'échantillonnage du signal de perfusion ne nous a pas permis de mettre en évidence une différence de temps de transit, de largeur temporelle de marquage et de perfusion qui serait liée à l'âge. Nous avons donc choisis des valeurs de TI_1 et TI_2 qui permettent d'être quantitatif pour des augmentations de perfusion de 100% sur la base des résultats que nous avons obtenus. Ces valeurs sont dans la gamme de celles utilisées dans la littérature (voir le tableau 6.6 page 90). Les résultats obtenus avec le module ASSIST ne sont pas du tout satisfaisants, optimiser ce module prend du temps et pour la suite de notre travail nous ne l'utiliserons pas car nous voulons avoir une pondération en signal $BOLD$ dans les données de perfusion.

La figure 6.11 page suivante représente des images pondérées en perfusion obtenues avec les paramètres déterminés lors des optimisations. Le SNR mesuré dans la matière grise de ces images est de $4,8$ pour un temps d'acquisition de 7 min 30 s. Cette valeur est très proche de la valeur théorique attendue dans nos conditions d'acquisition. Etant donnée que le SNR des images de contrôle est d'environ 106, le SNR théorique pour le signal de perfusion devrait être compris entre $4,9$ et $5,9$, en considérant une perfusion cérébrale de 50 à 60 ml/100g de tissu/min et en prenant en compte la relaxation longitudinale de l'aimantation des tissus suite à la pré-saturation, la durée du marquage, l'efficacité de marquage et la relaxation longitudinale de l'eau du sang artériel entre marquage et acquisition des données. Les effets de la différence de temps de relaxation transversal apparent, T_2^*, entre sang dans les capillaires et le tissu, pourraient diminuer le signal de perfusion à 3 T, mais n'ont pas été pris en compte dans ce calcul.

Ces cartes de débit sanguin cérébral, avec une résolution spatiale élevée et un signal de perfusion homogène et élevé sur l'ensemble des coupes, devraient constituer une excellente base pour les études de la perfusion et ses variations fonctionnelles sur cet équipement IRM.

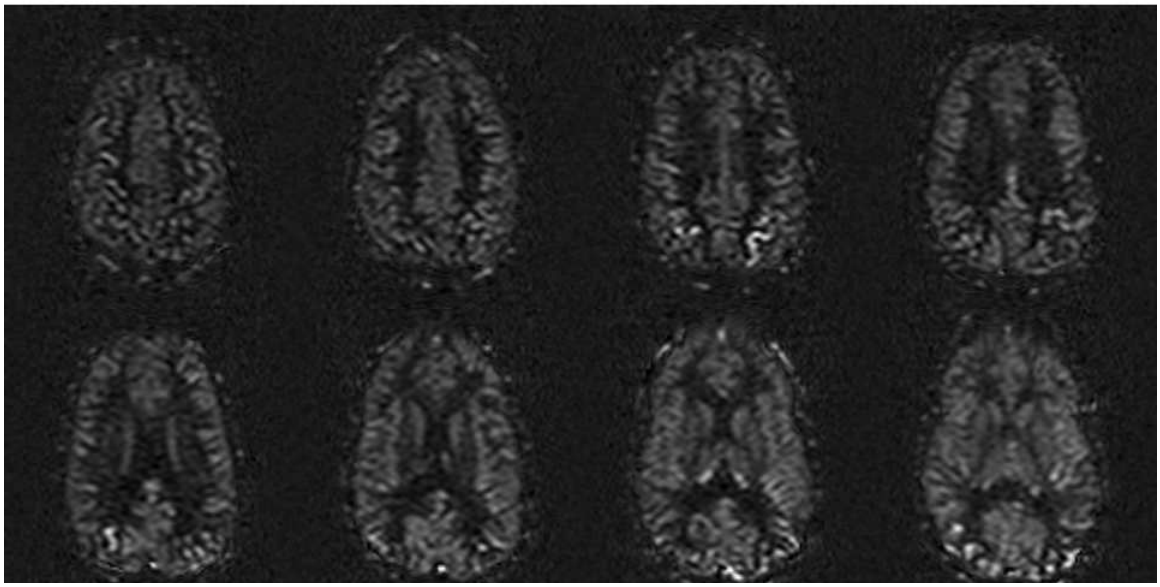


FIG. 6.11 – *Images de perfusion obtenues à* 3 T *sur un volontaire sain. Paramètres d'acquisition :* $TE = 21,6$ *ms,* $TR = 3000$ *ms,* $NR = 150$, $TI_1 = 550$ *ms,* $TI_2 = 1250$ *ms, temps total d'acquisition* $= 7$ *min*30 *s. Résolution spatiale*$=3 \times 3 \times 4$ mm^3.

Chapitre 7

Caractérisation du bolus des spins marqués

La technique présentée dans ce chapitre a fait l'objet d'une présentation orale et d'un poster électronique au 25ième congrès annuel de l'ESMRMB (*European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*) à Valencia (Espagne) en octobre 2008 [Chipon et al., 2008b].

7.1 Introduction

Dans la séquence QUIPSS II, une impulsion de saturation après l'impulsion d'inversion de marquage définit la largeur temporelle du bolus des spins marqués. Seuls les spins qui ont quitté la zone de marquage avant la saturation participent au signal de perfusion. Si le délai TI_1 entre ces deux impulsions est inférieur à la durée du bolus créée par l'impulsion de marquage, dans toutes les conditions physiologiques étudiées, alors le signal ASL permettra d'obtenir une valeur quantitative de la perfusion (voir la section 4.5 page 65). Cependant, les propriétés temporelles du bolus de marquage dépendent de plusieurs facteurs comme la position et la taille de la zone de marquage, la vitesse du sang, la géométrie des vaisseaux et des paramètres physiologiques liés au sujet comme l'âge par exemple. Il est par conséquent difficile de choisir la valeur optimale de TI_1 à priori, c'est à dire, sans tenir compte de ces facteurs pour chaque sujet. Comme le montre le tableau 6.6 page 90, les études réalisées avec une séquence QUIPSS II ou Q2TIPS, recensées dans la littérature, utilisent très souvent une largeur de marquage de 100 mm et un TI_1 compris entre 600 et 800 ms.

Au cours de l'optimisation des délais TI_1 et TI_2 (voir la section 6.8 page 87) nous avons déterminé le temps de transit du sang marqué et la largeur temporelle du marquage pour différents sujets. Les résultats étaient très proches pour trois des sujets mais ceux du quatrième étaient différents. Pour ce sujet, les valeurs de largeur temporelle de marquage étaient plus courtes d'environ 250 ms. Nous avons choisi la valeur de TI_1 en fonction des résultats obtenus avec ce sujet, et nous l'avons fixée à 550 ms. Est-ce que cette valeur de TI_1 est convenable pour obtenir une valeur quantitative de perfusion cérébrale pour l'ensemble des sujets ?

Pour répondre à cette question, il serait intéressant de mesurer la largeur temporelle du bolus de sang marqué avant chaque étude de la perfusion cérébrale par marquage des

spins artériels. Plusieurs techniques ont été proposées pour effectuer cette mesure. Une de ces techniques consiste à effectuer un échantillonnage du passage du bolus comme nous l'avons fait au cours de l'optimisation des paramètres TI_1 et TI_2 (voir la section 6.8 page 87) [Buxton et al., 1998]. Cette méthode requiert un long temps d'acquisition afin de disposer d'un rapport signal sur bruit suffisant. Il n'est donc pas envisageable d'utiliser une telle séquence comme acquisition préliminaire dans chaque étude en ASL. Une autre méthode consiste à déterminer la fonction d'entrée artérielle en échantillonnant le passage du sang dans un gros vaisseau et à mesurer le signal de perfusion au cours de la même séquence [Petersen et al., 2006]. La technique d'analyse est similaire à celle utilisée pour la mesure de la perfusion par injection d'agent de contraste (voir la sous-section 2.2.1 page 41). La valeur de la perfusion ainsi obtenue est indépendante de la durée du bolus. Le temps d'acquisition est le même qu'avec une séquence QUIPSS II, mais le nombre de coupes qui peuvent être étudiées simultanément est faible, en raison de la contrainte de renouvellement du sang artériel entre deux échantillons successifs. De surcroît, l'analyse des données requiert des méthodes de déconvolution qui ne sont pas triviales à maîtriser pour des données de rapport signal sur bruit faible.

Ici, nous proposons une méthode de mesure rapide avec une analyse simple des données afin de caractériser les propriétés du bolus de sang marqué, notamment sa durée, à partir de laquelle nous pouvons choisir pour chaque sujet la valeur de TI_1 optimale pour mesurer une valeur quantitative de la perfusion.

7.2 Méthode

La forme du bolus créée par l'impulsion de marquage est mesurée en échantillonnant le passage des spins de l'eau artérielle marqués dans une coupe proche de la zone de marquage, afin de connaître le temps nécessaire pour que la fin du bolus quitte la zone de marquage. La géométrie de l'architecture vasculaire entraîne une dispersion temporelle et spatiale des spins qui entrent dans la coupe. Le bolus transite le plus rapidement dans les vaisseaux de grand diamètre. Par conséquent, c'est la durée du bolus dans les plus gros vaisseaux qui représente une limite supérieure pour le délai TI_1 de début de la saturation QUIPSS II pour le sujet examiné. Le signal mesuré dans les voxels contenant ces gros vaisseaux est important.

Pour échantillonner le bolus de sang marqué, l'impulsion de marquage est immédiatement suivie de l'acquisition répétée d'une coupe axiale à la limite inférieure de la région d'intérêt. Le signal obtenu lors d'une acquisition de marquage est soustrait au signal de la condition de contrôle. L'impulsion d'excitation utilisée pour l'acquisition a un angle de basculement de 90°. Ainsi le signal mesuré est celui des spins de l'eau du sang artériel qui entre dans la coupe d'intérêt entre deux acquisitions.

Pour l'analyse des résultats, nous calculons le signal moyen de la différence des images de contrôle et de marquage. Nous sélectionnons quatre régions d'intérêt qui correspondent aux quatre territoires vasculaires cérébraux : antérieur, postérieur, gauche et droit (voir la figure 7.1). Ces régions d'intérêt sont identiques pour l'ensemble des sujets étudiés. Dans chacun de ces territoires vasculaires, nous sélectionnons les voxels qui ont un signal vasculaire important, en seuillant la somme quadratique des signaux recueillis aux différents TI. Pour analyser le signal dans ces voxels, nous utilisons un modèle du signal en marquage pulsé des spins artériels qui prend en compte un temps d'arrivée aléatoire du

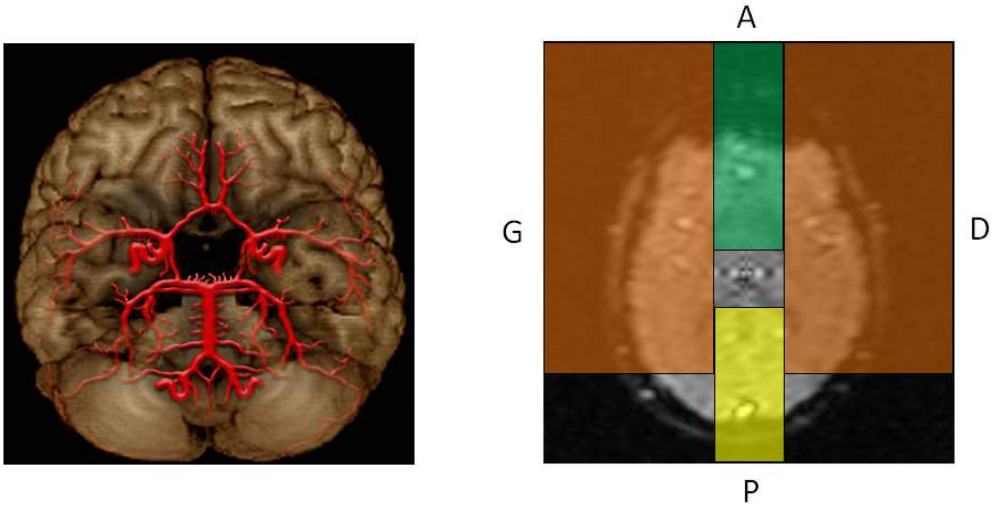


FIG. 7.1 – *A gauche, polygone de Willis avec les artères cérébrales moyennes, antérieur et postérieur. A droite, les quatre ROI dessinées sur une coupe axiale, les régions d'intérêt gauche et droite sont représentées en oranges, la région postérieur en jaune et l'antérieur en vert.*

sang [Hrabe and Lewis, 2004]. L'approche de Hrabe consiste à lisser le début et la fin de la fonction de marquage avec une dispersion gaussienne afin de tenir compte des différentes vitesses du sang qui résultent de la dispersion des vitesses à l'intérieur d'un seul vaisseau, de l'architecture vasculaire et des paramètres physiologiques. Due à la distance parcourue, cette dispersion temporelle est plus forte pour les spins qui font partie de la fin du bolus, par rapport à ceux du début.

Hrabe modélise la différence de signal artériel $D_a(t)$ entre les images de contrôle et de marquage en prenant en compte la fonction d'entrée artérielle qui représente l'évolution temporelle du marquage qui entre dans le voxel.

$$D_a(t) = 2M_{0b} \times \exp\left(\frac{-t}{T_{1b}}\right) \times W(t) \tag{7.1}$$

avec :

- M_{0b} l'aimantation à l'équilibre du sang,
- T_{1b} le temps de relaxation longitudinale du sang en ms,
- $W(t)$ la fonction d'entrée du sang artériel.

Dans le cas d'une dissipation de la fonction d'entrée artérielle par une distribution Gaussienne, la fonction d'entrée artérielle s'exprime :

$$W(t) = \frac{\alpha}{2}\left[erf\left(\frac{t-\tau_1}{\sqrt{2}\sigma_1}\right) - erf\left(\frac{t-\tau_2}{\sqrt{2}\sigma_2}\right)\right] \tag{7.2}$$

avec :

- α l'efficacité de l'impulsion d'inversion,
- erf la fonction erreur,
- τ_1 le temps de transit du sang marqué en ms,
- τ_2 le temps d'arrivée de la fin du bolus de marquage en ms,
- σ_1 la dispersion du temps de transit en ms,

– σ_2 la dispersion de la fin du bolus, en ms, qui s'exprime comme :

$$\sigma_2 = \sigma_1 \sqrt{\frac{\tau_2}{\tau_1}} \tag{7.3}$$

Par conséquent, nous ajustons le modèle décrit par l'équation 7.1 sur la différence moyenne du signal pour déterminer les trois paramètres d'ajustement τ_1, τ_2, σ_1 et leurs erreurs d'ajustement respectives. L'ajustement est réalisé avec l'algorithme Levenberg-Marquardt [Marquardt, 1963]. Ensuite, nous calculons la durée du bolus τ et son incertitude égale à la racine carré de la somme aux carrées des erreurs d'ajustements sur τ_1 et τ_2 :

$$\tau = \tau_2 - \tau_1 \tag{7.4}$$

A partir de cette durée de bolus, nous choisissons la valeur la plus adaptée pour le paramètre TI_1. Deux études ont été réalisées. La première a été menée sur des sujets sains avec l'IRM 3 T. La seconde s'est déroulée sur l'IRM 1,5 T, au cours du protocole CEVASAL (voir la section 11.2) et lors de divers tests sur des sujets sains. Les groupes de sujets de ces deux études sont disjoints.

7.3 Etude réalisée sur l'IRM 3 T

L'étude est réalisée sur douze volontaires sains âgés de 18 à 65 ans. Nous utilisons la séquence de marquage pulsé des spins artériels que nous avons développée (voir la sous-section 5.1.1). Le module d'acquisition EPI a été modifié afin de répéter l'acquisition d'une seule coupe à différents temps d'inversion après l'impulsion de marquage. Nous appliquons l'impulsion d'inversion pour marquer des spins sur une zone de 100 mm. Cette acquisition est répétée toute les 75 ms jusqu'à un TI égal à 2400 ms (voir le haut de la figure 7.2). Au total nous disposons de 32 points pour échantillonner $D_a(t)$. Le temps de répétition est de 2800 ms, ce qui permet de disposer de sang frais dans la zone de marquage à chaque répétition. La séquence est répétée douze fois, et les acquisitions alternent entre une image de contrôle et une image de marquage. Le temps d'acquisition total de cette séquence est de 33 s. Les valeurs des paramètres de la séquence sont récapitulées dans le tableau page 161 de l'annexe 1.

7.3.1 Résultats

Les valeurs des paramètres d'ajustements et leurs incertitudes pour chaque sujet sont données dans les tableaux 7.1 pour le territoire vasculaire gauche, 7.2 pour le droit, 7.3 pour le territoire antérieur et 7.4 pour le territoire vasculaire postérieur. La somme quadratique des signaux résiduels après l'ajustement, S_0, est donnée pour chaque ajustement. Elle permet de juger la qualité de l'ajustement. Plus cette valeur est proche de zéro, plus l'ajustement est de bonne qualité. Les ajustements du modèle sur les données pour les régions d'intérêt gauche et droite sont de bonne qualité pour l'ensemble des sujets. La somme des erreurs de l'ajustement au carré est inférieur à 0,75 dans ces deux régions. Un exemple d'ajustement sur les données est donné pour le territoire vasculaire droit du sujet 2 sur la figure 7.3 page ci-contre.

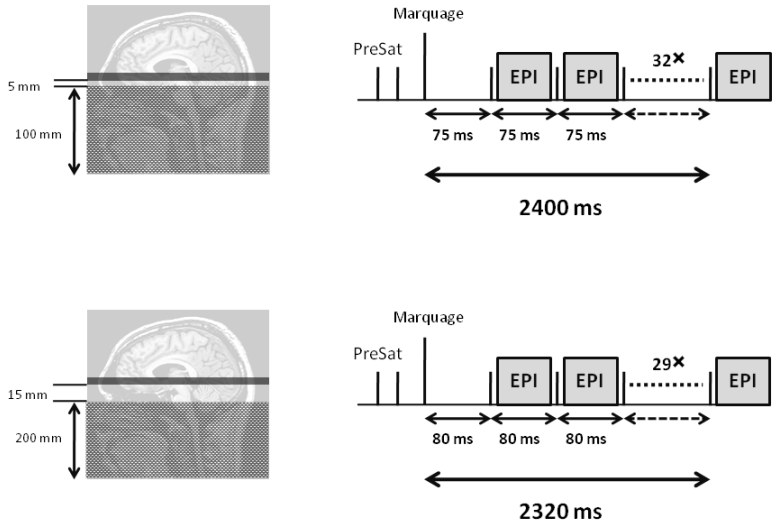


FIG. 7.2 – *En haut : Géométrie et séquence appliquée pour l'étude à* $3T$*. La zone de marquage est de* 100 *mm, et le délai entre deux acquisitions est de* 75 *ms. En bas : Géométrie et séquence utilisée à* $1,5T$*. La zone de marquage est de* 200 *mm, et le délai entre deux acquisitions est de* 80 *ms.*

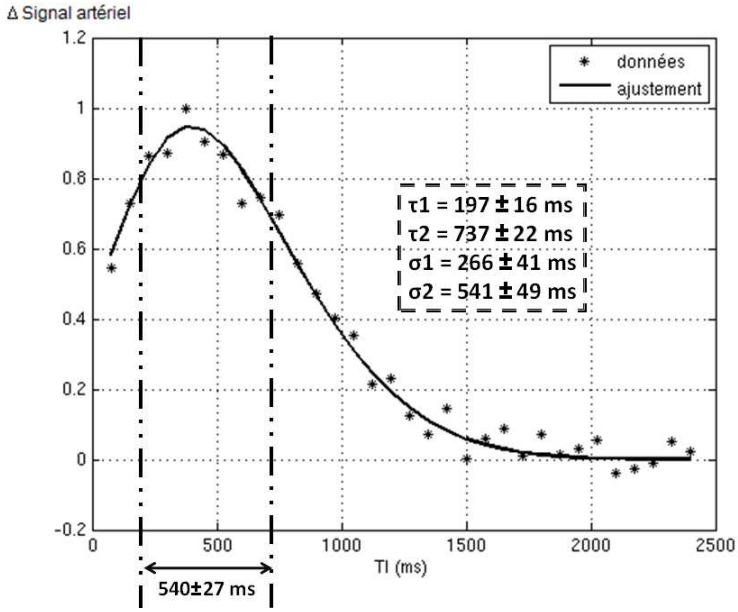


FIG. 7.3 – *Variations du signal des spins marqués au cours du temps. Les points de mesures et la courbe d'ajustement sont représentés pour le territoire vasculaire droit du sujet* 2.

Sujets	S_0	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)	σ_1 (ms)	σ_2 (ms)	τ
1	0,071	168±15	919±22	223±20	522±33	751±27
2	0,09	142±18	778±23	254±27	595±40	636±29
3	0,22	182±13	676±31	110±15	212±37	494±34
4	0,18	257±27	698±35	388±80	639±91	441±44
5	0,21	241±23	658±27	286±57	473±67	417±35
6	0,14	128±26	702±40	331±79	775±92	574±48
7	0,17	288±21	734±25	288±48	460±58	445±33
8	0,57	122±33	603±75	190±82	422±116	480±82
9	0,092	195±17	616±21	240±36	427±45	421±27
10	0,22	113±12	571±54	89±14	200±57	458±55
11	0,18	275±16	1058±36	148±15	290±42	783±39
12	0,072	187±14	669±22	223±29	422±39	482±26
Moyenne±SD		192±61	724±139	231±88	453±169	532±127

TAB. 7.1 – *Valeurs des paramètres d'ajustements et leurs incertitudes, ainsi que la durée du bolus de spins artériels marqués, pour les douze sujets dans le territoire vasculaire gauche*

Sujets	S_0	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)	σ_1 (ms)	σ_2 (ms)	τ
1	0,056	141±18	778±23	254±27	597±40	636±29
2	0,1	197±16	737±22	266±41	514±49	540±27
3	0,22	238±23	712±27	173±26	299±44	473±35
4	0,42	503±26	1367±44	257±36	424±63	864±51
5	0,25	178±23	587±32	228±51	414±64	409±39
6	0,1	137±31	719±27	613±102	1404±110	581±41
7	0,71	448±28	1294±46	262±38	445±66	846±54
8	0,74	734±196	1054±48	1549±652	1856±683	330±202
9	0,2	221±26	780±39	186±36	349±59	557±47
10	0,32	183±19	501±34	41±20	68±44	317±39
11	0,24	134±28	835±51	202±35	504±68	700±58
12	0,092	190±16	909±25	213±20	466±36	719±30
Moyenne±SD		275±187	856±263	354±399	612±503	581±182

TAB. 7.2 – *Valeurs des paramètres d'ajustements et leurs incertitudes, ainsi que la durée du bolus de spins artériels marqués, pour les douze sujets dans le territoire vasculaire droit.*

Sujets	S_0	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)	σ_1 (ms)	σ_2 (ms)	τ
1	0,24	347±18	950±22	350±42	579±51	603±28
2	1,8	512±36	744±50	65±36	78±71	231±62
3	0,85	505±25	798±30	185±31	233±50	293±39
4	1,1	367±69	668±73	138±47	186±111	301±100
5	1,02	284±46	658±62	844±452	1285±461	375±77
6	0,8	521±61	866±33	510±126	658±144	344±69
7	5	318±28	795±84	170±50	269± 102	476±89
8	34,7	165±24	1093±211	535±21	1377± 213	927±212
9	0,14	233±19	629±21	192±30	315± 41	395±28
10	17	288±7	1018±3	18±8	34± 11	730±8
11	0,7	303±71	1293±88	390±117	806±163	990±113
12	0,03	298±10	753±12	228±21	362±26	455±16
Moyenne±SD		345±113	855±200	302±236	515±445	510±251

TAB. 7.3 – *Valeurs des paramètres d'ajustement et leurs incertitudes, ainsi que la durée du bolus de spins artériels marqués, pour les douze sujets dans le territoire vasculaire antérieure.*

Sujets	S_0	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)	σ_1 (ms)	σ_2 (ms)	τ
1	0,12	284±13	1006±47	93±13	175±50	722±49
2	0,33	345±27	1233±51	214±27	405±64	888±58
3	0,69	525±57	1246±66	394±95	607±129	721±87
4	0,21	315±18	1180±51	146±16	283±56	865±54
5	0,74	280±28	1050±98	114±25	221±105	770±102
6	0,18	337±16	1122±48	138±14	252±52	784±51
7	0,20	318±19	1089±46	154±116	285±126	770±50
8	0,42	303±45	1089±73	350±100	664±132	786±86
9	0,54	452±34	1423±145	183±29	325±152	971±149
10	18	302±8	1084±196	113±16	214±197	783±196
11	0,29	281±37	1620±62	519±110	1246±132	1338±72
12	0,29	301±19	1229±70	130±17	263±74	928±73
Moyenne±SD		337±75	1198±174	212±135	411±304	860±170

TAB. 7.4 – *Valeurs des paramètres d'ajustement et leurs incertitudes, ainsi que la durée du bolus de spins artériels marqués, pour les douze sujets dans le territoire vasculaire postérieur.*

Pour le territoire vasculaire antérieur, la qualité d'ajustement est moins bonne. Six sujets ont une valeur S_0 supérieure à un, et elle est très élevée pour trois d'entre eux, les sujets 7, 8 et 10. Pour le territoire vasculaire postérieur, à l'exception du sujet 10, S_0 est en moyenne un peu plus importante que pour les territoires vasculaires gauche et droit, mais la qualité des ajustements reste tout à fait acceptable. Pour la région d'intérêt antérieure, la durée de bolus, τ, est de 510 ± 251 ms en moyenne. En revanche, pour la région postérieure, la durée de bolus est plus longue, elle est de 860 ± 170 ms en moyenne. Pour les territoires vasculaires gauche et droit, nous mesurons une durée moyenne du bolus de 532 ± 127 ms et de 581 ± 182 ms respectivement. Pour chacune des régions d'intérêt nous observons une forte variabilité inter-individuelle. Cependant, l'incertitude de mesure de la durée de bolus est inférieure à la variabilité inter-sujets.

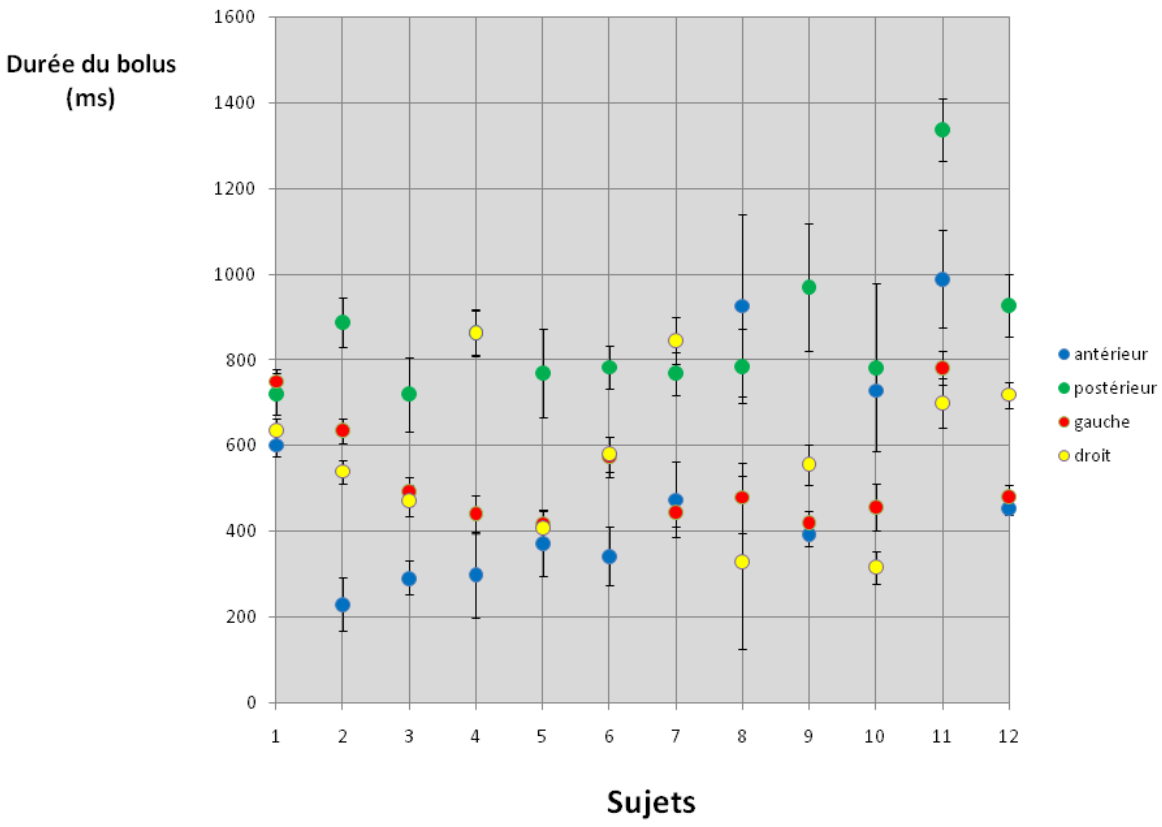


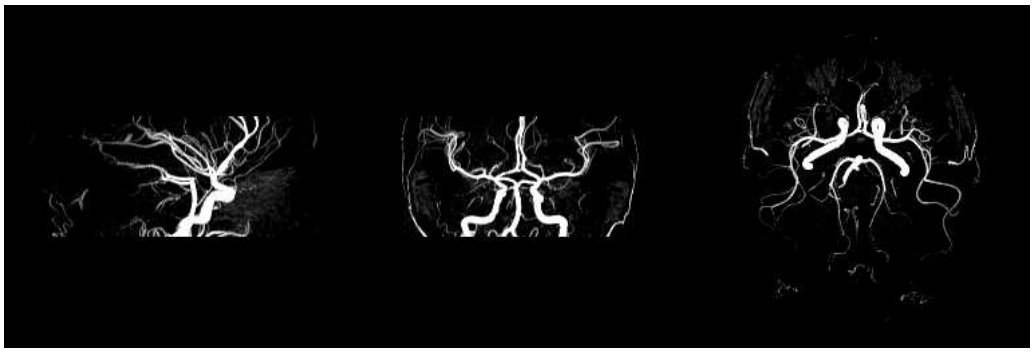
FIG. 7.4 – *Durée du bolus pour les douze sujets et pour les quatre territoires vasculaires.*

La figure 7.4 représente la durée du bolus pour les douze sujets, dans chacune des régions d'intérêt. Chaque territoire vasculaire présente une durée du bolus du même ordre de grandeur chez les sujets pour la région antérieure, nous pouvons remarquer que les durées de bolus sont plus faibles que pour les autres régions d'intérêt, alors que la région postérieure présente des valeurs plus élevées. Pour les sujets 8 et 10, cette répartition des valeurs de durée de bolus ne suit ce schéma, ce qui peut s'expliquer par l'erreur d'ajustement qui est importante dans la région antérieur pour le sujet 8, et pour le territoire postérieur et antérieur chez le sujet 10.

La différence de durée de bolus entre les territoires vasculaires gauche et droit, est de 152 ± 139 ms en moyenne. Nous observons que trois sujets présentent une plus grande différence entre ces deux territoires. Pour les sujet 4 et 7, ces valeurs peuvent s'expliquer par la qualité de l'ajustement du territoire vasculaire droit qui est moins bonne que pour le gauche. Pour le sujet 12, une dispersion de la fin du bolus deux fois plus grande est mesurée dans le territoire droit. A l'exception de ces trois sujets, la durée du bolus de sang marqué n'est pas significativement différente entre les territoires vasculaires gauche et droit. Ainsi les données de ces deux hémisphères peuvent être rassemblées pour obtenir une valeur moyenne de durée de bolus. Anatomiquement, ces deux territoires sont irrigués par des vaisseaux qui suivent le même trajet depuis le polygone de Willis. En moyennant les valeurs obtenues dans ces deux territoires, nous nous affranchissons d'une légère asymétrie entre les deux hémisphères. La durée de bolus moyenne pour ces deux territoires est égale à 556 ± 155 ms.

7.4 Etude réalisée sur l'IRM 1,5 T

Les mesures réalisées à $1,5$ T dans le cadre du protocole CEVASAL (voir la section 11.2 page 148) sont effectuées avant la séquence de mesure de la perfusion. Dans le protocole CEVASAL, une séquence d'angiographie par *temps de vol* (TOF pour *Time of Flight*) est acquise afin de s'assurer que le sujet n'a pas de sténose sévère au niveau des carotides. Cette séquence nous est également très utile pour positionner la zone de marquage en dehors du polygone de Willis afin de garantir une vitesse homogène des spins artériels au moment du marquage (voir la figure 7.5).



(a) (b) (c)

FIG. 7.5 – *Images de temps de vol obtenues pour un sujet sain sur l'IRM 1,5T. Coupe sagittale (a), coupe coronale (b), coupe axiale (c). Sur la coupe coronal nous identifions le polygone de Willis.*

Nous nous servons de la séquence multi phases (voir la section 5.2 page 69) qui effectue l'acquisition du signal à plusieurs temps d'inversion après l'impulsion de marquage. Ainsi, nous disposons de 29 points d'échantillonnage espacés de 80 ms. La taille de la zone de marquage est de 200 mm (voir le bas de la figure 7.2). Nous répétons quatre fois la séquence pour un temps total d'acquisition de 12 s. L'ensemble des paramètres de la séquence sont donnés dans le tableau page 161 de l'annexe 1.

Les données acquises avec cette séquence présentent un artéfact de repliement lié au gradient de lecture en direction gauche-droite. La suppression du signal statique mène à une image que l'algorithme de suppression d'artéfacts de Nyquist dans la reconstruction ne gère pas correctement. Par conséquent il est impossible de sélectionner quatre régions d'intérêts comme dans l'étude réalisée sur l'IRM 3 teslas, car il est très difficile d'identifier à quel territoire vasculaire appartient un voxel. Dans l'étude faite à 3 teslas, nous avons vu que les durées de bolus des territoires vasculaires gauche et droit étaient très proches et nous avons moyenné ces valeurs. Par conséquent, nous sélectionnons les voxels appartenant à la zone correspondante aux territoires vasculaires gauche et droit en même temps. Seuls les voxels qui ont un signal vasculaire important sont sélectionnés, en seuillant la somme quadratique des signaux recueillis aux différents TI. Nous calculons la durée du bolus pour ces deux territoires confondus avec l'ajustement des données sur l'équation 7.1.

A la console de l'IRM, nous pouvons déterminer rapidement la durée du bolus après l'acquisition. Nous calculons les soustractions moyennes des images de contrôle et de marquage. Ensuite, nous dessinons une région d'intérêt ovale dans le territoire vasculaire gauche ou droit. La position et la taille de cette région d'intérêt sont choisies afin qu'elle

contienne un groupement de voxels en hypersignal fort. Un outil disponible sur la console nous permet de tracer l'évolution temporelle du signal de cette région d'intérêt. Ce décours temporel du signal a la forme d'une gaussienne. Nous déterminons la durée du bolus en mesurant la largeur à mi-hauteur de cette gaussienne. Cette méthode a été utilisée dès les premières mesures de perfusion par marquage des spins artériels. Elle nous permettait de déterminer rapidement une valeur de TI_1. Par conséquent pour les résultats présentés dans cette section, nous disposons de deux types de mesures de la durée du bolus de sang marqué.

7.4.1 Résultats

Les résultats obtenus pour les sujets du protocole CEVASAL sont donnés dans le tableau 7.5 et ceux lors des différentes optimisations dans le tableau 7.6. Les durées du bolus déterminées à la console juste après l'acquisition sont données par τ'.

Sujets	S_0	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)	σ_1 (ms)	σ_2 (ms)	τ(ms)	τ'(ms)
1	0,024	373±5	1274±18	109±6	220±20	901±18	964
2	0,01	327±10	1295±31	158±14	314±35	968±33	1006
3	0,043	459±6	1543±20	121±8	222±22	1083±21	855
4	0,13	393±12	1815±53	170±17	365±57	1422±54	1316
5	0,07	354±8	1482±32	133±11	272±35	1128±33	1250
6	0,065	376±7	1261±22	134±10	245±25	885±24	1107
7	0,15	325±12	1357±48	128±15	262±52	1032±50	1020
Moyenne±SD		364±51	1432±200	136±21	272±53	1060±183	1074±162

TAB. 7.5 – *Valeurs des paramètres d'ajustement obtenues lors de l'étude CEVASAL. τ est la durée du bolus obtenue par ajustement de l'équation sur les données. τ' est celle obtenue à la console.*

Sujets	S_0	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)	σ_1 (ms)	σ_2 (ms)	τ (ms)	τ' (ms)
1	0,072	211±9	1201±37	118±10	282±39	990±38	765
2	0,09	338±10	1297±33	142±13	278±37	958±34	796
3	0,061	303±8	1043±20	128±10	237±24	740±22	637
4	0,13	312±11	1518±39	153±16	337±44	1248±40	1318
5	0,11	430±10	1668±47	138±14	272±50	1238±48	1213
Moyenne±SD		319±79	1345±249	136±13	281±36	1035±213	946±300

TAB. 7.6 – *Valeurs des paramètres d'ajustement obtenues lors de divers tests sur sujets sains. τ est la durée du bolus obtenue par ajustement de l'équation sur les données. τ' est celle obtenue à la console.*

La durée moyenne du bolus calculée avec l'ajustement sur l'équation 7.1 est de 1049 ± 187 ms pour l'ensemble des sujets étudiés à $1,5$ T. La durée moyenne du bolus entre les deux groupes est très similaire. Les ajustements du modèle sur les données sont de bonne qualité pour l'ensemble des sujets. Les sommes des erreurs de l'ajustement au carré pour ces sujets sont inférieur à celles obtenues à 3 T. La variabilité inter-sujets est importante alors que l'incertitude de mesure est faible, entre 18 et 54 ms. Les valeurs τ' obtenues directement à la console sont proches de celles trouvées par ajustement, en moyenne la

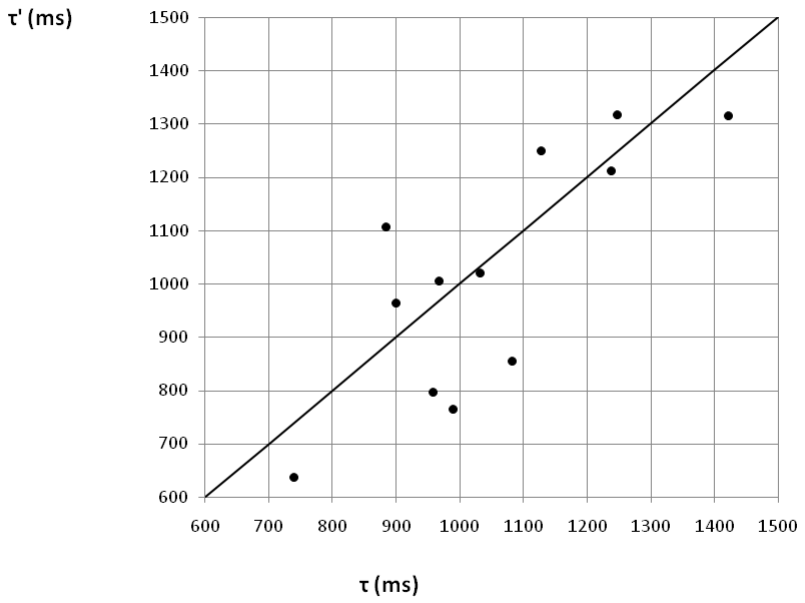


FIG. 7.6 – *Valeur du bolus déterminée à la console τ' en fonction de celle déterminée par ajustement des données sur le modèle τ.*

durée du bolus calculée à la console est de 1021 ± 227 ms. La figure 7.6 représente la durée du bolus τ' en fonction de τ. Sur l'ensemble des sujets, la différence moyenne entre τ et τ' est environ égale à 12% de la moyenne de ces deux durées de bolus. Pour la moitié des sujets, la différence entre les deux durées est inférieure à 8% de la moyenne de τ et τ'. Pour les six autres sujets, elle est plus importante allant jusqu'à 25% de la moyenne entre les deux durées de bolus.

Cette différence entre les deux méthodes peut s'expliquer par la sélection des voxels qui participent au calcul. Dans la méthode utilisée à la console, la région d'intérêt à une forme spécifique, un ovale, qui peut contenir des voxels qui ont des niveaux d'intensité faibles. Ces voxels de faibles intensités peuvent contenir du sang qui ont des temps de transit plus long, ce qui allonge la largeur à mi-hauteur de la gaussienne, augmentant la durée du bolus. De plus, nous sélectionnons des voxels appartenant à une même région de l'image, ils sont côte à côte. Avec la méthode d'ajustement, les voxels sont sélectionnés par un critère d'intensité du signal. Par conséquent la méthode d'ajustement prend en compte tous les gros vaisseaux et pas uniquement une partie, ce qui nous permet d'obtenir une valeur plus représentative du passage du sang.

7.5 Discussion des études à 3 T et à 1,5 T et conclusion

Dans l'étude réalisée à 3 T, les durées de bolus courtes pour le territoire vasculaire antérieur et les longues pour le postérieur s'expliquent tout à fait avec la distance que parcourt le sang dans les vaisseaux alimentant ces territoires. Comme la qualité des ajustements ne sont pas très bonne et que la variabilité inter-individuelle est grande pour le territoire antérieur, nous ne choisissons pas ce territoire pour fixer la valeur de TI_1.

Les territoires vasculaires gauche et droit offre de meilleurs ajustements et une variabilité inter-individuelle plus faible. Notre choix de moyenner les valeurs mesurées dans les territoires gauche et droit, nous permet de nous affranchir d'une variabilité de la mesure entre ces deux territoires. Les résultats des sujets 8 et 10 pour la région antérieure laissent penser que le signal de cette région d'intérêt prend en compte du signal de sang qui a un plus long temps de transit. Nous n'adaptons pas nos régions d'intérêt individuellement aux sujets, mais le signal que nous mesurons est un signal fort uniquement vasculaire ce qui ne perturbe pas ou très peu la durée du bolus et par conséquent la valeur du TI_1 n'est pas affectée.

Pour les données recueillies avec l'IRM $1,5$ T, la méthode d'ajustement offre une sélection de voxels plus fine que la méthode à la console. Cependant la similarité des valeurs obtenues entre les deux méthodes d'analyses pour la moitié des sujets, nous conforte sur le choix du modèle de dispersion de la gaussienne.

Les durées de bolus obtenues à $1,5$ T, sont plus longues que celles obtenues à 3 T. Cette augmentation s'explique par la largeur de la zone de marquage qui est deux fois plus grande dans l'étude menée à $1,5$ T que dans celle à 3 T. La durée moyenne de bolus à $1,5$ T est quasiment deux fois plus grande qu'à 3 T. La concordance des valeurs obtenues sur ces deux IRM, nous permet d'affirmer la robustesse de notre technique. De plus cela nous conforte dans la façon de choisir la région d'intérêt à $1,5$ T, d'autant plus que la qualité des ajustements est très satisfaisante à $1,5$ T. Cependant le positionnement de la coupe d'intérêt à 3 T pourrait être optimisé en utilisant une séquence d'angiographie par temps de vol comme dans l'étude à $1,5$ T, ce qui nous assurerait de marquer du sang qui présente des vitesses homogènes.

Les durées du bolus de sang marqué mesurées dans cette étude montrent clairement qu'il existe une grande variabilité de cette valeur entre les sujets. Les valeurs moyennes obtenues sur l'IRM 3 T et sur le $1,5$ T sont de 556 ± 155 ms et de 1049 ± 187 ms. Dans les études de marquage pulsé des spins artériels avec une post-saturation appliquée pour définir la largeur temporelle de marquage, le TI_1 est généralement compris entre 600 et 800 ms avec une largeur de marquage de 100 mm (voir le tableau 6.6 page 90). Nos résultats mettent en évidence que cette gamme de valeurs de TI_1 peut être bonne pour certains sujets, mais que pour d'autres des TI_1 plus courts sont requis.

La méthode mise en place sur les IRM 3 T et $1,5$ T, nous permet de déterminer en moins de cinq minutes la durée du bolus des spins du sang marqué. Ainsi, avant chaque étude de la perfusion cérébrale par marquage des spins artériels, nous effectuons cette mesure et nous choisissons le délai TI_1 entre l'impulsion de marquage et l'impulsion de saturation de notre séquence QUIPSS II. En adaptant le paramètre TI_1 individuellement, nous nous affranchissons des différences anatomiques, physiologiques ou pathologiques et notre mesure du signal de perfusion est quantitative. Une mesure supplémentaire du signal de perfusion sans et avec l'optimisation du TI_1, nous permettra de valider plus précisément cette technique.

Choix de la valeur du $\mathbf{TI_1}$

Lors d'une expérience de vasoréactivité par inhalation de gaz vasoactifs, la durée du bolus des spins marqués sera différente de celle au cours d'une mesure de la perfusion à l'état basal chez un même sujet. Un gaz vasodilatateur augmente le diamètre des vaisseaux et

par conséquent la vitesse du sang, diminuant la durée du bolus des spins marqués. Si nous voulons être sensible à des augmentations de signal de perfusion sous inhalation de Bactal (mélange de CO_2 et d'air) ou de carbogène (mélange de CO_2 et d'O_2), nous devons choisir un TI_1 inférieur à la durée de bolus calculée. Nous devons adapter le TI_1 aux variations de perfusion que nous attendons et qui dépendent de la concentration en CO_2 dans le mélange gazeux.

Pour l'étude CEVASAL qui est réalisée avec 8% de CO_2 dans de l'air, nous attendons des variations de perfusion pouvant atteindre au maximum 90 à 100% de l'état basal. Par conséquent nous fixons la valeur de TI_1 en divisant la durée du bolus mesurée par $1,9$, ce qui nous assure de pouvoir détecter des augmentations de 90% de perfusion. Pour les études réalisées sous carbogène à 7% de CO_2, les augmentations de perfusion attendues sont plus faibles que pour le Bactal, environ 40% au maximum, par conséquent nous divisons la valeur de durée de bolus par $1,4$.

Si nous utilisons des mélanges de gaz avec différentes concentrations de CO_2 au cours d'une même acquisition, nous devons adapter le TI_1 pour pouvoir détecter les augmentations de perfusion sous la concentration en CO_2 la plus importante, mais nous devons également tenir compte des variations attendues avec de faibles concentration en CO_2. Par conséquent, nous ne devons pas choisir un TI_1 trop petit, sinon le rapport signal sur bruit sera faible pour les petites quantités de CO_2.

Nous devons par conséquent quantifier les variations de perfusion avec les différents gaz, afin de fixer correctement une règle permettant de choisir le temps auquel nous mettons fin au marquage (une quantification des variations de perfusion a été réalisée avec le carbogène, voir la section 10.2 page 137). Une méthode de validation intéressante serait de mesurer la durée du bolus sous inhalation d'air. Puis de répéter cette mesure lors de l'inhalation de Bactal ou de carbogène. Les résultats d'une telle expérience permettraient de valider le choix de la valeur du TI_1.

Conclusion de la partie

Dans cette partie, nous avons fait le tour des méthodes de marquage des spins artériels existantes. Nous avons vu que quatre grandes méthodes existent qui se différencient dans la façon d'appliquer le marquage. La séquence QUIPSS II développée sur l'IRM 3 T au cours de cette thèse appartient à la famille des séquences de marquage pulsé des spins artériels qui utilisent de courtes impulsions radio-fréquences pour marquer les spins de l'eau du sang artériel. Le marquage PICORE offre l'avantage de contrôler les effets hors résonance. La saturation appliquée sur le même volume que le marquage à un temps TI_1 après l'impulsion d'inversion permet de bien définir le volume de sang marqué. Un inconvénient de cette séquence est le volume d'intérêt qui couvre uniquement la partie supérieure du cerveau. Cette séquence est facilement paramétrable par quelqu'un qui possède quelques notions en marquage des spins artériels. Sa construction en modules (pré-saturation, inversion, post-saturation) permet une grande souplesse d'utilisation. La séquence dont nous disposons à $1,5$ T est similaire à une Q2TIPS qui offre les mêmes avantages que la QUIPSS II.

Les optimisations de la séquence à 3 T montrent l'importance de chaque élément de la séquence et l'intérêt de contrôler l'ensemble de ces paramètres pour être quantitatif. Les impulsions BASSI offrent une bonne efficacité de marquage et de saturation. L'efficacité de l'impulsion d'inversion sélective de marquage est de $95,5\%$ ce qui est très convenable et nous permet de fixer une largeur de marquage de 100 mm positionnée au plus bas dans l'antenne RF. Ainsi le volume d'intérêt se compose de dix à douze coupes dans la partie supérieure du cerveau. Deux saturations à la suite offrent une efficacité de saturation moyenne du volume d'intérêt de $95,5\%$, ce qui assure une bonne suppression des spins statiques. L'optimisation des délai TI_1 et TI_2 réalisées sur quatre sujets, met en évidence l'importance de la variabilité inter-sujet du paramètre TI_1. Ce paramètre doit être ajusté individuellement pour obtenir une valeur quantitative de perfusion. Nous avons proposé une méthode fiable et rapide qui permet d'ajuster ce paramètre pour chaque sujet avant chaque mesure de la perfusion par marquage des spins artériels. Cette méthode consiste à échantillonner le passage des spins de l'eau artérielle marqués dans les voxels qui contiennent les plus gros vaisseaux situés dans une coupe proche de la zone de marquage.

Avec l'ensemble de ces développements méthodologiques, nous disposons sur les IRM 3 T et $1,5$ T d'une méthode non invasive de mesure de la perfusion cérébrale, optimiser pour bénéficier d'une résolution temporelle et d'une couverture du cerveau optimale. La zone de couverture est tout de même limitée à la partie supérieure du cerveau à partir de la commissure antéro-postérieure.

Troisième partie

Etude de la vasoréactivité cérébrale

Introduction de la partie

Dans cette partie nous décrivons les moyens mis en œuvre pour étudier la vasoréactivité et nos premiers résultats de telles expériences. Comme décrit dans le chapitre 2, l'étude de la vasoréactivité cérébrale requiert l'utilisation d'un agent vasoactif et d'une méthode d'imagerie. Nous utilisons la séquence de perfusion par marquage des spins artériels décrite dans la partie précédente et des gaz vasoactifs tel que le CO_2 et l'oxygène.

Le chapitre 8 décrit le protocole expérimental utilisé. Les dispositifs d'administration de ces gaz sont présentés. Nous détaillons ensuite les méthodes de recueille et d'analyse des paramètres physiologiques. Une fois le matériel utilisé décrit, nous présentons les paradigmes utilisés sur les IRM 3 et $1,5$ teslas. Dans le chapitre suivant, la chaîne de prétraitements et d'analyse statistique des données mise au point est détaillée, en insistant sur les spécificités propres aux données obtenues par marquage des spins artériels. Le chapitre 10 comporte deux études menées afin d'optimiser le protocole expérimental de l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale. La première caractérise et compare les réponses obtenues avec chacun des deux dispositifs d'administration des gaz dont nous disposons, afin de pouvoir adapter leur utilisation suivant les applications. La seconde étudie les variations de perfusion obtenues lors de l'inhalation de carbogène, afin de compléter les connaissances des caractéristiques de la réponse physiologique à ce gaz. Le dernier chapitre de cette partie est une mise en application de l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale. Une application clinique sur la pathologie sténo-occlusive est présentée, et les premiers résultats d'un protocole de recherche qui vise à caractériser la vasoréactivité cérébrale dans la maladie d'Alzheimer sont traités.

Chapitre 8

Protocole expérimental

Ce chapitre traite des différents aspects de la mise en place du protocole expérimental. Le matériel nécessaire aux expérimentations de vasoréactivité est décrit : les gaz, les modes d'administrations et le recueil des paramètres physiologiques ainsi que les paradigmes utilisés.

8.1 Administration des gaz

8.1.1 Gaz disponibles

Les locaux de l'IRM 3 T sont situés sur le site du CHU de Grenoble et sont attenants aux locaux du service IRM du CHU. Par conséquent, nous sommes dans un environnement très proche de la clinique. Dans l'enceinte de la salle de l'IRM 3 T, ainsi que dans la salle des consoles, nous disposons de prises murales permettant l'accès à des gaz médicaux, notamment l'air et l'oxygène . Dans le cadre du protocole accepté par le CCPPRB (Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) de Grenoble du 7 septembre 2005 : « Mise au point de protocoles RMN sur les imageurs installés sur le site de l'unité IRM du CHU de Grenoble », nous avons l'autorisation d'utiliser du carbogène à 7% de CO_2. Le carbogène est un mélange d'oxygène et de dioxyde de carbone. Pour le protocole CEVASAL : « Imagerie de la vasoréactivité cérébrale dans la maladie d'Alzheimer » approuvé par le CCPPRB le 6 juin 2007 pour des expériences réalisées sur l'IRM 1,5 T, nous avons l'autorisation d'administrer du carbogène à 7% de CO_2 et du Bactal à 8% de CO_2. Le Bactal est un gaz qui se compose de 20,7% d'oxygène, 8% de dioxyde de carbone et de 71,3% de diazote. Ces deux mélanges gazeux sont conditionnés en bouteille à la pression de 240 bars (voir la figure 8.1). Les bouteilles sont équipées d'un manodétendeur débitmètre. Le manodétendeur permet d'afficher la pression qui règne à l'intérieur de la bouteille et de détendre le gaz à la pression atmosphérique. Le débitmètre sert à régler le débit de gaz à la valeur souhaitée. Pour le carbogène et le Bactal le débitmètre couvre la plage de 0 à 15 l/min. Sur le chariot de la bouteille de Bactal est fixé un débitmètre de marque Dräger, pour l'air, l'oxygène et le protoxyde d'azote. Nous pouvons régler manuellement le débit jusqu'à 10 l/min pour l'air et 15 l/min pour l'oxygène. Nous relions les prises murales à ce débitmètre avec des flexibles. Pour des raisons de sécurité, chaque gaz possède son propre flexible dont les extrémités sont munies d'un détrompeur qui assure un raccord unique entre la prise murale et le débitmètre pour lequel il est destiné.

FIG. 8.1 – *Bouteilles de gaz utilisées, à gauche la bouteille de Bactal, à droite la bouteille de carbogène. Chaque bouteille est équipée d'un manodétendeur. Sur le chariot du Bactal, est fixé le débitmètre pour l'air et l'oxygène.*

8.1.2 Moyens d'administration

Pour administrer les gaz, nous avons à notre disposition des canules nasales en plastique pour adultes. Le débit avec ce système est limité à 6 l/min pour des raisons de confort du sujet. Nous disposons également de masques à haute concentration qui sont utilisés dans les services de réanimation (voir la figure 8.2 (a)). Ces masques sont en plastique, et ils sont munis d'un ballon réservoir doté d'une valve unidirectionnelle. Cette valve inspiratoire empêche l'air expiré d'entrer dans le ballon et limite ainsi l'effet de ré-inhalation. Le masque est percé de deux orifices latéraux, dont un est équipé d'une valve unidirectionnelle expiratoire assurant l'évacuation de l'air expiré et empêchant l'entrée d'air ambiant à l'intérieur du masque. Avec ce type de masque, nous avons l'obligation d'assurer un débit minimal de 8 l/min sinon le ballon réservoir peut se collaber au moment de l'inspiration. Comme il n'y a que très peu d'air ambiant qui peut entrer par l'orifice de communication avec l'extérieur, le sujet risque de manquer d'air[a]. Ce masque haute concentration peut se transformer en masque moyenne concentration en ôtant le ballon réservoir et en bouchant l'orifice créé par une pièce en plastique sur laquelle se branche l'arrivée des gaz. Une partie métallique, qui sert à serrer le masque au niveau du nez pour éviter les fuites de gaz vers l'extérieur, a été remplacée par son homologue en plastique, afin d'éviter des interactions avec les champs magnétiques de l'IRM. Les canules nasales et le masque sont des systèmes d'administration à usage unique. Dans la section 10.1, ces deux dispositifs d'administrations seront comparés.

Les différents gaz et leur débitmètres sont situés dans la salle des consoles. Pour administrer des mélanges gazeux, nous disposons de deux tuyaux souples, de 10 m de long avec un diamètre intérieur de 5 mm. Chaque tuyau relie un débitmètre à une des extrémités d'un raccord « Y », situé à proximité du sujet, en passant par le guide d'onde de la cage de Faraday. A partir du raccord « Y », un petit tuyau en plastique à diamètre variable mène au masque ou aux canules.

[a]Pour des patients inconscients en réanimation, il y a un risque réel d'asphyxie si ce type de masque est mal utilisé.

(a) (b)

FIG. 8.2 – *(a) Masque haute concentration et (b) canules d'échantillonnage des gaz expirés.*

8.2 Recueil des paramètres physiologiques

8.2.1 Appareil et paramètres mesurés

Spécifications du dispositif de surveillance physiologique

Nous analysons les gaz expirés ainsi que la saturation en oxygène du sujet avec un appareil de surveillance des paramètres vitaux du service clinique de l'IRM, le *Maglife* (*Schiller Medical SAS*, Wissembourg, France). Cet appareil se compose d'un moniteur, le *Maglife C* qui est conçu pour être utilisé à proximité d'un IRM, et qui est placé dans la salle de l'IRM. Un second élément, le *Magscreen* est placé dans la salle des consoles de l'IRM. Il s'agit d'un écran répétiteur du moniteur de surveillance qui permet de suivre l'évolution des paramètres physiologiques depuis la salle des consoles. La connexion entre l'analyseur et le moniteur se fait soit par infra rouge, soit par fibre optique. Sur les écrans du moniteur et du répétiteur nous visualisons l'ensemble des paramètres. Les échelles d'affichages, les unités et les valeurs des seuils pour lesquelles une alarme se déclenche sont réglables. Il est également possible d'enregistrer l'évolution temporelle des paramètres dans un fichier informatique. Une sortie par fibre optique permet de se connecter à un boîtier convertisseur qui se relie au port RS232 d'un ordinateur.

Plusieurs capteurs peuvent être reliés au Maglife :

- un électro-cardiographe pour la mesure de l'ECG,
- une sonde de capnométrie pour la mesure de la pression expirée en CO_2 ($PetCO_2$), la fraction inspirée en dioxyde de carbone ($FiCO_2$) et la fréquence respiratoire,
- un brassard pour la mesure de la tension,
- un capteur de fraction inspirée en oxygène,
- un capteur de pression artérielle pour la mesure de pression invasive,
- un oxymètre de pouls pour la saturation en oxygène du sang artériel et la fréquence cardiaque.

L'analyse des gaz expirés se fait par spectrophotométrie. La plage de lecture de la $PetCO_2$ et de la $FiCO_2$ est de 0 à 100 mmHg avec une précision de ± 2 mmHg. Pour la fréquence respiratoire elle est de 1 à 199 respiration/minute avec une précision de ± 1 respiration/minute.

L'oxymétrie de pouls repose sur une différence entre les spectres d'absorption de l'oxyhémoglobine (HbO_2) et de la désoxyhémoglobine (dHb). Le principe de mesure consiste à émettre deux lumières, rouge et infra-rouge, respectivement de 640 et 940 nm, et à mesurer leur absorption par l'hémoglobine. L'HbO_2 absorbe le rayonnement infra-rouge alors que la dHb absorbe la lumière rouge. La saturation en oxygène du sang artériel varie au cours du rythme cardiaque alors que pour le sang capillaire et veineux, elle ne change pas. Par conséquent, les variations temporelles relatives des absorptions observées dans le rouge et l'infrarouge permettent d'accéder à la saturation de l'hémoglobine contenue dans le sang artériel, alors que les différences statiques entre ces absorptions sont dues au sang veineux, et aux tissus. La fréquence de variation des intensités fournit la fréquence cardiaque. Une valeur moyenne de saturation en oxygène du sang artériel et du pouls est calculée sur 8 s. La plage de lecture de la saturation en oxygène est comprise entre 0 et 99% avec une précision de ±2% entre 70 et 99%. Pour le pouls, la gamme de lecture est de 30 à 250 pulsations/minute avec une précision de 5 pulsations/minute.

Paramètres enregistrés

Dans nos études, nous surveillons la pression expirée en CO_2, afin de mesurer et de contrôler les augmentations de $PetCO_2$ lors de l'inhalation de gaz contenant du CO_2, et sa diminution pour une inhalation d'O_2. L'échantillonnage des gaz expirés permet également de mesurer la fraction inspirée en CO_2 et la fréquence respiratoire. Pour les mélanges contenant du CO_2, la fraction inspirée en CO_2 est un bon moyen de s'assurer que les gaz administrés arrivent jusqu'au masque et correspondent au mélange prévu. La fréquence respiratoire est utile pour jauger si le sujet hyperventile lors de l'inhalation de carbogène pur. Nous suivons également la saturation en oxygène avec l'oxymètre de pouls. Le pouls nous renseigne sur l'état de stress du sujet. C'est un aspect important dans l'étude de la vasoréactivité car elle repose sur l'hypothèse que le sujet est dans un état physiologique stable au cours de l'expérimentation. Un pouls stable nous permet de conforter cette hypothèse. Nous ne nous servons pas de l'électrocardiographe, car l'expérience est déjà assez contraignante au niveau de l'installation du sujet. Cependant, il serait intéressant pour la mise au point de correction du bruit physiologique dans les images, provoqué par des mouvements cardiaques du sujet [Hu et al., 1995].

Pour échantillonner les gaz inspirés et expirés, nous utilisons des canules nasales (voir la figure 8.2 (b)). Elles ont un diamètre inférieur à celles utilisées pour l'administration des gaz. L'oxymètre est un capteur qui se positionne sur le bout du doigt. Pour l'enregistrement des données vers un ordinateur, nous disposons d'un boîtier convertisseur, mais nous n'avons jamais obtenu de signal à sa sortie. Un nouveau boîtier vient d'arriver dans le laboratoire. Aucune valeur de paramètres physiologiques n'a pu être enregistrée durant ma thèse. Par conséquent, toutes les 15 secondes, nous relevons manuellement les valeurs des cinq paramètres.

8.2.2 Contrôle de la fiabilité de la mesure de la capnie par gaz expirés

Afin de vérifier la fiabilité des mesures de la capnie et de la pression artérielle en oxygène par analyse de la pression expirée en CO_2 ($PetCO_2$) et en O_2, nous avons comparé les

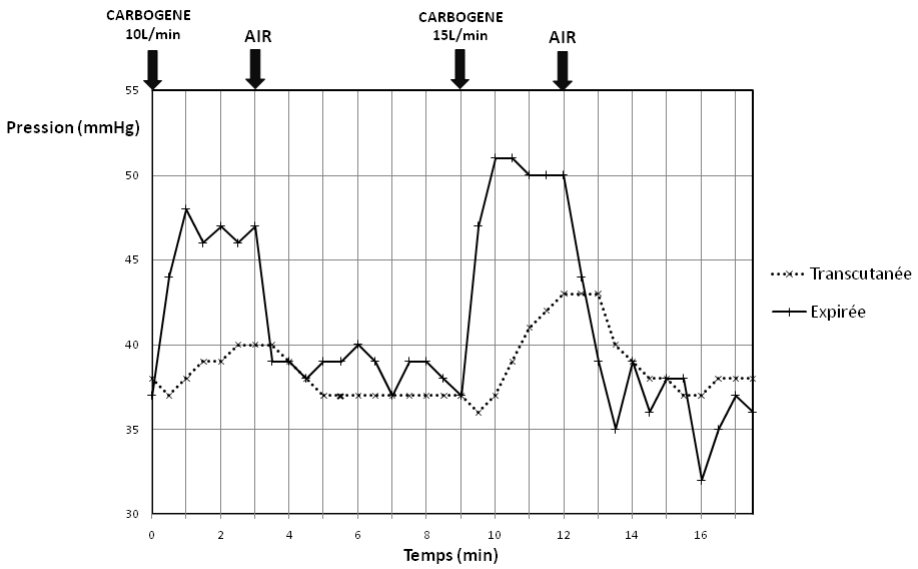


FIG. 8.3 – *Evolution temporelle des pressions partielles en CO_2 expirées et transcutanées mesurées lors de l'inhalation d'air et de carbogène.*

résultats obtenus avec le Maglife et un analyseur de pression transcutanée en oxygène et en dioxyde de carbone, (Modèle TCM4, Radiometer[b], France). Ces deux méthodes sont non invasives et peuvent être utilisées simultanément. La mesure transcutanée se fait via une électrode positionnée sur l'avant bras du volontaire. L'oxygène et le dioxyde de carbone diffusent à travers la peau et la membrane de l'électrode, vers la cathode où se produit une réduction de l'oxygène et la génération d'un courant.

Les gaz sont administrés avec un masque moyenne concentration. Nous mesurons conjointement la pression transcutanée en CO_2 et la pression expirée en CO_2. Nous relevons la valeur de chacune des pressions toutes les 30 secondes. Le test est réalisé au repos, le sujet respire de l'air ou du carbogène. Cette expérience se divise en cinq étapes :

- le sujet respire de l'air à raison de 10 l/min,
- à partir de $t = 0$, le sujet respire du carbogène à raison de 10 l/min pendant trois minutes,
- à partir de $t = 3$ min, le sujet respire de l'air à 10 l/min,
- à partir de $t = 9$ min, le sujet respire du carbogène à raison de 15 l/min,
- à partir de $t = 12$ min, le sujet respire de l'air à 10 l/min.

La figure 8.3 représente l'évolution des pressions partielles en CO_2 expirées et mesurées par voie transcutanée au cours des différentes étapes. Au début de l'expérience, sous air, la pression transcutanée en CO_2 ($PtcCO_2$) est de 38 mmHg et la pression expirée $PetCO_2$ mesurée est de 37 mmHg. Sous inhalation de carbogène à 10 l/min, nous observons que la $PetCO_2$ augmente quasi-immédiatement et atteint une valeur autour de 47 mmHg. L'augmentation de $PtcCO_2$ est beaucoup plus lente, elle atteint une valeur de 40 mmHg à $t = 3$ min. Sous air, la $PetCO_2$ diminue rapidement, pour se stabiliser en moins d'une minute. La $PtcCO_2$ se stabilise au bout de deux minutes à 37 mmHg. A un débit d'administration de carbogène de 15 l/min, la $PetCO_2$ augmente rapidement et atteint un plateau autour de 50 mmHg, alors que la $PtcCO_2$ comme précédemment augmente len-

[b]http ://radiometer.fr

	$PetCO_2$(mmHg)	$PtcCO_2$(mmHg)
Carbogène 10 l/min	46,8±0,84	40
Air 10 l/min	38,5±0,93	37
Carbogène 15 l/min	50,4±0,55	43
Air 10 l/min	36,5±2,17	38

TAB. 8.1 – *Valeurs moyennes et écarts types de la pression expirée et transcutanée en CO_2. Les données acquises dans la minute suivant la transition entre deux gaz sont supprimées pour la $PetCO_2$ et nous prenons la dernière valeur pour $PtcCO_2$ car sa stabilisation est longue.*

tement pour atteindre une valeur de 43 mmHg. Ces valeurs de pression sont supérieures d'environ 3 mmHg par rapport à la première étape. Cependant avec la mesure de pression transcutanée trois minutes ne suffisent pas pour obtenir une mesure stabilisée de $PtcCO_2$. Sous air, la pression de CO_2 retourne à sa valeur initiale de 37 mmHg en moins de deux minutes pour la mesure par $PetCO_2$ et en quatre minutes pour la mesure par $PtcCO_2$.

Les deux méthodes fournissent des valeurs comparables pour la capnie lorsque le sujet est à son état physiologique normal, sous respiration d'air. Lors d'un changement de la fraction inspirée en CO_2, la stabilisation de la $PtcCO_2$ nécessite deux à trois minutes suivant une baisse de la capnie et trois minutes ou plus après une augmentation, dû au temps de diffusion du CO_2 à travers la peau. La $PetCO_2$ se stabilise deux à trois fois plus vite. Le tableau 8.1 donne les valeurs des pressions en CO_2 moyennes sur chaque période d'administration. Les données acquises dans la minute suivant la transition entre deux gaz sont supprimées pour la $PetCO_2$ et nous gardons uniquement la dernière valeur de chaque période pour la $PtcCO_2$ car cette pression n'est pas stabilisée au bout d'une minute. La pression expirée est supérieure d'environ 7 mmHg par rapport à la pression transcutanée lors de l'inhalation de carbogène à 7% de CO_2. La valeur supérieure pour la $PetCO_2$ s'explique très vraisemblablement par la contamination de l'air expiré par le mélange gazeux dans l'arbre trachéo-bronchique. Cet élément n'est habituellement pas pris en compte dans les études IRM chez l'homme qui utilisent les mesures expiratoires, hormis de rares exceptions [Rostrup et al., 1994].

Pour nos expériences de vasoréactivité, nous avons besoin d'un temps de réponse rapide pour suivre l'évolution de la pression en CO_2 sur de courtes périodes. La mesure transcutanée ne répond pas à cette contrainte. De plus, l'appareil n'est pas compatible IRM. Il est par conséquent inutilisable pour nos expériences. Avec le Maglife, nous pouvons nous attendre à des augmentations de pressions partielles en CO_2 expirées d'environ 7 mmHg.

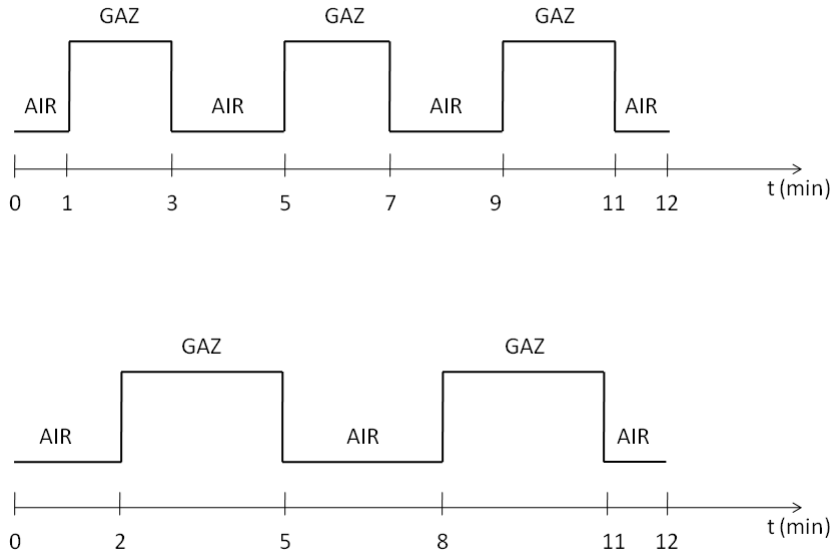


FIG. 8.4 – *Exemples de paradigmes en bloc utilisés pour les expérimentations, sur le 1,5 T en haut, sur le 3 teslas en bas. A l'état de base le sujet respire de l'air, le stimulus correspond à un gaz différent de l'air.*

8.3 Paradigme expérimental

En IRM fonctionnelle, principalement deux types de paradigmes[c] expérimentaux sont utilisés : le paradigme événementiel et le paradigme « en bloc ». Le paradigme événementiel est très utilisé en étude cognitive, les stimuli sont très brefs, soit uniques, soit présentés en courtes séries, avec un enchaînement qui peut être pseudo-aléatoire afin d'éviter un phénomène d'anticipation du sujet. Le paradigme en bloc consiste à alterner plusieurs conditions pendant des durées définies. Le paradigme détermine le signal temporel qui correspond à la réponse du cerveau aux stimuli, et qu'il s'agit ensuite de détecter dans les images acquises. Dans nos expériences de vasoréactivité, nous cherchons à obtenir des variations de perfusion par administration de gaz vasodilatateur ou vasoconstricteur. Le temps de réponse cérébro-vasculaire à ces gaz est d'environ 15 secondes, et il est nécessaire de répéter l'acquisition un certain nombre de fois pour améliorer le rapport signal sur bruit. Nous utilisons le paradigme en bloc, avec deux états distincts :

- l'état basal, pendant lequel le sujet respire de l'air,
- l'état de stimulation, pendant lequel le sujet respire un gaz autre que l'air. Dans une même série de mesures, il peut y avoir différentes compositions de gaz.

La durée des blocs doit être suffisamment longue pour pouvoir acquérir la quantité de données requise pour obtenir une mesure fiable. Elle doit tenir compte du temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre des valeurs physiologiques, afin que les variations de signaux entre les deux états reflètent la différence entre deux états physiologiques bien définis. Ce temps est de l'ordre de 30 s à 1 min. Typiquement, les périodes d'inhalation

[c]En IRM fonctionnelle, le terme paradigme désigne la suite temporelle des stimuli que le sujet subit et des tâches qu'il effectue.

des gaz sont de deux minutes pour chaque gaz avec un temps d'acquisition proche de 12 min (voir la figure 8.4). C'est le paradigme que nous choisissons pour les études réalisées à $1,5$ T, car il est utilisé dans les études d'IRM fonctionnelle avec enregistrement du signal *BOLD*, et nous voulons comparer les résultats de ces acquisitions avec celles obtenues par mesure du débit sanguin cérébral par marquage des spins artériels. Cependant, pour les études réalisées à 3 teslas nous utilisons des blocs de 3 ou de 4 minutes, car la concentration de carbogène ou d'oxygène est différente à chaque bloc, ce qui permet d'accumuler suffisamment de signal pour chaque concentration. Nous commençons toujours par administrer de l'air.

Afin de respecter les délais du paradigme, nous utilisons le logiciel E-Prime[d] utilisé en IRM fonctionnelle pour présenter des stimuli aux sujets. Ainsi, nous connaissons à chaque moment le gaz à administrer et sommes avertis des changements à effectuer. Nous utilisons ce logiciel uniquement pour nous, le sujet ne voit pas ces informations afin d'éviter un quelconque impact sur son état cognitif.

[d] http ://www.pstnet.com/products/e-prime/

Chapitre 9

Traitement des données

Après les acquisitions, les données brutes sont archivées et transférées sur un ordinateur. L'analyse des données est réalisée avec Matlab et SPM5. Le logiciel SPM[a] (*Statistical Parametric Mapping*) est développé par le *Wellcome Department of Cognitive Neuroscience à Londres, Functionnal Imaging Laboratory.* Il est utilisé dans la communauté des neuroimageurs qui utilise la tomographie par émission de positons (PET), l'IRM fonctionnelle, l'électro-encéphalographie (EEG) ou la magnéto-encéphalographie (MEG). Les analyses statistiques permettent d'estimer la significativité des variations d'intensité du signal mesuré entre les différentes conditions expérimentales. L'objectif est de tester des hypothèses reliées au protocole expérimental et de construire des cartes statistiques d'activation. En plus de l'analyse statistique, ce logiciel permet de réaliser un pré-traitement des séries temporelles d'images afin de corriger des variations de signal indésirables. Pour l'IRM fonctionnelle par enregistrement du signal *BOLD*, il y a une suite d'étapes de pré-traitements bien définie, établie et optimisée par la communauté, et qui est satisfaisante dans la vaste majorité des cas. Cependant, en plusieurs points ces étapes ne conviennent pas aux données obtenues par marquage des spins artériels, et nous avons dû modifier et adapter certaines d'entre elles. Dans la section suivante, nous décrivons chronologiquement les pré-traitements effectués sur nos données (voir la figure 9.1), et dans une seconde section, nous présentons le protocole de l'analyse statistique utilisé.

9.1 Pré-traitements

Conversion des données

Le logiciel SPM5 travaille avec des données au format *analyze* ou *nifti*[b] (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*). Le format *analyze* est utilisé par SPM depuis 1999. Dans SPM5, ce format se compose d'un fichier *.img* contenant la valeur du signal pour chaque voxel et d'un fichier entête *.hdr* qui contient toutes les informations relatives à la structure des données ainsi qu'une matrice 4×4 qui représente les paramètres de translations et de rotations des voxels qui sont générés lors des étapes de réalignement et de recalage des images (étapes définies page 124). Dans les versions précédentes de SPM, la matrice de transformations était stockée dans un fichier *.mat,* séparé du *.img.* Le

[a] http ://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/
[b] http ://nifti.nimh.nih.gov/nifti-1/

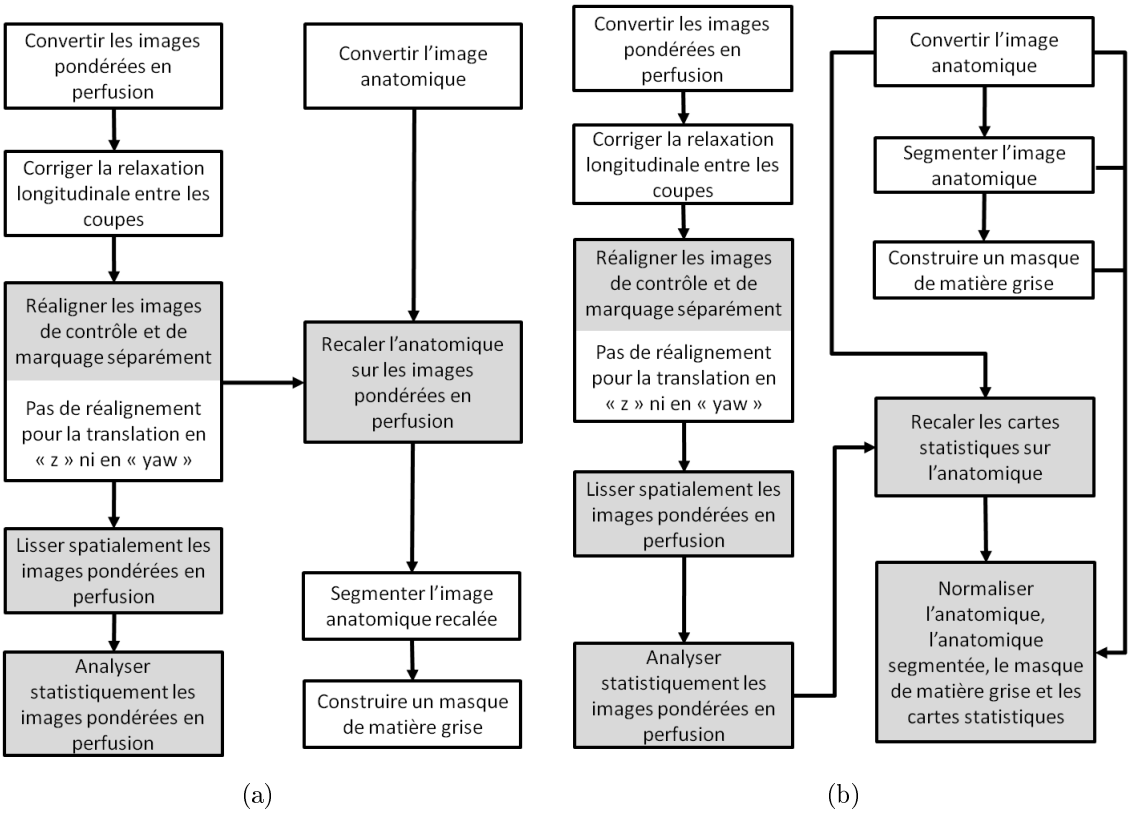


FIG. 9.1 – *Les différentes étapes de traitements des images de perfusion et de l'image anatomique acquises sur l'IRM* 3 *teslas (a) et sur l'IRM* 1,5 *T (b). Les parties grisées représentent les étapes réalisées avec le logiciel SPM5.*

format *nifti* regroupe ces deux fichiers dans un seul, c'est le nouveau format d'image qui a été créé en 2004 pour que la communauté des neuroimageurs puisse s'échanger facilement leurs données et que les divers programmes informatiques développés soient facilement utilisés par toute la communauté.

L'ensemble des données acquises sur l'IRM 3 T sont au format *bruker*, et nous devons convertir les images pondérées en perfusion au format *nifti*. Cependant il n'existe pas à notre connaissance de convertisseur entre ces deux formats. Nous utilisons le programme *pvconv* développé par Matthew Brett[c] qui permet de passer du format *bruker* au format *analyze ou minc* (voir la figure 9.2). Puis, nous passons du format *minc* au format *nifti* avec une fonction de SPM : *spm_ minc2nifti*. L'image anatomique doit être convertie en format *analyze* car nous utilisons un outil de segmentation (voir la sous-section page 127) qui, au moment du traitement des données, ne lisait que ce format. Nous utilisons l'outil *pvconv* pour convertir l'image anatomique.

Les données acquises sur l'IRM Philips 1,5 T, sont organisées dans deux fichiers. Un fichier *.par* au format texte pour les paramètres relatifs aux sujets et aux paramètres de l'acquisition, et le second *.rec* qui contient les données d'imagerie. Un outil *r2agui*[d] développé par les docteurs Hermans et Bas Neggers de l'université de Utrecht aux Pays Bas permet de passer du fichier *.rec* à quatre dimensions à un ensemble d'images à trois dimensions au format *analyze* ou *nifti*. Comme pour les images acquises à 3 teslas, nous convertissons les images de perfusion en *nifti* et l'image anatomique en *analyze*.

[c] http ://pvconv.sourceforge.net/
[d] http ://r2agui.sourceforge.net/

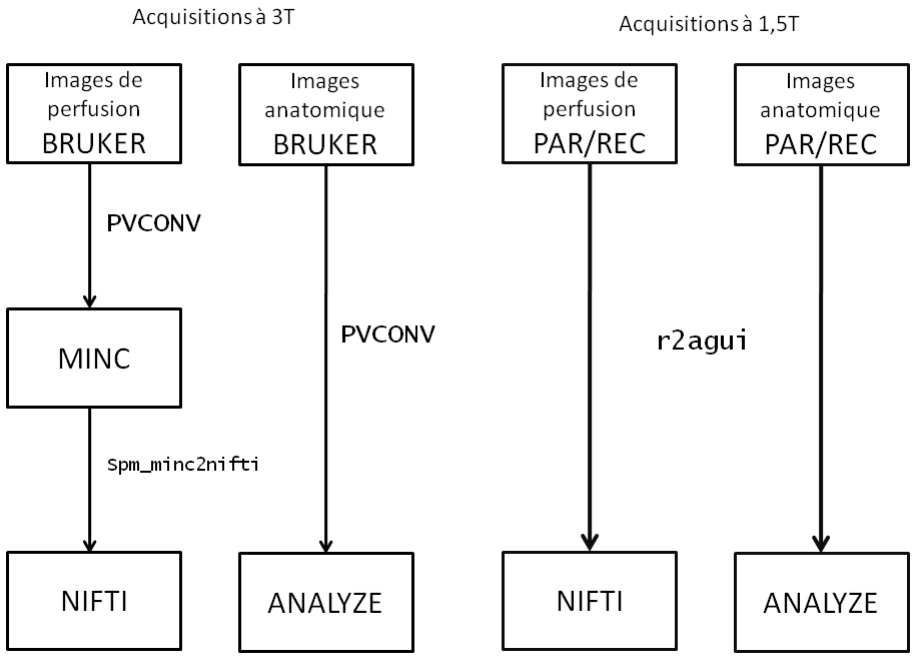


FIG. 9.2 – *Etapes de conversion des images de perfusion et de l'image anatomique pour les données acquises à* 3 *teslas et à* $1,5\ T$ *.*

Correction de la relaxation T_1 inter-coupes

Dans la séquence de marquage des spins artériels, l'acquisition des coupes d'un même volume s'effectue de bas en haut du volume cérébral, selon l'axe Z de l'aimant[e]. L'acquisition d'une coupe avec l'IRM 3 T est réalisée en 54 ms pour un TE de $21,6$ ms. Entre la première et la dernière sur n coupes acquises il s'écoule environ 400 à 650 ms en fonction de la valeur de n. Pendant ce temps, les spins marqués destinés à perfuser les tissus situés en aval de la première coupe suivent la relaxation longitudinale plus longtemps. Par conséquent, la différence de signal entre le contrôle et le marquage est plus petite pour les coupes 2 à n par rapport à la première. Afin de comparer la perfusion cérébrale sur l'ensemble du volume d'intérêt, nous corrigeons la différence d'aimantation liée à cette relaxation T_1. Nous choisissons d'appliquer cette correction par rapport à la première coupe. Nous utilisons la relation de l'aimantation longitudinale selon l'inversion-récupération, et nous déterminons le facteur de correction à appliquer à l'ensemble de la série temporelle des images de perfusion :

$$facteur_{corr} = exp\left(-\frac{(t_1 - t_n)}{T_{1b}}\right) \tag{9.1}$$

avec :

- T_{1b} le temps de relaxation longitudinale du sang en ms,
- t_1 le temps en ms auquel la première coupe est acquise après le marquage,
- t_n le temps en ms auquel est acquise la n-ième coupe après l'impulsion d'inversion.

[e]Cet ordre d'acquisition est primordial, car en ASL, les spins marqués se déplacent avec le sang artériel du bas vers le haut du cerveau. Il faut attendre le temps nécessaire pour que la fin du bolus arrive dans les coupes les plus en aval de la région de marquage. Une acquisition entrelacée est donc loin d'être optimale.

Cette correction suppose un temps de relaxation longitudinal connu. Or, le temps de relaxation des spins marqués au moment de l'acquisition est différent, si les spins ont quitté les capillaires et se trouvent dans le tissu, ou s'ils sont encore dans le compartiment vasculaire. Cette correction n'est donc qu'une approximation. Dans nos analyses nous utilisons $T_{1b} = 1700$ ms [Lu et al., 2004, Stanisz et al., 2005].

Réalignement des images pondérées en perfusion

Un mouvement de la tête, même minime, induit une variation locale dans le signal qui n'est pas négligeable vue la faible amplitude du signal recherché. Malgré toutes les précautions, la tête du sujet ne reste jamais complètement immobile. Pendant l'examen, qui avoisine une heure dans nos études, nous observons des mouvements de la tête. Ces mouvements peuvent avoir plusieurs origines. Un phénomène observé fréquemment est l'affaissement de la tête dans le coussin, qui induit une translation dans le sens antéro-postérieur qui reste inférieure au millimètre. D'autres raisons induisent des mouvements beaucoup plus importants, comme un sursaut du sujet, lié à la difficulté de rester longtemps allongé, ou suite à un assoupissement. L'effet des mouvements sur les images doit être corrigé par une procédure de réalignement, sinon les cartes statistiques présentent des artéfacts, notamment sur le pourtour du cerveau où une couronne en hyper- ou en hypo-signal peut apparaître. Le logiciel SPM permet d'estimer les paramètres de mouvements et de corriger les effets de ces mouvements sur les images. L'estimation de des paramètres se fait par minimisation de la différence entre les intensités des images. L'algorithme estime les six paramètres de mouvements rigides en 3D entre deux images successives : trois translations et trois rotations. Les translations sont spécifiées suivant les axes X, Y et Z de l'aimant. Les rotations sont spécifiés comme *Pitch*, *Roll* et *Yaw*[f] (voir la figure 9.3). Ensuite, les images sont recalées par rapport à une image de référence, qui peut être la première image de la série ou l'image moyenne.

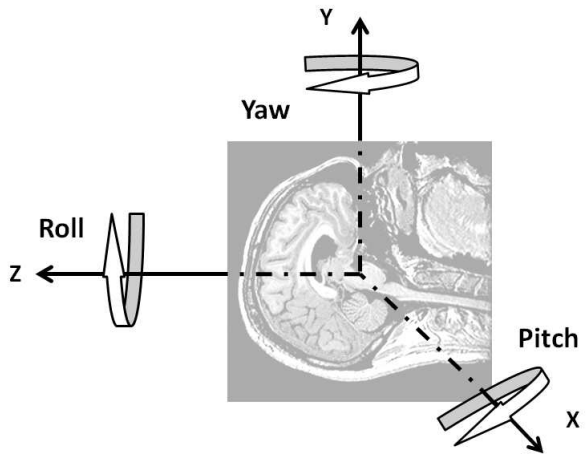


FIG. 9.3 – *Représentation des rotations Pitch, Roll et Yaw.*

Pour les données de marquage des spins artériels, cette procédure de réalignement pose problème. Les acquisitions alternent d'une image à l'autre entre conditions de contrôle et

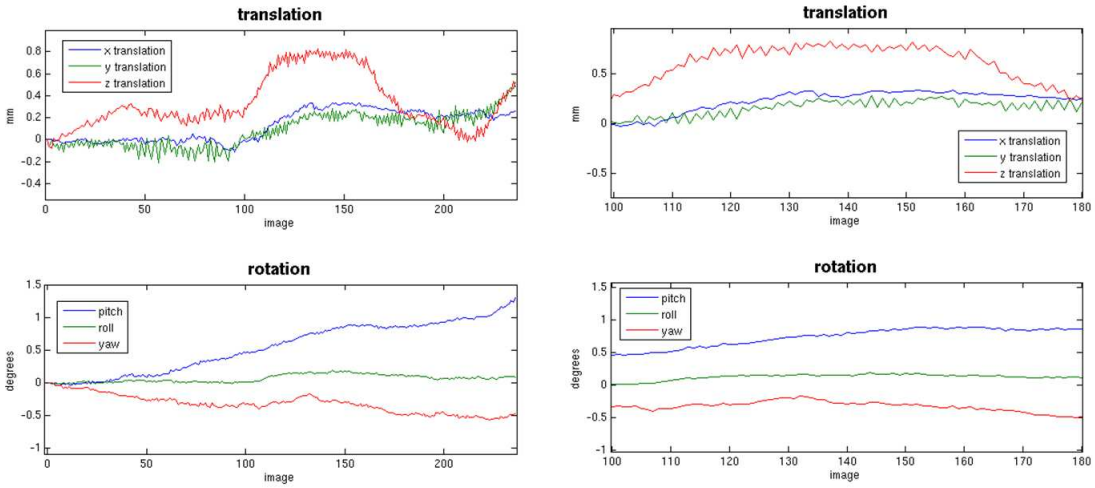
[f]Ces termes anglais proviennent du domaine de l'aviation et désignent les trois directions de rotation d'un aéronef (tangage, roulis et lacet). Les termes français n'étant pas d'usage pour désigner les mouvements de la tête en neuro-imagerie, nous continuerons d'employer les termes anglais dans le texte.

de marquage. Par conséquent, deux images successives ont des niveaux d'intensité différents, lié au signal de perfusion. Lors d'un réalignement effectué sur la série entière, la différence d'intensité entre les images de contrôle et de marquage est considérée comme un mouvement et des paramètres de mouvement sont ajustés afin d'éliminer cette différence. Les différences des paramètres de réalignement induites par l'alternance entre conditions de marquage et de contrôle sont typiquement de l'ordre de $0,1$ mm (voir les figures 9.4 (a) et (b)). Par conséquent, nous réalignons séparément les images de contrôle et celles de marquage. Ainsi comme le montre la figure 9.5, les paramètres de mouvements estimés séparément ne présentent plus d'alternance d'intensité entre deux images successives. Cependant, nous observons que pour les images 20 à 50, environ, de chacune des deux séries, la tête du sujet a beaucoup bougé. Un second problème est mis en évidence lors du réalignement d'images acquises au cours des expériences de vasoréactivité. Les gaz inhalés par les sujets induisent un effet *BOLD* important. La pré-saturation de la région d'intérêt avant l'impulsion de marquage, en combinaison avec un ordre d'acquisition des coupes du bas vers le haut du volume cérébral, induisent un gradient d'intensité dans le volume d'images celon la direction Z lié à une saturation-récupération. La variation globale du signal dans l'image induite par l'effet *BOLD* est alors interprétée par l'algorithme de recalage comme une translation dans la direction Z. L'estimation des paramètres de réalignement se trouve corrélée avec le paradigme expérimental (voir la figure 9.4). Cet effet est très fort pour la translation en Z (jusqu'à $0,6$ mm) et pour certaines séries d'images nous le retrouvons également pour la rotation en *yaw*. Par conséquent, nous ne pouvons pas réaligner les images en translation selon Z et en rotation *yaw*, sous peine de supprimer les variations dans le signal qui sont liées à la perfusion.

Pour chaque série d'images de perfusion d'un protocole de vasoréactivité, nous commençons par séparer les images de contrôle et de marquage. Pour chacune des deux séries, avec le programme *spm_realign* nous calculons les paramètres de mouvements de chaque image par rapport à la moyenne temporelle des images de la série. Les paramètres de translations et de rotations sont stockés dans une matrice de transformation affine. Nous éliminons de cette matrice les composantes dues à la translation selon Z et la rotation en *yaw*. Ainsi, lors de la ré-écriture des images, les corrections de mouvements dans ces directions ne seront pas appliquées.

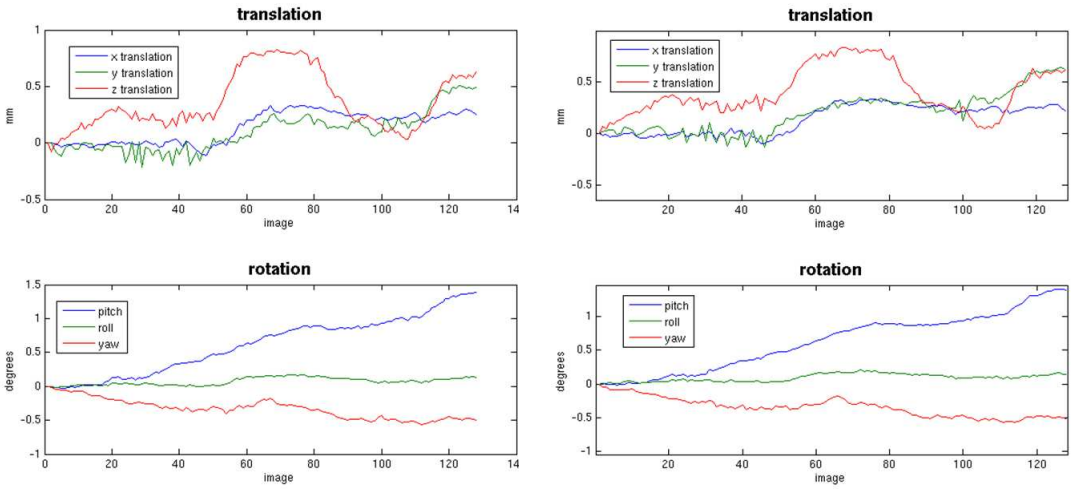
Recalage entre les données fonctionnelles et anatomiques

Afin de mettre en correspondance voxel par voxel l'image anatomique et les images pondérées en perfusion, nous réalisons un recalage entre les images de ces deux modalités. Ce recalage consiste à estimer les paramètres de transformation rigide tridimensionnelle. Au final, les deux images se superposent parfaitement. Pour les expérimentations réalisées à 3 teslas, les données sont analysées sujet par sujet, ce qui évite la transformation vers un espace anatomique commun. Par conséquent, il est suffisant de recaler l'image anatomique sur la série temporelle d'images pondérées en perfusion. Cette étape est très rapide car une seule image est ré-écrite. L'image anatomique est également sous-échantillonnée à la résolution spatiale des images de perfusion. Pour l'étude CEVASAL (voir la section 11.2), réalisée à $1,5$ T, nous cherchons à comparer la réactivité vasculaire chez les différents sujets, et à confronter ces résultats avec d'autres séquences RMN. Par conséquent le recalage se fait dans l'autre sens, les images pondérées en perfusion sont recalées sur l'image anatomique. Lors de cette étape, les images pondérées en perfusion sont sur-échantillonnées



(a) (b)

FIG. 9.4 – *Estimation des paramètres de réalignement pour une série temporelle de* 240 *images de perfusion (a). Les acquisitions sont réalisées lors d'inhalation, avec un masque haute concentration, d'air et de carbogène à* 7% *de* CO_2 *selon le paradigme décrit en haut de la figure 8.4 page 119. La figure (b) est un agrandissement de la figure (a) pour les images* 100 *à* 180.



(a) (b)

FIG. 9.5 – *Estimation des paramètres de réalignement pour les images de contrôle (a) et les images de marquage (b). Les images proviennent de la même série temporelle que celles de la figure 9.4.*

en espace afin de correspondre à l'image anatomique. Appliquée à toutes les images d'une série de données fonctionnelles, cette étape serait beaucoup trop longue et générerait inutilement un volume de données difficile à gérer. Par conséquent, nous appliquons le recalage après l'analyse statistique. Ainsi, seulement un petit nombre d'images paramétriques sont recalées.

Segmentation de l'image anatomique

En marquage des spins artériels, les variations du débit sanguin cérébral sont uniquement détectées dans la matière grise. Pour quantifier ces variations il est nécessaire de disposer de régions d'intérêt adaptées à chaque sujet individuellement, limitées à la matière grise. La segmentation d'images anatomiques consiste à identifier le contenu de chaque voxel et à le classifier en voxel de matière grise, blanche ou de liquide céphalo-rachidien. L'approche paramétrique classique est de modéliser chaque classe de tissu par un modèle d'intensité, généralement gaussien. Il s'agit alors d'estimer les paramètres de ce modèle, à savoir la moyenne et la variance, pour chaque classe de tissu. Dans la littérature, la majorité des approches considère une modélisation globale : chaque tissu est décrit par un même modèle gaussien sur tout le volume, malgré l'hétérogénéité des intensités due aux variations locales du champ B_1. Ces approches globales nécessitent alors la modélisation et l'estimation de modèles spécifiques de non-uniformité (modèles de champ de biais). Cela introduit des hypothèses et une charge de calcul supplémentaires. Nous utilisons un outil développé par Benoît Scherrer dans notre laboratoire, *Locus,* qui estime des modèles d'intensités locaux à différents endroits du volume. Ces modèles reflètent beaucoup mieux les propriétés locales de l'image. ils prennent notamment en compte les variations d'intensités des tissus sans modélisation explicite. Une modélisation markovienne de la segmentation permet en plus d'intégrer des dépendances spatiales entre les voxels : l'étiquette d'un voxel dépend des étiquettes des voxels voisins, régularisant la segmentation. Cette approche fournit des masques binaires de haute qualité pour chaque classe de tissus (figure 9.6) avec des temps de calculs très courts [Scherrer et al., 2008].

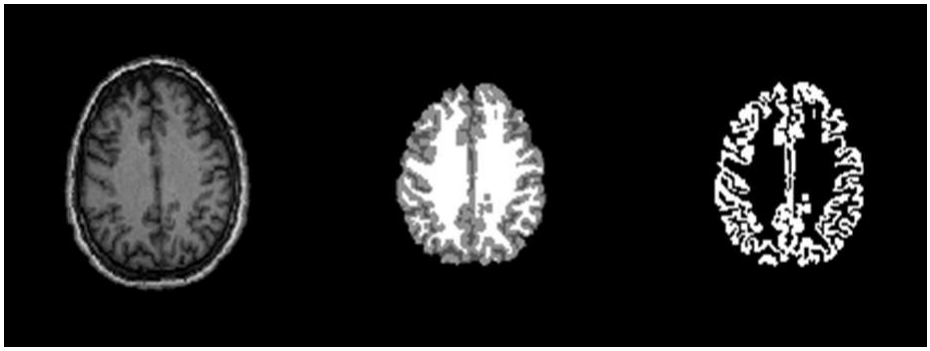


FIG. 9.6 – *A gauche, image anatomique haute résolution acquise sur l'IRM* $1,5$ *T. La même image après segmentation en trois classes, au milieu. A droite, masque de matière grise calculé à partir de l'image segmentée.*

Normalisation spatiale

Afin de comparer les résultats obtenus entre les différents sujets, il faut que chacune des zones fonctionnelles de leurs volumes cérébraux soient représentées au même endroit dans

les images pour tous les sujets. Chaque sujet possède sa spécificité anatomique (volume, forme) et fonctionnelle ce qui complique cette comparaison. Nous ne cherchons pas à localiser les aires fonctionnelles, mais uniquement à rendre comparable les variations de perfusion mesurées entre les sujets et entre différents examens. La normalisation spatiale transforme l'image du cerveau de chaque sujet afin qu'elle devienne superposable à un cerveau de référence, nommé *template*. Nous utilisons le template T_1, développé au MNI[g] (*Montreal Neurological Institute,* Québec, Canada) par la superposition de 152 cerveaux adultes, ce qui permet de prendre en considération la variabilité anatomique présente dans la population. L'image du template est formé de $91 \times 109 \times 91$ voxels de $2 \times 2 \times 2$ mm^3. La première étape de la normalisation est l'estimation des paramètres de transformations rigides et élastiques (12 paramètres au total) de l'image anatomique. Les paramètres calculés sont alors appliqués aux images pondérées en perfusion, qui sont ré-écrites. En ce qui concerne les études menées à 3 teslas, des analyses de groupe ne sont pas nécessaires, et les données ne sont pas normalisées. Pour les données acquises à $1,5$ T, comme nous recalons uniquement les images statistiques, nous appliquons la normalisation sur les cartes statistiques, l'image anatomique ainsi que l'image anatomique segmentée afin d'extraire un masque de matière grise normalisé.

Lissage spatial

Cette opération de lissage est considérée obligatoire pour une inférence statistique valide, car le modèle statistique utilisé dans SPM considère que les images sont des représentations discrètes de champs aléatoires gaussiens. Ce lissage permet d'augmenter les corrélations spatiales dans les données d'IRM fonctionnelle, et il augmente les chances qu'il y ait une intersection entre les zones identifiées et celles d'autres sujets dans le cas d'une analyse de groupe. Nous filtrons les données avec un filtre gaussien de 6 mm de largeur à mi-hauteur pour les données acquises à 3 T et de 8 mm pour celles à $1,5$ T, car on conseille une taille de filtre de deux fois la taille des voxels [Wang et al., 2005].

9.2 Analyse statistique

Le logiciel SPM utilise le modèle linéaire généralisé qui établit une relation linéaire entre le signal observé et un ensemble de signaux temporels qui modélisent ce que l'on s'attend à observer. Ce modèle est univarié c'est à dire qu'il étudie indépendemment un seul signal temporel pour chaque voxel. Il modélise le décours temporel $y(t)$ du signal mesuré comme étant issu de la combinaison linéaire de m régresseurs $x_i(t)$, avec autant de coefficients déterminant la contribution de chaque variable au signal, et une erreur résiduelle $\varepsilon(t)$:

$$y(t) = \sum_{i=1}^{m} \beta_i x_i(t) + \varepsilon(t) \tag{9.2}$$

avec :

– β_i les coefficients de régression linéaire.

Sous forme matricielle, cette relation devient :

[g] http ://www.mni.mcgill.ca/

$$Y = X\beta + \varepsilon \tag{9.3}$$

La matrice X est appelée *matrice de dessin expérimental (Design matrix).* Les colonnes représentent les régresseurs, et chaque ligne modélise une observation (un volume d'images). Les régresseurs sont obtenus en convoluant les stimuli p_i par un modèle de réponse hémodynamique (HRF pour *Hemodynamic Response Function*) canonique $h(t)$, qui modélise les processus neurologiques et physiologiques entre le stimulus et la réponse hémodynamique :

$$x_i\,(t) = h * p_i\,(t) \tag{9.4}$$

avec :

- $*$ l'opérateur de la convolution.

Dans SPM, le modèle de la réponse hémodynamique correspond à la différence de deux fonctions Gamma. La première modélise l'augmentation du signal hémodynamique en réponse au stimulus et la seconde la diminution du signal hémodynamique sous son niveau initial après la fin de la réponse.

L'objectif de l'analyse statistique est d'estimer pour chaque voxel les coefficients β d'après la connaissance a priori du modèle (X) et des observations effectuées (Y), ainsi que l'incertitude dans l'estimation des β. Les cartes de β peuvent être analysées statistiquement.

Spécification du modèle

La première étape de l'analyse statistique est la spécification du modèle qui consiste à décrire les régresseurs $x_i(t)$ de notre expérience. Dans notre cas nous décrivons trois régresseurs qui correspondent :

- au signal *BOLD* dans nos données lors de l'inhalation de gaz différents de l'air. L'air est considéré comme l'état basal,
- au signal pondéré en perfusion à l'état basal, soit sous inhalation d'air,
- au signal pondéré en perfusion lors de l'inhalation de gaz différents de l'air.

Un régresseur constant est ajouté automatiquement à notre modèle par SPM pour modéliser le signal statique dans les images.

Estimation des paramètres

Par une méthode des moindres carrés , on estime les paramètres β qui décrivent le mieux le modèle. Pour chaque régresseur, une carte de paramètre β est estimée, chaque voxel indique la contribution du régresseur associé.

Inférences statistiques

Afin de savoir si les différentes conditions expérimentales modélisées par les régresseurs ont un effet significatif sur la variation de signal, nous réalisons des tests statistiques sur les paramètres β estimés. On définit un contraste c, qui correspond aux coefficients de pondération d'une combinaison linéaire des régresseurs qui permet de définir une hypothèse nulle à tester. Le test de Student (test T) s'intéresse à une condition particulière par

rapport à une autre. Il permet de tester si un effet est plus grand ou plus petit qu'un autre. Le test de Fisher (test F) met en évidence l'effet de plusieurs conditions sur le modèle, notamment de savoir si les variables du modèle expliquent les variations du signal. Dans notre cas pour tester si avec le carbogène (par exemple) nous avons une augmentation ou une diminution de la perfusion, nous testons la différence entre la carte de β sous carbogène et la carte de β sous air.

A partir de ces tests statistiques on obtient une carte statistique qu'il est possible de seuiller afin de localiser les points dans le volume auxquels l'hypothèse nulle (hypothèse qu'une variable ou un contraste n'a pas d'effet sur le signal) est rejetée. L'inférence statistique consiste alors à rejeter ou non l'hypothèse nulle en fonction de la probabilité calculée. Le choix d'un risque d'erreur α permet de définir un seuil en-dessous duquel tous les voxels sont déclarés comme répondant au protocole expérimental avec un risque d'erreur α.

Chapitre 10

Optimisations du protocole expérimental

Dans ce chapitre deux études sont présentées. Dans une première section, nous comparons les deux dispositifs d'administration des gaz dont nous disposons : les canules nasales et le masque haute concentration. Dans une seconde section, une caractérisation des effets du carbogène sur le signal de perfusion est réalisée.

10.1 Comparaison de deux dispositifs d'administration des gaz

10.1.1 Introduction

Au repos, un volume respiratoire de 400 à 500 ml et une fréquence respiratoire de 12 à 14 cycles/min correspondent à un débit moyen inspiré de 5 à 7 l/min. Les premières expériences de vasoréactivité sont réalisées avec les canules nasales pour administrer des gaz à un sujet allongé dans l'IRM, la tête blottie dans l'antenne « tête ». Ce dispositif est simple, bon marché, peu encombrant et bien toléré. En respirant par le nez, les canules permettent l'administration d'un gaz à un débit de 6 l/min. Des expériences pilotes de vasoréactivité ont été réalisées avec des canules nasales en administrant de façon alternée de l'air et du carbogène à 7% de CO_2 à un débit de 6 l/min. En utilisant cette procédure, des variations du signal *BOLD* proches de 3% ont été détectées à $1,5$ T [Krainik et al., 2007]. Cependant, la fiabilité de ce dispositif d'administration pour tester la vasoréactivité est discutable. Alors que les masques à haute concentration sont couramment utilisés [Stefanovic et al., 2004, Leontiev and Buxton, 2007, Nöth et al., 2008, Hoge et al., 1999a, Davis et al., 1998], ils sont encombrants puisqu'ils englobent le nez et la bouche. Ils peuvent s'avérer gênants pour les personnes qui ont une grosse tête et plus anxiogènes que les canules. En effet, l'antenne RF est de taille restreinte afin d' assurer un bon remplissage de celle-ci, le masque peut alors être repoussé contre les barreaux de l'antenne, ce qui comprime le visage du sujet. Dans le but de disposer d'un mode d'administration fiable, nous comparons les variations de perfusion et de signal *BOLD* obtenues avec les canules et avec le masque haute concentration.

10.1.2 Matériels et Méthodes

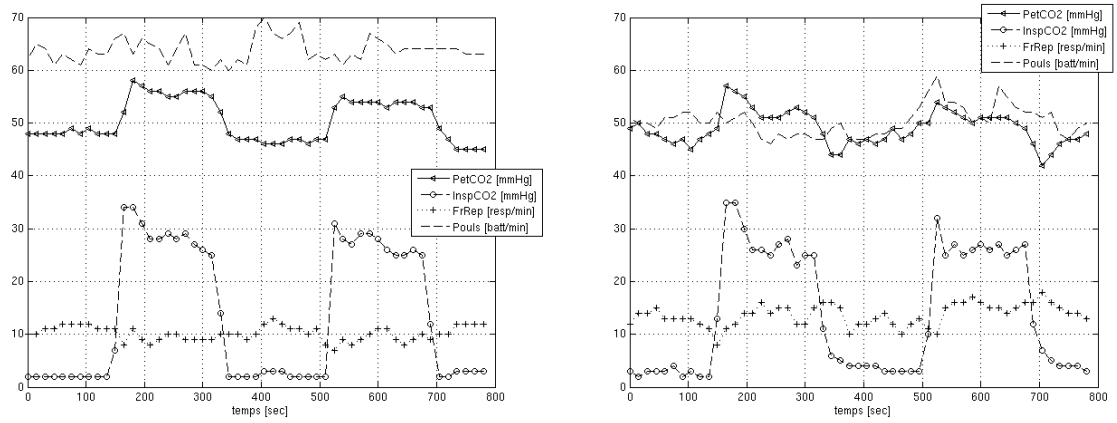
L'expérience est réalisée sur l'IRM 3 T avec deux volontaires sains âgés de 33 et 34 ans. La vasoréactivité cérébrale est mesurée avec la séquence ASL, les principaux paramètres de la séquence sont donnés dans le tableau page 162 de l'annexe 1. Un TE de 24 ms est choisi afin qu'une pondération en signal $BOLD$ soit obtenue, tout en limitant la perte de signal de perfusion[a]. L'acquisition d'une image anatomique 3D haute résolution est également réalisée. Les périodes d'administration de l'air et du carbogène à 7% de CO_2 alternent selon le paradigme en bloc décrit précédemment (voir la section 8.3 page 119). Pour chaque sujet, l'expérience est séparée en deux sessions. Lors de la première session, les gaz sont administrés avec les canules nasales à un débit de 6 l/min. Ensuite, le sujet est sorti de l'aimant et les canules sont remplacées par le masque haute concentration. Le sujet est également équipé avec les canules d'échantillonnage des gaz (voir la figure 8.2 (b)). Les gaz expirés sont analysés avec le Maglife® (voir la sous-section 8.2.1 page 115). Ce dispositif d'analyse des gaz expirés n'est pas utilisé lors de l'administration avec les canules nasales car nous ne disposons pas de canules à double voie. Avec le masque à haute concentration, les gaz sont administrés à un débit de 12 l/min pour fournir un débit suffisant lors de fortes inspirations. La fréquence cardiaque est contrôlée dans les deux sessions avec l'oxymètre de pouls du Maglife®.

L'analyse des images est réalisée selon la procédure décrite dans la sous-section 9.1 page 121. Lors du réalignement de la série temporelle de chaque session une image moyenne de la série temporelle est calculée. Ensuite, les paramètres de réalignement entre l'image moyenne de la première session sur celle de la deuxième sont estimés puis appliqués aux images de la première session. L'image anatomique est également recalée sur les images de la seconde session et sous-échantillonnée afin d'être superposée avec nos images de perfusion. Un masque de matière grise est extrait de cette nouvelle image anatomique. Les variations relatives de signal $BOLD$ et de perfusion sont calculées sur les voxels du masque de matière grise pour lesquels la perfusion à l'état basal est plus grande que zéro ($p < 0,05$). Afin de mesurer des variations relatives de perfusion et de signal $BOLD$ ainsi que des variations de $PetCO_2$ qui correspondent à la différence entre deux états d'équilibre, les données collectées pendant la première minute après chaque transition entre deux gaz sont supprimées. Les signaux moyens qui sont déterminés sont par conséquent calculés sur deux minutes.

10.1.3 Résultats

Les acquisitions se sont bien déroulées, sans agitation ni manifestation anxieuse explicite lors de l'inhalation du carbogène. La figure 10.1 représente le décours temporel des paramètres physiologiques enregistrés lors de l'administration avec le masque haute concentration pour les deux sujets. Les valeurs moyennes sur les périodes d'air et de carbogène pour chaque paramètre sont données dans le tableau 10.1. Le pouls et la fréquence respiratoire sont stables tout au long de la durée de leur enregistrement. En moyenne, sur l'ensemble de la première session, le pouls est de $65,1 \pm 2,2$ battements/min pour le sujet 1 et de $53,7 \pm 2,6$ battements/min pour le sujet 2. Des valeurs similaires sont obtenues pour le pouls lors de la seconde session avec $63,8 \pm 2,3$ battements/min pour le sujet 1 et $50,4 \pm 2,8$ battements/min pour le sujet 2. La fréquence respiratoire pour le sujet 1 est

[a]La perte est de l'ordre de 5% du signal par rapport au TE le plus court de $21,6$ ms.



(a) (b)

FIG. 10.1 – *Evolution des paramètres physiologiques au cours du temps pour le sujet 1 (a) et le sujet 2 (b) . Ces valeurs sont recueillies lors de l'inhalation des gaz avec le masque à haute concentration. L'échelle est commune à l'ensemble des paramètres.*

de $10,2 \pm 1,4$ respirations/min et pour le sujet 2, elle est de $13,7 \pm 2$ respirations/min. L'augmentation de la pression expirée en CO_2 ($PetCO_2$) entre le carbogène et l'air est de $7,7 \pm 1,6$ mmHg pour le sujet 1 et de $4,8 \pm 2,2$ mmHg pour le sujet 2. A l'équilibre atteint au bout de 45 secondes environ, la pression inspirée en CO_2 augmente d'environ $24,5$ mmHg sous carbogène et revient à sa valeur initiale sous air.

	Sujet 1		Sujet 2	
	air	carbogène	air	carbogène
PetCO2 (mmHg)	47,4±1	55,1±1,3	47,1±1,5	51,9±1,6
PinsCO2 (mmHg)	2,2±0,4	27,9±2,2	3,2±0,8	26,6±2,6
FrResp (resp/min)	11,1±1,1	9,3±1	12,8±1,4	14,6±1,5
Pouls (bat/min)	64,3±2,9	63,7±2	49,6±1,7	50,8±3,1

TAB. 10.1 – *Valeurs moyennes des paramètres physiologiques pour les périodes d'air et de carbogène lors de l'administration de gaz par masque haute concentration.*

Les variations relatives de perfusion et de signal $BOLD$ obtenues avec les deux dispositifs d'administration pour les deux sujets sont présentées dans le tableau (10.2). Les variations relatives de perfusion obtenues avec les canules sont négatives pour les deux sujets alors qu'avec le masque nous mesurons une augmentation de $14,1 \pm 3,3\%$ pour le sujet 1 et de $11,7 \pm 4,3\%$ pour le sujet 2 soit un CVR (voir la définition dans la sous-section 2.3.2 page 52) de $1,8$ %/mmHg et de $2,4$ %/mmHg respectivement. Les variations relatives du signal $BOLD$ avec administration par les canules sont proches de zéro pour le sujet 1

	sujet 1		sujet 2	
	canules	masque	canules	masque
$\frac{\triangle BOLD}{BOLD}$ %	2.10^{-2}±0,012	1,5±0,081	1,3±0,019	3,3±0,58
$\frac{\triangle CBF}{CBF}$ %	-18,6±5,2	14,1±3,3	-11,4±1,2	11,7±4,3

TAB. 10.2 – *Variations relatives du signal BOLD et de la perfusion pour les deux modes d'administration et les deux sujets.*

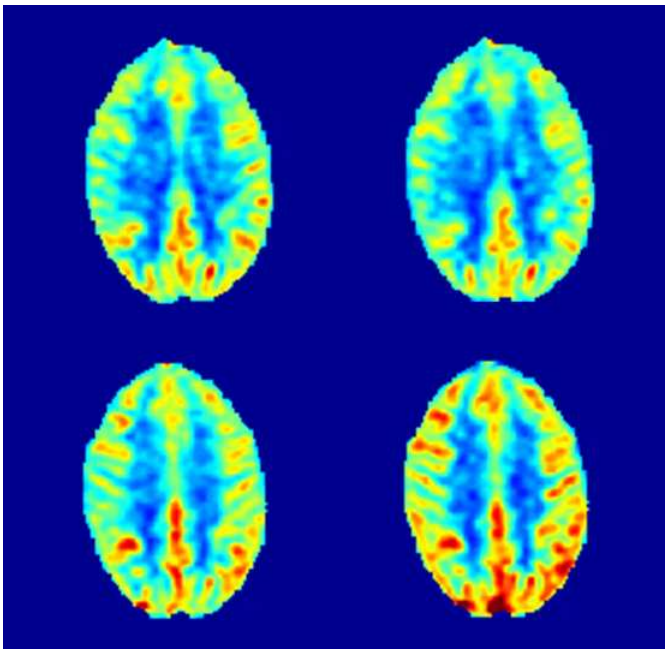


FIG. 10.2 – *Signal de perfusion pour le sujet 2. En haut, sont représentées les cartes obtenues avec les canules ; en bas, celles avec le masque. Les figures de gauche sont les cartes estimées de perfusion sous air, et à droite celles sous carbogène.*

et de $+1,3 \pm 0,019\%$ pour le sujet 2. Avec le masque, elles sont de $+1,5 \pm 0,081\%$ pour le sujet 1 et de $+3,3 \pm 0,58\%$ pour le sujet 2. La figure 10.2 représente les cartes de l'amplitude de l'effet lié au régresseur représentant le signal de perfusion dans le modèle linéaire pour le sujet 2.

10.1.4 Discussion

Malgré le faible nombre de sujets examinés, cette expérience montre une grande différence dans les variations de perfusion entre les deux modes d'administration. Avec le masque, nous observons des augmentations de perfusion, alors que les valeurs obtenues avec les canules indiquent une diminution de la perfusion sous carbogène, ce qui est contraire à ce qui est attendu. Avec les canules, les variations de signal *BOLD* sont également très faibles alors que nous attendons une augmentation du signal *BOLD* sous carbogène de l'ordre de 3 %[Krainik et al., 2007]. Avec le masque, une augmentation du signal *BOLD* est observée mais elle est faible avec une variabilité des résultats entre les deux sujets.

Ces différences entre les deux dispositifs d'administration peuvent être dues à plusieurs éléments. Malgré le soin pris lors de l'installation du dispositif, il existe un risque de déplacement ou de mauvais positionnement des canules dans les narines du sujet. Ceci entraîne une inhalation d'une fraction du gaz administré inférieure à celle attendue. De plus pour être efficace, l'inhalation avec les canules doit être exclusivement nasale ce qui n'est pas contrôlé de façon formelle durant l'expérience. La différence de débits entre les deux dispositifs peut également expliquer une partie des différences entre les résultats. Nous avons utilisé un débit de 12 l/min avec le masque car un débit minimal de 8 l/min est nécessaire pour maintenir le ballon gonflé en permanence. Les augmentations de $PetCO_2$ sont de $6,25 \pm 2$ mmHg, ce qui est en accord avec les variations d'environ 9 mmHg obtenues sous inhalation de carbogène à 8% de CO_2 [Vesely et al., 2001]. Avec les canules,

le débit est limité à 6 l/min. Au delà, la pression exercée sur les muqueuses nasales peut être particulièrement désagréable. L'absence de contrôle de la $PetCO_2$ lors de l'usage des canules demeure une limite à la compréhension des différences. Enfin, la variabilité inter-individuelle peut être imputable à des différences physiologiques entre les sujets mais également au réglage des débits qui se fait manuellement. Les différences de résultats entre les deux dispositifs ne sont pas dues à un problème de tolérance. Outre l'absence d'anxiété rapportée explicitement par les sujets, l'évolution du pouls et de la fréquence respiratoire sont stables tout au long de la durée de leur enregistrement. Cependant pour conforter le fait que l'inhalation de carbogène ne provoque pas de panique respiratoire chez les sujets ni d'effet de stress, il conviendrait de mesurer le volume respiratoire qui peut diminuer lors de capnie.

L'utilisation des canules nasales se révèle cruciale chez les sujets et les patients qui ont une grosse tête. Cependant, ces résultats qui devront être confirmés sur un échantillon plus important montrent que le masque haute concentration est plus adapté que les canules nasales pour obtenir une augmentation de la perfusion sous carbogène et donc pour étudier la vasoréactivité cérébrale aux gaz circulants. De plus, seul le masque à haute concentration nous permet de mesurer la $PetCO_2$ qui est nécessaire au calcul de la réactivité cérébro-vasculaire, avec toutes les réserves quant à la précision de cette mesure (voir la sous-section 8.2.2 page 116).

Cependant, la faible variation du signal $BOLD$ avec les canules est étonnante car cette procédure a permis d'obtenir des variations de 3% à $1,5$ T [Krainik et al., 2007]. Avec le masque, les variations du signal $BOLD$ de $1,5$ à $3,3\%$ que nous observons sont faibles par rapport à celles obtenues à $1,5$T allant de 4 à 6% [Vesely et al., 2001, van der Zande et al., 2005]. Ces différences peuvent s'expliquer par une faible sensibilité de la séquence au signal $BOLD$ dans la mesure où le TE est plus court. En effet, le signal $BOLD$ est proportionnel à $TE \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right)$. On suppose couramment un T_2^* de l'ordre de 45 ms pour la matière grise à 3 T. Ainsi, avec le TE de 24 ms utilisé ici, nous subissons une perte de signal de 15% par rapport au TE optimal théorique qui est de 45 ms. De plus, la pré-saturation du volume d'intérêt diminue l'aimantation longitudinale des spins statiques disponible au moment de l'acquisition des coupes. L'acquisition est réalisée environ 1290 ms après la saturation de la ROI, ce qui conduit à une perte de 41% de signal avec un T_1 de la matière grise de 1450 ms. Au total nous pouvons nous attendre avec notre séquence à une diminution du signal BOLD de 50% par rapport à une séquence $BOLD$ dédiée.

10.1.5 Conclusion

Avec les résultats de cette expérience, nous décidons de ne plus utiliser les canules pour tester la vasoréactivité cérébrale. Elles ne nous permettent pas de contrôler d'une manière fiable les gaz inhalés. Nous administrerons les gaz avec le masque haute concentration. Sa forme épouse bien le visage et il recouvre la bouche et le nez ce qui garantit une meilleure maîtrise de la concentration des gaz inhalés. De plus, le masque permet d'utiliser les canules d'échantillonnage des gaz expirés. Dans la littérature, c'est le mode d'administration utilisé par la plupart des auteurs [Stefanovic et al., 2004, Leontiev and Buxton, 2007, Nöth et al., 2008, Hoge et al., 1999a, Davis et al., 1998]. Mais son encombrement pourrait limiter son utilisation en pratique clinique. L'exécution de tâches cognitives pourrait être également perturbée par sa présence. Il pourrait être utile d'envisager la mesure de la

vasoréactivité cérébrale comme un examen à part entière et non pas comme une simple mesure de contrôle adjointe à un examen d'IRM fonctionnelle. Dans un contexte clinique la contrainte paraît plus forte pour la réalisation de l'IRMf quantitative, qui repose sur la réalisation des tâches cognitives couplées à une mesure de la vasoréactivité au CO_2. La faisabilité est alors à évaluer en fonction de la population de patients concernée.

10.2 Etude de l'effet de l'inhalation du carbogène sur le signal de perfusion

L'étude présentée dans ce chapitre a fait l'objet d'une présentation orale et d'un poster électronique au 25ème congrès annuel de l'ESMRMB (*European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*) à Valencia (Espagne) en octobre 2008 [Chipon et al., 2008a].

10.2.1 Introduction

Les études de vasoréactivité en IRM fonctionnelle par mesure du signal *BOLD* et/ou de la perfusion sont réalisées soit par injection d'acétazolamide soit par modulation de la capnie obtenue par une hyperventilation, par l'apnée ou l'inhalation de gaz vasoactifs. Comme nous l'avons précisé dans la section 2.3.2 page 48, l'acétazolamide comporte beaucoup d'effets indésirables. L'hyperventilation et l'apnée sont des tâches simples à mettre en place mais ne sont pas très reproductibles. Par conséquent, nous avons opté pour l'étude de la vasoréactivité aux gaz circulants administrés par inhalation contrôlée : d'un mélange de CO_2 dans de l'air, d'oxygène ou de carbogène qui est un mélange gazeux d'oxygène et de dioxyde de carbone. La littérature contient peu de références d'études de vasoréactivité réalisées avec ce mélange.

L'inhalation de carbogène entraîne une vasodilatation qui induit une augmentation des vitesses artérielles de l'ordre de $1,5$ cm.s^{-1}.mmHg^{-1} [Lavi et al., 2006] et une augmentation de 11% de la perfusion cérébrale lors d'une inhalation de carbogène à 5% de CO_2 [Ashkanian et al., 2008]. L'augmentation du signal *BOLD* est de 4 à 6% dans la substance grise [Vesely et al., 2001, van der Zande et al., 2005] en rapport avec une augmentation de 10% de la composante veineuse du volume sanguin [An and Lin, 2003]. Les effets du carbogène sur la perfusion sont doubles. Si l'action vasodilatatrice du CO_2 est bien établie, elle peut être compensée par l'action vasoconstrictrice de l'oxygène qui peut entraîner une diminution de la perfusion de l'ordre de 7% lors d'une inhalation de 100% d'oxygène [Bulte et al., 2007]. Cependant, combien faut-il de CO_2 pour contre-balancer les effets vasoconstricteurs de l'oxygène ? Quelles sont les variations de perfusion induites par l'inhalation de carbogène à 7% de CO_2 ? Pouvons-nous utiliser le carbogène pour étudier la vasoréactivité cérébrale ?

Dans cette étude, nous proposons d'étudier les effets du carbogène sur la perfusion afin de répondre à ces questions. Par ailleurs, cette étude permettra d'aborder un aspect méthodologique important de l'IRMf quantitative. Récemment, une méthode de calibration du signal *BOLD* sous hyperoxie a été décrite [Chiarelli et al., 2007b]. Elle est basée sur la mesure des variations du signal *BOLD* et des variations de pression expirée en oxygène sous état hyperoxique par rapport à l'état normoxique. Deux procédures ont été proposées. La procédure complète utilise quatre concentrations différentes entre 40% et 100% d'oxygène dans de l'air, avec la nécessité de quantifier les variations du débit sanguin cérébral simultanément à l'acquisition du signal *BOLD* pour tenir compte des baisses de perfusion lors de l'hyperoxie normocapnique. Une seconde procédure, simplifiée, se limite à un seul niveau d'hyperoxie avec une fraction inspirée d'oxygène de 50%. Dans ce cas, l'impact faible des variations de débit permettrait de substituer l'utilisation d'une valeur moyenne pour la baisse du débit sanguin cérébral attendue à l'acquisition simultanée de données

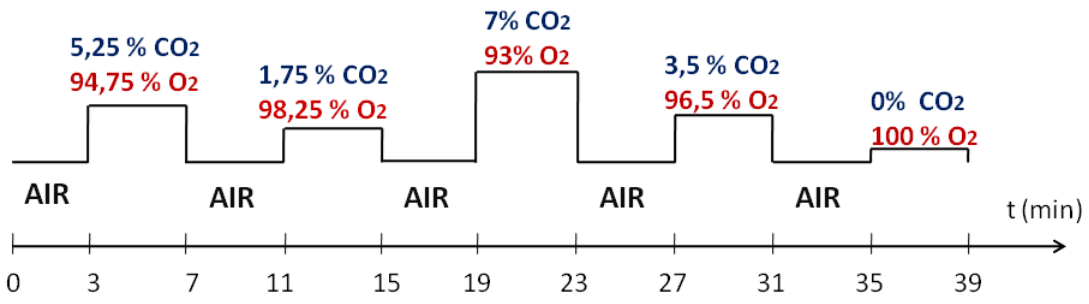


FIG. 10.3 – *Paradigme expérimental utilisé. Nous alternons cinq concentrations différentes de carbogène avec de l'air pour une durée totale de 39 minutes. L'ordre des différentes concentrations est randomisée, de façon indépendante pour chaque sujet.*

en marquage des spins artériels, allégeant sensiblement la procédure d'acquisition. Etant donné que le CO_2 induit un effet inverse à l'oxygène, s'il existe un mélange de ces deux gaz pour lequel les variations de perfusion peuvent être supprimées de façon robuste, il serait alors possible de doubler le signal *BOLD* lors de la calibration avec la méthode simplifiée[b], et ainsi de calibrer le signal *BOLD* avec un meilleur rapport signal sur bruit. Nous discuterons nos résultats par rapport à la question d'une utilisation possible ou non du carbogène pour calibrer la réponse *BOLD*.

10.2.2 Matériels et méthodes

L'étude est conduite avec l'IRM 3 T Bruker corps entier sur six sujets sains âgés de 20 à 26 ans. La séquence QUIPSS II de marquage des spins artériels avec le marquage PICORE est utilisée. Le TI_1 est de 550 ms et le TI_2 de 1250 ms (voir la section 6.8). Des crushers vasculaires sont appliqués afin de supprimer le signal du sang dans les gros vaisseaux. Les paramètres principaux de la séquence sont donnés dans le tableau 162 de l'annexe 1. La séquence est répétée 780 fois pour un temps d'acquisition total de 39 minutes. Une image anatomique haute résolution est acquise afin d'extraire un masque de matière grise au sein duquel sont calculées les variations de perfusion.

Les gaz sont administrés avec le masque à haute concentration à un débit de 12 l/min. Les gaz expirés sont échantillonnés par les canules nasales et analysés avec le Maglife®. Le paradigme est constitué de quatre périodes d'inhalation de carbogène à différentes concentrations de CO_2 et d'O_2 et d'une période sous oxygène pur. Ces périodes de quatre minutes chacune sont entrecoupées par des blocs sous inhalation d'air de même durée (voir la figure 10.3). L'ordre d'administration des mélanges CO_2/O_2 est aléatoire d'un sujet à l'autre. Avant d'installer les sujets dans l'aimant, le protocole expérimental de l'étude leur est expliqué et un entraînement est pratiqué afin qu'ils se familiarisent avec le masque.

Les pré-traitements sont réalisés selon la procédure décrite dans la sous-section 9.1 page 121. Les cartes de perfusion sous inhalation d'air ainsi qu'aux différentes concentrations d'oxygène et de CO_2 sont extraites avec SPM5 (voir la sous-section 9.2 page 128). Dans ces cartes deux masques sont extraits avec le logiciel WFU PickAtlas [Maldjian et al., 2003,

[b]Chiarelli note une augmentation du simple au double du signal *BOLD* entre 50% et 100% de la fraction inspirée en oxygène.

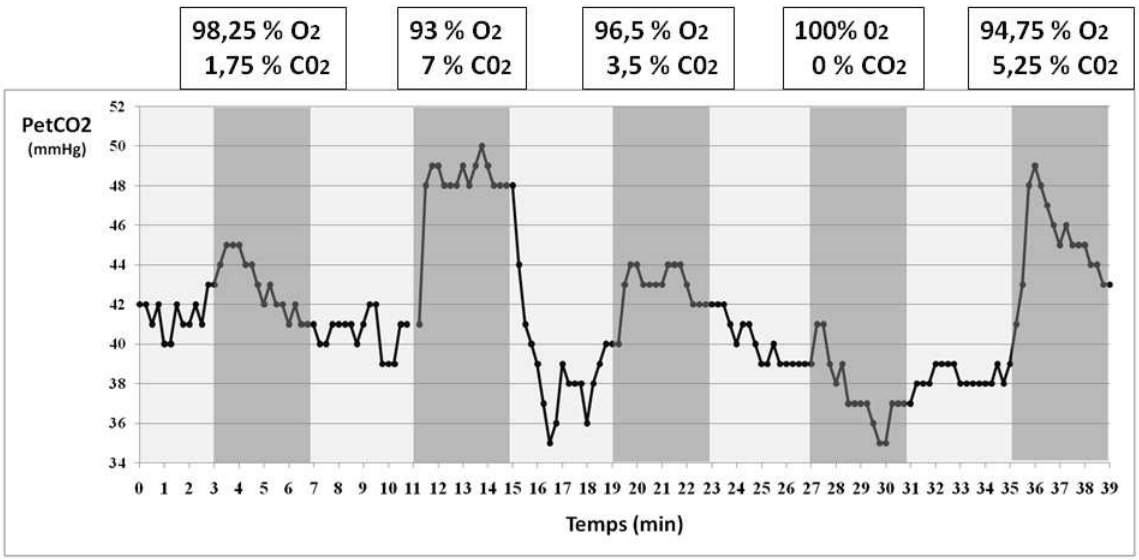


FIG. 10.4 – *Variation de pression expirée en CO_2 au cours du protocole pour un sujet. En gris sont indiqués les blocs d'inhalation de carbogène.*

2004], le premier dans les lobes pariétaux et le second dans le lobe frontal. A l'intérieur de ces deux masques, les variations relatives de perfusion pour chaque concentration de carbogène par rapport à la perfusion basale sous air sont calculées. Ce calcul est effectué uniquement sur les voxels de matière grise qui présentent une perfusion à l'état basal ($p < 0,05$). A partir des enregistrements des paramètres physiologiques, la pression expirée en CO_2 ($PetCO_2$) est moyennée pour chaque période d'inhalation. Les variations relatives de CBF et les variations de $PetCO_2$ sont calculées sur les données à l'équilibre après avoir supprimé les données collectées pendant la première minute après chaque transition entre deux gaz. A partir de ces valeurs, la réactivité cérébro-vasculaire est calculée (voir la définition dans la sous section 2.3.2 page 52).

10.2.3 Résultats

Les examens se sont bien déroulés sans effet secondaire ni anxiété en rapport avec l'inhalation des mélanges gazeux. Un exemple de décours temporel de la pression expirée en CO_2 est tracé dans la figure 10.4. Un délai minimal de 30 secondes est nécessaire pour obtenir une $PetCO_2$ stable après chaque changement de gaz. Les variations de $PetCO_2$ mesurées entre chaque mélange de CO_2/O_2 et la valeur moyenne lors de l'inhalation d'air sont données dans le tableau 10.3.

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Sujet 6	Moyenne±SD
100% O_2	-1,4±1,8	-2,2±1,7	-1,3±2,2	-1,0±1,9	-0,8±1,7	-0,2±2,4	-1,1±0,7
98,25% O_2	0,3±1,7	-0,2±2,5	1,1±2,4	-0,6±2,1	0,7±3,1	-0,3±2,4	0,2±0,6
96,5% O_2	1,7±1,7	2,1±1,4	5,0±2,0	4,0±2,1	4,0±0,9	1,9±2,2	3,1±1,4
94,75% O_2	6,0±1,4	5,1±1,0	5,7±2,3	2,7±1,7	2,0±1,1	3,5±2,3	4,2±1,7
93% O_2	6,3±1,3	8,6±1,1	8±3,1	5,4±1,8	8,0±1,5	6,7±2,4	7,2±1,2

TAB. 10.3 – *Variations de pression expirée en CO_2 pour les cinq mélanges de CO_2/O_2 en mmHg. Ces variations sont la différence entre la $PetCO_2$ moyenne pour un mélange de carbogène et celle obtenue sur les cinq périodes d'air.*

En moyenne sur les six sujets, l'inhalation d'oxygène pur diminue la $PetCO_2$ de $1,1 \pm 0,7$ mmHg, alors que sous 7% de CO_2, une augmentation de $PetCO_2$ de $7,2 \pm 1,2$ mmHg est mesurée.

Les variations relatives de perfusion cérébrale sont rapportées dans le tableau 10.4 pour les lobes pariétaux et le tableau 10.5 pour le lobe frontal. Pour chaque région d'intérêt, il existe une forte variabilité inter-individuelle. D'une façon générale, les variations relatives de perfusion cérébrale n'augmentent pas linéairement avec l'augmentation du CO_2 dans l'oxygène. Seul le sujet 3 présente une augmentation linaire de la perfusion avec l'augmentation de la concentration en CO_2.

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Sujet 6	Moyenne±SD
100% O_2	-15,6±0,4	-16,8±0,01	-8,4±0,4	4±0,4	-8,4±1,3	-6,2±1,0	-8,6±7,5
98,25% O_2	0,6±0,04	-1,1±0,2	-4,5±0,1	3,2±0,4	-10,4±0,6	-20,8±2,3	-5,5±8,8
96,5% O_2	-13,2±0,4	-1,4±0,02	7,4±0,6	7,1±0,8	-1,9±0,4	-2,9±0,5	-0,8±7,6
94,75% O_2	20,5±4,3	8,6±0,7	11,3±0,3	-3,9±0,3	6±2,2	$(6\pm0,04).10^{-2}$	7,1±8,6
93% O_2	13,2±2,4	23,7±1	23,7±1	17,6±4,1	30,2±14,2	18,7±2,4	21,2±5,9

TAB. 10.4 – *Variations relatives de perfusion cérébrale des six sujets sur le masque des lobes pariétaux. Moyenne±erreur standard de la moyenne pour les données sur sujets individuels. Moyenne±déviation standard des moyennes individuelles pour le groupe.*

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Sujet 6	Moyenne±SD
100% O_2	0,8±0,3	-16,3±5,1	-8,7±0,2	-3,9±0,3	-10,5±0,5	0,8±3,4	-6,3±6,8
98,25% O_2	-5,4±1,0	-9,4±1,5	1,4±0,02	6,86±1,9	-16,2±0,6	-16,2±0,1	-6,5±9,4
96,5% O_2	-1,4±0,6	-9,5±1,1	10,9±0,6	2,46±0,3	0,8±0,3	-5,9±0,5	-0,5±7,1
94,75% O_2	32,9±14,7	4,3±1,1	20,4±3,8	0,84±0,16	7,6±4,1	-1,4±0,6	10,8±13,3
93% O_2	23,6±8,7	18,1±7,1	28,6±10,1	9,26±2,1	22,1±1,7	13,9±0,3	19,3±7

TAB. 10.5 – *Variations relatives de perfusion cérébrale des six sujets sur le masque du lobe frontal. Moyenne±erreur standard de la moyenne pour les données sur sujets individuels. Moyenne±déviation standard des moyennes individuelles pour le groupe.*

Les figures 10.5 représentent les variations relatives de perfusion en fonction des variations de $PetCO_2$ pour les six sujets dans les lobes pariétaux et le lobe frontal respectivement. L'allure de ces deux graphiques est très similaire, les variations de perfusion cérébrale augmentent avec les variations de la pression expirée en CO_2. En moyenne, pour les six sujets, les variations relatives de perfusion en fonction des variations de pression expirée en CO_2 entre les deux régions d'intérêts ne sont pas significativement différentes. Les valeurs de ces deux régions d'intérêt sont donc moyennées (voir la figure 10.6). La figure 10.7 représente les cartes de perfusion pour le sujet 3 pour les cinq mélanges de CO_2/O_2 et l'air. Nous observons que le signal de perfusion augmente avec la concentration en CO_2.

Pour déterminer la réactivité cérébro-vasculaire sur l'ensemble des sujets, un ajustement linéaire des résultats des six sujets aux cinq concentrations de gaz est réalisé. La CVR obtenue est de $3,5$ %/mmHg.

La figure 10.6 montre que pour une augmentation de $PetCO_2$ égale à $1,9$ mmHg avec une inhalation proche de $2,8$% de CO_2 dans de l'oxygène, il n'y a pas de variation de perfusion. La vasoconstriction induite par l'oxygène est contre-balancée par le CO_2. Cependant, la forte variabilité inter-sujets de nos résultats ne permet pas de définir précisément une

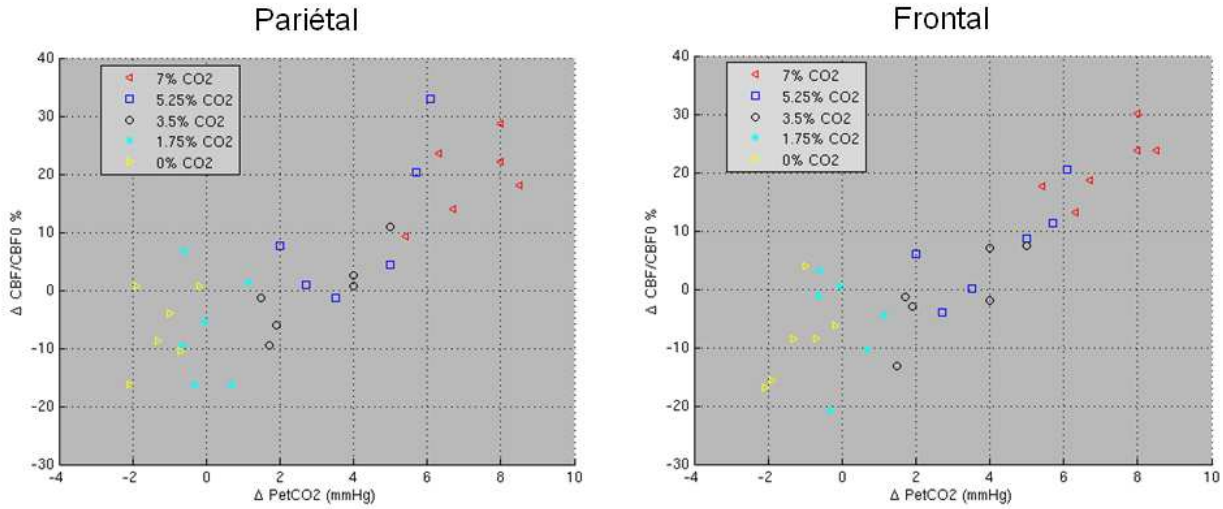


FIG. 10.5 – *Variations relatives de perfusion en fonction des variations de $PetCO_2$ pour les six sujets. A gauche résultats des lobes pariétaux. A droite Résultats du lobes frontal.*

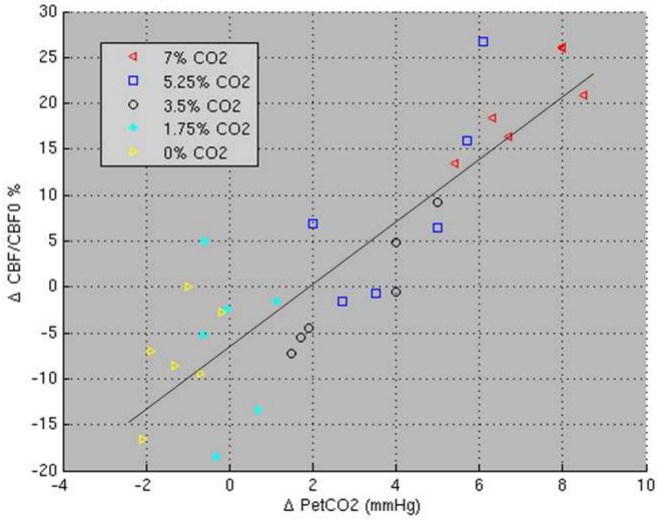


FIG. 10.6 – *Variations relatives de perfusion en fonction des variations de $PetCO_2$ pour les six sujets. Moyenne sur les deux masques.*

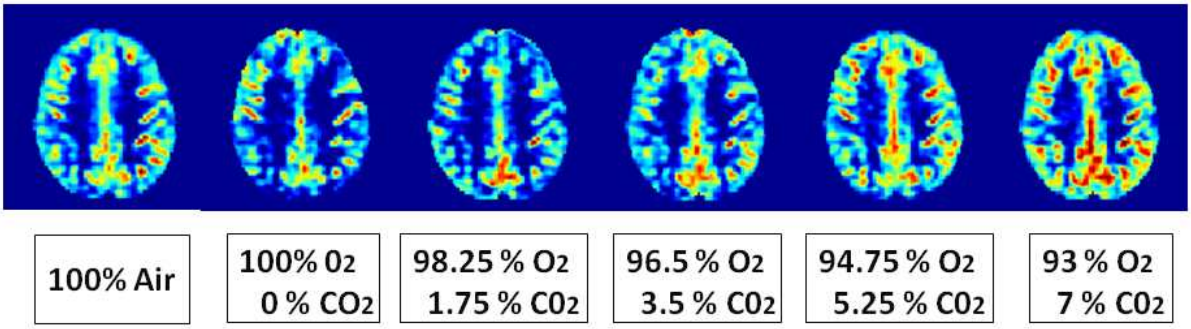


FIG. 10.7 – *Variations de perfusion pour les cinq concentrations de CO_2/O_2 pour le sujet 3. Nous observons une augmentation de le perfusion avec l'augmentation du CO_2.*

concentration de CO_2 dans l'oxygène qui garantit une variation de perfusion nulle pour tous les sujets.

10.2.4 Discussion et conclusion

En comparaison avec les valeurs mesurées lors de l'inhalation d'air, nous observons une faible diminution de la perfusion lors de l'inhalation d'oxygène pur, puis une augmentation progressive de la perfusion avec l'élévation de la concentration en CO_2 pour atteindre une augmentation de la perfusion cérébrale de l'ordre de 20% pour une concentration de 7% de CO_2 dans l'oxygène. En moyennant les données obtenues dans les régions frontales et pariétales, une variation relative de perfusion de $8,95 \pm 15,8\%$ est mesurée lors de l'inhalation de $5,25\%$ de CO_2 dans l'oxygène. Cette valeur est proche de celle de 11% rapportée pour une inhalation de 5% de CO_2 [Ashkanian et al., 2008]. La CVR mesurée ici est en accord avec les valeurs obtenues sous inhalation de CO_2 dans l'air soit $4,5$ %/mmHg [Nöth et al., 2006].

Cependant, les variations relatives de perfusion mesurées lors de la modulation de la capnie par du carbogène mettent en évidence une grande variabilité entre les sujets. Une augmentation linéaire de la perfusion avec l'augmentation du CO_2 dans l'oxygène est attendue, mais un seul sujet présente cette caractéristique. Cette variabilité inter-individuelle peut s'expliquer par des variations physiologiques mais également par la qualité du stimulus utilisé. En effet, les concentrations de chaque gaz sont réglées manuellement ce qui ne garantit pas une reproductibilité absolue. De plus, les débitmètres sont de nature différente selon les gaz. Un débitmètre à bille est utilisé pour l'administration de l'oxygène alors que pour le CO_2 il est à aiguille. L'idéal serait de disposer d'un système automatisé, capable d'une part de régler les débits de chaque gaz à la concentration souhaitée et muni d'autre part d'une boucle de contrôle pour s'assurer d'avoir le débit programmé tout au long de l'expérience. Mais un tel appareillage est très coûteux.

En ce qui concerne l'optimisation de la calibration du signal $BOLD$ par hyperoxie, nous avons observé qu'il y avait absence de variation de perfusion par rapport à l'inhalation d'air pour une concentration de CO_2 proche de $2,8\%$ en moyenne sur les six sujets. La calibration du signal $BOLD$ par hyperoxie avec $2,8\%$ de CO_2 dans l'oxygène est envisageable dans la procédure simplifiée proposée par Chiarelli, et conduirait à une très forte augmentation du signal $BOLD$ lors de la calibration. Cependant, nos résultats ont montré des variations du débit sanguin cérébral avec une variabilité inter-individuelle

importante, qui risque d'annuler le gain de fiabilité de la calibration qui pourrait être obtenu grâce à l'augmentation du signal *BOLD*. Une comparaison conclusive de la procédure simplifiée proposée par Chiarelli et celle par carbogène nécessiterait une analyse des variabilités inter-sujet sous 50% d'oxygène dans nos conditions d'administration. Il pourrait être également utile dans ce contexte de mettre en place une procédure pour déterminer rapidement la concentration de CO_2 optimale pour chaque sujet avant la calibration. Comme l'objectif visé est un CBF global constant, toute méthode qui permet de déterminer qualitativement la vitesse de flux au niveau des grandes artères cérébrales pourrait être utilisée. L'amélioration de la calibration du signal *BOLD* par hyperoxie n'étant pas une priorité pour ce travail de thèse, nous n'avons pas poursuivi des mesures en ce sens.

Cette étude sur les effets de l'inhalation du carbogène sur le signal de perfusion montre que le carbogène peut être utilisé pour l'étude de la vasoréactivité cérébrale. L'avantage d'un tel produit est double. D'une part, c'est un produit qui ne présente pas de contre-indication ni d'effet secondaire ce qui est particulièrement précieux dans un contexte clinique. De plus, le carbogène ouvre des perspectives de calibration du signal *BOLD*.

Chapitre 11

Mise en application

11.1 Application clinique : la pathologie sténo-occlusive

La pathologie sténo-occlusive des artères carotidiennes correspond à un rétrécissement de la lumière artérielle. Au cours d'une pathologie sténo-occlusive, la plaque d'athérosclérose peut obstruer l'artère ou se décrocher et conduire à l'obstruction d'un territoire artériel en aval, c'est l'accident vasculaire cérébral (AVC) [van der Zande et al., 2005]. Les accidents vasculaires cérébraux constituent la troisième cause de mortalité et la première cause de handicap chez l'adulte dans les pays industrialisés. Ils induisent d'importantes altérations fonctionnelles au sein du tissu cérébral conduisant à de lourdes conséquences au niveau du handicap cognitif et moteur. En aval d'une sténose, une vasodilatation artériolaire compensatrice par autorégulation (voir la sous-section 1.4.2 page 33) permet de maintenir la perfusion cérébrale constante [Haller et al., 2008]. Malgré cela, il est encore possible d'augmenter la perfusion cérébrale pour faire face à un hypodébit artériel systémique, grâce à la réserve vasculaire. Cependant, lorsque cette réserve vasculaire s'épuise, il y a une augmentation du risque d'AVC ischémique [van der Zande et al., 2005]. Par conséquent, la mesure de la réserve vasculaire en aval d'une sténose artérielle permet d'évaluer le risque d'AVC chez des patients suivis pour une pathologie sténo-occlusive. La réserve vasculaire est évaluée en mesurant la perfusion cérébrale à l'état basal et à la suite de l'administration d'un agent vasomoteur tel que l'acétazolamide ou en modifiant la capnie (inhalation de CO_2, apnée) [Ziyeh et al., 2005]. Une absence de vasodilatation dans le parenchyme vascularisé par l'artère sténosée témoigne de l'incapacité artériolaire à faire face à une augmentation supplémentaire de la perfusion, ce qui expose le patient au risque d'ischémie [Ziyeh et al., 2005].

Plusieurs méthodes existent pour évaluer la réserve vasculaire : le doppler transcranien, la tomodensitométrie, la tomographie par émission de positons et l'IRM. Par IRM, elle est évaluée en mesurant le signal $BOLD$ [Lythgoe et al., 2001, Shiino et al., 2003] ou le CBF avec la méthode de Dynamic Susceptibility Contrast (voir la sous-section 2.2.1 page 41) [Schreiber et al., 1998].

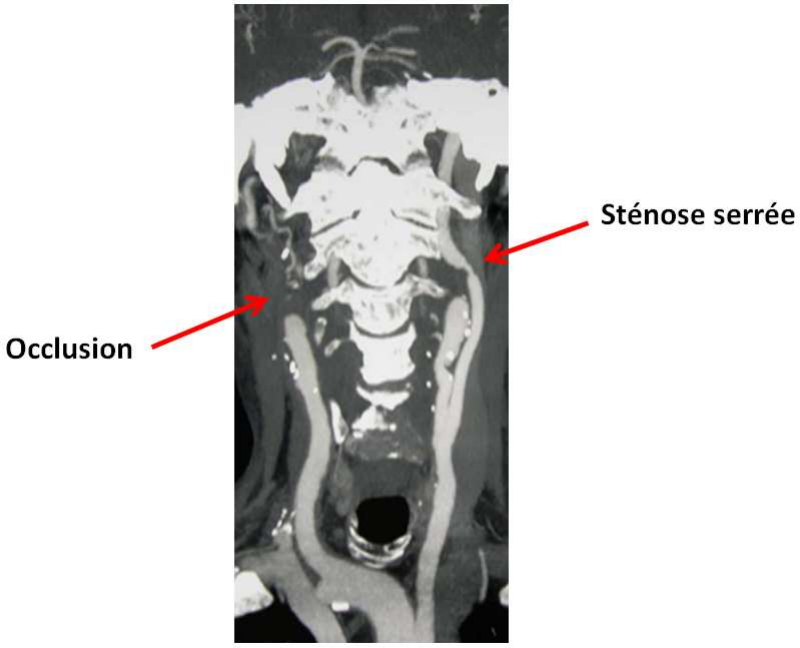


FIG. 11.1 – *Angiographie-scanner du tronc supra-aortique de ce patient.*

Etude réalisée

Une étude de la réserve vasculaire est menée chez un patient de 69 ans suivi pour une pathologie sténose-occlusive des troncs supra-aortique. Le traitement radiothérapique antérieur d'un cancer du pharynx a été compliqué d'une artérite post-radique, responsable d'une occlusion de l'artère carotide interne droite et d'une sténose à 80% de l'artère carotide interne gauche (voir la figure 11.1). Malgré l'existence d'une sténose significative, l'indication chirurgicale demeurait discutable sur ce terrain. Pour évaluer le risque d'AVC, une étude de la réserve vasculaire par une IRM de la vasoréactivité au CO_2(Bactal, 8%CO_2+ air) a été réalisée chez ce patient.

L'examen est conduit sur l'IRM clinique $1,5$ T avec l'acquisition du signal de perfusion par marquage des spins artériels (voir la sous section 5.1.1 page 67) lors d'un stimulus hypercapnique selon le paradigme décrit dans la section 8.3 page 119. Les gaz sont administrés par le masque haute concentration et les gaz expirés sont analysés avec le Maglife (voir la sous section 8.2.2 page 116). Avant de commencer l'acquisition de cette séquence, nous réalisons une caractérisation de la durée du bolus de marquage décrite dans le chapitre 7 page 95 qui nous permet de fixer le délai entre l'impulsion de marquage et la saturation. Les pré-traitements des données sont effectués selon le protocole décrit dans la sous-section 9.1 page 121 et l'analyse statistique selon la procédure décrite dans la sous-section 9.2 page 128.

Résultats

L'examen s'est bien déroulé sans effet secondaire ni anxiété explicite. La figure 11.2 représente les résultats obtenus pour le sujet. L'examen montre une réponse asymétrique de la vascularisation cérébrale au stimulus hypercapnique avec des modifications plus importantes à gauche qu'à droite, en particulier sur l'image *BOLD* et sur l'image de perfusion

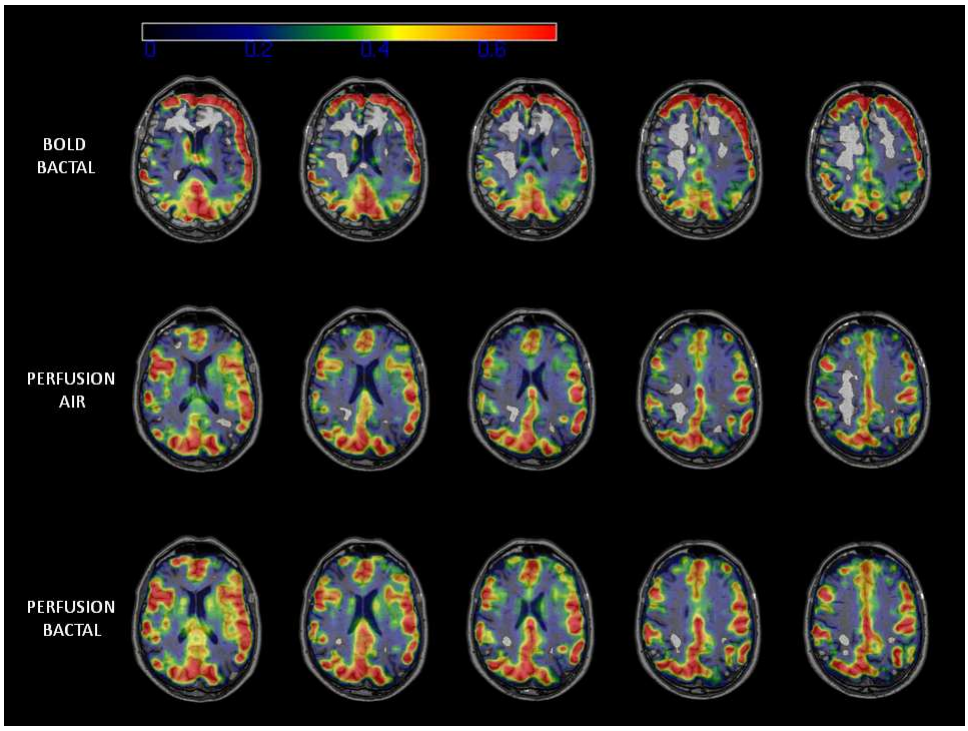


FIG. 11.2 – *Cartes des résultats obtenus lors de l'inhalation de Bactal à 8% de CO2. En haut est représenté le signal BOLD « Bactal-Air ». Au milieu, le signal de perfusion sous air, et en bas le signal de perfusion sous Bactal.*

sous Bactal. Cependant, l'augmentation de perfusion sous Bactal semble symétrique mais prédominant dans les régions frontales. Compte tenu de la persistance d'une réserve vasculaire dans le parenchyme vascularisé par l'artère carotide interne gauche sténosée et de l'état général du patient, la chirurgie vasculaire n'a pas été réalisée.

Tout d'abord, ces résultats montrent la faisabilité de la mesure de la réserve vasculaire en pratique clinique, en particulier pour des patients présentant une pathologie sténo-occlusive carotidienne. L'utilisation de l'IRM de la perfusion par marquage des spins artériels lors d'une épreuve hypercapnique offre une bonne alternative aux techniques existantes pour évaluer les risques d'AVC. Cette méthode d'imagerie est non invasive à l'inverse de la TDM et de la TEP et elle couvre une plus grande partie du cerveau que le doppler trans-crânien. Bien que la reproductibilité de cette procédure reste à définir, elle pourrait être répétée pour effectuer un suivi longitudinal.

Avec une étude longitudinale de plusieurs patients présentant une sténose occlusive, une meilleure caractérisation quantitative de la réserve vasculaire permettrait de déterminer un seuil de risque d'AVC à cinq ans. Une autre perspective de cette mesure de la réserve cérébro-vasculaire est l'évaluation de l'impact des traitements des sténoses vasculaires comme la pose d'un stent ou une artériectomie qui consiste à éliminer la plaque d'athérome. Elle permettrait d'évaluer la re-perfusion des tissus et notamment d'évaluer le risque d'AVC lié à la re-vascularisation. Ce risque est d'autant plus fort que la sténose est importante et que la réserve cérébro-vasculaire est diminuée avant chirurgie [Haller et al., 2008]. Ainsi cette méthode pourrait devenir un outil utilisé en routine clinique pour les patients présentant une sténose. Par ailleurs, cette méthode ouvre des perspectives de dépistage de risque d'AVC chez les patients à risque (diabète, dyslipidémie, maladie de CADASIL, drépanocytose,...).

11.2 Application en recherche : la maladie d'Alzheimer

La mise en application des méthodes développées dans cette thèse en recherche clinique a débuté en décembre 2007 au CHU de Grenoble dans le cadre d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) inter-régional visant à étudier la vasoréactivité cérébrale dans la maladie d'Alzheimer, l'étude CEVASAL (CErebral VASoreactivity in ALzheimer disease). Cette étude est menée par le Dr. A. Krainik au sein de l'unité IRM clinique en étroite collaboration avec le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR). Après un bref rappel sur la maladie d'Alzheimer, les motivations de l'étude CEVASAL et les hypothèses quant aux modifications de la vasoréactivité sont présentées, suivies du protocole expérimental et des premiers résultats.

11.2.1 Introduction

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative responsable de troubles neurocognitifs entraînant une perte d'autonomie progressive. Première cause de démence chez le sujet âgé, la maladie d'Alzheimer est un enjeu de santé publique par sa gravité et sa fréquence. La prévalence de cette maladie augmente avec l'âge de 1% à 65 ans pour atteindre plus de 30% vers 85 ans. La perte d'autonomie puis le décès surviennent après 5 à 10 ans d'évolution. Le traitement médicamenteux repose principalement sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui maintiennent une concentration synaptique suffisante en acétylcholine.

La maladie d'Alzheimer touche préférentiellement les neurones cholinergiques. Elle se caractérise par une surcharge en plaques séniles du parenchyme et des vaisseaux cérébraux et par une dégénérescence neurofibrillaire. Le rôle de la protéine amyloïde β ($A\beta$), produite par le clivage d'une glycoprotéine transmembranaire, l'APP, dans la genèse de la maladie d'Alzheimer est étayé par plusieurs éléments :

- l'$A\beta$ est le constituant principal des plaques séniles [Price and Morris, 1999, Braak et al., 1998] ;
- les mutations du gène codant pour l'APP proche du site de clivage de l'$A\beta$ sont associées aux formes familiales et précoces de la maladie ;
- la surexpression d'APP mutée chez la souris transgénique s'associe à une surcharge en $A\beta$ et à des troubles cognitifs proches de ceux de la maladie ;
- l'$A\beta$ est neurotoxique. Les cellules cholinergiques du complexe substance innominée/noyau basal magno-cellulaire (SI/NBM) et du cortex fronto-basal sont particulièrement vulnérables à la neurotoxicité de l'$A\beta$ ce qui conduit à une déplétion cholinergique dans les régions innervées, en particulier, dans les régions associatives frontales, pariétales et temporales [Iyo et al., 1997]. Les traitements anti-cholinestérasiques essayent de réduire cette déplétion cholinergique [Iadecola, 2004].

La déplétion cholinergique s'accompagne de troubles hémodynamiques fonctionnels et structurels. L'acétylcholine est un vasodilatateur. Expérimentalement, la stimulation des neurones cholinergiques du cortex fronto-basal s'accompagne d'une augmentation de la perfusion des régions frontales et pariétales [Barbelivien et al., 1999]. Dans la maladie d'Alzheimer, la déplétion cholinergique associée à la toxicité de la protéine $A\beta$, qui réduit l'effet vasodilatateur de l'acétylcholine [Tong and Hamel, 1999], participent à la réduction

de la perfusion cérébrale. Ce serait le stade de l'hypoperfusion fonctionnelle due à une vasoconstriction qui augmente la résistance vasculaire et réduit progressivement la perfusion cérébrale. A ce stade pré-clinique, aucune étude n'a montré d'anomalie de la perfusion cérébrale basale. En revanche, des études d'IRMf ont montré chez les sujets asymptomatiques qui présentent un risque génétique de maladie d'Alzheimer (sujet porteur de l'allèle $\varepsilon 4$ de l'apolipoproteine E) l'existence d'un hypersignal *BOLD* dans les régions fonctionnellement engagées dans les tâches mnésiques, frontales, pariétales et temporales latérales [Bookheimer et al., 2000, Bondi et al., 2005]. Or l'interprétation de ces hypersignaux *BOLD* est équivoque car il peut aussi bien s'agir d'un mécanisme de compensation neuronale (hyperactivité neuronale nécessaire au maintien des performances cognitives) que le reflet d'une hypoperfusion relative démasquée par l'activité neuronale de ces régions et le couplage neuro-vasculaire [Cohen et al., 2002].

A cette hypoperfusion fonctionnelle s'ajouterait progressivement une hypoperfusion structurelle due aux altérations macrovasculaires (athérosclérose, angiopathie amyloïde) et microvasculaires (atrophie et amincissement des parois, vaisseaux fragmentés et tortueux) [Buée et al., 1997]. De multiples anomalies ultrastructurelles ont été décrites telles que l'épaississement et la rupture de la membrane basale des capillaires, la disparition des plexus périvasculaires, la dégénérescence péricytaire, l'œdème des pieds des astrocytes [Farkas and Luiten, 2001]. Ces anomalies limitent le trafic des métabolites entre les neurones, les astrocytes et le compartiment vasculaire entravant le métabolisme énergétique des neurones pouvant aller jusqu'à l'apoptose et à la survenue des troubles cognitifs [Farkas and Luiten, 2001]. Finalement, l'hypoperfusion cérébrale chronique conduit à une réduction de l'utilisation du glucose par les neurones responsables de troubles cognitifs avec, en particulier, de troubles de la mémoire [Farkas and Luiten, 2001]. Il faut noter que ces anomalies qui participent à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) ne sont pas spécifiques à la maladie d'Alzheimer et partagent de nombreux points communs avec d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson [Farkas and Luiten, 2001]. Or, la rupture de la BHE altère la vasoréactivité à la capnie [Xu et al., 2004]. Ainsi, à ce stade de maladie d'Alzheimer avérée, les altérations de la perfusion ont été largement décrites dans les régions frontales, pariétales et temporales [Farkas and Luiten, 2001, Hanon et al., 2005, Johnson et al., 2005, Du et al., 2006]. La vasoréactivité cérébrale est altérée comme l'ont montré des études en tomodensitométrie (TDM) au xénon lors d'un test à l'acétazolamide [Oishi et al., 1999] et en Doppler trans-crânien lors d'une hypercapnie induite par l'apnée [Silvestrini et al., 2006]. Cependant, ces techniques présentent des inconvénients. La TDM au Xénon est onéreuse et n'est pas disponible en routine clinique, elle nécessite une irradiation et s'accompagne fréquemment de céphalées. Le Doppler trans-crânien est une technique dépendante de la qualité de l'opérateur et le stimulus hypercapnique par apnée est également dépendant des performances du patient. De plus, l'étude Doppler est limitée aux segments proximaux des artères cérébrales sans mesure de la perfusion parenchymateuse. Cette méthode n'est pas une technique d'imagerie cérébrale et ne permet pas d'identifier des modifications régionales. En outre, il faut noter qu'à ce stade, les études d'IRMf montrent des hypoactivations de ces mêmes régions [Saykin et al., 1999, Johnson et al., 2000, Dickerson, 2006] en partie dues aux altérations hémodynamiques [Rombouts et al., 2005].

L'objectif de l'étude consiste à préciser l'existence et la topographie des altérations de la vasoréactivité cérébrale chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et chez les sujets à risque suivis pour un trouble cognitif léger amnésique (TCL-A). Les

études antérieures suggèrent l'existence de ces anomalies dans les régions frontales, pariétales et temporales latérales. L'imagerie de la vasoréactivité cérébrale pourrait fournir un biomarqueur fonctionnel de la perfusion cérébrale, utilisable en pratique médicale à des fins diagnostiques et dans le cadre de la recherche clinique pour mieux comprendre la physiopathologie et constituer des groupes homogènes de sujets.

11.2.2 Protocole expérimental

Population étudiée

Les variations inter-individuelles de la vasoréactivité cérébrale sont étudiées dans trois groupes indépendants appariés à l'âge, au sexe et au niveau d'éducation : groupe « Maladie d'Alzheimer Débutante (MA) », groupe « Trouble Cognitif Léger Amnésique (TCL-A) » et groupe « Témoin ».

Les sujets des groupes « MA » et « TCL-A » sont sélectionnés parmi les patients suivis par le CMRR Arc Alpin et les services de Gériatrie du CHU de Grenoble avec une procédure diagnostique standardisée et un examen médical. L'examen est réalisé par un spécialiste dans le cadre d'une consultation mémoire avec une évaluation neuropsychologique réalisée par une neuropsychologue formée au diagnostic de ces affections en utilisant la batterie de tests standardisée du CHU de Grenoble. Ces tests évaluent le niveau intellectuel général, la mémoire, le langage, les gnosies visuelles, les praxies, l'attention et les fonctions exécutives. Le bilan d'inclusion comprend un prélèvement de sang veineux à jeun (glycémie, bilan lipidique et génotypage de l'allèle ε du gène de l'apolipoprotéine E).

Le groupe « MA » est constitué de patients présentant une maladie d'Alzheimer selon les critères NINCDS-ADRDA [McKhann et al., 1984] au stade léger avec un Mini Mental State Examination (MMSE) = [18–23] et un CDR = 1 [Hughes et al., 1982]. Le groupe « TCL-A » est constitué de patients présentant un trouble cognitif léger amnésique (amnestic-MCI), selon les critères de Petersen [Petersen, 2004], ne répondant pas aux critères de démence ou de maladie d'Alzheimer, avec un MMSE = [24–30] et un CDR = 0,5. Le groupe « Témoin » est constitué de sujets sains ne répondant pas aux critères de démence, de maladie d'Alzheimer et de trouble cognitif léger amnésique avec un MMSE = [29–30] et un CDR = 0.

Imagerie cérébrale par IRM

L'imagerie cérébrale est réalisée sur l'IRM $1,5$ T ACHIEVA PHILIPS®. Elle comporte une étude de la morphologie cérébrale et une étude de la vasoréactivité cérébrale. L'anxiété induite par l'examen est estimée par le sujet sur une échelle visuelle (Visual Analogue Scale Anxiety) avant et après l'examen [Hornblow and Kidson, 1976]. La durée d'acquisition totale des images est d'environ 45 minutes. L'étude anatomique se compose d'une acquisition 3D en écho de gradient T_1 avec inversion-récupération couvrant la totalité de l'encéphale ; acquisition pondérée en T_2 FLAIR pour exclure la présence d'une microangiopathie sévère et une angiographie par temps de vol sur le polygone de Willis et en contraste de phase sur les troncs supra-aortiques pour exclure les sténoses artérielles significatives.

Pour l'étude de la vasoréactivité cérébrale, nous réalisons une acquisition de la perfusion cérébrale par marquage des spins artériels (séquence décrite dans la section 5.2 page 69).

	C1	C2	C3	C4	Moyenne±SD
$\frac{\triangle CBF}{CBF_0}$ (%)	31,9±2,4	20,7±2,0	63±4,8	53,6±1,6	42,3±19,4

TAB. 11.1 – *Variations relatives de perfusion pour les sujets sains.*

Avant de commencer l'acquisition de cette séquence, nous réalisons une caractérisation de la durée du bolus de marquage décrite dans le chapitre 7 page 95. Ceci nous permet de fixer pour chaque sujet le délai entre l'impulsion de marquage et la saturation. La séquence de perfusion dure 12 minutes au cours desquels le sujet inhale un mélange d'air enrichi de 8% de CO_2 alterné avec de l'air toutes les deux minutes. Le paradigme utilisé est celui décrit dans la section 8.3 page 119. Les gaz sont administrés avec le masque haute concentration et nous échantillonnons les gaz expirés avec le Maglife. Nous choisissons un TE de $24,75$ ms pour privilégier le signal de perfusion, tout en conservant une certaine pondération en signal *BOLD* dans nos données.

Les images de perfusion par marquage des spins artériels sont pré-traitées suivant le protocole décrit dans la sous section 9.1 page 121. Le calcul des variations relatives de perfusion est réalisée sur les voxels appartenant à l'intersection de trois masques. Le premier est un masque du lobe frontal réalisé avec le logiciel WFU PickAtlas [Maldjian et al., 2003, 2004]. Le second est un masque de matière grise extrait de l'image anatomique segmentée (voir la sous section 9.1 page 127). Le troisième masque est une carte contenant des voxels pour lesquels une perfusion à l'état basal est mesurée ($p < 0,05$).

11.2.3 Premiers résultats

A ce jour, quatorze sujets ont été examinés. Sur ces 14 sujets, deux examens ont été interrompus à cause de l'étroitesse de l'antenne rendant le port du masque trop inconfortable, et un examen était trop artéfacté par des mouvements de la tête. Les 11 sujets restant se répartisses ainsi : 4 témoins, 3 sujets atteints de maladie d'Alzheimer et 4 sujets suivis pour un trouble cognitif léger.

Les résultats sont présentés dans les tableaux 11.1, 11.2 et 11.3. . Pour le groupe « témoin », les variations de perfusion moyennes sont de $42,3 \pm 19,4$ %. Pour le groupe « MA », elles

	A1	A2	A3	Moyenne±SD
$\frac{\triangle CBF}{CBF_0}$	70,4±6,1	21,5±2,4	32,5±2,6	41,5±25,6

TAB. 11.2 – *Variations relatives de perfusion pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.*

sont de $41,5 \pm 25,6$ % et pour le groupe TCL-A, elles sont de $48,4 \pm 4,8$ %. Ces résultats ne semblent pas montrer de différence entre les groupes. Nous observons une grande variabilité inter-individuelle des résultats.

	T1	T2	T3	T4	Moyenne±SD
$\frac{\triangle CBF}{CBF_0}$	51,2±1,6	53,5±5,3	42,8±2,4	46,1±1,7	48,4±4,8

TAB. 11.3 – *Variations relatives de perfusion pour les sujets TCL-A.*

11.2.4 Discussion

Ces résultats montrent la faisabilité de l'étude chez des patients qui présentent des troubles cognitifs. Cependant, nous avons dû interrompre l'examen chez 3 patients à cause de l'inconfort lié, avant tout, au port du masque à haute concentration.

Les variations de perfusion mesurées chez les témoins sont en accord avec les valeurs de la littérature qui rapporte des augmentations de perfusion de l'ordre de 40% lors de l'inhalation de $7,5\%$ de CO_2 dans l'air [Stefanovic et al., 2006]. Pour les patients, les valeurs obtenues sont du même ordre. Toutefois, il s'agit de résultats très préliminaires. Des optimisations méthodologiques seront nécessaires pour poursuivre l'analyse des données et, notamment, la correction des effets de volume partiel. Effectivement, l'atrophie corticale, présente dans la maladie d'Alzheimer et les patients TCL-A, constitue un biais d'analyse connu [Johnson et al., 2000].

11.2.5 Conclusion

Notre expérience initiale en recherche clinique montre la faisabilité d'un tel protocole chez des personnes âgées et malades. L'inhalation des gaz avec le masque est plutôt bien tolérée. La technique d'analyse que nous avons utilisée demande des améliorations pour corriger les effets de volume partiel et quantifier les variations relatives de perfusion. Ensuite, des comparaisons voxel-à-voxel entre les groupes de sujets seront conduites pour déterminer quelles sont les régions susceptibles de présenter des modifications de la vasoréactivité cérébrale.

Conclusion de la partie

Dans cette partie nous avons présenté les éléments du protocole expérimentale des expériences de vasoréactivité. Le matériel utilisé et les techniques d'analyses des données ont été décrites. La proximité de l'IRM recherche 3 T du service clinique de l'IRM facilite l'utilisation d'une telle technique. Une première expérience nous a amené à comparer les deux modes d'administration disponibles, et à choisir le masque haute concentration comme mode d'administration. Il assure un moyen fiable d'administration des gaz, plus reproductible que les canules nasales. Dans un deuxième temps, nous avons caractérisé les effets de l'inhalation de carbogène sur la perfusion cérébrale. Les résultats ont montré une forte variabilité inter-sujets. Sous carbogène avec 7% de CO_2, nous avons mesuré des augmentations de perfusion cérébrale de l'ordre de 20%, et une réactivité cérébro-vasculaire de $3,5$ %/mmHg. Toutes ces expériences nous ont permis d'appréhender les aspects expérimentaux des protocoles de vasoréactivité cérébrale. Avec cette méthode d'imagerie de la vasoréactivité cérébrale mise au point, nous avons débuté les applications médicales. L'évaluation du risque d'AVC chez des malades présentant une sténose au niveau des carotides est une application prometteuse de l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale par marquage des spins artériels. Les premiers résultats de l'étude CEVASAL sont encourageants, mais des efforts restent à faire pour la correction des effets de volume partiel afin d'améliorer la quantification de la perfusion.

Conclusion générale

Le travail réalisé au cours de cette thèse a permis la mise en place d'une procédure complète de quantification de la vasoréactivité cérébrale chez l'homme sur l'IRM 3 T recherche et sur l'IRM 1,5 T à usage clinique de la plate forme IRM du CHU de Grenoble. La séquence de perfusion par marquage des spins artériels, QUIPSS II a été mise en place et optimisée sur l'IRM 3 T. Les optimisations réalisées ont permis d'améliorer les performances de chaque élément de la séquence afin de garantir un rapport signal sur bruit convenable. Nous avons proposé une méthode originale afin de caractériser les propriétés du bolus de sang marqué. Ainsi un paramètre de la séquence, fondamental pour la quantification de la perfusion, est fixé pour chaque sujet. La rapidité de cette mesure et de l'analyse du signal permet d'effectuer cette caractérisation avant chaque évaluation de la perfusion cérébrale.

Avec ce travail de développement réalisé nous bénéficions d'une méthode fiable de mesure de la perfusion cérébrale. Elle est facilement utilisable et paramétrable par d'autres personnes qui souhaitent l'utiliser, et sa construction en modules la rend facilement modifiable. La mise au point du protocole expérimental et de l'analyse des données de l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale a été menée sur les IRM 3 T et 1,5 T. Une évaluation des variations de signal *BOLD* et de la perfusion réalisée sous carbogène nous a permis de choisir le masque haute concentration comme mode d'administration des gaz. Outre un confort limité, ce masque offre une bonne maîtrise de la concentration des gaz inhalés. Dans un second temps, nous avons caractérisé les variations de perfusion obtenues sous inhalation alternée d'air et de carbogène à différentes concentrations de CO_2. Ce gaz rarement utilisé dans le milieu de la recherche offre l'avantage d'être disponible dans un milieu clinique. Les résultats obtenus ont mis en avant le potentiel de ce gaz, pour l'étude de la vasoréactivité cérébrale. Cette méthode de l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale a été évaluée dans le cadre de la pathologie sténo-occlusive et dans un protocole de recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer. Les premiers résultats sont encourageants mais des développements d'analyse des données sont à mener.

Cette séquence est actuellement en cours d'installation et d'évaluation sur les IRM dédiés à la recherche sur le petit animal du Grenoble Institut des Neurosciences. Elle pourra être utilisée pour continuer les développements de méthodes en IRM fonctionnelle, notamment pour la mise en place de la mesure des variations fonctionnelles la consommation d'oxygène qui requiert l'utilisation d'une telle séquence et une calibration d'un modèle par hypercapnie. Ainsi, les études d'IRM fonctionnelle cognitives, sensorielles ou motrices qui étaient basées uniquement sur la mesure du signal *BOLD*, pourront être réalisées avec une prise en compte de l'état physiologique basal de chaque sujet. Les mesures de la perfusion cérébrale et de la consommation d'oxygène offriront une analyse des résultats d'IRMf plus fines, et une comparaison entre les sujets plus propre.

Les perspectives de ce travail s'inscrivent dans un premier temps dans l'approfondissement du travail méthodologique mené. La validation de la méthode de caractérisation du bolus de sang marqué doit être réalisée, afin de déterminer la précision et la reproductibilité de la mesure de la largeur temporelle du bolus et de démontrer le gain que l'adaptation individuelle de la séquence apporte pour la quantification des variations globales du débit sanguin cérébral. L'enregistrement des paramètres physiologiques sur un ordinateur via le port RS232 devra être réalisé afin d'enregistrer les paramètres physiologiques et de disposer d'un suivi temporel plus fin que ce qui a pu être réalisé pour les travaux présentés ici. La méthode de correction des effets de volume partiel doit également être affinée afin d'assurer une évaluation des altérations de la vasoréactivité fiable dans l'étude CEVASAL.

Dans un second temps, les perspectives s'ouvrent sur une large gamme d'applications cliniques de l'imagerie de la vasoréactivité cérébrale. Dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques elle pourrait offrir un meilleur diagnostic et une meilleure caractérisation phénotypique de ces maladies.

Annexe 1

Liste des valeurs des paramètres utilisées dans le chapitre 6 page 73 sur l'optimisation de la séquence d'ASL.

	Efficacité inversion page 75	Efficacité saturation page 79	Gap page 84	TI_1et TI_2 page 87	TR page 90	ASSIST page 91
Pré-saturation *Durée :* *Angle :* *Longueur :*			10 ms 80° ROI	10 ms 80° ROI	10 ms 80° ROI	10 ms 80° ROI
Inversion *Durée :* *Angle :* *Longueur :*	13 ms 150° à 174° 174 mm		13 ms 170° 100 mm	13 ms 170° 100 mm	13 ms 170° 100 mm	13 ms 170° 100 mm
QUIPSS saturation *Durée :* *Angle :* *Longueur :*		10 ms 70° à 90° 174 mm	10 ms 80° 80 mm		10 ms 80° 100 mm	10 ms 80° 100 mm
Gap TI_1 TI_2 TE TR NR FOV Matrice Nombre de coupes Epaisseur de coupe	21,6 ms 12000 ms 2 216 × 216 mm^2 72×72 35 4 mm + 1 mm de gap inter-coupes	21,6 ms 12000 ms 1 216 × 216 mm^2 72×72 35 4 mm + 1 mm de gap inter-coupes	0 à 10 mm 100 ms 250 ms 14 s 21,6 ms 3000 ms 80 216 × 216 mm^2 72×72 1 4 mm	5 mm 8 TI différents 21,6 ms 3000 ms 960 288 × 288 mm^2 72×72 8 4 mm + 1 mm de gap inter-coupes	5 mm 550 ms 1250 ms 21,6 ms 2000-3000 ms 150 216 × 216 mm^2 72×72 10 4 mm + 1 mm de gap inter-coupes	5 mm 550 ms 1250 ms 21,6 ms 3000 ms 150 216 × 216 mm^2 72×72 8 4 mm + 1 mm de gap inter-coupes

Liste des valeurs des paramètres utilisées dans le chapitre 7 page 95 sur la caractérisation du bolus des spins marqués, pour l'étude à $1,5$ T et à 3 T.

		Séquence à 3 T	Séquence à 1,5 T
Inversion	*Durée :*	13 ms	
	Angle :	170°	
	Longueur :	100 mm	200 mm
Gap		5 mm	15 mm
TI		75 à 2400 ms	80 à 2320 ms
TE		21,6 ms	19,8 ms
TR		2800 ms	3000 ms
NR		12	4
FOV		$216 \times 216\, mm^2$	$256 \times 256\, mm^2$
Matrice		72×72	64×63
Nombre de coupes		1	1
Epaisseur de coupe		4 mm	5 mm

Liste des valeurs des paramètres utilisées dans la section 10.1 page 131 pour la comparaison entre deux modes d'administration et la section 10.2 page 137 sur l'effet de l'inhalation de carbogène.

	Section page 131	Section page 137
Pré-saturation *Durée :* *Angle :* *Longueur :*	10 ms 80° ROI	10 ms 80° ROI
Inversion *Durée :* *Angle :* *Longueur :*	13 ms 170° 100 mm	13 ms 170° 100 mm
QUIPSS saturation *Durée :* *Angle :* *Longueur :*	10 ms 80° ROI	10 ms 80° ROI
Gap TI_1 TI_2 TE TR NR FOV Matrice Nombre de coupes Epaisseur de coupes	5 mm 550 ms 1250 ms 24,6 ms 3000 ms 240 $216 \times 216\, mm^2$ 72×72 8 4 mm + 1 mm de gap inter-coupes	5 mm 550 ms 1250 ms 24,6 ms 3000 ms 780 $216 \times 216\, mm^2$ 72×72 8 4 mm + 1 mm de gap inter-coupes

Bibliographie

Y. Aghakhani, E. Kobayashi, A. P. Bagshaw, C. Hawco, C. G. Bénar, F. Dubeau, and J. Gotman. Cortical and thalamic fmri responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes. *Clin Neurophysiol*, 117(1) :177–191, Jan 2006.

D. C. Alsop and J. A. Detre. Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(6) : 1236–1249, Nov 1996.

D. C. Alsop and J. A. Detre. Multisection cerebral blood flow mr imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology*, 208(2) :410–416, Aug 1998.

D. C. Alsop, J. A. Detre, and M. Grossman. Assessment of cerebral blood flow in alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 47(1) :93–100, Jan 2000.

Hongyu An and Weili Lin. Impact of intravascular signal on quantitative measures of cerebral oxygen extraction and blood volume under normo- and hypercapnic conditions using an asymmetric spin echo approach. *Magn Reson Med*, 50(4) :708–716, Oct 2003.

Beau M Ances, Christine L Liang, Oleg Leontiev, Joanna E Perthen, Adam S Fleisher, Amy E Lansing, and Richard B Buxton. Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation. *Hum Brain Mapp*, May 2008.

M. Ashkanian, P. Borghammer, A. Gjedde, L. Ostergaard, and M. Vafaee. Improvement of brain tissue oxygenation by inhalation of carbogen. *Neuroscience*, 156(4) :932–938, Oct 2008.

David Attwell and Costantino Iadecola. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*, 25(12) :621–625, Dec 2002.

Jayne E Bailey, Spilios V Argyropoulos, Adrian H Kendrick, and David J Nutt. Behavioral and cardiovascular effects of 7.5volunteers. *Depress Anxiety*, 21(1) :18–25, 2005.

Jayne E Bailey, Adrian Kendrick, Alison Diaper, John P Potokar, and David J Nutt. A validation of the 7.5lorazepam in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*, 21(1) :42–49, Jan 2007.

S. L. Bakker, F. E. de Leeuw, J. C. de Groot, A. Hofman, P. J. Koudstaal, and M. M. Breteler. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology*, 52(3) :578–583, Feb 1999.

P. A. Bandettini and E. C. Wong. Magnetic resonance imaging of human brain function. principles, practicalities, and possibilities. *Neurosurg Clin N Am*, 8(3) :345–371, Jul 1997.

A. Barbelivien, N. Bertrand, L. Besret, A. Beley, E. T. MacKenzie, and F. Dauphin. Neurochemical stimulation of the rat substantia innominata increases cerebral blood flow (but not glucose use) through the parallel activation of cholinergic and non-cholinergic pathways. *Brain Res*, 840(1-2) :115–124, Sep 1999.

E. L. Barbier, A. C. Silva, H. J. Kim, D. S. Williams, and A. P. Koretsky. Perfusion analysis using dynamic arterial spin labeling (dasl). *Magn Reson Med*, 41(2) :299–308, Feb 1999.

E. L. Barbier, L. Lamalle, and M. Décorps. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*, 13(4) :496–520, Apr 2001a.

E. L. Barbier, A. C. Silva, S. G. Kim, and A. P. Koretsky. Perfusion imaging using dynamic arterial spin labeling (dasl). *Magn Reson Med*, 45(6) :1021–1029, Jun 2001b.

Christine Baudelet, Gregory O Cron, and Bernard Gallez. Determination of the maturity and functionality of tumor vasculature by mri : correlation between bold-mri and dce-mri using p792 in experimental fibrosarcoma tumors. *Magn Reson Med*, 56(5) :1041–1049, Nov 2006.

Cedric De Bazelaire, Neil M Rofsky, Guillaume Duhamel, M. Dror Michaelson, Daniel George, and David C Alsop. Arterial spin labeling blood flow magnetic resonance imaging for the characterization of metastatic renal cell carcinoma(1). *Acad Radiol*, 12 (3) :347–357, Mar 2005.

Laura Biagi, Arturo Abbruzzese, Maria Cristina Bianchi, David C Alsop, Alberto Del Guerra, and Michela Tosetti. Age dependence of cerebral perfusion assessed by magnetic resonance continuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*, 25(4) :696–702, Apr 2007.

Mark W Bondi, Wes S Houston, Lisa T Eyler, and Gregory G Brown. fmri evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for alzheimer disease. *Neurology*, 64(3) :501–508, Feb 2005.

S. Y. Bookheimer, M. H. Strojwas, M. S. Cohen, A. M. Saunders, M. A. Pericak-Vance, J. C. Mazziotta, and G. W. Small. Patterns of brain activation in people at risk for alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 343(7) :450–456, Aug 2000.

J. L. Boxerman, P. A. Bandettini, K. K. Kwong, J. R. Baker, T. L. Davis, B. R. Rosen, and R. M. Weisskoff. The intravascular contribution to fmri signal change : Monte carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. *Magn Reson Med*, 34(1) :4–10, Jul 1995.

H. Braak, R. A. de Vos, E. N. Jansen, H. Bratzke, and E. Braak. Neuropathological hallmarks of alzheimer's and parkinson's diseases. *Prog Brain Res*, 117 :267–285, 1998.

D. F. Braus, G. Ende, W. Weber-Fahr, A. Sartorius, A. Krier, P. Hubrich-Ungureanu, M. Ruf, S. Stuck, and F. A. Henn. Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 39(1) :19–29, Aug 1999.

Gregory G Brown, Lisa T Eyler Zorrilla, Bassem Georgy, Sandra S Kindermann, Eric C Wong, and Richard B Buxton. Bold and perfusion response to finger-thumb apposition after acetazolamide administration : differential relationship to global perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(7) :829–837, Jul 2003.

Daniel P Bulte, Peter A Chiarelli, Richard G Wise, and Peter Jezzard. Cerebral perfusion response to hyperoxia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27(1) :69–75, Jan 2007.

R. B. Buxton and L. R. Frank. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17(1) : 64–72, Jan 1997.

R. B. Buxton, L. R. Frank, E. C. Wong, B. Siewert, S. Warach, and R. R. Edelman. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 40(3) :383–396, Sep 1998.

L. Buée, P. R. Hof, and A. Delacourte. Brain microvascular changes in alzheimer's disease and other dementias. *Ann N Y Acad Sci*, 826 :7–24, Sep 1997.

Alison M Campbell and Christian Beaulieu. Pulsed arterial spin labeling parameter optimization for an elderly population. *J Magn Reson Imaging*, 23(3) :398–403, Mar 2006.

Diego De Carli, Girolamo Garreffa, Claudio Colonnese, Giovanni Giulietti, Ludovica Labruna, Ennio Briselli, Soléakhéna Ken, Maria Antonietta Macrì, and Bruno Maraviglia. Identification of activated regions during a language task. *Magn Reson Imaging*, 25(6) : 933–938, Jul 2007.

M. Cavaglia, S. M. Dombrowski, J. Drazba, A. Vasanji, P. M. Bokesch, and D. Janigro. Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. *Brain Res*, 910(1-2) :81–93, Aug 2001.

H. Chabriat, S. Pappata, L. Ostergaard, C. A. Clark, M. Pachot-Clouard, K. Vahedi, A. Jobert, D. Le Bihan, and M. G. Bousser. Cerebral hemodynamics in cadasil before and after acetazolamide challenge assessed with mri bolus tracking. *Stroke*, 31(8) : 1904–1912, Aug 2000.

J. A. Chalela, D. C. Alsop, J. B. Gonzalez-Atavales, J. A. Maldjian, S. E. Kasner, and J. A. Detre. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke*, 31(3) :680–687, Mar 2000.

Jean J Chen, Marguerite Wieckowska, Ernst Meyer, and G. Bruce Pike. Cerebral blood flow measurement using fmri and pet : A cross-validation study. *Int J Biomed Imaging*, 2008 :516359, 2008.

Q. Chen, B. Siewert, B. M. Bly, S. Warach, and R. R. Edelman. Star-haste : perfusion imaging without magnetic susceptibility artifact. *Magn Reson Med*, 38(3) :404–408, Sep 1997.

Peter A Chiarelli, Daniel P Bulte, Daniel Gallichan, Stefan K Piechnik, Richard Wise, and Peter Jezzard. Flow-metabolism coupling in human visual, motor, and supplementary motor areas assessed by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 57(3) :538–547, Mar 2007a.

Peter A Chiarelli, Daniel P Bulte, Richard Wise, Daniel Gallichan, and Peter Jezzard. A calibration method for quantitative bold fmri based on hyperoxia. *Neuroimage*, 37(3) : 808–820, Sep 2007b.

Emilie Chipon, Alexandre Krainik, Laurent Lamalle, Irène Troprès, Jean-Francois Le Bas, and Christoph Segebarth. Effects of carbogen inhalation on cbf response : an asl study. *ESMRMB Congres*, Session : Arterial spin labeling session :Valencia October, 2008a.

Emilie Chipon, Alexandre Krainik, Irène Troprès, Laurent Lamalle, Jean-Francois Le Bas, and Christoph Segebarth. Per-subject characterization of the bolus shape in pulsed arterial spin labelling. *ESMRMB Congres*, Session : Arterial spin labeling session : Valencia October, October 2008b.

Eric R Cohen, Kamil Ugurbil, and Seong-Gi Kim. Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fmri response. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22(9) :1042–1053, Sep 2002.

Christopher M Collins, Wanzhan Liu, Jinghua Wang, Rolf Gruetter, J. Thomas Vaughan, Kamil Ugurbil, and Michael B Smith. Temperature and sar calculations for a human head within volume and surface coils at 64 and 300 mhz. *J Magn Reson Imaging*, 19 (5) :650–656, May 2004.

T. L. Davis, K. K. Kwong, R. M. Weisskoff, and B. R. Rosen. Calibrated functional mri : mapping the dynamics of oxidative metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(4) : 1834–1839, Feb 1998.

A. R. Deibler, J. M. Pollock, R. A. Kraft, H. Tan, J. H. Burdette, and J. A. Maldjian. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 3 : Hyperperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*, Mar 2008.

R. Deichmann, C. D. Good, and R. Turner. Rf inhomogeneity compensation in structural brain imaging. *Magn Reson Med*, 47(2) :398–402, Feb 2002.

Ivan T Demchenko, Tim D Oury, James D Crapo, and Claude A Piantadosi. Regulation of the brain's vascular responses to oxygen. *Circ Res*, 91(11) :1031–1037, Nov 2002.

M. D'Esposito, E. Zarahn, G. K. Aguirre, and B. Rypma. The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage*, 10(1) : 6–14, Jul 1999.

Mark D'Esposito, Leon Y Deouell, and Adam Gazzaley. Alterations in the bold fmri signal with ageing and disease : a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, 4 (11) :863–872, Nov 2003.

J. A. Detre, J. S. Leigh, D. S. Williams, and A. P. Koretsky. Perfusion imaging. *Magn Reson Med*, 23(1) :37–45, Jan 1992.

J. A. Detre, D. C. Alsop, L. R. Vives, L. Maccotta, J. W. Teener, and E. C. Raps. Noninvasive mri evaluation of cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Neurology*, 50(3) :633–641, Mar 1998.

J. A. Detre, O. B. Samuels, D. C. Alsop, J. B. Gonzalez-At, S. E. Kasner, and E. C. Raps. Noninvasive magnetic resonance imaging evaluation of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in patients with cerebrovascular stenosis. *J Magn Reson Imaging*, 10(5) :870–875, Nov 1999.

B. C. Dickerson. Functional mri in the early detection of dementias. *Rev Neurol (Paris)*, 162(10) :941–944, Oct 2006.

W. T. Dixon, M. Sardashti, M. Castillo, and G. P. Stomp. Multiple inversion recovery reduces static tissue signal in angiograms. *Magn Reson Med*, 18(2) :257–268, Apr 1991.

Michel Dojat, Loÿs Piettre, Chantal Delon-Martin, Mathilde Pachot-Clouard, Christoph Segebarth, and Kenneth Knoblauch. Global integration of local color differences in transparency perception : An fmri study. *Vis Neurosci*, 23(3-4) :357–364, 2006.

A. T. Du, G. H. Jahng, S. Hayasaka, J. H. Kramer, H. J. Rosen, M. L. Gorno-Tempini, K. P. Rankin, B. L. Miller, M. W. Weiner, and N. Schuff. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and alzheimer disease by arterial spin labeling mri. *Neurology*, 67(7) : 1215–1220, Oct 2006.

Jeff F Dunn, Julia A O'Hara, Youssef Zaim-Wadghiri, Hao Lei, M. Elizabeth Meyerand, Oleg Y Grinberg, Huagang Hou, P. Jack Hoopes, Eugene Demidenko, and Harold M Swartz. Changes in oxygenation of intracranial tumors with carbogen : a bold mri and epr oximetry study. *J Magn Reson Imaging*, 16(5) :511–521, Nov 2002.

Timothy Q Duong. Cerebral blood flow and bold fmri responses to hypoxia in awake and anesthetized rats. *Brain Res*, 1135(1) :186–194, Mar 2007.

H. M. Duvernoy, S. Delon, and J. L. Vannson. Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res Bull*, 7(5) :519–579, Nov 1981.

R. R. Edelman and Q. Chen. Epistar mri : multislice mapping of cerebral blood flow. *Magn Reson Med*, 40(6) :800–805, Dec 1998.

R. R. Edelman, B. Siewert, D. G. Darby, V. Thangaraj, A. C. Nobre, M. M. Mesulam, and S. Warach. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar mr imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology*, 192(2) :513–520, Aug 1994.

E. Farkas and P. G. Luiten. Cerebral microvascular pathology in aging and alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 64(6) :575–611, Aug 2001.

Scott H Faro, Feroze B Mohamed, Joseph I Tracy, Robert M Elfont, Alexander B Pinus, Fred D Lublin, Robert A Koenigsberg, Cheng Y Chen, and Fong Y Tsai. Quantitative functional mr imaging of the visual cortex at 1.5 t as a function of luminance contrast in healthy volunteers and patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23 (1) :59–65, Jan 2002.

A. Fergus and K. S. Lee. Gabaergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17(9) :992–1003, Sep 1997.

María A Fernández-Seara, Brian L Edlow, Angela Hoang, Jiongjiong Wang, David A Feinberg, and John A Detre. Minimizing acquisition time of arterial spin labeling at 3t. *Magn Reson Med*, 59(6) :1467–1471, Jun 2008.

J. Fiehler, T. Kucinski, and H. Zeumer. [stroke mri : pathophysiology, potential and perspectives]. *Rofo*, 176(3) :313–323, Mar 2004.

Patrícia M Figueiredo, Stuart Clare, and Peter Jezzard. Quantitative perfusion measurements using pulsed arterial spin labeling : effects of large region-of-interest analysis. *J Magn Reson Imaging*, 21(6) :676–682, Jun 2005.

Thomas F Floyd, James M Clark, Robert Gelfand, John A Detre, Sarah Ratcliffe, Dimitri Guvakov, Christian J Lambertsen, and Roderic G Eckenhoff. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ata. *J Appl Physiol*, 95(6) :2453–2461, Dec 2003.

Antonio Franco Folino. Cerebral autoregulation and syncope. *Prog Cardiovasc Dis*, 50 (1) :49–80, 2007.

M. L. Forbes, K. S. Hendrich, P. M. Kochanek, D. S. Williams, J. K. Schiding, S. R. Wisniewski, S. F. Kelsey, S. T. DeKosky, S. H. Graham, D. W. Marion, and C. Ho. Assessment of cerebral blood flow and co2 reactivity after controlled cortical impact by perfusion magnetic resonance imaging using arterial spin-labeling in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17(8) :865–874, Aug 1997.

J. Frahm, A. Haase, and D. Matthaei. Rapid nmr imaging of dynamic processes using the flash technique. *Magn Reson Med*, 3(2) :321–327, Apr 1986.

Garcia, C de Bazelaire, and D. Alsop. Pseudo-continuous flow driven adiabatic inversion for arterial spin labeling. *ISMRM*, 2005.

Gaëtan Garraux, Mark Hallett, and S. Lalith Talagala. Casl fmri of subcortico-cortical perfusion changes during memory-guided finger sequences. *Neuroimage*, 25(1) :122–132, Mar 2005.

E. V. Golanov and D. J. Reis. Contribution of oxygen-sensitive neurons of the rostral ventrolateral medulla to hypoxic cerebral vasodilatation in the rat. *J Physiol*, 495 (Pt 1) :201–216, Aug 1996.

X. Golay, M. Stuber, K. P. Pruessmann, D. Meier, and P. Boesiger. Transfer insensitive labeling technique (tilt) : application to multislice functional perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*, 9(3) :454–461, Mar 1999.

Xavier Golay, Esben T Petersen, and Francis Hui. Pulsed star labeling of arterial regions (pulsar) : a robust regional perfusion technique for high field imaging. *Magn Reson Med*, 53(1) :15–21, Jan 2005.

R. L. Gollub, H. C. Breiter, H. Kantor, D. Kennedy, D. Gastfriend, R. T. Mathew, N. Makris, A. Guimaraes, J. Riorden, T. Campbell, M. Foley, S. E. Hyman, B. Rosen, and

R. Weisskoff. Cocaine decreases cortical cerebral blood flow but does not obscure regional activation in functional magnetic resonance imaging in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 18(7) :724–734, Jul 1998.

J. B. Gonzalez-At, D. C. Alsop, and J. A. Detre. Cerebral perfusion and arterial transit time changes during task activation determined with continuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 43(5) :739–746, May 2000.

Cécile B Grandin, Anne Bol, Anne M Smith, Christian Michel, and Guy Cosnard. Absolute cbf and cbv measurements by mri bolus tracking before and after acetazolamide challenge : repeatabilily and comparison with pet in humans. *Neuroimage*, 26(2) : 525–535, Jun 2005.

R. L. Grubb, M. E. Raichle, J. O. Eichling, and M. M. Ter-Pogossian. The effects of changes in paco2 on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke*, 5(5) :630–639, 1974.

Sven Haller, Leo H Bonati, Jochen Rick, Markus Klarhöfer, Oliver Speck, Philippe A Lyrer, Deniz Bilecen, Stefan T Engelter, and Stephan G Wetzel. Reduced cerebrovascular reserve at co2 bold mr imaging is associated with increased risk of periinterventional ischemic lesions during carotid endarterectomy or stent placement : preliminary results. *Radiology*, 249(1) :251–258, Oct 2008.

Farsin Hamzei, René Knab, Cornelius Weiller, and Joachim Röther. The influence of extra- and intracranial artery disease on the bold signal in fmri. *Neuroimage*, 20(2) : 1393–1399, Oct 2003.

Olivier Hanon, Sylvie Haulon, Hermine Lenoir, Marie-Laure Seux, Anne-Sophie Rigaud, Michel Safar, Xavier Girerd, and Françoise Forette. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke*, 36(10) :2193–2197, Oct 2005.

J. A. Helpern, C. A. Branch, M. N. Yongbi, and N. C. Huang. Perfusion imaging by uninverted flow-sensitive alternating inversion recovery (unfair). *Magn Reson Imaging*, 15 (2) :135–139, 1997.

Jeroen Hendrikse, Matthias J P van Osch, Dirk R Rutgers, Chris J G Bakker, L. Jaap Kappelle, Xavier Golay, and Jeroen van der Grond. Internal carotid artery occlusion assessed at pulsed arterial spin-labeling perfusion mr imaging at multiple delay times. *Radiology*, 233(3) :899–904, Dec 2004.

Luis Hernandez-Garcia, Gregory R Lee, Alberto L Vazquez, and Douglas C Noll. Fast, pseudo-continuous arterial spin labeling for functional imaging using a two-coil system. *Magn Reson Med*, 51(3) :577–585, Mar 2004.

P. Herscovitch and M. E. Raichle. What is the correct value for the brain–blood partition coefficient for water ? *J Cereb Blood Flow Metab*, 5(1) :65–69, Mar 1985.

R. D. Hoge, J. Atkinson, B. Gill, G. R. Crelier, S. Marrett, and G. B. Pike. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(16) :9403–9408, Aug 1999a.

R. D. Hoge, J. Atkinson, B. Gill, G. R. Crelier, S. Marrett, and G. B. Pike. Investigation of bold signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption : the deoxyhemoglobin dilution model. *Magn Reson Med*, 42(5) :849–863, Nov 1999b.

Derek R Hopko, Daniel W McNeil, C. W. Lejuez, Mark H Ashcraft, Georg H Eifert, and Jim Riel. The effects of anxious responding on mental arithmetic and lexical decision task performance. *J Anxiety Disord*, 17(6) :647–665, 2003.

A. R. Hornblow and M. A. Kidson. The visual analogue scale for anxiety : a validation study. *Aust N Z J Psychiatry*, 10(4) :339–341, Dec 1976.

J. Hrabe and D. P. Lewis. Two analytical solutions for a model of pulsed arterial spin labeling with randomized blood arrival times. *J Magn Reson*, 167(1) :49–55, Mar 2004.

Yuan-Yu Hsu, Chen-Nen Chang, Shih-Ming Jung, Kun-Eng Lim, Ju-Chuan Huang, Shin-Yi Fang, and Ho-Ling Liu. Blood oxygenation level-dependent mri of cerebral gliomas during breath holding. *J Magn Reson Imaging*, 19(2) :160–167, Feb 2004.

X. Hu, T. H. Le, T. Parrish, and P. Erhard. Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional mri. *Magn Reson Med*, 34(2) :201–212, Aug 1995.

C. P. Hughes, L. Berg, W. L. Danziger, L. A. Coben, and R. L. Martin. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140 :566–572, Jun 1982.

Margret Hund-Georgiadis, Stefan Zysset, Shinji Naganawa, David G Norris, and D. Yves Von Cramon. Determination of cerebrovascular reactivity by means of fmri signal changes in cerebral microangiopathy : a correlation with morphological abnormalities. *Cerebrovasc Dis*, 16(2) :158–165, 2003.

Costantino Iadecola. Neurovascular regulation in the normal brain and in alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 5(5) :347–360, May 2004.

Costantino Iadecola and Maiken Nedergaard. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci*, 10(11) :1369–1376, Nov 2007.

H. Ito, K. Takahashi, J. Hatazawa, S. G. Kim, and I. Kanno. Changes in human regional cerebral blood flow and cerebral blood volume during visual stimulation measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21(5) :608–612, May 2001.

Hiroshi Ito, Iwao Kanno, Masanobu Ibaraki, Jun Hatazawa, and Shuichi Miura. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23 (6) :665–670, Jun 2003.

Hiroshi Ito, Masanobu Ibaraki, Iwao Kanno, Hiroshi Fukuda, and Shuichi Miura. Changes in the arterial fraction of human cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25(7) : 852–857, Jul 2005.

M. Iyo, H. Namba, K. Fukushi, H. Shinotoh, S. Nagatsuka, T. Suhara, Y. Sudo, K. Suzuki, and T. Irie. Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with alzheimer's disease. *Lancet*, 349(9068) : 1805–1809, Jun 1997.

Danica Jakovcevic and David R Harder. Role of astrocytes in matching blood flow to neuronal activity. *Curr Top Dev Biol*, 79 :75–97, 2007.

Kay Jann, Roland Wiest, Martinus Hauf, Klaus Meyer, Chris Boesch, Johannes Mathis, Gerhard Schroth, Thomas Dierks, and Thomas Koenig. Bold correlates of continuously fluctuating epileptic activity isolated by independent component analysis. *Neuroimage*, 42(2) :635–648, Aug 2008.

Dennis Jensen, Larry A Wolfe, Denis E O'Donnell, and Gregory A L Davies. Chemoreflex control of breathing during wakefulness in healthy men and women. *J Appl Physiol*, 98 (3) :822–828, Mar 2005a.

Dennis Jensen, Larry A Wolfe, Lubomira Slatkovska, Katherine A Webb, Gregory A L Davies, and Denis E O'Donnell. Effects of human pregnancy on the ventilatory chemoreflex response to carbon dioxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288(5) : R1369–R1375, May 2005b.

Nathan A Johnson, Geon-Ho Jahng, Michael W Weiner, Bruce L Miller, Helena C Chui, William J Jagust, Maria L Gorno-Tempini, and Norbert Schuff. Pattern of cerebral hypoperfusion in alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling mr imaging : initial experience. *Radiology*, 234(3) :851–859, Mar 2005.

S. C. Johnson, A. J. Saykin, L. C. Baxter, L. A. Flashman, R. B. Santulli, T. W. McAllister, and A. C. Mamourian. The relationship between fmri activation and cerebral atrophy : comparison of normal aging and alzheimer disease. *Neuroimage*, 11(3) :179–187, Mar 2000.

A. J. Johnston, L. A. Steiner, A. K. Gupta, and D. K. Menon. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *Br J Anaesth*, 90(6) :774–786, Jun 2003.

Yuji Kadoi, Hiroshi Hinohara, Fumio Kunimoto, Shigeru Saito, Masanobu Ide, Haruhiko Hiraoka, Fuminori Kawahara, and Fumio Goto. Diabetic patients have an impaired cerebral vasodilatory response to hypercapnia under propofol anesthesia. *Stroke*, 34 (10) :2399–2403, Oct 2003.

Sridhar S Kannurpatti, Bharat B Biswal, and A. G. Hudetz. Baseline physiological state and the fmri-bold signal response to apnea in anesthetized rats. *NMR Biomed*, 16(5) : 261–268, Aug 2003.

A. Kastrup, G. Krüger, G. H. Glover, and M. E. Moseley. Assessment of cerebral oxidative metabolism with breath holding and fmri. *Magn Reson Med*, 42(3) :608–611, Sep 1999a.

A. Kastrup, T. Q. Li, G. H. Glover, G. Krüger, and M. E. Moseley. Gender differences in cerebral blood flow and oxygenation response during focal physiologic neural activity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 19(10) :1066–1071, Oct 1999b.

A. Kastrup, T. Q. Li, G. H. Glover, and M. E. Moseley. Cerebral blood flow-related signal changes during breath-holding. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(7) :1233–1238, Aug 1999c.

A. Kastrup, G. Krüger, T. Neumann-Haefelin, and M. E. Moseley. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging : comparison of co(2) and breath holding. *Magn Reson Imaging*, 19(1) :13–20, Jan 2001.

Andreas Kastrup, Gunnar Krüger, Tobias Neumann-Haefelin, Gary H Glover, and Michael E Moseley. Changes of cerebral blood flow, oxygenation, and oxidative metabolism during graded motor activation. *Neuroimage*, 15(1) :74–82, Jan 2002.

S. Katayama, T. Momose, I. Sano, Y. Nakashima, T. Nakajima, S. Niwa, and M. Matsushita. [the mechanism of controlling regional cerebral blood flow in patients with localization-related epilepsy]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 98(2) :89–114, 1996.

D. F. Kelly, R. K. Kordestani, N. A. Martin, T. Nguyen, D. A. Hovda, M. Bergsneider, D. L. McArthur, and D. P. Becker. Hyperemia following traumatic brain injury : relationship to intracranial hypertension and outcome. *J Neurosurg*, 85(5) :762–771, Nov 1996.

Stefan Kemeny, Frank Q Ye, Rasmus Birn, and Allen R Braun. Comparison of continuous overt speech fmri using bold and arterial spin labeling. *Hum Brain Mapp*, 24(3) :173–183, Mar 2005.

R. P. Kennan, J. Zhong, and J. C. Gore. Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. *Magn Reson Med*, 31(1) :9–21, Jan 1994.

Richard P Kennan, Sandra M Suzuka, Ronald L Nagel, and Mary E Fabry. Decreased cerebral perfusion correlates with increased bold hyperoxia response in transgenic mouse models of sickle cell disease. *Magn Reson Med*, 51(3) :525–532, Mar 2004.

S. S. Kety and C. F. Schmidt. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest*, 27(4) :484–492, Jul 1948.

J. H. Kim, S. J. Lee, T. Shin, K. H. Kang, P. Y. Choi, J. H. Kim, J. C. Gong, N. C. Choi, and B. H. Lim. Correlative assessment of hemodynamic parameters obtained with t2*-weighted perfusion mr imaging and spect in symptomatic carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(8) :1450–1456, Sep 2000.

Junghoon Kim, John Whyte, Jiongjiong Wang, Hengyi Rao, Kathy Z Tang, and John A Detre. Continuous asl perfusion fmri investigation of higher cognition : quantification of tonic cbf changes during sustained attention and working memory tasks. *Neuroimage*, 31(1) :376–385, May 2006.

S. G. Kim. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (fair) technique : application to functional mapping. *Magn Reson Med*, 34(3) :293–301, Sep 1995.

S. G. Kim, E. Rostrup, H. B. Larsson, S. Ogawa, and O. B. Paulson. Determination of relative cmro2 from cbf and bold changes : significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation. *Magn Reson Med*, 41(6) :1152–1161, Jun 1999.

Tae Kim, Kristy S Hendrich, Kazuto Masamoto, and Seong-Gi Kim. Arterial versus total blood volume changes during neural activity-induced cerebral blood flow change : implication for bold fmri. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27(6) :1235–1247, Jun 2007.

A. Krainik, H. Duffau, L. Capelle, P. Cornu, A-L. Boch, J-F. Mangin, D. Le Bihan, C. Marsault, J. Chiras, and S. Lehéricy. Role of the healthy hemisphere in recovery

after resection of the supplementary motor area. *Neurology*, 62(8) :1323–1332, Apr 2004.

Alexandre Krainik, Margret Hund-Georgiadis, Stefan Zysset, and D. Yves von Cramon. Regional impairment of cerebrovascular reactivity and bold signal in adults after stroke. *Stroke*, 36(6) :1146–1152, Jun 2005.

Alexandre Krainik, Olivier David, Emilie Chipon, Irène Troprès, Monica Baciu, Jan Warnking, Christoph Segebarth, and Jean-François Le Bas. Mri of cerebral vasoreactivity : stimuli and anlyses comparisons. *ISMRM-ESMRMB Joint annual meeting*, Berlin-Germany, 2007.

L. S. Krimer, E. C. Muly, G. V. Williams, and P. S. Goldman-Rakic. Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nat Neurosci*, 1(4) :286–289, Aug 1998.

K. K. Kwong, J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen, and R. Turner. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(12) :5675–5679, Jun 1992.

K. K. Kwong, D. A. Chesler, R. M. Weisskoff, K. M. Donahue, T. L. Davis, L. Ostergaard, T. A. Campbell, and B. R. Rosen. Mr perfusion studies with t1-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med*, 34(6) :878–887, Dec 1995.

W. Landuyt, R. Hermans, H. Bosmans, S. Sunaert, E. Béatse, D. Farina, M. Meijerink, H. Zhang, W. Van Den Bogaert, P. Lambin, and G. Marchal. Bold contrast fmri of whole rodent tumour during air or carbogen breathing using echo-planar imaging at 1.5 t. *Eur Radiol*, 11(11) :2332–2340, 2001.

E. W. Lang, J. Lagopoulos, J. Griffith, K. Yip, A. Yam, Y. Mudaliar, H. M. Mehdorn, and N. W C Dorsch. Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury : the link between pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(8) :1053–1059, Aug 2003.

David Last, David C Alsop, Amir M Abduljalil, Robert P Marquis, Cedric de Bazelaire, Kun Hu, Jerry Cavallerano, and Vera Novak. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care*, 30(5) :1193–1199, May 2007. doi : 10.2337/dc06-2052. URL `http ://dx.doi.org/10.2337/dc06-2052`.

Shahar Lavi, Diana Gaitini, Victor Milloul, and Giris Jacob. Impaired cerebral co2 vasoreactivity : association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(4) :H1856–H1861, Oct 2006.

K. S. St Lawrence, J. A. Frank, P. A. Bandettini, and F. Q. Ye. Noise reduction in multi-slice arterial spin tagging imaging. *Magn Reson Med*, 53(3) :735–738, Mar 2005.

E. J. Lee, Y. C. Hung, C. H. Chang, M. C. Pai, and H. H. Chen. Cerebral blood flow velocity and vasomotor reactivity before and after shunting surgery in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*, 140(6) :599–604 ; discussion 604–5, 1998.

J. H. Lee, D. F. Kelly, M. Oertel, D. L. McArthur, T. C. Glenn, P. Vespa, W. J. Boscardin, and N. A. Martin. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury : a transcranial doppler study. *J Neurosurg*, 95 (2) :222–232, Aug 2001a.

S. P. Lee, T. Q. Duong, G. Yang, C. Iadecola, and S. G. Kim. Relative changes of cerebral arterial and venous blood volumes during increased cerebral blood flow : implications for bold fmri. *Magn Reson Med*, 45(5) :791–800, May 2001b.

Francisca P Leite, Doris Tsao, Wim Vanduffel, Denis Fize, Yuka Sasaki, Larry L Wald, Anders M Dale, Ken K Kwong, Guy A Orban, Bruce R Rosen, Roger B H Tootell, and Joseph B Mandeville. Repeated fmri using iron oxide contrast agent in awake, behaving macaques at 3 tesla. *Neuroimage*, 16(2) :283–294, Jun 2002.

Oleg Leontiev and Richard B Buxton. Reproducibility of bold, perfusion, and cmro(2) measurements with calibrated-bold fmri. *Neuroimage*, Jan 2007.

H. L. Liu, P. Kochunov, J. Hou, Y. Pu, S. Mahankali, C. M. Feng, S. H. Yee, Y. L. Wan, P. T. Fox, and J. H. Gao. Perfusion-weighted imaging of interictal hypoperfusion in temporal lobe epilepsy using fair-haste : comparison with h(2)(15)o pet measurements. *Magn Reson Med*, 45(3) :431–435, Mar 2001.

Ho-Ling Liu, J. u Chuan Huang, Chien-Te Wu, and Yuan-Yu Hsu. Detectability of blood oxygenation level-dependent signal changes during short breath hold duration. *Magn Reson Imaging*, 20(9) :643–648, Nov 2002.

Thomas T Liu, Yashar Behzadi, Khaled Restom, Kamil Uludag, Kun Lu, Giedrius T Buracas, David J Dubowitz, and Richard B Buxton. Caffeine alters the temporal dynamics of the visual bold response. *Neuroimage*, 23(4) :1402–1413, Dec 2004.

Hanzhang Lu, Chekesha Clingman, Xavier Golay, and Peter C M van Zijl. Determining the longitudinal relaxation time (t1) of blood at 3.0 tesla. *Magn Reson Med*, 52(3) : 679–682, Sep 2004.

W. M. Luh, E. C. Wong, P. A. Bandettini, and J. S. Hyde. Quipss ii with thin-slice ti1 periodic saturation : a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 41(6) :1246–1254, Jun 1999.

W. M. Luh, E. C. Wong, P. A. Bandettini, B. D. Ward, and J. S. Hyde. Comparison of simultaneously measured perfusion and bold signal increases during brain activation with t(1)-based tissue identification. *Magn Reson Med*, 44(1) :137–143, Jul 2000.

D. Lythgoe, A. Simmons, A. Pereira, M. Cullinane, S. Williams, and H. S. Markus. Magnetic resonance markers of ischaemia : their correlation with vasodilatory reserve in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71 (1) :58–62, Jul 2001.

D. J. Lythgoe, S. C. Williams, M. Cullinane, and H. S. Markus. Mapping of cerebrovascular reactivity using bold magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*, 17(4) : 495–502, May 1999.

Paul M Macey, Jeffry R Alger, Rajesh Kumar, Katherine E Macey, Mary A Woo, and Ronald M Harper. Global bold mri changes to ventilatory challenges in congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*, 139(1) :41–50, Dec 2003.

Paul M Macey, Mary A Woo, and Ronald M Harper. Hyperoxic brain effects are normalized by addition of co2. *PLoS Med*, 4(5) :e173, May 2007.

Joseph A Maldjian, Paul J Laurienti, Robert A Kraft, and Jonathan H Burdette. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fmri data sets. *Neuroimage*, 19(3) :1233–1239, Jul 2003.

Joseph A Maldjian, Paul J Laurienti, and Jonathan H Burdette. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the talairach atlas. *Neuroimage*, 21(1) :450–455, Jan 2004.

J. B. Mandeville, J. J. Marota, C. Ayata, G. Zaharchuk, M. A. Moskowitz, B. R. Rosen, and R. M. Weisskoff. Evidence of a cerebrovascular postarteriole windkessel with delayed compliance. *J Cereb Blood Flow Metab*, 19(6) :679–689, Jun 1999.

S. Mani, J. Pauly, S. Conolly, C. Meyer, and D. Nishimura. Background suppression with multiple inversion recovery nulling : applications to projective angiography. *Magn Reson Med*, 37(6) :898–905, Jun 1997.

P. Mansfield. Multi-planar image formation using nmr spin echoes. *Journal of Physics C : Solid State Physics*, 10(3) :55–58, 1977.

V. L. Marcar, U. Schwarz, E. Martin, and T. Loenneker. How depth of anesthesia influences the blood oxygenation level-dependent signal from the visual cortex of children. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(4) :799–805, Apr 2006.

D. W. Marquardt. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 11(2) :431–441, 1963.

S. Marrett and A. Gjedde. Changes of blood flow and oxygen consumption in visual cortex of living humans. *Adv Exp Med Biol*, 413 :205–208, 1997.

J. R. Marstrand, E. Garde, E. Rostrup, P. Ring, S. Rosenbaum, E. L. Mortensen, and H. B W Larsson. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke*, 33(4) :972–976, Apr 2002.

H. Mattle, R. R. Edelman, M. A. Reis, and D. J. Atkinson. Flow quantification in the superior sagittal sinus using magnetic resonance. *Neurology*, 40(5) :813–815, May 1990.

R. Mazurchuk, R. Zhou, R. M. Straubinger, R. I. Chau, and Z. Grossman. Functional magnetic resonance (fmr) imaging of a rat brain tumor model : implications for evaluation of tumor microvasculature and therapeutic response. *Magn Reson Imaging*, 17 (4) :537–548, May 1999.

G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, and E. M. Stadlan. Clinical diagnosis of alzheimer's disease : report of the nincds-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7) :939–944, Jul 1984.

P. Meier and K. L. Zierler. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*, 6(12) :731–744, Jun 1954.

M. A. Mintun, M. E. Raichle, W. R. Martin, and P. Herscovitch. Brain oxygen utilization measured with o-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med*, 25 (2) :177–187, Feb 1984.

S. Morii, A. C. Ngai, and H. R. Winn. Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide : with detailed description of the closed cranial window technique in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 6(1) :34–41, Feb 1986.

F. Munar, A. M. Ferrer, M. de Nadal, M. A. Poca, S. Pedraza, J. Sahuquillo, and A. Garnacho. Cerebral hemodynamic effects of 7.2with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma*, 17(1) :41–51, Jan 2000.

Minna J Mäkiranta, Jyrki Ruohonen, Kalervo Suominen, Eila Sonkajärvi, Timo Salomäki, Vesa Kiviniemi, Tapio Seppänen, Seppo Alahuhta, Ville Jäntti, and Osmo Tervonen. Bold-contrast functional mri signal changes related to intermittent rhythmic delta activity in eeg during voluntary hyperventilation-simultaneous eeg and fmri study. *Neuroimage*, 22(1) :222–231, May 2004.

Marina Nakic, Bruce W Smith, Sarah Busis, Meena Vythilingam, and R. James R Blair. The impact of affect and frequency on lexical decision : the role of the amygdala and inferior frontal cortex. *Neuroimage*, 31(4) :1752–1761, Jul 2006.

Maiken Nedergaard, Bruce Ransom, and Steven A Goldman. New roles for astrocytes : redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci*, 26(10) :523–530, Oct 2003.

G. C. Newman, E. Delucia-Deranja, A. Tudorica, F. E. Hospod, and C. S. Patlak. Cerebral blood volume measurements by t*2-weighted mri and contrast infusion. *Magn Reson Med*, 50(4) :844–855, Oct 2003.

N. Nighoghossian, Y. Berthezene, R. Meyer, L. Cinotti, P. Adeleine, B. Philippon, J. C. Froment, and P. Trouillas. Assessment of cerebrovascular reactivity by dynamic susceptibility contrast-enhanced mr imaging. *J Neurol Sci*, 149(2) :171–176, Aug 1997.

Ulrike Nöth, Guy E Meadows, Futoshi Kotajima, Ralf Deichmann, Douglas R Corfield, and Robert Turner. Cerebral vascular response to hypercapnia : determination with perfusion mri at 1.5 and 3.0 tesla using a pulsed arterial spin labeling technique. *J Magn Reson Imaging*, 24(6) :1229–1235, Dec 2006.

Ulrike Nöth, Futoshi Kotajima, Ralf Deichmann, Robert Turner, and Douglas R Corfield. Mapping of the cerebral vascular response to hypoxia and hypercapnia using quantitative perfusion mri at 3 t. *NMR Biomed*, 21(5) :464–472, Jun 2008.

Kuniaki Ogasawara, Akira Ogawa, Kazunori Terasaki, Hiroaki Shimizu, Teiji Tominaga, and Takashi Yoshimoto. Use of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic major cerebral artery occlusion to predict 5-year outcome : comparison of xenon-133 and iodine-123-imp single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22(9) :1142–1148, Sep 2002a.

Kuniaki Ogasawara, Akira Ogawa, and Takashi Yoshimoto. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion : a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke*, 33(7) :1857–1862, Jul 2002b.

S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24) : 9868–9872, Dec 1990.

S. Ogawa, R. S. Menon, D. W. Tank, S. G. Kim, H. Merkle, J. M. Ellermann, and K. Ugurbil. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. a comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J*, 64(3) :803–812, Mar 1993.

R. J. Ogg, P. B. Kingsley, and J. S. Taylor. Wet, a t1- and b1-insensitive water-suppression method for in vivo localized 1h nmr spectroscopy. *J Magn Reson B*, 104(1) :1–10, May 1994.

Oishi, Mochizuki, and Takasu. Regional differences in cerebrovascular reactivity to acetazolamide in alzheimer's disease. *J Clin Neurosci*, 6(5) :380–381, Sep 1999.

L. Ostergaard, A. G. Sorensen, K. K. Kwong, R. M. Weisskoff, C. Gyldensted, and B. R. Rosen. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. part ii : Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med*, 36(5) :726–736, Nov 1996.

L. Pauling and C. D. Coryell. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22(4) : 210–216, Apr 1936.

O. B. Paulson, S. Strandgaard, and L. Edvinsson. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 2(2) :161–192, 1990.

G. Pawlik, A. Rackl, and R. J. Bing. Quantitative capillary topography and blood flow in the cerebral cortex of cats : an in vivo microscopic study. *Brain Res*, 208(1) :35–58, Mar 1981.

L. Pellerin and P. J. Magistretti. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis : a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(22) :10625–10629, Oct 1994.

Joanna E Perthen, Amy E Lansing, Joy Liau, Thomas T Liu, and Richard B Buxton. Caffeine-induced uncoupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism : a calibrated bold fmri study. *Neuroimage*, 40(1) :237–247, Mar 2008.

Sören Peters, Boris Suchan, Joanna Rusin, Irene Daum, Odo Köster, Horst Przuntek, Thomas Müller, and Gebhard Schmid. Apomorphine reduces bold signal in fmri during voluntary movement in parkinsonian patients. *Neuroreport*, 14(6) :809–812, May 2003.

Esben Thade Petersen, Tchoyoson Lim, and Xavier Golay. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion mri. *Magn Reson Med*, 55(2) :219–232, Feb 2006.

R. C. Petersen. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3) : 183–194, Sep 2004.

J. M. Pollock, C. T. Whitlow, A. R. Deibler, H. Tan, J. H. Burdette, R. A. Kraft, and J. A. Maldjian. Anoxic injury-associated cerebral hyperperfusion identified with arterial spin-labeled mr imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(7) :1302–1307, Aug 2008.

P. V. Prasad, Q. Chen, J. W. Goldfarb, F. H. Epstein, and R. R. Edelman. Breath-hold r2* mapping with a multiple gradient-recalled echo sequence : application to the evaluation of intrarenal oxygenation. *J Magn Reson Imaging*, 7(6) :1163–1165, 1997.

J. L. Price and J. C. Morris. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 45(3) :358–368, Mar 1999.

Armelle Rancillac, Jean Rossier, Manon Guille, Xin-Kang Tong, Hélène Geoffroy, Christian Amatore, Stéphane Arbault, Edith Hamel, and Bruno Cauli. Glutamatergic control of microvascular tone by distinct gaba neurons in the cerebellum. *J Neurosci*, 26(26) : 6997–7006, Jun 2006.

Alexander Rauscher, Jan Sedlacik, Markus Barth, E. Mark Haacke, and Jürgen R Reichenbach. Nonnvasive assessment of vascular architecture and function during modulated blood oxygenation using susceptibility weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 54(1) :87–95, Jul 2005.

J. F. Reinhard, J. E. Liebmann, A. J. Schlosberg, and M. A. Moskowitz. Serotonin neurons project to small blood vessels in the brain. *Science*, 206(4414) :85–87, Oct 1979.

Khaled Restom, Katherine J Bangen, Mark W Bondi, Joanna E Perthen, and Thomas T Liu. Cerebral blood flow and bold responses to a memory encoding task : a comparison between healthy young and elderly adults. *Neuroimage*, 37(2) :430–439, Aug 2007.

Axel Riecker, Wolfgang Grodd, Uwe Klose, Jörg B Schulz, Klaus Gröschel, Michael Erb, Hermann Ackermann, and Andreas Kastrup. Relation between regional functional mri activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(5) :565–573, May 2003.

Maria A Rocca, Bruno Colombo, Elisabetta Pagani, Andrea Falini, Maria Codella, Giuseppe Scotti, Giancarlo Comi, and Massimo Filippi. Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Stroke*, 34(3) :665–670, Mar 2003.

Serge A Rombouts, Rutger Goekoop, Cornelis J Stam, Frederik Barkhof, and Philip Scheltens. Delayed rather than decreased bold response as a marker for early alzheimer's disease. *Neuroimage*, 26(4) :1078–1085, Jul 2005.

B. R. Rosen, J. W. Belliveau, J. M. Vevea, and T. J. Brady. Perfusion imaging with nmr contrast agents. *Magn Reson Med*, 14(2) :249–265, May 1990.

P. M. Rossini, C. Altamura, A. Ferretti, F. Vernieri, F. Zappasodi, M. Caulo, V. Pizzella, C. Del Gratta, G-L. Romani, and F. Tecchio. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics ? *Brain*, 127(Pt 1) :99–110, Jan 2004.

E. Rostrup, H. B. Larsson, P. B. Toft, K. Garde, C. Thomsen, P. Ring, L. Søndergaard, and O. Henriksen. Functional mri of co2 induced increase in cerebral perfusion. *NMR Biomed*, 7(1-2) :29–34, Mar 1994.

Egill Rostrup, Ian Law, Frank Pott, Kohjiro Ide, and Gitte M Knudsen. Cerebral hemodynamics measured with simultaneous pet and near-infrared spectroscopy in humans. *Brain Res*, 954(2) :183–193, Nov 2002.

Egill Rostrup, Gitte M Knudsen, Ian Law, Søren Holm, Henrik B W Larsson, and Olaf B Paulson. The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *Neuroimage*, 24(1) :1–11, Jan 2005.

C. S. Roy and C. S. Sherrington. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol*, 11(1-2) :85–158.17, Jan 1890.

Joachim Röther, Rene Knab, Farsin Hamzei, Jens Fiehler, Jürgen R Reichenbach, Christian Büchel, and Cornelius Weiller. Negative dip in bold fmri is caused by blood flow–oxygen consumption uncoupling in humans. *Neuroimage*, 15(1) :98–102, Jan 2002.

A. Sato and Y. Sato. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Neurosci Res*, 14(4) :242–274, Sep 1992.

A. J. Saykin, L. A. Flashman, S. A. Frutiger, S. C. Johnson, A. C. Mamourian, C. H. Moritz, J. R. O'Jile, H. J. Riordan, R. B. Santulli, C. A. Smith, and J. B. Weaver. Neuroanatomic substrates of semantic memory impairment in alzheimer's disease : patterns of functional mri activation. *J Int Neuropsychol Soc*, 5(5) :377–392, Jul 1999.

Benoit Scherrer, Michel Dojat, Florence Forbes, and Catherine Garbay. Agentification of markov model-based segmentation : Application to magnetic resonance brain scans. *Artif Intell Med*, Oct 2008.

Norman B Schmidt and Michael Mallott. Evaluating anxiety sensitivity and other fundamental sensitivities predicting anxiety symptoms and fearful responding to a biological challenge. *Behav Res Ther*, 44(11) :1681–1688, Nov 2006.

W. G. Schreiber, F. Gückel, P. Stritzke, P. Schmiedek, A. Schwartz, and G. Brix. Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity : estimation by dynamic magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*, 18(10) :1143–1156, Oct 1998.

C. Schwarzbauer and W. Heinke. Base imaging : a new spin labeling technique for measuring absolute perfusion changes. *Magn Reson Med*, 39(5) :717–722, May 1998.

C. Schwarzbauer, S. P. Morrissey, and A. Haase. Quantitative magnetic resonance imaging of perfusion using magnetic labeling of water proton spins within the detection slice. *Magn Reson Med*, 35(4) :540–546, Apr 1996.

A. Scouten and C. Schwarzbauer. Paced respiration with end-expiration technique offers superior bold signal repeatability for breath-hold studies. *Neuroimage*, 43(2) :250–257, Nov 2008.

Jan Sedlacik, Christian Kutschbach, Alexander Rauscher, Andreas Deistung, and Jürgen R Reichenbach. Investigation of the influence of carbon dioxide concentrations on cerebral physiology by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging (swi). *Neuroimage*, 43(1) :36–43, Oct 2008.

E. Seifritz, D. Bilecen, D. Hänggi, R. Haselhorst, E. W. Radü, S. Wetzel, J. Seelig, and K. Scheffler. Effect of ethanol on bold response to acoustic stimulation : implications for neuropharmacological fmri. *Psychiatry Res*, 99(1) :1–13, Jul 2000.

F. G. Shellock. Radiofrequency energy-induced heating during mr procedures : a review. *J Magn Reson Imaging*, 12(1) :30–36, Jul 2000.

Akihiko Shiino, Yasuo Morita, Atsushi Tsuji, Kengo Maeda, Ryuta Ito, Akira Furukawa, Masayuki Matsuda, and Toshiro Inubushi. Estimation of cerebral perfusion reserve by blood oxygenation level-dependent imaging : comparison with single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(1) :121–135, Jan 2003.

Kenneth Sicard, Qiang Shen, Mathew E Brevard, Ross Sullivan, Craig F Ferris, Jean A King, and Timothy Q Duong. Regional cerebral blood flow and bold responses in conscious and anesthetized rats under basal and hypercapnic conditions : implications for functional mri studies. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(4) :472–481, Apr 2003.

Kenneth M Sicard and Timothy Q Duong. Effects of hypoxia, hyperoxia, and hypercapnia on baseline and stimulus-evoked bold, cbf, and cmro2 in spontaneously breathing animals. *Neuroimage*, 25(3) :850–858, Apr 2005.

S. Silbernahl and A. Despopoulos. *Atlas de poche de physiologie.* 2001.

A. C. Silva, S. G. Kim, and M. Garwood. Imaging blood flow in brain tumors using arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 44(2) :169–173, Aug 2000.

Mauro Silvestrini, Patrizio Pasqualetti, Roberto Baruffaldi, Marco Bartolini, Yasmin Handouk, Maria Matteis, Filomena Moffa, Leandro Provinciali, and Fabrizio Vernieri. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with alzheimer disease. *Stroke*, 37(4) :1010–1015, Apr 2006.

Greg J Stanisz, Ewa E Odrobina, Joseph Pun, Michael Escaravage, Simon J Graham, Michael J Bronskill, and R. Mark Henkelman. T1, t2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3t. *Magn Reson Med*, 54(3) :507–512, Sep 2005. doi : 10.1002/mrm.20605.

Bojana Stefanovic, Jan M Warnking, and G. Bruce Pike. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage*, 22(2) :771–778, Jun 2004.

Bojana Stefanovic, Jan M Warnking, Karin M Rylander, and G. Bruce Pike. The effect of global cerebral vasodilation on focal activation hemodynamics. *Neuroimage*, 30(3) : 726–734, Apr 2006.

Stefan Sunaert. Presurgical planning for tumor resectioning. *J Magn Reson Imaging*, 23 (6) :887–905, Jun 2006.

Woo Suk Tae, Eun Yeon Joo, Jee Hyun Kim, Sun Jung Han, Yeon-Lim Suh, Byung Tae Kim, Seung Chyul Hong, and Seung Bong Hong. Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy : Spm analysis of ictal and interictal spect. *Neuroimage*, 24(1) : 101–110, Jan 2005.

C. Terborg, F. Gora, C. Weiller, and J. Röther. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy : a study with near-infrared spectroscopy and transcranial doppler sonography. *Stroke*, 31(4) :924–929, Apr 2000.

Alessandro Tessitore, Ahmad R Hariri, Francesco Fera, William G Smith, Saumitra Das, Daniel R Weinberger, and Venkata S Mattay. Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in the elderly. *Psychiatry Res*, 139(1) : 9–18, May 2005.

Moriah E Thomason, Brittany E Burrows, John D E Gabrieli, and Gary H Glover. Breath holding reveals differences in fmri bold signal in children and adults. *Neuroimage*, 25 (3) :824–837, Apr 2005.

Saeka Tomatsu, Yoshiaki Someya, Yul-Wan Sung, Seiji Ogawa, and Shinji Kakei. Temporal feature of bold responses varies with temporal patterns of movement. *Neurosci Res*, 62(3) :160–167, Nov 2008.

X. K. Tong and E. Hamel. Regional cholinergic denervation of cortical microvessels and nitric oxide synthase-containing neurons in alzheimer's disease. *Neuroscience*, 92(1) : 163–175, 1999.

Evanthia E Tripoliti, Dimitrios I Fotiadis, and Maria Argyropoulou. A supervised method to assist the diagnosis of alzheimer's disease based on functional magnetic resonance imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007 :3426–3429, 2007.

I. Troprès, S. Grimault, A. Vaeth, E. Grillon, C. Julien, J. F. Payen, L. Lamalle, and M. Décorps. Vessel size imaging. *Magn Reson Med*, 45(3) :397–408, Mar 2001.

Pasi I Tuunanen and Risto A Kauppinen. Effects of oxygen saturation on bold and arterial spin labelling perfusion fmri signals studied in a motor activation task. *Neuroimage*, 30 (1) :102–109, Mar 2006.

Pasi I Tuunanen, Ian J Murray, Neil R A Parry, and Risto A Kauppinen. Heterogeneous oxygen extraction in the visual cortex during activation in mild hypoxic hypoxia revealed by quantitative functional magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*, 26(2) :263–273, Feb 2006.

L. Tyvaert, C. Hawco, E. Kobayashi, P. LeVan, F. Dubeau, and J. Gotman. Different structures involved during ictal and interictal epileptic activity in malformations of cortical development : an eeg-fmri study. *Brain*, 131(Pt 8) :2042–2060, Aug 2008.

Kâmil Uludag, David J Dubowitz, Elizabeth J Yoder, Khaled Restom, Thomas T Liu, and Richard B Buxton. Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fmri. *Neuroimage*, 23(1) :148–155, Sep 2004.

F. H R van der Zande, P. A M Hofman, and W. H. Backes. Mapping hypercapnia-induced cerebrovascular reactivity using bold mri. *Neuroradiology*, 47(2) :114–120, Feb 2005.

M. J P van Osch, D. R. Rutgers, E. P A Vonken, A. C. van Huffelen, C. J M Klijn, C. J G Bakker, and J. van der Grond. Quantitative cerebral perfusion mri and co2 reactivity measurements in patients with symptomatic internal carotid artery occlusion. *Neuroimage*, 17(1) :469–478, Sep 2002.

Matthias J P van Osch, Jeroen Hendrikse, and Jeroen van der Grond. Sensitivity comparison of multiple vs. single inversion time pulsed arterial spin labeling fmri. *J Magn Reson Imaging*, 25(1) :215–221, Jan 2007.

F. Vernieri, P. Pasqualetti, M. Matteis, F. Passarelli, E. Troisi, P. M. Rossini, C. Caltagirone, and M. Silvestrini. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke*, 32(7) :1552–1558, Jul 2001.

A. Vesely, H. Sasano, G. Volgyesi, R. Somogyi, J. Tesler, L. Fedorko, J. Grynspan, A. Crawley, J. A. Fisher, and D. Mikulis. Mri mapping of cerebrovascular reactivity using square wave changes in end-tidal pco2. *Magn Reson Med*, 45(6) :1011–1013, Jun 2001.

Diana J Vincent, Courtnay J Bloomer, Vanessa K Hinson, and Kenneth J Bergmann. The range of motor activation in the normal human cortex using bold fmri. *Brain Topogr*, 18(4) :273–280, 2006.

Jiongjiong Wang, Geoffrey K Aguirre, Daniel Y Kimberg, Anne C Roc, Lin Li, and John A Detre. Arterial spin labeling perfusion fmri with very low task frequency. *Magn Reson Med*, 49(5) :796–802, May 2003.

Jiongjiong Wang, Ze Wang, Geoffrey K Aguirre, and John A Detre. To smooth or not to smooth ? roc analysis of perfusion fmri data. *Magn Reson Imaging*, 23(1) :75–81, Jan 2005.

Rong Wang, Tadeusz Foniok, Jaclyn I Wamsteeker, Min Qiao, Boguslaw Tomanek, Rodrigo A Vivanco, and Ursula I Tuor. Transient blood pressure changes affect the functional magnetic resonance imaging detection of cerebral activation. *Neuroimage*, 31(1) : 1–11, May 2006.

Carsten Warmuth, Matthias Gunther, and Claus Zimmer. Quantification of blood flow in brain tumors : comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced mr imaging. *Radiology*, 228(2) :523–532, Aug 2003.

Jan M Warnking and G. Bruce Pike. Bandwidth-modulated adiabatic rf pulses for uniform selective saturation and inversion. *Magn Reson Med*, 52(5) :1190–1199, Nov 2004.

Jan M Warnking and G. Bruce Pike. Reducing contamination while closing the gap : Bassi rf pulses in pasl. *Magn Reson Med*, 55(4) :865–873, Apr 2006.

Marc-André Weber, M. P. Lichy, C. Thilmann, M. Günther, P. Bachert, A. A. Maudsley, S. Delorme, L. R. Schad, J. Debus, and H-P. Schlemmer. [monitoring of irradiated brain metastases using mr perfusion imaging and 1h mr spectroscopy]. *Radiologe*, 43 (5) :388–395, May 2003.

M. Weckesser, S. Posse, U. Olthoff, L. Kemna, S. Dager, and H. W. Müller-Gärtner. Functional imaging of the visual cortex with bold-contrast mri : hyperventilation decreases signal response. *Magn Reson Med*, 41(1) :213–216, Jan 1999.

Susanne Wegener and Eric C Wong. Longitudinal mri studies in the isoflurane-anesthetized rat : long-term effects of a short hypoxic episode on regulation of cerebral blood flow as assessed by pulsed arterial spin labelling. *NMR Biomed*, 21(7) :696–703, Aug 2008.

Susanne Wegener, Wen-Chau Wu, Joanna E Perthen, and Eric C Wong. Quantification of rodent cerebral blood flow (cbf) in normal and high flow states using pulsed arterial

spin labeling magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 26(4) :855–862, Oct 2007.

M. E. Weinand, L. P. Carter, K. J. Oommen, R. Hutzler, D. M. Labiner, D. Talwar, W. el Saadany, and G. L. Ahern. Response of human epileptic temporal lobe cortical blood flow to hyperventilation. *Epilepsy Res*, 21(3) :221–226, Jul 1995.

D. S. Williams, J. A. Detre, J. S. Leigh, and A. P. Koretsky. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(1) : 212–216, Jan 1992.

L. R. Williams and R. W. Leggett. Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clin Phys Physiol Meas*, 10(3) :187–217, Aug 1989.

Richard G Wise, Kojiro Ide, Marc J Poulin, and Irene Tracey. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in bold signal. *Neuroimage*, 21(4) :1652–1664, Apr 2004.

R. L. Wolf, D. C. Alsop, I. Levy-Reis, P. T. Meyer, J. A. Maldjian, J. Gonzalez-Atavales, J. A. French, A. Alavi, and J. A. Detre. Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion mr imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(7) :1334–1341, Aug 2001.

E. C. Wong, R. B. Buxton, and L. R. Frank. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR Biomed*, 10(4-5) :237–249, 1997.

E. C. Wong, R. B. Buxton, and L. R. Frank. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (quipss and quipss ii). *Magn Reson Med*, 39(5) :702–708, May 1998.

E. C. Wong, W. M. Luh, and T. T. Liu. Turbo asl : arterial spin labeling with higher snr and temporal resolution. *Magn Reson Med*, 44(4) :511–515, Oct 2000.

Eric C Wong, Matthew Cronin, Wen-Chau Wu, Ben Inglis, Lawrence R Frank, and Thomas T Liu. Velocity-selective arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 55(6) :1334–1341, Jun 2006.

Jian Xie, Xu zhu Chen, Tao Jiang, Shou wei Li, Zi xiao Li, Zhong Zhang, Jian ping Dai, and Zhong cheng Wang. Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with gliomas involving the motor cortical areas. *Chin Med J (Engl)*, 121(7) :631–635, Apr 2008.

G. Xu, P. G. Antuono, J. Jones, Y. Xu, G. Wu, D. Ward, and S-J. Li. Perfusion fmri detects deficits in regional cbf during memory-encoding tasks in mci subjects. *Neurology*, Sep 2007.

H. L. Xu, H. M. Koenig, S. Ye, D. L. Feinstein, and D. A. Pelligrino. Influence of the glia limitans on pial arteriolar relaxation in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287 (1) :H331–H339, Jul 2004.

Y. Yang, J. A. Frank, L. Hou, F. Q. Ye, A. C. McLaughlin, and J. H. Duyn. Multislice imaging of quantitative cerebral perfusion with pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 39(5) :825–832, May 1998.

F. Q. Ye, J. A. Frank, D. R. Weinberger, and A. C. McLaughlin. Noise reduction in 3d perfusion imaging by attenuating the static signal in arterial spin tagging (assist). *Magn Reson Med*, 44(1) :92–100, Jul 2000.

Yi-Fen Yen, Aaron S Field, Eric M Martin, Narter Ari, Jonathan H Burdette, Dixon M Moody, and Atsushi M Takahashi. Test-retest reproducibility of quantitative cbf measurements using fair perfusion mri and acetazolamide challenge. *Magn Reson Med*, 47 (5) :921–928, May 2002.

Martin N Yongbi, Francesco Fera, Yihong Yang, Joseph A Frank, and Jeff H Duyn. Pulsed arterial spin labeling : comparison of multisection baseline and functional mr imaging perfusion signal at 1.5 and 3.0 t : initial results in six subjects. *Radiology*, 222(2) : 569–575, Feb 2002.

Hong Yu, Dagmar Sternad, Daniel M Corcos, and David E Vaillancourt. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in parkinson's disease. *Neuroimage*, 35(1) :222–233, Mar 2007.

G. Zaharchuk, P. J. Ledden, K. K. Kwong, T. G. Reese, B. R. Rosen, and L. L. Wald. Multislice perfusion and perfusion territory imaging in humans with separate label and image coils. *Magn Reson Med*, 41(6) :1093–1098, Jun 1999.

G. Zaharchuk, A. J. Martin, and W. P. Dillon. Noninvasive imaging of quantitative cerebral blood flow changes during 100 *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(4) :663–667, Apr 2008.

Anne C Zappe, Kâmil Uludag, and Nikos K Logothetis. Direct measurement of oxygen extraction with fmri using 6inhalation. *Magn Reson Imaging*, 26(7) :961–967, Sep 2008.

Anne Catherin Zappe, Johannes Reichold, Cyrill Burger, Bruno Weber, Alfred Buck, Josef Pfeuffer, and Nikos K Logothetis. Quantification of cerebral blood flow in nonhuman primates using arterial spin labeling and a two-compartment model. *Magn Reson Imaging*, 25(6) :775–783, Jul 2007.

Ling Zeng, Huafu Chen, Luo Ouyang, Dezhong Yao, and Jia-Hong Gao. Quantitative analysis of asymmetrical cortical activity in motor areas during sequential finger movement. *Magn Reson Imaging*, 25(10) :1370–1375, Dec 2007.

W. Zhang, D. S. Williams, J. A. Detre, and A. P. Koretsky. Measurement of brain perfusion by volume-localized nmr spectroscopy using inversion of arterial water spins : accounting for transit time and cross-relaxation. *Magn Reson Med*, 25(2) :362–371, Jun 1992.

Xiaodong Zhang, Tsukasa Nagaoka, Edward J Auerbach, Robbie Champion, Lei Zhou, Xiaoping Hu, and Timothy Q Duong. Quantitative basal cbf and cbf fmri of rhesus monkeys using three-coil continuous arterial spin labeling. *Neuroimage*, 34(3) :1074–1083, Feb 2007.

Sargon Ziyeh, Jochen Rick, Matthias Reinhard, Andreas Hetzel, Irina Mader, and Oliver Speck. Blood oxygen level-dependent mri of cerebral co2 reactivity in severe carotid stenosis and occlusion. *Stroke*, 36(4) :751–756, Apr 2005.