



**HAL**  
open science

# Développement de l'imagerie de perfusion cérébrale par marquage des spins artériels

Clément Debacker

► **To cite this version:**

Clément Debacker. Développement de l'imagerie de perfusion cérébrale par marquage des spins artériels. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENY018 . tel-01558846

**HAL Id: tel-01558846**

**<https://theses.hal.science/tel-01558846>**

Submitted on 10 Jul 2017

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Physique pour les Sciences du Vivant**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Clément Debacker**

Thèse dirigée par **Emmanuel Barbier**  
et codirigée par **Jan Warnking**

préparée au sein **Grenoble Institut des Neurosciences - INSERM U836**  
et de **Ecole doctorale de Physique**

## Développement de l'imagerie de perfusion cérébrale par marquage des spins artériels.

Thèse soutenue publiquement le **13 juin 2014**,  
devant le jury composé de :

**Pr, François Esteve**

PUPH, Université Joseph Fourier, Président

**Dr, Luisa Ciobanu**

Ingénieur E5, CEA, Rapporteur

**Dr, Franck Kober**

Chargé de recherche, CNRS, Rapporteur

**Dr, Jean-Christophe Ferré**

PH, CHU Rennes, Examineur

**Dr, Jérôme Voiron**

Senior application scientist, BRUKER BIOSPIN MRI, Examineur

**Dr, Emmanuel Barbier**

Directeur de recherche, INSERM, Directeur de thèse

**Dr, Jan Warnking**

Chargé de recherche, INSERM, Co-Directeur de thèse





# Table des matières

<b>I</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Physiologie : du cœur au cerveau</b>	<b>4</b>
1.1	Circulation sanguine . . . . .	5
1.1.1	Circulation générale . . . . .	5
1.1.2	Micro-vascularisation . . . . .	8
1.2	Le cerveau . . . . .	12
1.2.1	Le cerveau en fonctionnement . . . . .	12
1.2.2	Les pathologies du cerveau . . . . .	12
<b>2</b>	<b>IRM</b>	<b>14</b>
2.1	Bases physiques de l'IRM . . . . .	16
2.1.1	Concept de base de la RMN . . . . .	16
2.1.2	Relaxation . . . . .	20
2.1.3	Équation de Bloch . . . . .	22
2.1.4	Impulsions RF . . . . .	22
2.1.5	Signal IRM . . . . .	25
2.1.6	Rapport signal sur bruit . . . . .	26
2.2	Effets de transfert d'aimantation . . . . .	27
2.3	Diffusion de l'eau . . . . .	29
2.4	Arterial Spin Labeling (ASL) . . . . .	30
2.4.1	Les principales méthodes d'ASL . . . . .	30
2.4.2	Applications pré-cliniques de l'ASL . . . . .	33
2.4.3	Modèles physiologiques . . . . .	34
2.4.4	La quantification en ASL . . . . .	35
2.5	Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) . . . . .	40
2.6	Quantification du $T_1$ . . . . .	40
2.7	Calcul de l'efficacité d'inversion . . . . .	41
2.8	Matériel IRM utilisé . . . . .	42
2.8.1	Plateforme IRMaGe . . . . .	42
2.8.2	Plateforme RMSB Theix . . . . .	42
<b>II</b>	<b>Résultats</b>	<b>43</b>
<b>3</b>	<b>Implémentation de la méthode de marquage pCASL</b>	<b>45</b>
3.1	Pourquoi la séquence pCASL . . . . .	45
3.2	Déroulement de la séquence : Chronogramme . . . . .	45
3.3	Équation de la séquence pCASL . . . . .	47
3.3.1	Théorie de l'implémentation . . . . .	47
3.3.2	Calcul effectué pour l'implémentation . . . . .	48
3.4	Éléments de vérification de la séquence . . . . .	49
3.4.1	Timing . . . . .	49
3.4.2	Vérification spatiale . . . . .	50
3.4.3	Vérification du contrôle de phase . . . . .	51

3.5	Correction du shim dans le plan de marquage . . . . .	51
3.5.1	Shim dynamique et pCASL . . . . .	52
3.5.2	Balayage de phase et pCASL . . . . .	52
3.5.3	Gradients de corrections et pCASL . . . . .	53
3.6	Simulations ASL . . . . .	57
3.6.1	Profil d'inversion . . . . .	57
3.6.2	Simulation d'un voxel d'imagerie en ASL . . . . .	63
<b>4</b>	<b>Évaluation de l'ASL</b>	<b>67</b>
4.1	Mesure du $T_1$ du sang . . . . .	68
4.1.1	Acquisition pour déterminer le $T_1$ du sang . . . . .	68
4.1.2	Quantification du $T_1$ du sang . . . . .	68
4.1.3	Matériels et méthodes . . . . .	69
4.1.4	Résultats et discussion . . . . .	70
4.2	Effet de transfert d'aimantation résiduel en ASL . . . . .	71
4.2.1	MT sur cerveau fixé dans une huile fluorée . . . . .	71
4.2.2	MT sur cerveau <i>in situ</i> . . . . .	74
4.3	pCASL et $\text{CO}_2$ . . . . .	74
4.3.1	Protocole expérimental . . . . .	75
4.3.2	Résultats de vasoréactivité . . . . .	76
<b>5</b>	<b>ASL et <math>T_1</math></b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>ASL multi-champs</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>ASL multi-slices</b>	<b>100</b>
<b>A</b>	<b>Fichier <i>method</i> Bruker de la séquence pCASL-EPI</b>	<b>123</b>
<b>B</b>	<b>Simulations d'un voxel IRM</b>	<b>131</b>
<b>C</b>	<b>Curriculum vitæ</b>	<b>133</b>

# Table des figures

1.1	Circulation sanguine. . . . .	5
1.2	Type de vaisseaux . . . . .	5
1.3	cœur . . . . .	6
1.5	Profil de vitesse dans les carotides . . . . .	6
1.4	Cycle cardiaque . . . . .	7
1.6	Carotides de l'homme et du rat. . . . .	7
1.7	Régulation de la perfusion cérébrale . . . . .	9
1.8	Micro-vascularisation du cerveau . . . . .	10
1.9	Micro-vascularisation du rat imagée en microscopie électronique à balayage . . . . .	11
1.10	BHE . . . . .	11
1.11	Activité cérébrale. . . . .	12
2.1	Effet Zeeman . . . . .	16
2.2	Précession libre. . . . .	17
2.3	Schéma application $\mathbf{b}_1$ sur $\mathbf{M}$ . . . . .	18
2.4	Schéma relaxation . . . . .	20
2.5	Densité spectrale et tissus . . . . .	21
2.6	$T_1$ à travers champ . . . . .	21
2.7	Schéma inversion adiabatique . . . . .	23
2.8	Signal RMN . . . . .	25
2.9	Détection des outliers . . . . .	27
2.10	MT protons libres et protons liés . . . . .	28
2.11	MT effet des saturations . . . . .	29
2.12	Chronogramme PASL. . . . .	31
2.13	Chronogramme CASL. . . . .	32
2.14	Efficacité d'inversion en ASL en fonction de la vitesse du sang. . . . .	32
2.15	Chronogramme pCASL. . . . .	34
2.16	Échange des molécules d'eau entre capillaire sanguin et tissus cérébrale . . . . .	35
2.17	Schéma modèle physiologique : 1 et 2 compartiments . . . . .	35
2.18	Equation de Buxton et al. 1998. . . . .	38
2.19	Quantification $T_1$ . . . . .	41
2.20	Photos IRM . . . . .	42
3.1	Chronogramme de la séquence pCASL. . . . .	46
3.2	Impulsion de Hanning. . . . .	47
3.3	Plan d'aliasing de marquage en pCASL. . . . .	48
3.4	Affichage oscilloscope pCASL. . . . .	50
3.5	pCASL sagittal. . . . .	51
3.6	pCASL phase. . . . .	51
3.7	Fieldmap et shim. . . . .	53
3.8	Macro PV : dynamic shimming. . . . .	54
3.9	Balayage de phase pCASL . . . . .	54
3.10	Balayage de phase pCASL : shim second ordre . . . . .	55
3.11	Macro de correction de shim en pCASL. . . . .	56

3.12	Décalage de fréquence au niveau du plan de marquage en ASL . . . . .	56
3.13	Schéma algorithme simulation inversion adiabatique . . . . .	57
3.14	Profil d'inversion pCASL . . . . .	58
3.15	Profil de fréquences avec un gradient constant . . . . .	59
3.17	Carte de champ et shim . . . . .	59
3.16	Profil inversion avec correction d'un gradient constant . . . . .	60
3.18	pCASL-GEFC : carte d'efficacité d'inversion . . . . .	61
3.19	Profil de fréquences issu d'une carte de champ . . . . .	61
3.20	Profil d'inversion avec profile de fréquence issu d'une carte de champ . . . . .	62
3.21	IE en fonction de $G_{max}$ et $G_{ave}$ . . . . .	63
3.22	IE en fonction de $G_{ave}$ , $B_{1ave}$ et $v$ . . . . .	63
3.23	$M_{  }$ : simulation voxel ASL . . . . .	65
3.24	Voxel de simulation ASL : arrivée du sang marqué . . . . .	66
3.25	CBF simulé et temps de transit . . . . .	66
4.1	Schéma séquence Look-Locker . . . . .	69
4.2	Capture d'écran du SAI . . . . .	70
4.3	Cinématique coeur . . . . .	70
4.4	FAIR-fisp du coeur. . . . .	71
4.5	Image CASL pour l'étude du MT . . . . .	72
4.6	MT en fonction du temps de marquage. . . . .	72
4.7	Compensation MT. . . . .	73
4.8	MT offset et $B_1$ . . . . .	73
4.9	MT : CASL vs pCASL . . . . .	74
4.10	MT : image in situ . . . . .	74
4.11	Image anatomique avec ROI . . . . .	76
4.12	CBF pCASL en fonction du $C0_2$ . . . . .	76
5.1	ASL and $Mn^{2+}$ : raw images . . . . .	82
5.2	ASL and $Mn^{2+}$ : example of maps . . . . .	84
5.3	ASL and $Mn^{2+}$ : ratio of parameters . . . . .	85
6.1	ASL multifields : example of GEFC acquisition . . . . .	91
6.2	ASL multifields : ROIs location . . . . .	92
6.3	ASL multifields : example of raw acquisitions . . . . .	93
6.4	ASL multifields : inversion efficiency . . . . .	94
6.5	ASL multifields : example of maps . . . . .	95
6.6	ASL multifields : correlation between parameters . . . . .	96
6.7	ASL multifields : example of post-mortem map . . . . .	97
6.8	ASL multifields : CBF values across fields . . . . .	98
6.9	ASL multifields : temporal SNR . . . . .	99
7.1	ASL multislices : localizer with labeling coil . . . . .	102
7.2	ASL multislices : phase swept . . . . .	103
7.3	ASL multislices : localisation and ROIs . . . . .	103
7.4	ASL multislices : example of maps. . . . .	105
7.5	ASL multislices : example of maps. . . . .	106
7.6	ASL multislices : temporal SNR . . . . .	107
7.7	ASL multislices : CBF across slices . . . . .	108
7.8	ASL multislices : CBF correlation CASL and pCASL . . . . .	108
7.9	CBF CASL et gliome chez le rat . . . . .	112
7.10	Détection de pointes épileptiques en IRMf . . . . .	112
B.1	Schéma simu voxel IRM . . . . .	132

# Liste des tableaux

1.1	CBF pré-clinique, différentes méthodes . . . . .	10
1.2	CBF du rat en ASL . . . . .	10
1.3	CBF et pathologies . . . . .	13
2.1	$T_1$ vs $B_0$ . . . . .	22
2.2	$T_1$ et sources de variations . . . . .	22
2.3	ASL en pré-clinique . . . . .	34
3.1	Tableau des aires et timing pCASL . . . . .	46
4.1	Valeurs $T_1$ du sang mesurées . . . . .	71
5.1	ROI averages value of parameters (MEAN $\pm$ SD) between rats. . . . .	87
6.1	Physiological data during MRI experiments at each magnetic field (mean $\pm$ SD). . . . .	89
7.1	Value of parameters (MEAN $\pm$ SD) across slices for CASL and pCASL sequences. . . . .	104



# Abbreviations

A | B | C | D | E | F | G | H | I | L | M | N | O | P | Q | R | S | T | U | Z

## A

- AFP** *Adiabatic Fast Passage* ou passage adiabatique rapide. 22  
**AIF** *Arterial Input Function* ou fonction d'entrée artérielle. 7, 39  
**ASL** *Arterial Spin Labeling* ou marquage de spin artériel. 2, 7, 9, 10, 12, 18, 22, 26, 29, 32–34, 37–40, 43, 47, 51, 62–65, 67, 69, 70, 110, 111, 127  
**ATT** *Arterial Transit Time* ou temps de transit artériel. 7, 35, 37  
**AVC** Accident Vasculaire Cérébraux. 9, 11, 74

## B

- $B_0$  champ magnétique statique. 15, 18, 19, 47, 50–52, 54, 71, 73, 74  
 $B_1$  champ magnétique radio-fréquence. 17, 18, 22, 35, 45, 61, 71, 72, 74  
**BASSI** *Bandwidth-modulated Selective Saturation and Inversion*. 23  
**BHE** Barrière Hémato-Encéphalique. 5, 11  
**BOLD** *Blood Oxygenation Level Dependent*. 12  
**BPM** Battements Par Minute. 6

## C

- CASL** *Continuous Arterial Spin Labeling*. 2, 3, 24, 29, 30, 32, 35–38, 40, 44, 67, 70–74, 110, 111, 127  
**CBF** *Cerebral Blood Flow* ou flux sanguin cérébral. 2, 8–12, 26, 29, 30, 33–35, 37–39, 63–65, 67, 69, 70, 74, 75, 110, 111, 127  
**CBV** *Cerebral Blood Volume* ou volume sanguin cérébral. 8, 39  
**CMRO<sub>2</sub>** *Cerebral Metabolic Rate of O<sub>2</sub>*. 8, 9

## D

- DASL** *Dynamic Arterial Spin Labeling*. 110  
**dHb** désoxyhémoglobine. 6, 12  
**DSC** *Dynamic Susceptibility Contrast*. 9, 39

## E

- EPI** *Echo Planar Imaging*. 31, 50, 51, 53, 67, 70, 74  
**EPSTAR** *Echo-planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radio frequency*. 29

## F

- FAIR** *Flow Alternating Inversion-Recovery*. 29, 30, 35, 110  
**FID** *Free Induction Decay* ou signal de précession libre. 24  
**FOCI** *Frequency Offset Corrected Inversion*. 23  
**FOV** *Field Of View* ou champs de vue. 71

**G****Gd** Gadolinium. 39**GE** *Gradient Echo*. 20, 39, 68**GIN** Grenoble-Institut des Neurosciences. vi, 41, 110, 111**H****Hct** hématoците. 67, 70, 110**I****IE** *Inversion Efficiency* ou efficacité d'inversion. 59, 61**IR** Inversion Récupération. 23, 37, 39, 40, 67, 68**IRM** Imagerie par Résonance Magnétique. 2, 5, 6, 9–12, 15, 16, 18, 20, 22–25, 29–33, 39, 46, 47, 51, 61, 67, 73, 74, 110, 111, 127**IRMf** Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle. 111**ISMRM** *International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 30, 32**L****LA** *Long Axis*. 6, 68**LL** *Look-Locker*. 67**LT** *Labeling Time*. 35, 37, 38, 71, 72, 74**M****MT** *Magnetization Transfer* ou transfert d'aimantation. 26–29, 31, 35, 70–73**MTR** *Magnetization Transfer Ratio*. 27, 71**MTT** *Mean Transit Time* ou temps de transit moyen. 7, 39**N****NA** *Number of Averages*. 71, 72**O****OEF** *Oxygen Extraction Fraction* ou fraction d'extraction en oxygène. 8**OPT** *One Pulse Time* ou durée d'une impulsion. 61**P****PA** Pression Artérielle. 8**PaCO<sub>2</sub>** Pression partielle en CO<sub>2</sub> dans les artères. 8**PASL** *Pulsed Arterial Spin Labeling*. 2, 23, 29, 30, 35, 36, 40, 44, 74**pCASL** *pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling*. 2, 3, 24, 29, 32, 35–37, 40, 43, 44, 47–51, 56–58, 61, 67, 70, 73, 74, 110, 111, 127**PLD** *Post Labeling Delay*. 29, 31, 32, 37, 71**PP** Perfusion Pressure ou pression de perfusion. 8**PRT** *Pulse Repetition Time* ou temps de répétition des impulsions. 52, 61, 62**PS** produit perméabilité surface. 34, 38**PV** ParaVision. 51**Q****QUIPSSII** *quantitative imaging of perfusion using a single subtraction*. 30**R**

**RF** Radio-Fréquence. 17, 18, 21–29, 31, 32, 40, 44–48, 53, 56, 59, 61, 64, 67, 72–74

**RMN** Résonance Magnétique Nucléaire. 15–18, 21, 25

**ROI** *Region Of Interest* ou région d'intérêt. 25, 53, 54, 58, 75

## S

**SA** *Short Axis*. 6, 68

**SAR** *Specific Absorption Rate* ou débit d'absorption spécifique. 32, 61, 110

**SD** *Standard Deviation* ou déviation standard. 26

**SNR** *Signal to Noise Ratio* ou rapport signal sur bruit. 25, 32, 44

**SO<sub>2</sub>** saturation en oxygène. 8

## T

**T<sub>1</sub>** temps de relaxation longitudinale. 2, 19, 20, 28, 29, 38–40, 63, 67, 69, 70, 74, 75, 110, 127

**T<sub>2</sub>** temps de relaxation transversale. 19, 20, 23, 27, 63, 74

**T<sub>2</sub>\*** temps de relaxation transverse avec inhomogénéités de champs. 19, 20, 39

**TDM** tomodensitométrie. 9

**TE** temps d'écho. 25, 39, 71

**TEP** tomographie par émission de positons. 9, 12, 32

**TI** temps d'inversion. 29, 39, 40, 67, 68

**TR** temps de répétition. 71, 72

**TTP** *Time To Peak* ou temps au pic. 39

## U

**UTE** *Ultra-short TE*. 20

## Z

**ZTE** *Zero TE*. 20

# Remerciements

(Avec traduction pour *RMNiste*)

Je tiens à remercier tout d'abord les deux partenaires qui ont permis la mise en place de ce projet de thèse et qui m'ont intégré au cœur de celui-ci, l'équipe 5 du Grenoble-Institut des Neurosciences (GIN) dirigé par Emmanuel Barbier et Bruker Biospin, dans le cadre d'une bourse CIFRE. Je pense que le résultat de cette collaboration est une belle réussite et celle-ci m'a offert un cadre de travail idéal entre recherche scientifique et technique industrielle.

Je remercie mes deux rapporteurs Luisa Ciobanu et Franck Kober pour leur lecture attentionnée (*protocole de scan complet*) et les remarques constructives (*debuggage*) qu'ils m'ont transmises. Je remercie également les autres membres du jury, François Estève, Jean-Christophe Ferré et Jérôme Voiron pour leur écoute attentive (*analyse d'images*) au cours de la soutenance et de l'intérêt qu'ils y ont portés avec leurs questions (*suppression d'artéfacts*).

Un grand merci à mes deux directeurs de thèse Emmanuel Barbier et Jan Warnking, qui m'ont guidé (*sélection de paramètres*) dans ce travail, soutenu dans mes choix (*gold standard*) et offert une précieuse liberté d'action (*diffusion aléatoire*). Merci pour l'investissement final afin d'achever les corrections (*debuggage*) en fin de rédaction. Merci pour votre rigueur scientifique (*stabilité du champ*) et les connaissances (*documentation*) que vous m'avez transmis et qui m'ont permis de découvrir (*balayage multi-coupes*) avec joie le monde de la recherche scientifique.

Je tiens également à remercier les différents ingénieurs de Bruker qui m'ont aidés dans ce travail et tout particulièrement Jérôme Voiron, qui m'a débloqué (*ctrl+alt+suppr*) plus d'une fois par ses connaissances techniques (*manuel d'utilisateur*). Ainsi que Franek Hennel et Sacha Koehler pour leur aide sur la programmation (*make clean cproto depend*) de séquences Bruker.

J'ai pu bénéficier au GIN d'un grand soutien de la part des membres de la plateforme IRM de Grenoble (IRMaGe) avec Régine Farion et Emmanuelle Grillon et leur connaissance du petit animal (*imagerie anatomique*), Vasile Stupar, Hervé Mathieu et Olivier Montigon les experts des machines IRM (*reset électronique et suppression de spike*) qui ont permis d'acquérir des images de qualité et de confiance (*shimming*). Je les remercie grandement. J'ai également pu bénéficier du soutien de l'équipe de la plateforme RMSB de l'INRA de Theix dans le cadre de mes acquisitions à 11.7 T : Amidou Traoré, Guy Bielicki et Cécile Keller.

Je tiens à remercier les différents collaborateurs avec qui j'ai pu travailler, dont Nicolas Pannetier (*atlas*) dans le cadre de mon master 2 et qui m'a offert des outils précieux pour réussir cette thèse. Merci à Alexia Daoust pour les acquisitions auxquelles j'ai pu participer et merci pour la transmission de tes connaissances en biologie et en éthique animale ( $Mn^{2+}$ ). Un grand merci aux deux stagiaires que j'ai eu l'opportunité d'encadrer (*partage de données*) aux cours de cette thèse et qui ont contribué à ce travail : François Meneu et Lydiane Hirschler.

Une entreprise comme ce travail de thèse ne pourrait être menée à bien sans un soutien moral et de franche rigolade (*crash, bug et décroissance exponentielle*), un grand merci à tous le bureau R070, les étudiants et postdoc, j'espère retrouver une ambiance de travail telle tous au long de ma carrière.

Mille merci à ma famille et ma belle famille pour leur compréhension de mes choix (*timing rallongé*), vous avez été un précieux soutien. Merci à mes parents, c'est grâce à eux si j'ai choisi cette voie en m'offrant une liberté dans mes décisions et en me transmettant tous au long de la vie la curiosité (*champ de vue élargi*) de comprendre le monde qui nous entoure (*interprétation des images*).

Enfin, le plus grand des merci (*prix nobel*) à Morgane pour avoir tout fait pour que je puisse venir à bout de ce travail, il faudrait plus de page que n'en contient ce manuscrit pour exprimer tout ce que cela représente pour moi.

Première partie

Introduction

# Introduction générale

Le sang qui irrigue le cerveau apporte les nutriments nécessaires à son fonctionnement grâce à la perfusion sanguine. La perfusion cérébrale est en lien extrêmement étroit avec l'ensemble des processus métaboliques et neuronaux. Décrire quelles sont les caractéristiques de cette perfusion nous aide à mieux observer le fonctionnement du cerveau et sa réponse à différentes agressions ou pathologies. Un des paramètres qui caractérisent la perfusion cérébrale est le *Cerebral Blood Flow* ou flux sanguin cérébral (CBF). Le CBF correspond au volume de sang qui traverse une masse de tissu cérébral donnée par unité de temps. Ce paramètre varie avec l'activité cérébrale (pour adapter l'apport en nutriments), lors d'une modification du mélange de gaz inhalé ou encore en cas de pathologies.

L'une des méthodes phares pour mesurer le CBF est le *Arterial Spin Labeling* ou marquage de spin artériel (ASL) en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). L'IRM présente l'avantage d'être une méthode d'imagerie non-ionisante. Une mesure par IRM peut donc être répétée souvent et permettre ainsi un suivi longitudinal. Le marquage de spins artériels utilise l'eau du sang comme marqueur et ne nécessite aucune injection d'agent de contraste. L'aimantation du sang marqué revient à l'équilibre en moins de 15 secondes, permettant des mesures dynamiques rapprochées. Ainsi, l'ASL peut fournir des mesures du CBF à l'état basal comme des observations fonctionnelles en réponse à des variations transitoires de la perfusion.

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié différentes techniques de marquage de spin artériel pour la mesure du débit sanguin cérébral chez le rat. Nous présentons, tout d'abord, dans le Chapitre 1 le contexte physiologique dans lequel prend place le marquage de spin artériel, en suivant la circulation sanguine en partant du cœur pour atteindre le cerveau. Dans le Chapitre 2, nous décrivons les notions physiques nécessaires à la compréhension de ce travail, en commençant par la physique de la résonance magnétique nucléaire et en décrivant ensuite les différents phénomènes modifiant le signal IRM en perfusion. Ce chapitre décrit également les méthodes de quantification des paramètres de perfusion issues des images IRM et notamment la quantification du CBF en ASL.

Le principal apport de ce travail de thèse a été l'implémentation d'une séquence d'ASL avec un marquage pseudo-continu (*pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling* (pCASL)) et son évaluation. Dans le chapitre 3, nous présentons les différents éléments de la séquence et comment ils ont été appliqués. Ce chapitre contient également la description des corrections appliquées à la séquence pCASL pour obtenir une efficacité d'inversion optimale et reproductible. Enfin, la dernière section décrit les outils de simulations qui ont permis d'optimiser la séquence.

Pour caractériser cette séquence, nous avons réalisé plusieurs études d'évaluation des méthodes ASL, présentées dans le Chapitre 4, avec la mesure du temps de relaxation longitudinale ( $T_1$ ) du sang, les effets de transfert d'aimantation en ASL et l'influence d'un challenge gazeux au CO<sub>2</sub> sur des mesures de CBF. Les trois derniers chapitres contiennent les versions préliminaires des articles découlant de cette thèse. Dans le chapitre 5, on a regardé l'influence du  $T_1$  du tissu cérébral sur la quantification du CBF en ASL. Pour cela, le  $T_1$  du tissu a été modifié localement à l'aide d'une injection intra-cérébrale de manganèse. Nous avons également réalisé une étude de reproductibilité des méthodes ASL à différentes intensités de champ magnétique, décrite dans le Chapitre 6. Dans cette étude, nous avons comparé l'efficacité d'inversion des méthodes *Pulsed Arterial Spin Labeling* (PASL), *Continuous Arterial Spin Labeling* (CASL) et pCASL à 4.7 T, 7 T et 11.7 T et la reproductibilité de la quantification du CBF pour les méthodes CASL et pCASL. Enfin, dans le Chapitre 7, nous avons évalué l'apport d'une antenne de marquage spécifique pour une séquence CASL. Pour cela, nous avons comparé des acquisitions multi-coupes de la séquence CASL en utili-

sant une antenne de marquage spécifique avec des acquisitions multi-coupes de la séquence pCASL en utilisant une antenne volumique. Ces travaux ont été encadré par Emmanuel Barbier et Jan Warnking et financé dans le cadre d'une bourse CIFRE entre l'ANRT et Bruker.

# Chapitre 1

## Physiologie : du cœur au cerveau



### Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>Circulation sanguine . . . . .</b>	<b>5</b>
1.1.1	Circulation générale . . . . .	5
	Le cœur . . . . .	6
	Les carotides . . . . .	6
1.1.2	Micro-vascularisation . . . . .	8
	La perfusion cérébrale . . . . .	8
	Les capillaires . . . . .	10
	La BHE . . . . .	11
<b>1.2</b>	<b>Le cerveau . . . . .</b>	<b>12</b>
1.2.1	Le cerveau en fonctionnement . . . . .	12
1.2.2	Les pathologies du cerveau . . . . .	12

---



Dans ce chapitre nous allons aborder les notions physiologiques utiles à la compréhension des méthodes d'IRM développées dans ce travail de thèse. Nous allons voir les caractéristiques du trajet du sang du cœur jusqu'au cerveau, aux portes des cellules neuronales.

## 1.1 Circulation sanguine

### 1.1.1 Circulation générale

L'appareil circulatoire permet l'apport de toutes les substances nécessaires aux organes et cellules pour fonctionner (cf. Fig. 1.1), par l'intermédiaire d'un réseau de près de 150 000 km de vaisseaux sanguins. La circulation sanguine a également pour but d'évacuer les déchets produits par tout l'organisme. Le système vasculaire est composé globalement d'artères (vaisseaux résistants et élastiques partant du cœur pour aller vers les organes), de veines (vaisseaux partant des organes pour aller vers le cœur) et enfin de capillaires (lieu d'échange entre le sang et les tissus).

Dans ce travail de thèse, je me suis intéressé principalement à deux localisations du réseau vasculaire :

- la partie commune des artères carotidiennes et les artères vertébrales, situées dans le cou (cf. Fig. 1.6), lieu où s'effectue le marquage en ASL comme nous le verrons plus loin. Ces artères se rejoignent au niveau du polygone de Willis avant d'irriguer l'ensemble du cerveau.
- les capillaires sanguins au niveau du cerveau, qui possèdent la particularité d'être entourés d'une Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) filtrant de manière très sélective les éléments du sang de façon à protéger le cerveau de molécules pouvant lui être néfastes.

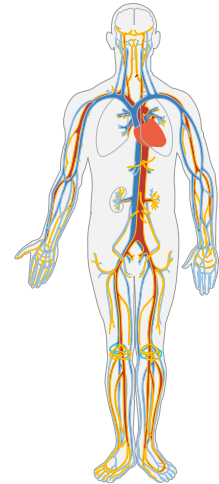


Fig. 1.1. Réseau vasculaire du corps humain.

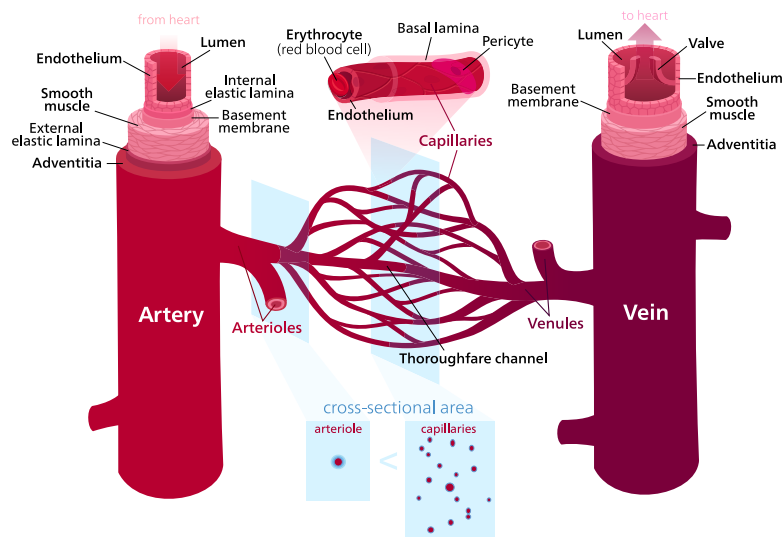


Fig. 1.2. Les différents types de vaisseaux sanguins composant le réseau vasculaire.

## Le cœur

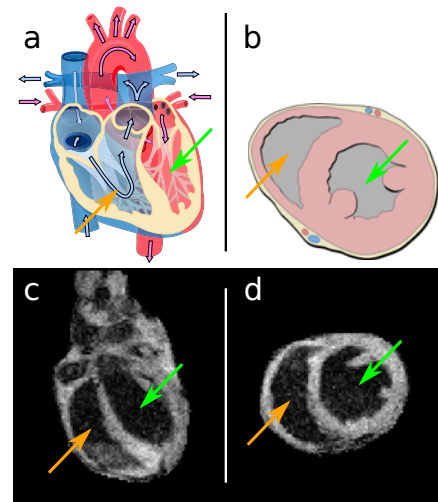
Le cœur est la pompe du système circulatoire qui permet d'amener le sang dans tout le corps. Il fonctionne comme deux pompes coordonnées, la partie droite du cœur ramène le sang désoxygéné pour le propulser vers les poumons. Le sang revient dans la partie gauche pour être redistribué vers les tissus du corps. Le cœur pompe en moyenne entre 5 et 7 L de sang par minute et peut atteindre 30 L par minute, chez l'humain. Il bat à un rythme d'environ 75 Battements Par Minute (BPM) chez l'être humain au repos (KATO et al. 1992). Cette valeur est comprise entre 300 et 400 BPM pour un rat mâle Sprague-Dawley adulte éveillé (AZAR et al. 2011). Ce rythme cardiaque change sous anesthésie (ILTIS et al. 2005 ; KOBER, ILTIS, COZZONE et al. 2005 ; BRUNS et al. 2009). Les expériences de ce travail de thèse ont été menées sur des rats Wistar d'environ 300 g inhalant 2% d'isoflurane, configuration dans laquelle le rythme cardiaque est en moyenne d'environ 460 BPM.

Comme on peut le voir sur la Fig. 1.3, le sang provenant des organes (autres que les poumons) par la veine cave, donc pauvre en oxygène, rentre par l'oreillette droite et se dirige ensuite dans le ventricule droit pour être expulsé du cœur. Le sang venant des poumons, donc plus oxygéné, passe par l'oreillette gauche puis le ventricule gauche pour se diriger vers l'aorte. On verra plus loin que cette différence de la saturation en oxygène de l'hémoglobine entraîne un changement de  $T_1$  du sang dû aux effets paramagnétiques dipolaires de la désoxyhémoglobine (dHb) (LU et al. 2004).

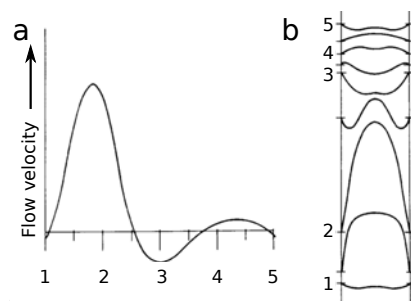
Les battements du cœur sont entretenus par des impulsions électriques générées par le noeud sinusal, que l'on peut observer sur un électrocardiogramme (cf. Fig. 1.4). Ces impulsions vont se propager vers les oreillettes puis les ventricules, engendrant d'abord la systole (contraction) auriculaire puis la systole ventriculaire, éjectant le sang en dehors du cœur. En l'absence de stimulation, le cœur se relâche : c'est ce que l'on appelle la diastole (le cœur se remplit de sang). Il est important de connaître ces différentes phases du cycle cardiaque lorsque l'on veut effectuer des images par IRM synchronisées avec le cœur, par exemple lorsque l'on souhaite réaliser des images du cœur ou du sang à l'intérieur du cœur comme on le verra dans la section 4.1. En effet, si l'on souhaite imager le sang présent dans les ventricules il est nécessaire d'effectuer l'acquisition à la fin de la diastole, au moment où les ventricules sont remplis.

## Les carotides

Les artères carotidiennes sont les vaisseaux situés dans le cou, amenant directement le sang au cerveau (cf. Fig. 1.6). La vitesse moyenne du sang dans les artères carotidiennes communes est de l'ordre de  $34.2 \pm 4.8 \text{ cm s}^{-1}$  chez l'homme (FERRARA et al. 1995), chez le rat elle est de l'ordre de  $9.79 \pm 2.2 \text{ cm s}^{-1}$  (KREIS et al. 2011) et chez la souris la vitesse moyenne du sang dans les carotides est de l'ordre de  $12.6 \pm 1.7 \text{ cm s}^{-1}$  avec des pics pouvant atteindre  $37.4 \pm 4.1 \text{ cm s}^{-1}$  (R. WILLIAMS et al. 2007). Cette vitesse dans les carotides varie avec les conditions physiologiques de l'animal, notamment avec le rythme cardiaque (KREIS et al. 2011). La vitesse du sang dans les carotides varie également selon les phases du cycle cardiaque comme on le voit sur le schéma de la Fig. 1.5a. De plus, cette vitesse varie dans le plan transverse de la carotide (cf. Fig. 1.5b). Un modèle



**Fig. 1.3.** Coupe schématique du cœur selon l'axe long ou *Long Axis* (LA), sont en bleu les vaisseaux contenant du sang désoxygéné et en rouge du sang oxygéné, les flèches indiquent le sens de circulation de sang (a) et selon l'axe court ou *Short Axis* (SA) (b). Image IRM d'un cœur de rat à 7 T avec suppression du signal du sang selon LA (c) et selon SA (d). Les flèches vertes désignent le ventricule gauche et les flèches oranges le ventricule droit, sur chaque image.



**Fig. 1.5.** a. Vitesse du flux du sang dans une artère en fonction du cycle cardiaque et b. Profil de vitesse correspondant à chaque étape du cycle cardiaque, extrait de KU (1997).

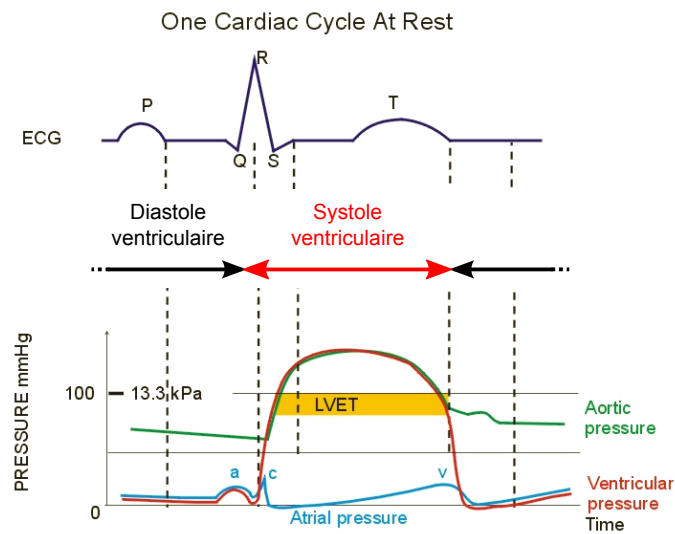


Fig. 1.4. Cycle cardiaque et pression sanguine associée. adapté de PAULEV (1999)

courant de profil de vitesses dans le plan transverse d'un vaisseau, en supposant un flux laminaire (contrairement à la Fig. 1.5), est la distribution parabolique (MACCOTTA et al. 1997) :

$$v(r) = v_{max} \left( 1 - \frac{r^2}{R^2} \right) , \quad (1.1)$$

avec  $r$  la distance par rapport au centre du vaisseau,  $v_{max}$  la vitesse au centre du vaisseau et  $R$  le rayon du vaisseau.

On verra plus loin que cette vitesse du sang est un élément qui peut influencer sur l'efficacité d'inversion adiabatique induite par le flux, pour inverser efficacement l'aimantation du sang.

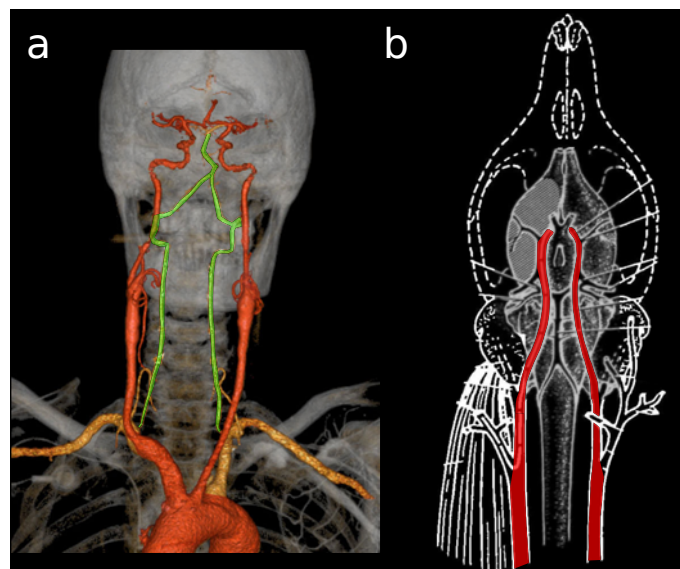


Fig. 1.6. a. Anatomie cérébrovasculaire par angiographie CT avec reconstruction en "maximum intensity projection" (MIP) de carotides internes humaines, adapté de ATTYÉ et al. (2005). b. Schéma des carotides chez le rat, adapté de LONGA et al. (1989). En rouge sont mises en valeur les carotides communes et la partie interne après la séparation carotides internes/externes. En vert (a.), sont mises en valeurs les artères vertébrales.

### 1.1.2 Micro-vascularisation

Une fois que le sang a parcouru les artères carotidiennes puis les différentes bifurcations de ces artères jusqu'aux artérioles, celui-ci atteint les capillaires sanguins, cœur de la micro-vascularisation. Ce temps de transit des carotides, lieu où l'on effectue le marquage en ASL, au plan d'imagerie est appelé *Arterial Transit Time* ou temps de transit artériel (ATT). Chez l'homme il est compris entre 1500 – 2000 ms, du nouveau-né à la personne âgée (David C ALSOP et al. 2014). Chez le rat, les valeurs de ATT sont beaucoup plus faibles, elles sont comprises entre 180 – 340 ms (D. THOMAS et al. 2006). Une fois dans les capillaires, le sang traverse la micro-vascularisation en quelques secondes; on mesure ce temps communément en calculant le *Mean Transit Time* ou temps de transit moyen (MTT) lors du passage d'un bolus d'agent de contraste. Les valeurs sont assez variables dans la littérature car l'injection d'un bolus n'est pas toujours reproductible et varie d'une expérience à une autre, mais on trouve dans la littérature des valeurs de MTT chez le rat de l'ordre de 3s (PANNETIER et al. 2012) et chez l'humain de l'ordre de 6s (Yudong ZHANG et al. 2012). En pré-clinique, la déconvolution par l'*Arterial Input Function* ou fonction d'entrée artérielle (AIF) (méthode que l'on ne développera pas plus dans cette thèse) est peu utilisée ce qui rend la comparaison des valeurs de MTT impossible.

#### La perfusion cérébrale

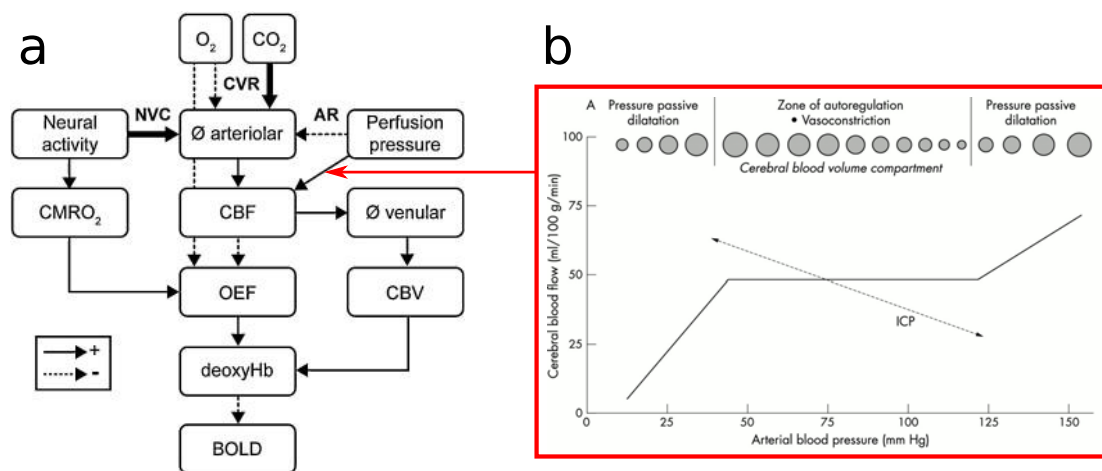
La micro-vascularisation est donc constituée de l'ensemble des artérioles, capillaires et veinules. La micro-circulation caractérise le déplacement du sang dans ces vaisseaux, on ajoute avec cette définition une information sur le déplacement. Enfin, il est intéressant de regarder, en plus des déplacements, les échanges entre le sang apporté par la micro-circulation et les tissus cérébraux, ce que l'on peut définir par la perfusion. La perfusion cérébrale intègre donc des aspects de dimensions des vaisseaux, de déplacement du sang et d'échanges avec les tissus. Ainsi, on définit plusieurs paramètres caractérisant la perfusion d'un tissu cérébral :

- CBF : quantité de sang traversant une unité de tissus durant une unité de temps. L'unité du flux sanguin cérébral s'exprime communément en mL de sang par 100 g de tissu et par minute (mL/100g/min). On peut voir différentes valeurs de CBF chez le rat dans les Tab. 1.1 et 1.2.
- *Cerebral Blood Volume* ou volume sanguin cérébral (CBV) : volume de sang par rapport au volume de tissu. Chez le rat Wistar, le CBV est de l'ordre de 3.1 % dans le cortex et 2.8 % dans le striatum (VALABLE et al. 2008).
- Pression Artérielle (PA) : pression à l'intérieur des artères. Cette pression est de l'ordre de  $149 \pm 9$  mmHg en phase de systole et  $101 \pm 12$  mmHg en phase de diastole, dans une artère fémorale de rat (OLSON et al. 1997).
- Perfusion Pressure ou pression de perfusion (PP) : pression efficace pour pousser le sang dans les capillaires. La PP est relié à la PA par la relation suivante :  $PP = PA - ICP$  où  $ICP$  est la pression cérébrale intra-crânienne.
- Saturation en oxygène ( $SO_2$ ) : mesure relative de la quantité d'oxygène liée à l'hémoglobine. Elle est de l'ordre de 100 % dans le sang artériel et entre 40 – 60 % dans le sang veineux chez le rat (LIN et al. 2012).
- Pression partielle en  $CO_2$  dans les artères ( $PaCO_2$ ) : pression exercée par le  $CO_2$  dans les artères. Elle est de l'ordre de  $36.6 \pm 0.9$  mmHg chez le rat dans une phase normocapnique et peut varier de  $26.9 \pm 0.8$  mmHg à  $62.0 \pm 4.1$  mmHg de l'hypocapnie à l'hypercapnie (ZAHARCHUK et al. 1998).
- *Oxygen Extraction Fraction* ou fraction d'extraction en oxygène (OEF) : fraction d'oxygène extraite des capillaires vers les tissus. Elle est relié à la  $SO_2$  veineuse selon la formule suivante :  $OEF = 1 - SO_2$ , en supposant que le sang artériel est complètement oxygéné.
- *Cerebral Metabolic Rate of  $O_2$*  ( $CMRO_2$ ) : consommation d'oxygène des tissus. Celle-ci augmente en cas de pathologie ou simplement en cas d'augmentation de l'activité neuronale. La  $CMRO_2$  est reliée au CBF et à l'OEF par la formule suivante :  $CMRO_2 = CBF \times OEF \times CaO_2$ , où  $CaO_2$  est la capacité de transport d'oxygène par l'hémoglobine.

Chez le rat la  $CMRO_2$  est de  $2.26 \pm 0.18 \mu\text{mol g}^{-1} \text{min}^{-1}$  dans des conditions physiologiques normales (ZHU, Yi ZHANG et al. 2007).

La perfusion est un paramètre important en médecine pour établir un diagnostic ou mesurer l'efficacité d'un traitement. En effet, dans de nombreuses pathologies cette perfusion est perturbée, notamment en cas de tumeurs, d'ischémies, d'Accident Vasculaire Cérébraux (AVC) ou de traumatismes crâniens. Par exemple, au cours d'un traitement de tumeurs cérébrales on peut observer des augmentations anormales ou des normalisations de la vascularisation qui impliquent des changements de perfusion, donnant ainsi une indication sur l'effet du traitement sur la tumeur (JAIN 2005).

Tous ces paramètres sont dépendants les uns les autres (cf. Fig. 1.7a) et ces relations ne sont pas toujours linéaires. Par exemple, le flux sanguin cérébral reste stable malgré une augmentation de la pression artérielle, sur une plage de pression artérielle donnée, dû à une vasoconstriction (cf. Fig. 1.7b). Ainsi pour pouvoir comparer des mesures de paramètres de perfusion obtenues successivement chez un animal, ou chez différents animaux, le rythme cardiaque ainsi que les principaux paramètres physiologiques comme la température, la saturation en oxygène, le rythme respiratoire, doivent être surveillés et maintenus le plus constant possible. En effet, le changement de ces paramètres perturbe la perfusion cérébrale. Pour pouvoir quantifier et comparer un changement de flux sanguin entre plusieurs animaux, par exemple, ils faut donc conserver ces paramètres stables au cours du temps.



**Fig. 1.7.** a. Régulation de la perfusion cérébrale : relations entre paramètres physiologiques, adapté de A KRAINIK et al. (2013). b. Autorégulation : flux sanguin cérébral en fonction de la pression sanguine et taille relative des capillaires correspondants, de (LANG et al. 2003).

Dans ce travail de thèse, les techniques IRM étudiées permettent de quantifier le CBF. On peut voir dans le Tab. 1.1 les principales méthodes d'imagerie du CBF chez le rat : l'autoradiographie, la tomographie par émission de positons (TEP) et l'IRM. Chez l'homme, la tomodensitométrie (TDM) par rayons X est également couramment utilisée. L'IRM présente l'avantage d'être non-invasive et non ionisante. Un avantage spécifique de la méthode ASL est que l'acquisition peut être répétée dans une même session d'imagerie pour suivre l'évolution du CBF au cours du temps. On peut noter que les valeurs obtenues ont une amplitude variable selon la méthode. En IRM, il existe deux méthodes principales : la *Dynamic Susceptibility Contrast* (DSC), qui utilise un agent de contraste comme le gadolinium (mesure relative), ou l'ASL, qui utilise l'eau du sang comme marqueur. Le Tab. 1.2 présente différentes méthodes d'ASL utilisées chez le rat. Entre les différentes méthodes d'ASL, on observe également une grande variabilité des valeurs de CBF principalement due aux différentes méthodes de quantification. Comme nous le verrons plus loin (cf. section 2.4.4), il existe plusieurs méthodes de quantification et, au sein de ces méthodes, des approximations différentes sont effectuées selon les contraintes de l'expérimentation.

**Tab. 1.1.** Valeurs du CBF du rat obtenues avec différentes méthodes d'imagerie (mL/100g/min, moyenne  $\pm$  écart-type).

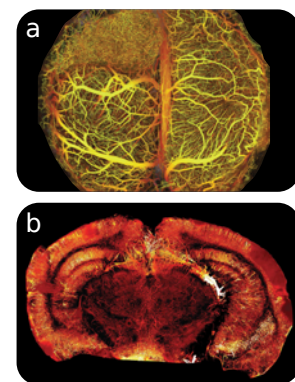
Méthode	Espèce	Anesthésie	CBF	référence
<b>Autoradiographie</b> <sup>14</sup> C iodoantipyrine	Sprague-Dawley	halothane	181 $\pm$ 9	BERECZKI et al. (1993)
<b>TEP</b> <sup>15</sup> O water	Wistar	N <sub>2</sub> O	175 $\pm$ 86	TAKAGI et al. (1987)
<b>TEP</b> <sup>15</sup> O – CO <sub>2</sub> , <sup>15</sup> O – O <sub>2</sub>	Sprague-Dawley	isofluorane, midazolam, xylazine, butorphanol	32 $\pm$ 5	WATABE et al. (2013)
<b>TDM</b> Synchrotron	Wistar	chloral hydrate	129 $\pm$ 18	ADAM et al. (2003)
<b>IRM</b> DSC	Sprague-Dawley	isofluorane	93 $\pm$ 10	TANAKA et al. (2011)
<b>IRM</b> ASL	Sprague-Dawley	isofluorane	194 $\pm$ 34	T. KIM et al. (2005)

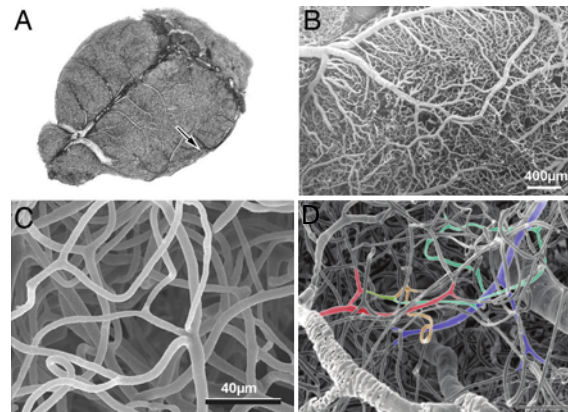
**Tab. 1.2.** Valeurs du CBF du rat obtenues en IRM par ASL dans différentes études (mL/100g/min, moyenne  $\pm$  écart-type).

Méthode	B <sub>0</sub>	Espèce	Anesthésie	CBF	Références
CASL	4.7 T	Sprague-Dawley	isofluorane	421 $\pm$ 128	HENDRICH et al. (1999)
DASL	4.7 T	Sprague-Dawley	isofluorane	530 $\pm$ 60	E L BARBIER, SILVA et al. (2001)
CASL	7 T	Wistar	halothane	130	EWING et al. (2003)
CASL	9.4 T	Sprague-Dawley	isofluorane	194 $\pm$ 34	T. KIM et al. (2005)
CASL	2.35 T	Sprague-Dawley	halothane	241	D. THOMAS et al. (2006)
CASL	7 T	Sprague-Dawley	isofluorane	84 $\pm$ 3	TANAKA et al. (2011)
FAIR	7 T	Sprague-Dawley	isofluorane	152 $\pm$ 6	ESPARZA-COSS et al. (2010)
FAIR	3 T	Wistar	isofluorane	103 $\pm$ 10	WEGENER et al. (2007)
CASL	4.7 T	Wistar	isofluorane	121 $\pm$ 37	Notre étude cf. chapitre 6
CASL	7 T	Wistar	isofluorane	126 $\pm$ 32	Notre étude cf. chapitre 6
CASL	11.7 T	Wistar	isofluorane	101 $\pm$ 28	Notre étude cf. chapitre 6

## Les capillaires

Lorsque l'on veut étudier le flux sanguin cérébral, on doit s'intéresser aux capillaires. Les capillaires sont le lieu d'échange des nutriments et des gaz nécessaires au fonctionnement des cellules. Ils forment un réseau très serré au sein du tissu cérébral comme on peut le voir sur la Fig. 1.9. La distance moyenne entre deux capillaires est de l'ordre de 30  $\mu$ m et la micro-vascularisation occupe environ 3% du parenchyme cérébral. Chaque cellule est très proche d'au moins un capillaire pour pouvoir bénéficier d'un apport rapide en nutriments. Le diamètre des capillaires chez le rat est de l'ordre de 4 à 6  $\mu$ m (MEYER et al. 2008) comme on le voit sur la Fig. 1.9. Chez l'homme, la taille des capillaires est légèrement plus élevée que chez le rat. Selon HUNZIKER et al. (1979), elle est comprise entre 6 et 7  $\mu$ m chez l'homme. On peut observer sur la Fig. 1.8a des anomalies de la vascularisation et de la micro-vascularisation en présence d'une tumeur. Ces malformations sont dues à une néo-angiogénèse induite par la tumeur, mais ces nouveaux vaisseaux sont anormaux et remplissent mal leur fonction d'apport en nutriments et oxygène. On observe ainsi dans nombre de tumeurs une nécrose au centre de celle-ci.

**Fig. 1.8.** a. Micro-vascularisation en imagerie optique d'une souris en présence d'une tumeur d'après (VAKOC et al. 2009). b. et d'un rat d'après (MOY et al. 2013)

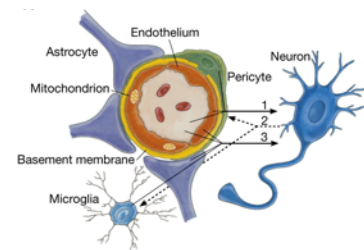


**Fig. 1.9.** Micro-vascularisation du rat en microscopie électronique à balayage adapté de (MEYER et al. 2008) (A-C) et (HARRISON et al. 2002) (D).

### La BHE

Les capillaires du système nerveux central sont entourés de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), formée de cellules endothéliales avec des jonctions serrées et les pieds des cellules astrocytaires, ce qui crée un filtre sélectif (cf. Fig.1.10). Cette barrière va restreindre la perméabilité à l'eau, qui peut être modifiée en présence de tumeurs ou d'AVC. On observe une perméabilité à l'eau différentielle de la BHE entre les zones du cerveau, dans le cortex  $PS^{cx} = 3.31 \pm 0.20$  ml/g/min et dans le corps calleux  $PS^{cc} = 1.81 \pm 0.25$  ml/g/min (SCHWARZBAUER et al. 1997). Nous verrons plus loin (cf. chapitre 5) que la perméabilité à l'eau joue un rôle important dans la quantification du CBF.

Une ouverture de la BHE peut être observée par IRM. En effet, lors de la réalisation d'une expérience de suivi de bolus en IRM, on observe clairement un rehaussement du signal dans la tumeur et non dans le tissu sain dû à l'effet  $T_1$  de l'agent de contraste extravasé du lit capillaire. Cette rupture expose la partie tumorale du cerveau à des molécules qui ne peuvent pas pénétrer en temps normal, ce qui peut donc engendrer des lésions encore plus grandes. Cependant, lors des traitements, cette rupture va être utile pour pouvoir amener les drogues aux tissus tumoraux et non aux tissus sains, si les molécules ont une taille adéquate. On obtient ainsi un effet différentiel du traitement entre les tissus sains et les tissus tumoraux. On peut aussi induire une ouverture de la BHE à l'aide d'ultrasons focalisés pour améliorer l'efficacité d'un traitement (MEAIRS et al. 2007).



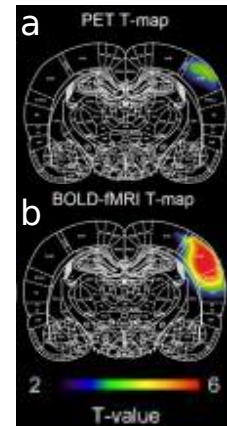
**Fig. 1.10.** Schéma d'une coupe d'une unité neurovasculaire contenant la barrière hémato-encéphalique, adapté de ZLOKOVIC (2008).

## 1.2 Le cerveau

Bien que le cerveau ne représente qu'environ 2% du poids du corps, il nécessite 20% du sang et des nutriments qu'il transporte.

### 1.2.1 Le cerveau en fonctionnement

Le cerveau consomme les substances présentes dans les capillaires sanguins et plus particulièrement l' $O_2$  et le glucose. Lors d'un changement de l'activité synaptique d'une population de neurones, la zone du cerveau qui lui est associée va augmenter son métabolisme puis une réponse hémodynamique va s'enclencher. Cela va entraîner une augmentation de l'apport en glucose qui va alors pouvoir être observée par TEP avec du  $[^{18}F]$ -FDG radioactif. Cette augmentation de l'activité est également corrélée à un changement de CBF qui peut être mesuré par TEP avec du  $[^{15}O]$ - $H_2O$  radioactif (FOX et al. 1989) (cf. 1.11.a) et en ASL. Enfin, les variations de CBF concomitantes aux variations de l'activité neuronale changent la saturation du sang en  $O_2$  que l'on peut détecter par IRM du signal *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD) (OGAWA et al. 1990) (cf. 1.11.b), séquence sensible au changement de concentration de dHb.



**Fig. 1.11.** Comparaison du changement de perfusion moyen, suite à une excitation électrique des vibrisses de rat, entre une acquisition **a.** PET  $[^{15}O]$ - $H_2O$  et une acquisition **b.** BOLD, adapté de WEHRL et al. (2014)

### 1.2.2 Les pathologies du cerveau

Le cerveau est un organe susceptible d'être affecté par à un grand nombre de pathologies. Étant le siège de la conscience, de la commande des mouvements et de la mémoire, ces pathologies peuvent entraîner une multitude de symptômes différents. Voici une liste non-exhaustive de différentes pathologies liées au cerveau.

En premier lieu, les pathologies liées aux troubles neurologiques :

- Épilepsie
- Sclérose en plaques
- Parkinson
- Alzheimer
- Démences

Il y a également les principales affections vasculaires cérébrales :

- Ischémie (par thrombose, embolie...)
- Hémorragies (rupture d'anévrisme, malformation artério veineuse...)
- Migraine

Enfin, les autres affections courantes du cerveau :

- Infections (méningites)
- Abscesses et tumeurs (gliome, métastase...)
- Traumatismes crâniens (œdème, hémorragie...)

Les valeurs du CBF varient en cas de pathologie, ce qui fait du CBF un paramètre communément utilisé dans les diagnostics et le suivi de pathologies. Selon les articles de revues de (GRAND et al. 2013; WATTS et al. 2013), la mesure de perfusion peut s'appliquer aux pathologies suivantes : ischémie cérébrale (aiguë, chronique), maladie de moya-moya, malformation artério-veineuse, épilepsie, tumeur (gliome, lymphome, méningiome, métastase), maladie neurodégénérative (Alzheimer), démence, schizophrénie, parkinson, hypoperfusion globale, migraine... On peut voir les changements de CBF engendrés par quelques pathologies dans le Tab. 1.3. L'amplitude de ces changements donne une indication sur la précision qu'il serait souhaitable d'obtenir en IRM de perfusion.

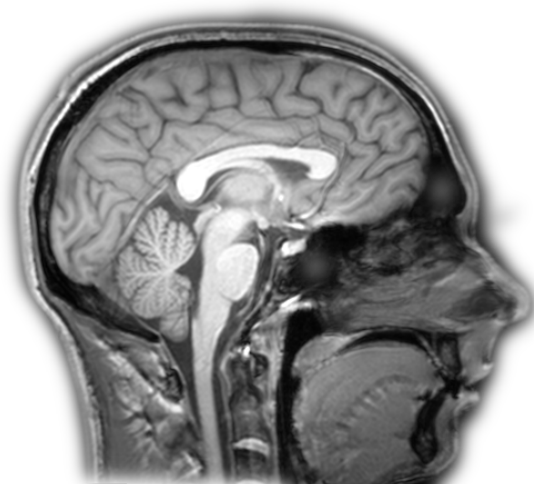


**Tab. 1.3.** Valeurs de changement relatif du CBF dans différentes pathologies.

Technique	Espèce	Paramètre	Zone	$\Delta CBF$	Références
IRM 3 T ASL	Humain	Altitude	Lobe temporal	22%	Marjorie VILLIEN et al. (2013)
IRM 3 T ASL	Rat	5% de $CO_2$	Cortex	75%	WEGENER et al. (2007)
IRM 1.5 T Angio	Humain	100% de $O_2$	Carotide interne	-20%	WATSON et al. (2000)
CT	Lapin	Tumeur	Lobe pariétal	41%	CENIC et al. (2000)
IRM 11.7 T $^{17}O$	Souris	Ischémie	Cortex	-48%	ZHU, CHEN et al. (2013)
IRM 3 T ASL	Humain	Age (âgés vs jeune)	Lobe frontal	-24%	XU et al. (2010)
IRM 1.5 T ASL	Humain	Alzheimer	Cerveau entier	-11%	D C ALSOP, J A DETRE et GROSSMAN (2000)

# Chapitre 2

## IRM



### Sommaire

---

<b>2.1 Bases physiques de l'IRM</b>	<b>16</b>
2.1.1 Concept de base de la RMN	16
Comportement d'un spin	16
En présence d'un ensemble de spins	17
La précession libre	17
Le référentiel tournant	18
Champ RF tournant à la fréquence de Larmor	18
Gradients de champ magnétique	19
2.1.2 Relaxation	20
Relaxation spin-réseau ou longitudinale : $T_1$	20
Relaxation spin-spin ou transversale : $T_2$	20
Relaxation transversale avec inhomogénéité de champ : $T_2^*$	20
Variation des temps de relaxation	21
2.1.3 Équation de Bloch	22
2.1.4 Impulsions RF	22
Impulsions classiques	22
Impulsions adiabatiques	23
2.1.5 Signal IRM	25
2.1.6 Rapport signal sur bruit	26
Définition du SNR	26
Mesure du SNR en IRM	26
<b>2.2 Effets de transfert d'aimantation</b>	<b>27</b>
<b>2.3 Diffusion de l'eau</b>	<b>29</b>
<b>2.4 Arterial Spin Labeling (ASL)</b>	<b>30</b>

---

2.4.1	Les principales méthodes d'ASL . . . . .	30
	Pulsed Arterial Spin Labeling (PASL) . . . . .	30
	Continuous Arterial Spin Labeling (CASL) . . . . .	31
	pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling (pCASL) . . . . .	33
2.4.2	Applications pré-cliniques de l'ASL . . . . .	33
2.4.3	Modèles physiologiques . . . . .	34
	Un compartiment . . . . .	35
	Deux compartiments . . . . .	35
2.4.4	La quantification en ASL . . . . .	35
	Modèle à un compartiment . . . . .	36
	Modèles à deux compartiments . . . . .	38
<b>2.5</b>	<b>Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) . . . . .</b>	<b>40</b>
<b>2.6</b>	<b>Quantification du <math>T_1</math> . . . . .</b>	<b>40</b>
<b>2.7</b>	<b>Calcul de l'efficacité d'inversion . . . . .</b>	<b>41</b>
<b>2.8</b>	<b>Matériel IRM utilisé . . . . .</b>	<b>42</b>
2.8.1	Plateforme IRMaGe . . . . .	42
	Système 200 MHz . . . . .	42
	Système 300 MHz . . . . .	42
2.8.2	Plateforme RMSB Theix . . . . .	42
	Système 500 MHz . . . . .	42

---

## 2.1 Bases physiques de l'IRM

### 2.1.1 Concept de base de la RMN

Dans cette section, nous allons exposer quelques éléments clefs des concepts physiques à l'origine du signal produit en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Les éléments introduits ici ont été choisis pour leur lien avec les travaux que nous avons réalisés. Pour chaque rappel théorique, des exemples correspondant à nos travaux sont pris.

#### Comportement d'un spin

La base de l'IRM repose sur le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). La RMN tire son origine des propriétés magnétiques des noyaux. En effet, certains noyaux possèdent un moment angulaire  $\mathbf{j}_n$  associé à un moment magnétique  $\mathbf{m}_n$ . Ces deux paramètres du noyau sont reliés par le rapport gyromagnétique  $\gamma$  :

$$\mathbf{m}_n = \gamma \mathbf{j}_n \quad (2.1)$$

Le moment angulaire est quantifié par l'opérateur vectoriel  $\mathbf{I}$  :

$$\mathbf{j}_n = \hbar \mathbf{I} \quad , \quad (2.2)$$

où  $\hbar$  est la constante de Planck réduite. La conservation du moment angulaire implique que  $\mathbf{I}^2$  soit constant pour tout état du spin nucléaire. Le module du moment angulaire est :

$$j_n = \hbar \sqrt{I(I+1)} \quad , \quad (2.3)$$

où  $I$  est le nombre quantique de spin, une propriété intrinsèque du noyau. Les valeurs de  $I$  dépendent du nombre de nucléons  $A$  et du nombre de protons  $Z$  de la façon suivante :

- si  $A$  et  $Z$  sont pairs :  $I = 0$
- si  $A$  est pair et  $Z$  est impair :  $I$  est entier
- si  $A$  est impair :  $I$  est demi-entier

En IRM, on s'intéresse principalement aux spins du noyau d'hydrogène, car l'hydrogène est l'atome le plus abondant dans le corps et son rapport gyromagnétique est l'un des plus élevés. Comme on le voit dans l'équation (2.8), l'aimantation  $M_0$  est directement proportionnelle à  $\gamma$ . Dans la suite, nous allons nous placer dans le cas où  $I = 1/2$ . Dans ce cas, et en présence d'un champ magnétique statique ( $B_0$ ) selon l'axe  $z$ , l'effet Zeeman nucléaire apparait (cf Fig. 2.1). Le nombre quantique de spin nucléaire peut prendre deux valeurs  $m_I = \pm 1/2$  qui correspondent à deux états d'énergie :

$$E_{\pm 1/2} = \mp \frac{\gamma \hbar}{2} B_0 \quad (2.4)$$

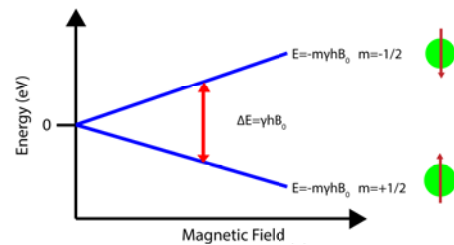
Les moments magnétiques nucléaires dans un état de basse énergie sont dits parallèles et ceux de haute énergie antiparallèles. La différence d'énergie entre ces deux états est :

$$\Delta E = |\gamma| \hbar B_0 \quad (2.5)$$

On définit la fréquence angulaire de transition ou fréquence de Larmor par la relation :

$$|\omega_0| = |\gamma| B_0 \quad (2.6)$$

Avec ces éléments, on peut comprendre la base du phénomène de résonance magnétique nucléaire. C'est une transition entre deux états d'énergie induite par un champ magnétique dont le spectre de fréquences contient la fréquence de Larmor. La principale propriété utilisée en IRM est que la fréquence de transition entre les niveaux d'énergie est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique. Ainsi, en présence d'un champ magnétique dont l'intensité varie spatialement, la fréquence de Larmor est dépendante de la position.



**Fig. 2.1.** Effet Zeeman du noyau qui correspond à une levée de dégénérescence par rapport au nombre quantique magnétique.

### En présence d'un ensemble de spins

Les équations précédentes décrivent le comportement d'un seul moment magnétique nucléaire. Dans les tissus, nous sommes en présence d'un ensemble de noyaux. Pour un ensemble de noyaux dans un champ magnétique et à l'équilibre thermique, la répartition entre les deux niveaux d'énergie se fait selon la statistique de Boltzmann :

$$\frac{n_{\downarrow}}{n_{\uparrow}} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{k_B T}\right) , \quad (2.7)$$

où  $n_{\downarrow}$  est le nombre de noyaux dans un état de haute énergie (moment magnétique anti-parallèle au champ),  $n_{\uparrow}$  est le nombre de noyaux dans un état de basse énergie (moment magnétique parallèle au champ),  $T$  la température absolue,  $k_B$  la constante de Boltzmann. Ce rapport est très faible, de l'ordre de 1 pour  $10^5$  pour un champ de 1.5 T.

L'excès de population dans l'état de basse énergie crée un moment magnétique macroscopique (aimantation) :

$$M_0 = \frac{|\gamma|\hbar}{2}(n_{\uparrow} - n_{\downarrow}) \quad (2.8)$$

La loi de Curie pour des spins 1/2 nous donne une valeur approchée de  $M_0$  pour  $N$  spins :

$$M_0 \simeq N \frac{\gamma^2 \hbar^2 B_0}{4k_B T} , \quad (2.9)$$

avec l'approximation  $|\gamma|\hbar B_0 \ll k_B T$ , à température ambiante.

### La précession libre

Pour obtenir le signal RMN, il faut éloigner le système de l'équilibre thermodynamique au préalable. Lorsque l'aimantation est éloignée de sa position d'équilibre le phénomène de précession libre apparaît.

On peut définir, comme précédemment pour le moment magnétique individuel, un moment angulaire macroscopique  $\mathbf{J}$  associé au moment magnétique macroscopique  $\mathbf{M}$ , ce qui nous donne :

$$\mathbf{M} = \gamma \mathbf{J} \quad (2.10)$$

Lorsque que l'on écarte l'aimantation macroscopique de sa position d'équilibre, celle-ci est soumise à un couple de rappel :

$$\Gamma = \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0 \quad (2.11)$$

La théorie du moment cinétique nous donne l'équation du mouvement :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0 \quad (2.12)$$

Ce qui nous donne finalement pour le plan transverse ( $\perp$ ) et la composante longitudinale ( $\parallel$ ) au champ magnétique  $\mathbf{B}_0$  :

$$\begin{cases} M_{\perp}(t) &= M_{\perp}(0) \exp(i\Omega_0 t) \\ M_{\parallel}(t) &= M_{\parallel}(0) \end{cases} \quad (2.13)$$

où :

$$\Omega_0 = -\gamma \mathbf{B}_0 \quad (2.14)$$

Le résultat est que, dans le repère du laboratoire ( $X, Y, Z$ ),  $\mathbf{M}$  précesse (tourne) autour de la direction de  $\mathbf{B}_0$  comme on le voit sur la Fig. 2.2. Pour des intensités de champ magnétique utilisées typiquement en IRM (1.5 T - 7 T), et le rapport gyromagnétique des protons ( $\gamma = 2\pi \times 42.6 \times 10^6 \text{ Hz T}^{-1}$ ), la fréquence de Larmor se trouve dans le domaine des radiofréquences (64–300 MHz).

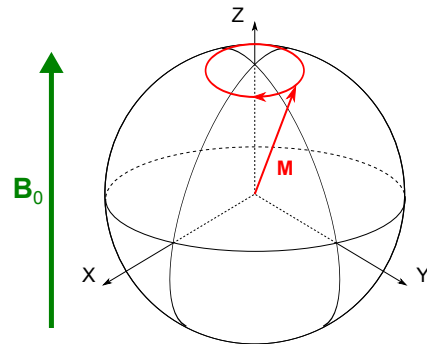


Fig. 2.2. Schéma de précession libre de l'aimantation macroscopique en absence de relaxation.

### Le référentiel tournant

En physique de la RMN, on définit souvent le repère tournant  $(x, y, z)$  à la fréquence angulaire  $\Omega$  autour de l'axe  $Z$  (confondu avec  $z$ ). Cela permet de s'affranchir en partie de la dépendance temporelle de  $M_{\perp}$ . L'aimantation macroscopique dans un repère tournant à la fréquence  $\Omega$  suit l'équation du mouvement :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma\mathbf{M} \times \mathbf{B}_0 + \mathbf{M} \times \Omega \quad (2.15)$$

Dans ce référentiel, l'aimantation est comme soumise à un champ fictif :

$$\mathbf{B}_{fict} = \mathbf{B}_0 + \frac{\Omega}{\gamma} \quad (2.16)$$

Ce qui donne :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma\mathbf{M} \times \mathbf{B}_{fict} \quad (2.17)$$

Dans ce référentiel, la précession libre s'effectue à la fréquence angulaire :

$$\omega = -\gamma\mathbf{B}_{fict} = \Omega_0 - \Omega \quad (2.18)$$

Lorsque  $\Omega = \Omega_0$ , l'aimantation est statique dans le référentiel tournant.

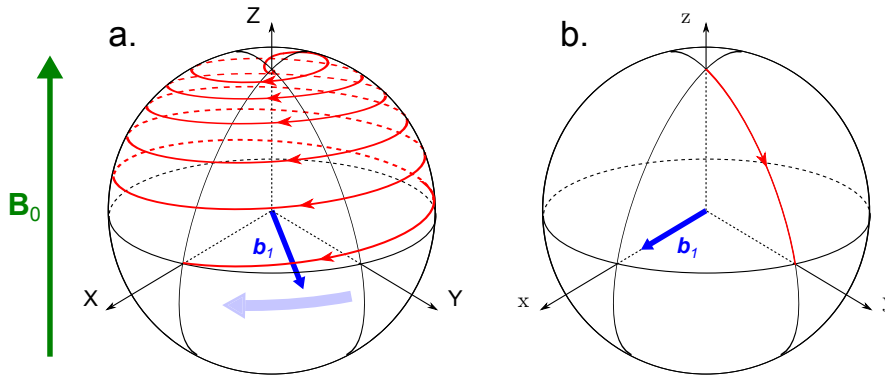
### Champ RF tournant à la fréquence de Larmor

Si on applique un champ Radio-Fréquence (RF)  $\mathbf{b}_1$ , que l'on détaillera dans la section 2.1.4, orthogonal à  $Z$  et fixe dans le référentiel tournant à la fréquence de Larmor, l'équation du mouvement devient :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma\mathbf{M} \times \mathbf{b}_1 \quad (2.19)$$

Comme on le déduit de cette équation (2.19), ce champ  $\mathbf{b}_1$  implique la rotation de l'aimantation autour de la direction de ce champ à la fréquence angulaire  $\Omega_1 = -\gamma\mathbf{b}_1$ . Pour faire une rotation d'un angle  $\theta$  à l'aide d'un champ RF dont l'amplitude champ magnétique radio-fréquence ( $B_1$ ) est constante il faut appliquer le champ RF durant un temps :

$$\tau = \theta/|\gamma|b_1 \quad (2.20)$$



**Fig. 2.3.** Trajectoire de l'aimantation en présence d'un champ  $\mathbf{b}_1$  tournant à la fréquence de Larmor, pour une impulsion de  $\pi/2$ . **a.** dans le référentiel du laboratoire (fixe). **b.** dans le référentiel tournant à la fréquence de Larmor.

Ce champ RF est appliqué généralement par impulsion, pendant une durée donnée. Ces impulsions peuvent être modulées en amplitude. Cela permet de définir une enveloppe spécifique, par exemple de forme rectangulaire ou gaussienne. Une impulsion RF est également modulée en fréquence et une phase spécifique peut lui être assignée. Si la fréquence de l'impulsion RF est égale à

la fréquence de précession de l'aimantation, alors l'aimantation ne subira pas de précession autour de l'axe  $Z$  dans le référentiel dans lequel  $B_1$  est statique. L'impulsion RF aura donc un impact sur l'aimantation. Dans le cas contraire, l'impulsion RF n'aura pas d'effet net sur l'orientation de l'aimantation : une impulsion RF dont le contenu fréquentiel est limité est dite "sélective en fréquence". Les principales actions d'une impulsion RF en IRM sont :

- l'**excitation** : crée une aimantation transversale à partir de la composante longitudinale de l'aimantation, par exemple par une rotation de  $90^\circ$ .
- l'**inversion** : inverse le signe de l'aimantation longitudinale, le plus souvent par une rotation de  $180^\circ$ .
- la **saturation** : détruit l'aimantation longitudinale.
- la **refocalisation** : bascule de  $180^\circ$  l'aimantation transversale.

La récupération du signal RMN s'effectue par une bobine placée perpendiculairement à  $B_0$  (cf. section 2.1.5). Ainsi, l'aimantation transversale en précession va engendrer une force électromotrice dans la bobine. En RMN, on observe donc uniquement la composante transversale de l'aimantation. Le signal recueilli est un signal RF qui permet la mesure très précise de la fréquence de précession de l'aimantation transversale qui l'a engendrée.

### Gradients de champ magnétique

Un scanner IRM possède, en plus de la bobine supra-conductrice créant le champ magnétique  $B_0$ , des bobines pouvant créer des variations spatiales de champ magnétique. Ces valeurs de variations de champ magnétique au sein de l'IRM sont beaucoup plus faibles que la valeur de  $B_0$ . Sur les scanners utilisés pour les expérimentations de cette thèse, le gradient maximum était de  $660 \text{ mT m}^{-1}$  ce qui fait une variation maximale de l'ordre de  $130 \text{ mT}$  sur la zone de couverture d'une antenne corps entier de rat ( $\approx 20 \text{ cm}$ ). Ces gradients ont trois fonctions principales :

- **shim** : correction des inhomogénéités de champ magnétique.
- **spoiler** : déphasage des aimantations transversales non souhaitées.
- **encodage** : codage de l'espace pour une acquisition d'une image (permet d'obtenir une valeur de signal par pixel).

Pour le marquage en ASL on utilise principalement le gradient de sélection de coupe. Ainsi, si on crée un gradient  $\mathbf{G}$  dans la composante  $Z$  du champ magnétique :

$$\mathbf{G} = \frac{dB_Z}{dX} \mathbf{k}_X + \frac{dB_Z}{dY} \mathbf{k}_Y + \frac{dB_Z}{dZ} \mathbf{k}_Z \quad , \quad (2.21)$$

on obtient un champ magnétique dépendant de la position ( $\mathbf{r}$ ) :

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = (B_0 + \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}) \mathbf{k}_Z \quad , \quad (2.22)$$

avec  $\mathbf{k}_Z$  le vecteur unitaire selon la direction  $Z$ .

Si on se place dans le référentiel tournant à la fréquence  $\Omega_0$ , la fréquence de précession varie spatialement selon l'équation suivante :

$$\omega(\mathbf{r}) = -\gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r} \quad (2.23)$$

On comprend donc que si on applique une impulsion RF sélective en fréquence pendant l'application de ce gradient, on va perturber seulement l'aimantation aux positions où la fréquence de Larmor locale correspond à la fréquence RF. On sélectionne donc spatialement une zone où l'impulsion sera efficace en terme d'inversion ou d'excitation par exemple.

Des gradients de lecture et de phase permettent d'encoder dans le signal reçu les positions selon les deux directions de l'espace de Fourier composant une acquisition IRM 2D.

### 2.1.2 Relaxation

#### Relaxation spin-réseau ou longitudinale : $T_1$

Une fois l'aimantation basculée dans le plan transverse, celle-ci revient à l'équilibre thermique ( $M_0$ ) par échange d'énergie entre le système de spins et son environnement (le "réseau"). Ces échanges sont dû à des champs oscillant proche de la fréquence de Larmor créés par le mouvement des molécules environnante qui contiennent des spins. La vitesse de retour à l'équilibre dépend de l'environnement et est caractérisée par le  $T_1$ . Dans ce cas, l'équation du mouvement de  $M_z$  devient :

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{(M_z - M_0)}{T_1} \quad (2.24)$$

Ce qui nous donne :

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.25)$$

#### Relaxation spin-spin ou transversale : $T_2$

Le basculement de l'aimantation dans le plan transverse correspond à une création de cohérence entre les spins nucléaires. Mais, dans la matière, les spins des différentes molécules interagissent entre eux et échangent de l'énergie, ce qui entraîne la perte de cette cohérence, associée à un changement d'entropie, donc cette perte de cohérence est irréversible. La vitesse de relaxation spin-spin est généralement plus rapide que la relaxation spin-réseau (au mieux égale). Elle est caractérisée par le temps de relaxation transversale ( $T_2$ ).

$$\frac{dM_{\perp}}{dt} = -\frac{M_{\perp}}{T_2} \quad (2.26)$$

On obtient donc cette relation :

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(0)e^{-t/T_2} \quad (2.27)$$

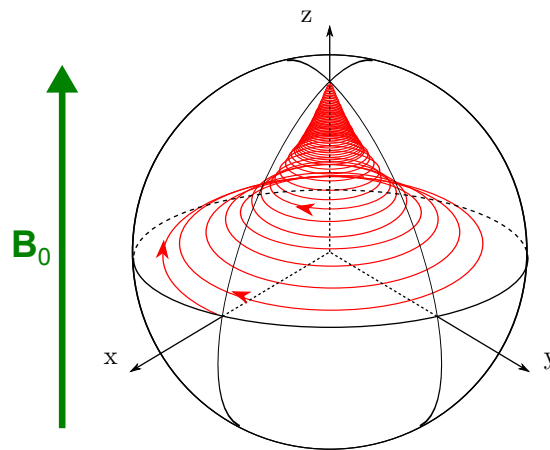


Fig. 2.4. Schéma de la relaxation longitudinale et transversale de l'aimantation après un basculement de l'aimantation de  $90^\circ$  dans le référentiel du laboratoire.

#### Relaxation transversale avec inhomogénéité de champ : $T_2^*$

Nous venons de voir que l'aimantation transversale décroît avec un temps de relaxation  $T_2$ , mais en pratique les inhomogénéités spatiales du champ magnétique  $B_0$  induisent une perte de cohérence de phase due aux vitesses de précession variables dans l'espace. Cela engendre une décroissance de l'aimantation transversale globale plus rapide que celle due au seul effet  $T_2$ . On caractérise cette décroissance par le temps de relaxation transversale apparent temps de relaxation transverse avec inhomogénéités de champs ( $T_2^*$ ). Cette perte de cohérence n'engendre pas de changement d'entropie. La perte d'aimantation transversale due aux hétérogénéités de champ est donc réversible, grâce à



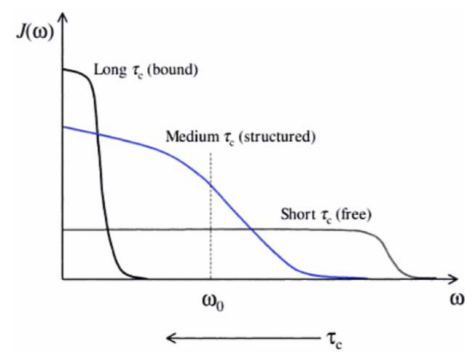
un rephasage des aimantations.

Ce rephasage est réalisé en pratique par une impulsion de refocalisation qui génère un écho dit "écho de spin" qui peut permettre de remonter au temps de relaxation  $T_2$ .

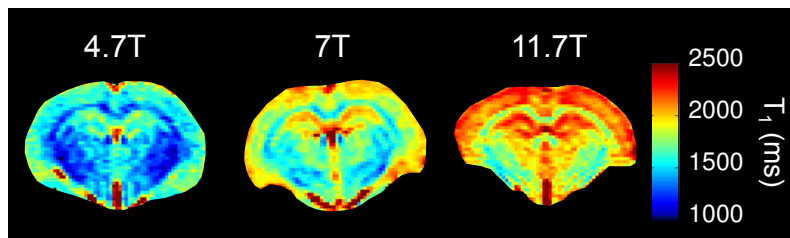
Dans les séquences de *Gradient Echo* (GE), l'amplitude du signal subit une décroissance selon  $T_2^*$ . On utilise cette sensibilité au  $T_2^*$  pour suivre le passage d'un agent de contraste paramagnétique dans le sang, car celui-ci induit des changements de susceptibilité magnétique et donc produit des inhomogénéités de champ locales. On voit ainsi chuter le signal IRM au passage de l'agent de contraste dans le voxel dû à la réduction du  $T_2^*$ . Comme nous le verrons dans la section 2.5, c'est ce changement de  $T_2^*$  que l'on va analyser pour quantifier la perfusion avec un bolus d'agent de contraste en IRM.

### Variation des temps de relaxation

Comme on vient de le voir, les temps de relaxation définissent la vitesse de retour à l'équilibre de l'aimantation en fonction de l'environnement de cette aimantation. Les temps de relaxation varient d'un tissu à un autre comme on peut le voir dans le Tab. 2.1 ; mais aussi au sein d'un même tissu, en présence de pathologies comme on peut le voir dans le Tab. 2.2. Ces changements de temps de relaxation longitudinale sont dus aux différentes liaisons de l'eau qui engendrent plus ou moins de champs oscillant à la fréquence de Larmor (cf. Fig. 2.5). Par exemple, pour l'eau libre les mouvements étant rapides, les composantes des fréquences d'oscillations des champs magnétiques locaux sont plus élevées que la fréquence de Larmor. Pour les tissus mous, il y a une plus grande proportion de l'eau liée qui possède des champs magnétiques locaux oscillant proche de la fréquence de Larmor, cela permet de comprendre pourquoi le  $T_1$  est plus élevé dans les tissus mous que dans l'eau libre (œdème par exemple). Enfin, dans les tissus durs le temps de relaxation est également plus long que dans l'eau libre car les liaisons fortes des molécules d'eau engendrent des composantes de fréquences engendrées par les champs locaux en dessous de la fréquence de Larmor. Le  $T_1$  croît avec le champ statique  $B_0$ , comme nous le verrons dans le chapitre 6 et comme on le voit sur les cartes  $T_1$  à travers champs de la Fig. 2.6. On voit cela également sur la Fig. 2.5, en effet la densité spectrale diminue avec l'augmentation de la fréquence de Larmor, donc il y a moins d'échange d'énergie entre les spins et l'environnement, la relaxation est plus longue.



**Fig. 2.5.** Fonction de densité spectrale  $J(\omega)$  pour trois substances avec des temps de corrélation différents ( $\tau_c$ , temps pris par une molécule pour effectuer une rotation de 1 radian). Extrait de McROBBIE (2003)



**Fig. 2.6.** Cartes de  $T_1$  du cerveau pour un rat à trois champs magnétiques (4.7 T, 7 T et 11.7 T).

Les tissus durs comme les os ne sont pas facilement imageables en IRM car les protons sont très liés et les temps de relaxation transversales très courts. On commence à voir l'imagerie de tissus plus solides comme le cartilage grâce aux améliorations technologiques qui permettent de réduire le temps d'écho, notamment à l'aide de séquences *Ultra-short TE* (UTE) ou *Zero TE* (ZTE) (TYLER et al. 2007).

**Tab. 2.1.** Temps de relaxation à différentes intensités de champs magnétiques (moyenne  $\pm$  écart-type).

$B_0$	Espèce	$T_1$ (ms) cerveau	$T_2$ (ms) cerveau	$T_1$ (ms) sang	référence
2.35T	Souris	920 $\pm$ 40			D. L. THOMAS et al. (2006)
3T	Bœuf			1664 $\pm$ 14	LU et al. (2004)
4T	Rat	1286 $\pm$ 77	65.2 $\pm$ 2.4		R. A. d. GRAAF et al. (2006)
4.7T	Humain			1717 $\pm$ 39	VARELA et al. (2010)
	Bœuf			1833 $\pm$ 49	DOBRE et al. (2007)
	Rat	1300 $\pm$ 20	54 $\pm$ 1		KETTUNEN et al. (2007)
7T	Bœuf			2212 $\pm$ 53	DOBRE et al. (2007)
	Rat			2304 $\pm$ 108	Emmanuel L BARBIER et al. (2002)
	Souris	1582 $\pm$ 42	36 $\pm$ 2		GUILFOYLE et al. (2003)
9.4T	Rat			2430	NASRALLAH et al. (2012)
	Rat	1948 $\pm$ 52	42.1 $\pm$ 1.2		R. A. d. GRAAF et al. (2006)
11.7T	Rat			2813 $\pm$ 56	LIN et al. (2012)
	Rat	2073 $\pm$ 101	36.2 $\pm$ 1		R. A. d. GRAAF et al. (2006)

**Tab. 2.2.** Changement du temps de relaxation longitudinale en présence de pathologies et avec l'âge.

Espèce	Source de variations	$B_0$	$\Delta T_1$	référence
Rat	Gliome	4.7 T	16 %	KETTUNEN et al. (2007)
Rat	Ischémie de l'artère cérébrale moyenne	7 T	2.6 %	GRILLON et al. (2008)
Humain	Cedeme péri tumoral	1.5 T	73 %	BASTIN et al. (2002)
Humain	Age	1.5 T	> 15 %	CHO et al. (1997)

### 2.1.3 Équation de Bloch

En combinant l'équation du mouvement avec les termes de relaxation, on obtient le système d'équations de Bloch qui décrit le mouvement de l'aimantation macroscopique en fonction du temps et en prenant en compte la relaxation :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times (\mathbf{B}_{fict} + \mathbf{b}_1) - \mathbf{R}(\mathbf{M} - \mathbf{M}_0) \quad , \quad (2.28)$$

où  $\mathbf{R}$  est la matrice de relaxation :

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} 1/T_2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/T_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/T_1 \end{pmatrix} \quad (2.29)$$

### 2.1.4 Impulsions RF

L'impulsion RF est un des éléments clés de l'expérience de RMN. En effet, c'est grâce à celle-ci que l'on bascule l'aimantation dans le plan transversal et que l'on aura un signal à détecter dans la bobine de réception.

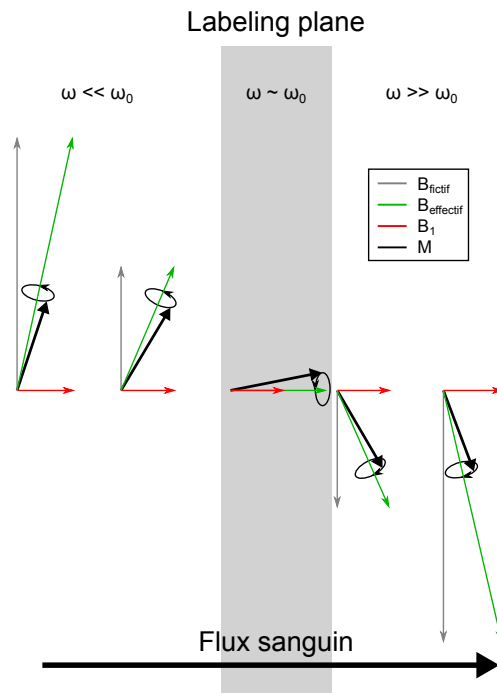
#### Impulsions classiques

Une impulsion classique consiste à appliquer un champ RF dans une direction perpendiculaire au champ statique et à la fréquence de Larmor. Cela induit une rotation de l'aimantation autour de la direction du champ RF. L'angle de rotation est directement proportionnel à l'intégrale dans le temps de l'amplitude RF. La durée d'une impulsion classique est de l'ordre de la ms, pouvant aller de quelques dizaines de  $\mu$ s à plusieurs ms. Les principales enveloppes pour la modulation de

l'amplitude du champ RF sont : gaussienne, sinus cardinal, rectangulaire (bloc pulse), hermite. Le choix d'une impulsion se fait par un compromis, principalement entre la durée de l'impulsion souhaitée et sa sélectivité fréquentielle. De plus en plus, pour la sélection de coupe, les enveloppes des impulsions RF sont calculées numériquement avec les algorithmes de Shinnar-Leroux (PAULY et al. 1991) qui optimisent l'enveloppe de l'impulsion en fonction des paramètres souhaités (comme l'épaisseur de coupe, la bande passante, la durée de l'impulsion, l'angle de bascule...).

Dans la plupart des situations d'imagerie, ces impulsions suffisent à créer une image de bonne qualité. Malheureusement, ces impulsions présentent le désavantage d'être sensibles aux inhomogénéités de  $B_1$ . Pour s'en affranchir, on peut utiliser des impulsions adiabatiques, surtout pour manipuler l'aimantation longitudinale, par exemple pour les impulsions d'inversion.

### Impulsions adiabatiques



**Fig. 2.7.** Représentation schématique d'une inversion adiabatique induite par le flux. Inspiré de J A DETRE et D C ALSOP (1999)

Les principaux avantages des impulsions adiabatiques sont les suivants :

- Insensible aux inhomogénéités du champ  $B_1$ , inversion constante à travers les tissus.
- Inversion plus sélective, le profil de coupe est beaucoup plus franc pour une durée d'impulsion raisonnable.
- Capacité de réaliser un angle de bascule uniforme sur une large bande de fréquences avec un  $|b_1|$  faible (si l'inversion est suffisamment lente).

C'est pour ces raisons que ce type d'impulsion est utilisé dans l'ASL.

**Passage adiabatique rapide :** Le premier type d'inversion adiabatique qui a vu le jour est décrit par le *Adiabatic Fast Passage* ou passage adiabatique rapide (AFP). Pour réaliser ce type d'inversion, on fait varier  $\mathbf{B}_0$  (champ magnétique variable, pas applicable sur les IRM d'aujourd'hui) d'une valeur  $B_0^{max}$  à  $B_0^{min}$  tout en appliquant un champ RF perpendiculairement à la direction  $z$  dans le référentiel tournant à  $\Omega_{rf}$  avec une amplitude de  $\mathbf{b}_1$  fixe. Dans ce repère, le système de spins est soumis à un champ fictif :  $\mathbf{B}_{fict} = \mathbf{B}_0(t) + \Omega_{rf}/\gamma$ . Le champ effectif  $\mathbf{B}_{eff} = \mathbf{B}_{fict} + \mathbf{b}_1$  va donc basculer d'une direction proche de  $+z$  à une position opposée lors du balayage de  $\mathbf{B}_0$ .

Pour simplifier l'étude du mouvement de l'aimantation, on peut se placer dans le repère  $x''y''z''$

tournant autour de l'axe  $y$  à la fréquence angulaire  $d\alpha/dt$ , où  $\alpha$  est l'angle que fait  $\mathbf{B}_{eff}$  avec l'axe  $z$ . On a donc le mouvement de l'aimantation dans un repère où  $\mathbf{B}_{eff}$  est immobile :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma\mathbf{M} \times \left( \mathbf{B}_{eff}(t) + \frac{1}{\gamma} \frac{d\alpha}{dt} \mathbf{k}_{y''} \right) \quad , \quad (2.30)$$

où  $\mathbf{k}_{y''}$  est le vecteur unité aligné avec l'axe  $y''$ . Si on vérifie la condition d'adiabaticité (condition de droite) :

$$\frac{1}{T_1}, \frac{1}{T_2} \ll \left| \frac{d\alpha}{dt} \right| \ll |\gamma\mathbf{B}_{eff}| \quad (2.31a)$$

$$\frac{1}{T_1}, \frac{1}{T_2} \ll \left| \frac{dB_{fict}}{dt} \right| \ll |\gamma b_1^2| \quad (2.31b)$$

alors l'aimantation  $\mathbf{M}$  effectue un mouvement de précession autour de  $\mathbf{B}_{eff}$ . Si  $\mathbf{M}$  est initialement aligné avec  $\mathbf{B}_{eff}$ , tant que l'on respectera la condition d'adiabaticité, l'aimantation suivra le champ effectif qui passe de  $+z$  à  $-z$ , on a donc bien une inversion. La condition d'adiabaticité peut être décrite ainsi : la vitesse de bascule doit être négligeable devant la précession de  $\mathbf{M}$ . Cela veut dire que soit la variation de  $B_{fict}$  est lente soit  $b_1$  est élevé. Cette technique contient le terme "rapide" dans son appellation car cette inversion doit être assez rapide pour pouvoir négliger la relaxation (terme de gauche des équations (2.31)). Dans nos études, nous avons utilisé typiquement des impulsions d'une durée de l'ordre de 15 ms, ce qui est raisonnable au vu des valeurs du  $T_2$  données dans le Tab. 2.1. Cette technique nous permet de comprendre le concept d'inversion adiabatique mais en pratique elle n'est pas utilisée ainsi en IRM.

**Impulsions adiabatiques d'inversion modulées en amplitude et en phase :** Suite à l'ajout d'un modulateur d'amplitude et de phase de champ RF sur les IRM, une nouvelle technique d'inversion adiabatique a vu le jour. Dans ces techniques,  $\mathbf{B}_0$  est fixe et on fait varier  $b_1$  en amplitude et en phase (ou en fréquence) selon l'équation suivante dans le référentiel  $x'y'z$  tournant à la fréquence instantanée  $\Omega(t) = \Omega_{RF} + d\varphi(t)/dt$  :

$$b_1^\perp(t) = b_1^0(t) \exp(i\varphi(t)) \quad (2.32)$$

Dans ce repère, on obtient donc l'équation suivante pour le champ effectif :

$$\mathbf{B}_{eff}(t) = b_1^0(t) \mathbf{k}_{x'} + \frac{\Omega(t) - \Omega_0}{\gamma} \mathbf{k}_z \quad (2.33)$$

Pour accomplir cette inversion adiabatique avec modulation de fréquence et d'amplitude, le champ RF doit donc être faible en début et en fin d'impulsion et la condition d'adiabaticité doit être respectée (cf. Eq. (2.31)).

**Impulsions de type sécante hyperbolique :** Les impulsions de type sécante hyperbolique ont la particularité d'avoir une solution analytique connue de l'équation de Bloch (SILVER et al. 1985) (comme l'impulsion rectangulaire). Cela a permis une étude approfondie de ces impulsions. En général, ces impulsions sont surtout utilisées pour réaliser des inversions sélectives. Dans ce travail de thèse, c'est ce type d'impulsion qui a été utilisé pour réaliser toutes les inversions des séquences d'Inversion Récupération (IR) et pour les séquences PASL. Ce type d'impulsion est disponible sur nos imageurs, mais les impulsions d'inversion auraient pu être améliorées avec des impulsions adiabatiques de type *Frequency Offset Corrected Inversion* (FOCI) ou *Bandwidth-modulated Selective Saturation and Inversion* (BASSI) (WARNKING et al. 2006).

Dans le référentiel tournant à  $\Omega_{rf}$ , le champ RF associé à une impulsion type sécante hyperbolique est décrit par :

$$b_1^\perp(t) = b_1^{max} (\text{sech}(\beta t))^{1+i\mu} \quad , \quad (2.34)$$

avec une bande passante de  $\Delta\omega = 2\mu\beta$ . L'impulsion peut être tronquée aux instants  $t = \pm T/2$  sans que la réponse ne soit significativement différente. Si  $\mu \leq 2$ , il n'y a plus de dépendance au champ RF. Pour avoir une bonne inversion, on doit respecter la condition suivante :  $\gamma b_1^{max} \geq \mu\beta$ . Ce type d'impulsion modulée en amplitude et en fréquence permet de réaliser l'inversion de l'aimantation des tissus et du sang dans les techniques de marquage de spin artériel PASL.

**Inversion adiabatique "flux induite" :** Pour les techniques CASL et pCASL l'inversion de l'aimantation est aussi adiabatique en revanche la modulation de fréquence est induite par le flux sanguin (DIXON et al. 1986). Le principe est le même que précédemment mais cette fois l'amplitude et la fréquence du champ RF sont fixes et un gradient de champ magnétique est appliqué dans la direction  $z$  du flux sanguin. Ainsi lorsque les spins du sang se déplacent dans le gradient de champ magnétique, leur fréquence de Larmor va varier au fur et à mesure de leur déplacement. Ce type d'inversion adiabatique induite par le flux présente néanmoins une efficacité d'inversion réduite par rapport à une impulsion de type sécante hyperbolique, dû à la vitesse variable dans le temps et dans l'espace du sang (MACCOTTA et al. 1997) et à une impulsion effective plus longue, donc sensible aux effets de relaxation.

### 2.1.5 Signal IRM

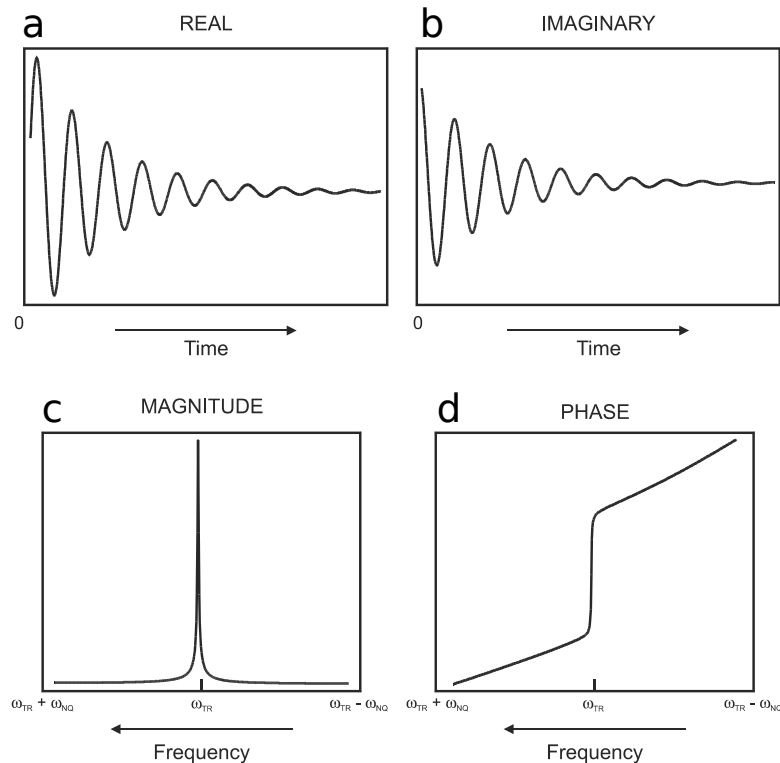
Pour mesurer le signal IRM, on place une bobine dont le champ RF est orienté orthogonalement à  $\mathbf{B}_0$ . La composante transversale de l'aimantation de l'échantillon va induire une force électromotrice dans cette bobine, couramment appelée antenne. Le signal que l'on capte est appelé *Free Induction Decay* ou signal de précession libre (FID) et a pour forme classique :

$$s(t) = s(0) \cos(\Omega_0 t + \varphi) \exp\left(-\frac{t}{T_2^*}\right) \quad (2.35)$$

Les imageurs IRM réalisent la réception sur deux voies, en quadrature (déphasage de  $\pi/2$ ). Le signal IRM est donc complexe et s'écrit sous la forme :

$$s(t) = s(0) \exp(i(\Omega_0 t + \varphi)) \exp\left(-\frac{t}{T_2^*}\right) \quad (2.36)$$

Ce signal va ensuite être démodulé et numérisé. On peut voir une illustration de ce signal et la transformée de Fourier associée dans la Fig. 2.8.



**Fig. 2.8.** Schéma d'un signal RMN avec sa partie réelle (a.), imaginaire (b.) et les transformées de Fourier correspondantes (c. et d.), adapté de BROWN et al. (2003)

### 2.1.6 Rapport signal sur bruit

Lors d'une expérience de RMN, nous avons vu que l'on faisait l'acquisition du signal généré par l'aimantation transversale de l'échantillon. Cependant, ce signal est contaminé par plusieurs sources de bruit. Il y a le bruit physiologique, dû à l'animal vivant que l'on souhaite imager, divers bruits engendrés par la chaîne d'acquisition (bruit électronique) et du bruit dû à des perturbations RF extérieures.

Pour caractériser la qualité d'une image médicale, on peut donc utiliser la notion de *Signal to Noise Ratio* ou rapport signal sur bruit (SNR).

#### Définition du SNR

Voici une expression du SNR pour une image IRM 2D :

$$SNR = K \cdot \left( \frac{FOV_x}{N_x} \cdot \frac{FOV_y}{N_y} \cdot \Delta z \right) \cdot \sqrt{\frac{N_x \cdot N_y \cdot NEX}{BW}}, \quad (2.37)$$

où  $FOV_x$  et  $FOV_y$  sont les champs de vue dans les directions  $x$  et  $y$ ,  $N_x$  et  $N_y$  sont les nombres de pas d'encodage en fréquence et en phase,  $\Delta z$  est l'épaisseur de coupe,  $NEX$  est le nombre de données moyennées, et  $BW$  est la bande passante de réception.

$K$  est une constante incluant des facteurs dépendants :

- du matériel : comme les antennes, les pré-amplificateurs, etc.
- des paramètres de séquence (TR, TE, etc) et de l'intensité du champ statique.
- des propriétés des tissus (densité de spin,  $T_1$ ,  $T_2$ ).

On voit que l'augmentation du SNR est une question de compromis entre différents paramètres. Par exemple, le SNR est inversement proportionnel à la bande passante, on peut donc être tenté de baisser la bande passante. Néanmoins, cela peut engendrer une augmentation du temps d'écho (TE) et donc une réduction du signal.

#### Mesure du SNR en IRM

Pour pouvoir comparer la qualité de deux images IRM, on utilise souvent le SNR. Cela peut également permettre de détecter une anomalie dans le matériel.

**SNR spatial :** On peut mesurer le SNR spatial dans une image. Celui-ci est généralement défini comme le rapport entre la valeur moyenne du signal ( $\bar{s}$ ) dans une *Region Of Interest* ou région d'intérêt (ROI) contenant les tissus à imager et la déviation standard du signal ( $\sigma$ ) dans une ROI située dans une zone de l'image ne contenant que du bruit. Cette méthode repose sur l'hypothèse d'un bruit blanc à l'acquisition du signal, qui va engendrer après transformée de Fourier un bruit blanc reparti uniformément dans l'image .

$$SNR = \frac{\bar{s}}{\sigma} \quad (2.38)$$

Il faut veiller à ne pas sélectionner de zone contenant un repliement ou ghosting de signal lors de la création de la ROI dans le bruit. Nous avons utilisé cette mesure pour établir la qualité des images à travers champs magnétiques et à travers coupes.

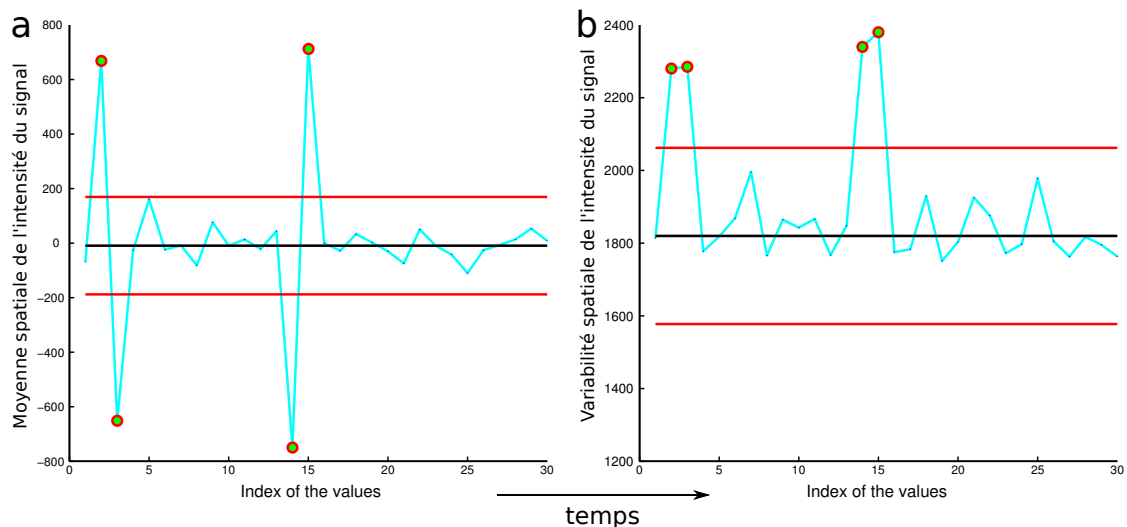
**SNR temporel :** Il est également intéressant d'étudier l'évolution du signal au cours du temps. Par exemple lorsqu'une expérience est répétée plusieurs fois en vue de moyennner les images pour augmenter le SNR spatial. On définit le SNR temporel comme le rapport entre la valeur moyenne du signal dans une ROI dans le tissu que l'on veut imager et la valeur de la déviation standard à travers le temps dans cette même ROI. Cette mesure n'est possible que pour des acquisitions avec un grand nombre de répétitions. Cela permet de mesurer le SNR local voxel par voxel dans l'image et aussi de prendre en compte des variations spatiales du bruit, par exemple dans le cadre du bruit physiologique.

**Détection des valeurs aberrantes :** Pour éviter des problèmes de changement de signal inattendu et anormal, nous avons effectué une détection des *outlier*. Cela permet de détecter une image à une répétition donnée qui aurait un brusque changement de signal et de l'exclure. Dans le cas de l'ASL, où l'on fait la différence entre deux images, un changement de signal dans seulement une des deux images va entraîner un changement apparent et faux du CBF. En effet, des changements de signal peuvent apparaître dans l'image dus à une interférence créée par la présence d'un objet métallique qui entre en vibration. Nous avons pu observer ce phénomène dû à un composant d'une antenne qui était dessoudé et entraînait aléatoirement une perte de l'accord de l'antenne. On peut voir un exemple de détection d'outlier sur la Fig. 2.9. Deux types de détection sont réalisés (TAN et al. 2009) :

- sur la base de la **moyenne** spatiale d'une image et en la comparant à la moyenne de l'ensemble des images (Fig. 2.9a).
- sur la base de la **déviatiion standard** spatiale d'une image et en la comparant à la déviatiion standard moyenne sur l'ensemble des images (Fig. 2.9b). En effet, l'intensité moyenne du signal dans l'image peut rester stable malgré l'alternance de bandes positives et négatives recouvrant l'image, si celles-ci se compensent en moyenne ; cependant la valeur de la *Standard Deviation* ou déviatiion standard (SD) sera plus élevée.

Le seuil de rejet des valeurs aberrantes est déterminé à l'aide de la valeur  $\tau$  issue d'un test de Thompson (W. R. THOMPSON 1935).

Il peut donc être intéressant d'acquérir les données sous forme de répétition plutôt que de moyennage. Comme nous l'avons vu, cela permet d'exclure des données corrompues qui auraient pu biaiser la quantification du CBF. Pour nos mesures ASL, nous avons effectué cette détection sur la différence des images *control/label*. Toutes les répétitions qui sont considérées comme valeurs aberrantes, selon un des types de détection, sont exclues.



**Fig. 2.9.** Détection des outliers (points cerclés de rouge) sur une séquence pCASL-EPI avec 30 répétitions. La détection est réalisée sur la différence *control-label*. **a.** Détection sur la moyenne de l'image. **b.** Détection sur la déviatiion standard de l'image.

## 2.2 Effets de transfert d'aimantation

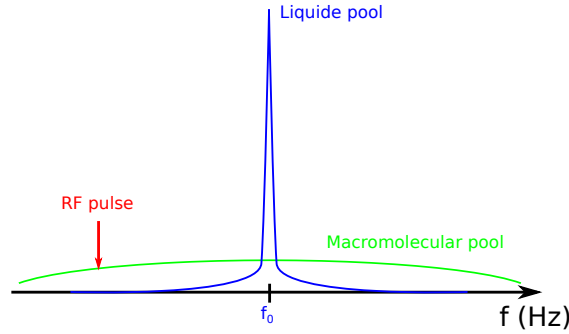
Le *Magnetization Transfer* ou transfert d'aimantation (MT) est un phénomène se produisant en présence d'une impulsion RF et de macromolécules. Il peut être utilisé pour établir un diagnostic en imageant des changements de propriétés des tissus. Il est utilisé notamment pour étudier la sclérose en plaques car les méthodes d'imagerie par transfert d'aimantation sont sensibles à la démyélinisation (LEVESQUE et al. 2010). En ASL, par contre, on recherche plutôt à éviter la contamination du MT.

L'IRM du proton  $^1\text{H}$  ne détecte que le signal des protons ayant un temps de relaxation  $T_2$  suffisamment long, supérieur à  $\sim 10$  ms, généralement appelés protons libres. Ces protons sont présents dans l'eau, on en trouve donc dans le sang et les liquides des tissus irrigués (liquide interstitiel, cytoplasme). Le  $T_2$  des protons liés, faisant partie de macromolécules ou de membranes cellulaires, n'est pas suffisamment long ( $< 1$  ms) pour que ceux-ci puissent être détectés en imagerie conventionnelle. Leur bande spectrale est assez large (10 – 50 kHz) pour qu'une impulsion hors résonance, i.e. différente de la fréquence de Larmor, puisse les perturber, contrairement aux protons libres (10 – 100 Hz) (cf Fig. 2.10). L'aimantation longitudinale des protons des macromolécules est ainsi détruite par l'impulsion hors résonance. L'aimantation des protons de l'eau, relaxée, est transférée vers celle des protons des macromolécules générant indirectement un changement de signal des protons de l'eau. Ce phénomène est appelé *Magnetization Transfer* ou transfert d'aimantation. Généralement, on utilise les deux paramètres suivants pour décrire le MT : le *Magnetization Transfer Ratio* (MTR) (2.39) et la *Normalized Magnetization* (2.40).

$$MTR = \frac{M_z - M_0}{M_0} = 1 - \left( \frac{M_{dir}}{M_0} + \frac{M_{MT}}{M_0} \right) , \quad (2.39)$$

avec  $M_z$  l'aimantation longitudinale de l'échantillon après impulsion RF de MT,  $M_0$  l'aimantation à l'équilibre thermique,  $M_{dir}$  la contribution directe de l'impulsion,  $M_{MT}$  la contribution due au transfert d'aimantation. Le MTR est donc une mesure semi-quantitative de la décroissance relative de l'intensité du signal due à l'impulsion de MT.

$$\frac{M_z}{M_0} = 1 - MTR \quad (2.40)$$



**Fig. 2.10.** Bandes spectrales théoriques des protons du compartiment des macromolécules (vert) et de l'eau libre (bleu) de la coupe imagée. RF pulse : position de l'impulsion RF pendant le marquage ASL (rouge)

Le modèle courant pour décrire les échanges d'aimantation dans le contexte du transfert d'aimantation est un modèle simple à deux compartiments. Cela donne l'équation de l'aimantation longitudinale (2.41) décrite par NATT et al. (2003) après une impulsion RF continue :

$$M_z^a = M_0^a \frac{R^b + T^b + M_0^a R_x + R^b \frac{M_0^b R_x}{R_a}}{\left(1 + \frac{M_0^b R_x}{R^a} + \frac{\omega_1^2}{\Delta^2} \frac{1}{R^a T_2^a}\right) (R^b + M_0^a R_x + T^b) - M_0^a R_x \frac{M_0^b R_x}{R_a}} , \quad (2.41)$$

avec :

$$T^a = \frac{\omega_1^2 T_2^a}{1 + (\Delta T_2^a)^2} \simeq \frac{\omega_1^2}{\Delta^2 T_2^a} \quad (2.42)$$

$$T^b = \sqrt{2\pi} \omega_1^2 T_2^b \int_0^1 \frac{1}{|3u^2 - 1|} \cdot \exp\left(-2 \left(\frac{\Delta T_2^b}{3u^2 - 1}\right)^2\right) du , \quad (2.43)$$

où  $a$  décrit le réservoir liquide,  $b$  décrit le réservoir semi-solide (macromolécules),  $R_x$  est la constante d'échange entre les deux compartiments,  $R^a$  et  $R^b$  sont les relaxivités spin-réseau,  $T_2^a$  et  $T_2^b$  sont les temps de relaxation spin-spin,  $M_0^a$  et  $M_0^b$  sont les tailles relatives des compartiments,  $\omega_1 =$

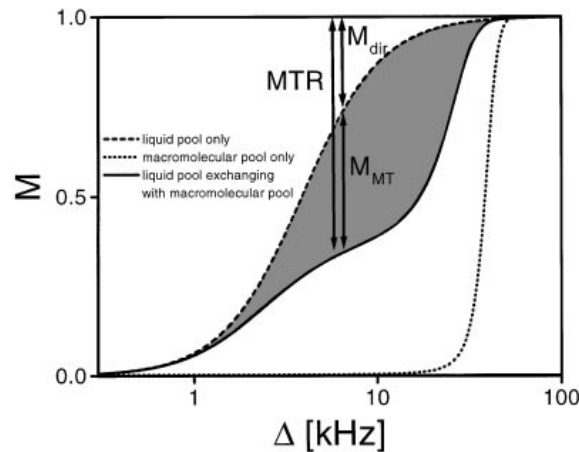


$\gamma B_1$  est la fréquence angulaire de basculement,  $\Delta$  est le décalage de la fréquence angulaire. Les profils spectraux des deux réservoirs sont donnés par les équations (2.42) et (2.43) (MORRISON et HENKELMAN 1995; MORRISON, STANISZ et al. 1995) pour les liquides et les macromolécules, respectivement. On peut en voir une représentation graphique sur la Fig. 2.10.

Dans le cas d'une impulsion RF pulsée, l'amplitude de l'impulsion off-résonance est donnée en terme d'équivalent à une impulsion continue par :

$$B_1^{CW} = \sqrt{\frac{1}{TR} \int_0^{T_p} |B_1(\tau)|^2 d\tau} \quad , \quad (2.44)$$

avec  $B_1(t)$  l'enveloppe dans le domaine temporel de l'impulsion et  $T_p$  la durée de l'impulsion engendrant le MT.



**Fig. 2.11.** Aimantation longitudinale du réservoir de liquide et des macromolécules. La région grisée entre les deux courbes illustre la saturation due à l'effet de transfert d'aimantation ( $M_{MT}$ ),  $M_{dir}$  indique la saturation due à l'effet direct. Ces résultats ont été obtenus dans un gel d'agar à 4 % et une impulsion RF d'amplitude 670 Hz. Adapté de HENKELMAN et al. (2001)

### 2.3 Diffusion de l'eau

Lorsque que l'on veut comprendre la perfusion dans le cerveau, on doit également s'intéresser à la diffusion de l'eau dans celui-ci. En effet, les propriétés de l'aimantation du sang diffèrent de celles des tissus car l'environnement est différent ; les temps de relaxation changent donc. Par exemple, à 7 T le  $T_1$  est d'environ  $2304 \pm 108$  ms (Emmanuel L BARBIER et al. 2002) pour le sang et d'environ  $1606 \pm 28$  ms (cf. chapitre 5) dans la substance grise. Cette eau du sang, en arrivant au niveau des capillaires et donc du voxel d'imagerie, va diffuser dans le tissu venant ainsi modifier l'aimantation de celui-ci et donc le signal détecté.

Les mouvements de l'eau dans le parenchyme cérébral sont communément modélisés par un modèle gaussien de diffusion :

$$P(r|r_0, t) = \left( \frac{1}{\sqrt{(4\pi D_0 t)^3}} \right) e^{-\frac{(r-r_0)^2}{4D_0 t}} \quad , \quad (2.45)$$

où  $D_0 = 0.7 \mu\text{m ms}^{-1}$  (R. A. d. GRAAF 2008) est le coefficient de proportionnalité entre le déplacement quadratique moyen d'un ensemble de particules et le temps écoulé ou temps de diffusion  $t$ . Avec :

$$D_0 = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_h} \quad , \quad (2.46)$$

où  $k_B$  est la constante de Boltzmann,  $T$  est la température du milieu,  $r_h$  est le rayon hydrodynamique de la molécule et  $\eta$  la viscosité (paramètre variant d'une structure à l'autre du cerveau).

## 2.4 Arterial Spin Labeling (ASL)

En ASL, on inverse l'aimantation longitudinale des protons de l'eau du sang pour créer un bolus de sang marqué servant de traceur. Toutes les méthodes ASL reposent sur le principe de l'acquisition de deux images : une avec l'influence du sang marqué (*label*) et une seconde avec l'influence d'un sang non marqué (*control*). Les deux images étant acquises dans les mêmes conditions de lecture, les tissus statiques vont produire le même signal (aux effets de MT près). La différence entre les deux images va donc dépendre de la quantité d'aimantation apportée par le sang qui va diffuser dans les tissus cérébraux. Plus le marquage sera long, plus vont s'accumuler dans les tissus des spins dont l'aimantation longitudinale a été modifiée par le marquage, jusqu'à un état d'équilibre. Cette différence est donc directement proportionnelle au CBF. Mais, comme nous allons le voir dans la section 2.4.4, pour obtenir une valeur quantitative du CBF, il est nécessaire d'appliquer une équation de quantification qui nécessite de connaître, outre la différence d'aimantation, différentes valeurs de paramètres qui entrent dans l'équation de quantification. En pratique, un délai est appliqué entre la fin du marquage et le début de l'acquisition, c'est le *Post Labeling Delay* (PLD). Cela permet aux spins marqués d'atteindre la zone d'imagerie et ainsi de réduire les différences de signal dues aux temps de transit variables entre les différentes zones imagées (D C ALSOP et J A DETRE 1996). Ces techniques ASL peuvent être combinées à un module de suppression de signal des tissus statiques pour limiter les perturbations des tissus statiques. Pour nos acquisitions ASL nous ne disposons pas d'un tel module, mais avons effectué une saturation des tissus imagés au début de chaque marquage. Cela permet d'obtenir le même signal issu des tissus statiques et ainsi de ne pas exclure la première répétition, non saturée par l'acquisition des images des répétitions précédentes. Dans cette partie, les exemples pratiques correspondent à l'ASL cérébral chez le rat.

### 2.4.1 Les principales méthodes d'ASL

Pour chaque catégorie de méthodes ASL (PASL, CASL, pCASL), il existe plusieurs variantes avec des changements de gradient ou d'impulsion RF. Dans cette partie, nous allons présenter une des variantes de chaque méthode ASL, souvent la plus utilisée dans la littérature.

#### Pulsed Arterial Spin Labeling (PASL)

**Historique :** Une première approche de la méthode PASL a été présentée par KWONG, BEL-LIVEAU et al. (1992) en 1992. Cette étude ne regardait que la différence de changement de signal d'une séquence d'inversion récupération pour réaliser une étude d'imagerie fonctionnelle. En 1994, EDELMAN et al. (1994) présentent la séquence *Echo-planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radio frequency* (EPSTAR) qui permet des mesures qualitatives du CBF par une méthode pulsée. Cette méthode est inspirée d'une technique d'angiographie présentée par SARDASHTI et al. (1990) en 1990. La séquence PASL utilisée dans ce travail de thèse est la séquence *Flow Alternating Inversion-Recovery* (FAIR) présentée en 1995 par S. G. KIM (1995) et KWONG, CHESLER et al. (1995).

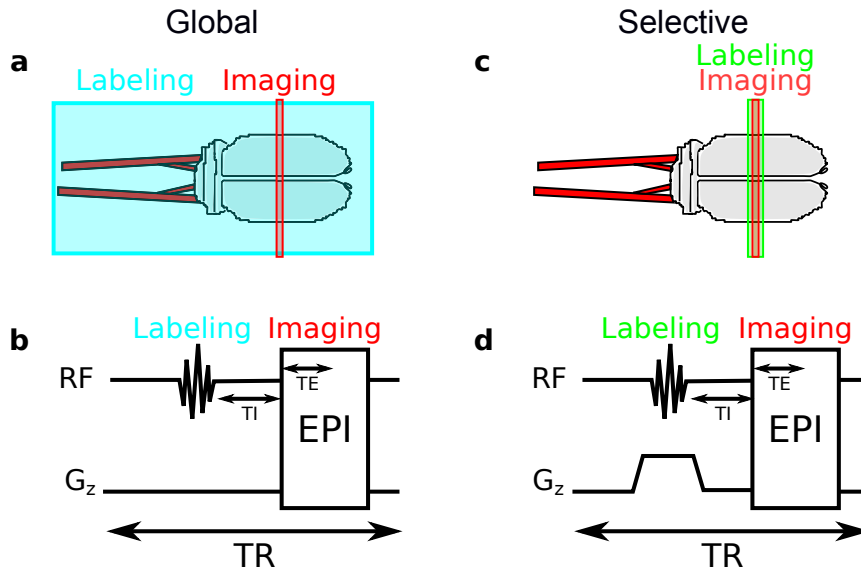
**Principe de la méthode PASL :** Nous allons présenter ici la méthode *Flow Alternating Inversion-Recovery* (FAIR), une méthode couramment utilisée dans la littérature et disponible sur les IRM Bruker.

La Fig. 2.12 présente la méthode FAIR, qui comporte une inversion sélective, de type adiabatique, au niveau du plan d'imagerie. Après un certain temps d'inversion (TI), on fait l'acquisition de l'image. La coupe d'inversion est réalisée avec une marge de quelques mm de part et d'autre de la coupe d'imagerie pour s'affranchir de la zone de transition au bord de la coupe d'inversion. Dans un second temps, on réalise l'acquisition du même plan d'imagerie et avec le même temps d'inversion (TI), mais cette fois-ci suite à une inversion non sélective de l'aimantation des spins de l'eau dans tout le rat. En général, l'acquisition est répétée à plusieurs TI sur une plage donnée couvrant environ 5 fois le  $T_1$  du tissu.

**Avantage/inconvénient de la méthode PASL :** Cette méthode présente le désavantage de produire un bolus de sang marqué (sang dont l'aimantation a été inversée) plus court que dans les

autres méthodes ASL. Le signal de perfusion est plus faible, malgré une efficacité d'inversion plus grande (cf. Fig 2.14). De plus, la durée de ce bolus dépend de la taille de la zone de couverture de l'antenne et donc du placement du sujet (NASRALLAH et al. 2012). Ceci implique que nous ne pouvons pas connaître les caractéristiques temporelles du bolus et nous ne pouvons pas quantifier le CBF. Pour pallier à ces problèmes, des modules de saturation comme *quantitative imaging of perfusion using a single subtraction* (QUIPSSII) ont vu le jour. Ce module sature le bolus à un temps donné pour limiter la taille du bolus à un délai connu. Il peut être associé aux méthodes standard PASL.

Dans son implémentation classique, la méthode FAIR présente néanmoins l'avantage, par rapport à la méthode CASL, de permettre une acquisition de plusieurs coupes.



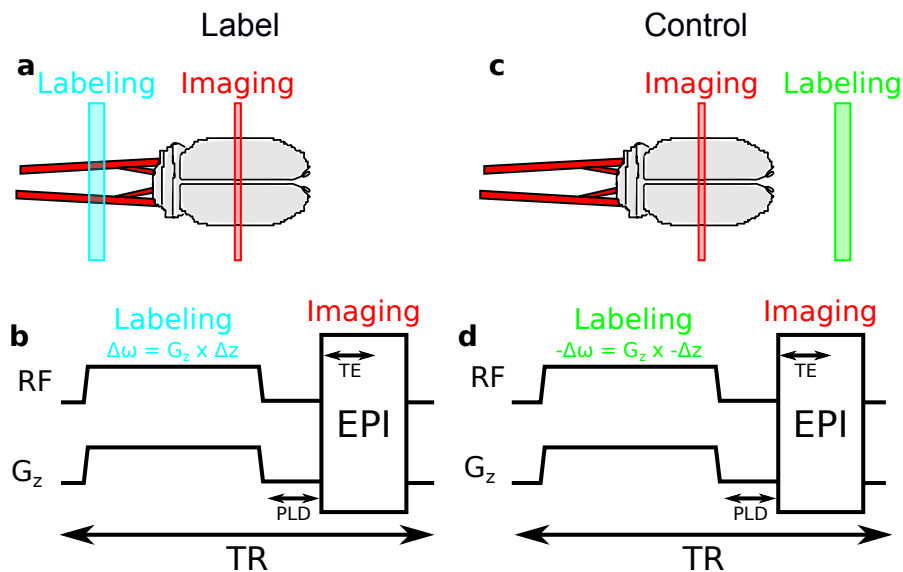
**Fig. 2.12.** Fonctionnement d'une séquence PASL de type *Flow Alternating Inversion-Recovery* (FAIR). **a.** Représentation schématique de l'expérience globale (ou *label*) sur un cerveau de rat (gris) et les carotides (rouge), le plan de marquage est en bleu et le plan d'imagerie en rouge. **b.** Chronogramme associé à l'expérience globale, EPI désigne le module de lecture, TE le temps d'écho, TI le temps d'inversion et TR le temps de répétition. On note l'absence de gradient, permettant un marquage global. **c.** Schéma de l'expérience sélective (ou *control*), le marquage est vert. **d.** Chronogramme de l'expérience sélective.

### Continuous Arterial Spin Labeling (CASL)

**Historique :** En 1986, (DIXON et al. 1986) ont présenté la méthode d'inversion adiabatique induite par le flux dans le but de réaliser des angiographies par IRM. En 1990, au congrès annuel de l'*International Society for Magnetic Resonance in Medicine* (ISMRM) Detre et al. ont présenté la méthode CASL et en 1992, le principe de la méthode CASL a été publié dans deux articles de J A DETRE, LEIGH et al. (1992) et D. S. WILLIAMS et al. (1992). La méthode avait, dans cette première étude, le but de mesurer le CBF chez le rat.

**Principe de la méthode CASL :** La méthode CASL, contrairement à la méthode PASL, n'utilise pas une impulsion adiabatique courte pour réaliser l'inversion du sang mais une impulsion longue d'inversion induite par le flux, appliquée en continu pendant tout le marquage. Cette impulsion de plusieurs secondes est beaucoup plus longue que les impulsions classiques qui sont de l'ordre de plusieurs ms, ce qui fait que de nombreux systèmes IRM ne sont pas capables d'appliquer ce type d'impulsion. C'est la combinaison de cette impulsion avec le déplacement du sang dans le gradient de champ appliqué selon  $z$  qui va induire une inversion adiabatique, comme décrit dans la section 2.1.4. Pour réaliser cette inversion, on applique communément un gradient compris entre 1 et 10 mT m<sup>-1</sup> dans la direction  $z$  et une impulsion continue avec un décalage en fréquence (environ -8500 Hz pour un gradient de 10 mT m<sup>-1</sup>). Cela permet de placer le plan de marquage

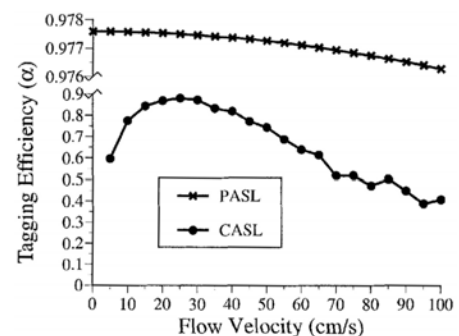
à environ 2 cm en amont du plan d'imagerie, dans la partie commune des artères carotidiennes chez le rat. Après cette inversion et un PLD, on réalise une acquisition avec un module de lecture rapide, généralement en *Echo Planar Imaging* (EPI), ce qui nous donne l'image *label*. Pour acquérir l'image contrôle, on réalise la même impulsion que précédemment mais cette fois avec une fréquence positive (+8500 Hz), pour appliquer l'impulsion en symétrique du plan d'inversion *label* par rapport au plan d'imagerie. Cela permet d'appliquer la même saturation aux macromolécules du plan d'imagerie, et ainsi de compenser les effets de transfert d'aimantation engendrés par cette saturation des macromolécules, sans marquer le sang des carotides. Ainsi, le signal des tissus statiques va théoriquement se compenser lors de la soustraction des images *label* et *control* et seule la composante du signal apportée par le sang inversé va contribuer au signal de perfusion, dans l'hypothèse où le spectre des MT est symétrique.



**Fig. 2.13.** Fonctionnement d'une séquence CASL. **a.** Représentation schématique de l'expérience *label* (le sang des carotides sera marqué) sur un cerveau de rat (gris) et les carotides (rouge), le plan de marquage est en bleu et le plan d'imagerie en rouge. **b.** Chronogramme associé à l'expérience *label*, EPI désigne le module de lecture, PLD le post labeling delay, TE le temps d'écho et TR le temps de répétition. **c.** Schéma de l'expérience contrôle (le sang des carotides n'est pas marqué), le marquage est en vert. **d.** Chronogramme de l'expérience *control*, on peut noter que la valeur de la fréquence de l'impulsion est opposée à celle du *label*.

**Avantage/inconvénient de la méthode CASL :** La méthode continue offre par rapport à la pulsée en théorie un meilleur rapport signal sur bruit (BUXTON et al. 1998 ; David C ALSOP et al. 2014), malgré une efficacité moindre (E C WONG et al. 1998) (cf Fig. 2.14). Cela est dû en grande partie à un bolus de sang marqué plus long et qui, en moyenne sur le bolus complet, arrive plus rapidement à la zone imagée (David C ALSOP et al. 2014). Malheureusement, cette méthode, dans son implémentation courante, ne permet pas de réaliser une acquisition multi-coups ou nécessite une antenne de marquage spécifique (SILVA et al. 1995). De plus, sur les scanners IRM cliniques, il n'est pas toujours possible de réaliser une impulsion continue de plusieurs secondes.

Nous avons vu que l'image *control* était acquise avec un marquage en symétrique par rapport au marquage *label*, avec une impulsion RF identique du point de vue de l'amplitude et du décalage en fréquence,



**Fig. 2.14.** Efficacité d'inversion des méthodes PASL et CASL en fonction de la vitesse du sang dans les carotides. Extrait de E C WONG et al. (1998)

pour compenser les effets de transfert d'aimantation (J A DETRE, LEIGH et al. 1992; W. ZHANG, D. S. WILLIAMS, J A DETRE et al. 1992). Malheureusement le spectre des macromolécules n'est pas symétrique (PEKAR et al. 1996; HUA et al. 2007). Cela implique que des résidus de transfert d'aimantation persistent même après soustraction des images *label* et *control*. Cet effet augmente avec le champ magnétique (POHMANN et al. 2011), comme nous le verrons dans le chapitre 6. Ces différentes limitations peuvent être contournées par l'ajout d'une antenne spécifique pour le marquage comme nous le verrons dans le chapitre 7, mais cela implique un coût supplémentaire et un tel matériel n'est pas toujours disponible.

### pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling (pCASL)

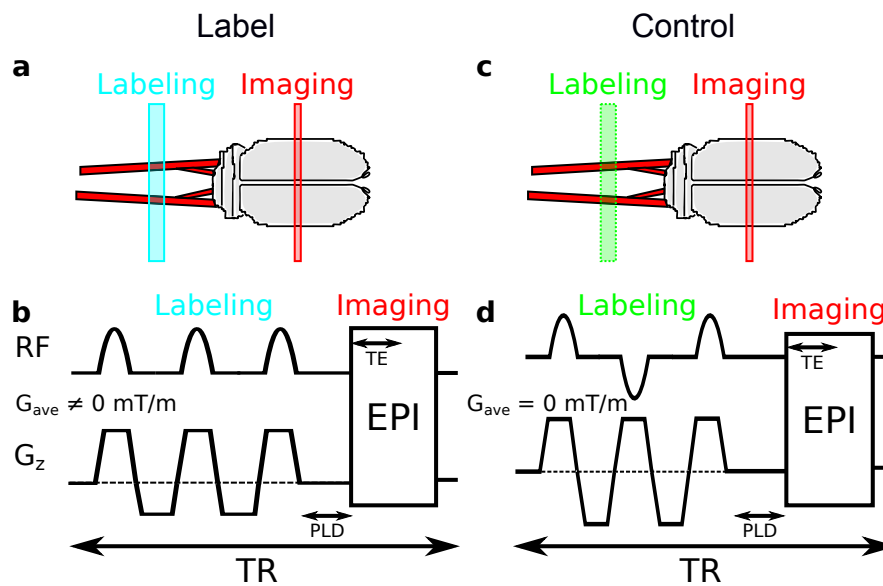
**Historique :** La méthode de marquage *pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling* (pCASL) a été présentée la première fois au congrès annuel de l'ISMRM en 2005 par GARCIA et al. (2005). Cette méthode a vu le jour suite aux contraintes sur le *Specific Absorption Rate* ou débit d'absorption spécifique (SAR) et sur le matériel des IRM cliniques qui, dans la plupart des cas, ne peuvent pas générer une impulsion continue de plusieurs secondes comme le nécessite la méthode continue. De plus, cette méthode permet de conserver un SNR et une efficacité d'inversion équivalents à ceux de la méthode CASL tout en permettant une acquisition multi-coupes, sans antenne de marquage spécifique et sans effets de transfert d'aimantation (cf section 4.2). En 2007, un article de WU et al. (2007) présente l'aspect théorique et des simulations sur l'efficacité d'inversion ainsi que les premières images sur l'homme. En 2008, un article de DAI et al. (2008) fournit une description complète de l'implémentation de la séquence pCASL *unbalanced*. Rapidement, on voit apparaître des comparaisons avec la méthode de référence qu'est le TEP  $^{15}\text{O}$  (BOKKERS et al. 2010; XU et al. 2010). La problématique du shim qui dégrade l'efficacité d'inversion est traitée pour la première fois par JUNG et al. (2010) en 2011. Enfin, DUHAMEL (2011) présente les premières acquisitions sur petit animal (la souris) à 11.75 T, avec le plan de marquage à l'isocentre.

**Principe de la méthode pCASL :** Nous allons présenter ici la méthode *unbalanced* méthode que l'on retrouve le plus dans la littérature et que nous avons implémentée. Cette méthode repose sur le même principe d'inversion adiabatique induite par le flux que la méthode CASL. Cependant, dans cette méthode, on mime une inversion continue par de très brèves impulsions RF dont la durée est comprise entre 200 et 500  $\mu\text{s}$ , répétées toutes les 400 à 1500  $\mu\text{s}$ . Avec ces paramètres, la condition d'adiabaticité (cf. Eq. (2.31a)) est toujours respectée. Un gradient positif selon  $z$  est appliqué pendant les impulsions (compris entre 9 et 90  $\text{mT m}^{-1}$ ), et un gradient négatif est appliqué entre chaque impulsion pour obtenir un gradient moyen de l'ordre de celui appliqué en CASL. L'amplitude RF moyenne est comprise entre 0.5 et 5  $\mu\text{T}$  avec un incrément de phase entre impulsions individuelles pour suivre la précession de l'aimantation (cf. section 3). Après un certain PLD on acquiert l'image *label*. Pour l'acquisition *control*, le gradient positif est identique (la coupe de marquage est située au même endroit) mais le gradient négatif est modifié de sorte que le gradient moyen soit nul. De plus, la phase de l'impulsion RF alterne entre 0 et 180° maintenant ainsi l'aimantation du sang proche de sa valeur d'équilibre.

**Avantage/inconvénient de la méthode pCASL :** Cette méthode combine les avantages des deux premières méthodes ASL tout en excluant les désavantages de chacune. Cela a contribué à favoriser le développement rapide de cette méthode en recherche clinique et sa recommandation par le white paper ASL (David C ALSOP et al. 2014). Toutefois, cette méthode présente le désavantage d'être plus sensible aux inhomogénéités de champ magnétique dans le plan de marquage que les autres méthodes (JUNG et al. 2010; JAHANIAN et al. 2011; SHIN et al. 2012) et ce phénomène augmente avec la montée en champ. Peu d'études existent sur le petit animal ([duhamel\\_pseudo-continuus\\_2011](#)).

#### 2.4.2 Applications pré-cliniques de l'ASL

L'ASL est une technique très développée en clinique et beaucoup d'articles de revue donnent des lignes de conduite à tenir pour une bonne acquisition de données ASL dans les différentes conditions pathologiques (BROWN et al. 2003; John A DETRE, WANG et al. 2009; POLLOCK et al. 2009;



**Fig. 2.15.** Fonctionnement d'une séquence pCASL. **a.** Représentation schématique de l'expérience *label* (le sang des carotides sera marqué) sur un cerveau de rat (gris) et les carotides (rouge), le plan de marquage est en bleu et le plan d'imagerie en rouge. **b.** Chronogramme associé à l'expérience *label*. EPI désigne le module de lecture, PLD le post labeling delay, TE le temps d'écho et TR le temps de répétition. **c.** Schéma de l'expérience *control* (le sang des carotides n'est pas marqué), le marquage est en vert. **d.** Chronogramme de l'expérience *control*. On peut noter que la valeur moyenne du gradient est nulle et que la phase entre deux impulsions s'inverse : le protocole ne conduit pas à l'inversion de l'aimantation du sang.

FERRÉ et al. 2013 ; David C ALSOP et al. 2014). En recherche pré-clinique, les développements sont moins nombreux mais on trouve des applications de l'ASL pour différentes pathologies cérébrales comme nous pouvons le voir dans le Tab. 2.3.

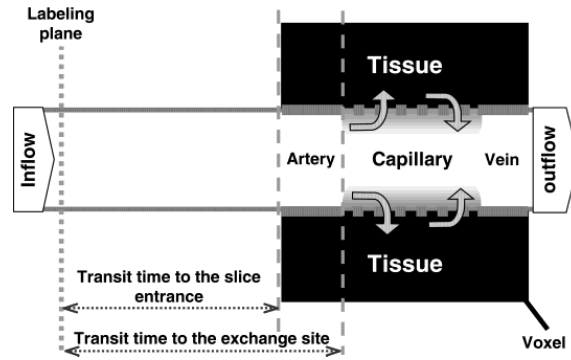
**Tab. 2.3.** Quelques applications pré-cliniques du marquage de spins artériels

Espèce	Études	Séquence	références
Rat	Ischémie	FAIR	D. L. THOMAS (2005)
Rat	Ischémie	CASL	D. THOMAS et al. (2006) et TANAKA et al. (2011)
Rat	Pharmacologie	CASL	BRUNS et al. (2009)
Rat	Vasoreactivité	FAIR	WEGENER et al. (2007)
Rat	Vasoreactivité	DASL	E L BARBIER, SILVA et al. (2001)
Rat	Tumeur	CASL	COQUERY et al. (2014)

### 2.4.3 Modèles physiologiques

Pour quantifier le CBF, il est nécessaire d'établir un modèle expliquant comment vont se comporter les molécules d'eau à l'origine du signal IRM, dans un voxel d'imagerie. Pour cela, plusieurs modèles existent, comprenant différents niveaux de complexité et d'approximations. Les principaux paramètres nécessaires à la mise en œuvre de ces modèles sont (Fig. 2.16) :

- Quels sont les temps de transit entre le plan de marquage et le voxel ?
- Quelle proportion de sang marqué arrive dans le voxel ?
- Quel est le débit d'échange d'eau entre les capillaires et les tissus ?
- Comment diffuse l'eau une fois dans les tissus ?
- Quelle quantité d'eau marquée ressort par les veines ?



**Fig. 2.16.** Schéma d'un voxel d'imagerie contenant les différents compartiments pris en compte lors de la quantification du CBF. Les lignes pointillées sur le capillaire représentent la paroi des capillaires perméables à l'eau, les lignes pleines représentent les parois des vénules et artérioles où peu d'échanges d'eau ont lieu. Extrait de Emmanuel L BARBIER et al. (2002).

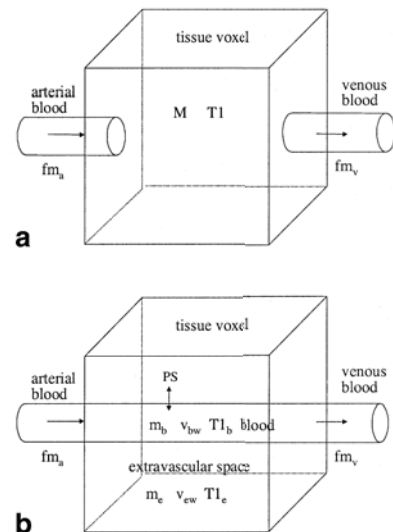
### Un compartiment

En 1992, J A DETRE, LEIGH et al. (1992), D. S. WILLIAMS et al. (1992) et KWONG, BELIVEAU et al. (1992) publient les premiers articles traitant de la quantification du CBF en ASL avec l'équation de Bloch (Eq. (2.28)) modifiée pour prendre en compte la perfusion. Ces modèles considèrent l'eau comme librement diffusible. En 1998, BUXTON et al. (1998) développent un modèle cinétique général que nous verrons plus en détail dans la section 2.4.4. Ce modèle est de loin le plus utilisé dans la littérature.

Comme illustré sur la Fig. 2.17a, les modèles à un compartiment supposent que lorsque les protons de l'eau du sang entrent dans le voxel d'imagerie, ils sont instantanément extraits du lit capillaire et diffusent instantanément dans tout le voxel.

### Deux compartiments

Quelques équipes ont étudié les modèles à deux compartiments, notamment PARKES et al. (2002). Dans le modèle à deux compartiments, on considère le compartiment du capillaire et le compartiment du tissu (cf. Fig. 2.17b). A chaque compartiment on associe une fraction volumique, une aimantation et un temps de relaxation. Enfin, les échanges entre les deux compartiments sont régis par une constante d'échange, le produit perméabilité surface (PS), qui va définir le taux d'aimantation échangée entre les deux compartiments. La diffusion de l'aimantation dans le voxel une fois sortie du lit vasculaire est supposée instantanée. La quantification nécessite la connaissance du produit perméabilité surface (PS) qui caractérise la perméabilité à l'eau des vaisseaux sanguins. Il faut également connaître les volumes des différents compartiments. Cela nécessite de nouvelles acquisitions et ajoute des sources d'incertitude. Il a cependant été montré que l'erreur sur PS induit une erreur faible sur la valeur calculée de perfusion (PARKES et al. 2002). La complexité de ces modèles à deux compartiments explique leur faible utilisation. Mais nous verrons dans le chapitre 5 que cette notion de perméabilité limitée des capillaires à l'eau a son importance dans certaines situations pathologiques.



**Fig. 2.17.** Schéma d'un modèle physiologique à 1 (a.) et à 2 (b.) compartiments. Extrait de PARKES et al. (2002).

### 2.4.4 La quantification en ASL

Dans cette partie, nous allons décrire les équations de quantification associées aux modèles décrits précédemment.

Comme expliqué au début de cette partie, à la fin d'une expérience d'ASL, on obtient une image *label* et une image *control*. La première hypothèse dans les modèles de quantification est que la différence de signal entre ces deux images est seulement due à l'aimantation amenée par le sang  $\Delta M$  (non-inversé – inversé), car l'image *control* et l'image *label* sont acquises dans les mêmes conditions techniques et physiologiques, donc les effets de MT, saturation de coupes et autres devraient être compensés lors de la soustraction des deux images. Cela peut induire des erreurs si cette hypothèse ne tient pas, notamment à cause des effets de MT (cf. section 4.2). Les modèles utilisent des approximations différentes pour décrire la relation qui relie cette différence d'aimantation  $\Delta M$  au *Cerebral Blood Flow* ou flux sanguin cérébral (CBF).

### Modèle à un compartiment

Dans ce modèle décrit par BUXTON et al. (1998), trois fonctions dans le temps sont définies pour décrire la différence d'aimantation  $\Delta M$  :

- la fonction de **distribution**  $c(t)$  donnant la concentration artérielle normalisée en eau marquée arrivant au voxel au temps  $t$ .
- la fonction **résidu**  $r(t, t')$  donnant la fraction d'eau marquée qui arrive au temps  $t'$  et qui est encore dans le voxel au temps  $t$ .
- la fonction de **relaxation** de l'aimantation  $m(t, t')$  donnant la fraction de l'aimantation longitudinale originale marquée amenée par les molécules d'eau qui sont arrivées au temps  $t'$  et qui subsiste au temps  $t$ .

Si l'état physiologique reste inchangé, ce que l'on suppose au cours de l'acquisition d'une paire d'image *label/control* ( $< 10$  s), alors  $r(t, t')$  et  $m(t, t')$  sont juste des fonctions de l'intervalle de temps  $t - t'$ .

Avec ces définitions,  $\Delta M(t)$  peut être construit comme la somme sur l'historique de la distribution d'aimantation au tissu pondérée par la fraction de cette aimantation qui reste dans le voxel. Après une impulsion d'inversion, la différence d'aimantation artérielle est  $2\alpha M_{0b}$  où  $M_{0b}$  est l'aimantation du sang à l'équilibre et  $\alpha$  l'efficacité d'inversion, que l'on peut mesurer.  $M_{0b}$  n'est pas évident à mesurer : il faudrait un voxel entier rempli de sang artériel. Or, lors d'une imagerie de perfusion cérébrale, nous n'avons pas de tels voxels. C'est pour cela que  $M_{0b}$  est quasiment toujours approximé à la valeur  $M_0/\lambda$ , où  $M_0$  est une carte de l'aimantation longitudinale à l'équilibre dans le tissu et  $\lambda$  le coefficient de partition sang/tissu de l'eau. De plus, transformer ce paramètre global en paramètre local (une valeur pour chaque voxel), permet également de s'affranchir des problèmes d'inhomogénéité de champ  $B_1$  (David C ALSOP et al. 2014). Ensuite, la quantité d'aimantation délivrée à un voxel entre  $t'$  et  $t' + dt'$  est  $2\alpha M_{0b} f c(t')$  où  $f$  est le CBF. Finalement, la fraction de cette aimantation qui subsiste au temps  $t$  est  $r(t - t')m(t - t')$ . En combinant ces différents éléments, on obtient :

$$\Delta M(t) = 2M_{0b}f \int_0^t c(t')r(t - t')m(t - t')dt' \quad (2.47a)$$

$$= 2M_{0b}f \{c(t) \otimes [r(t)m(t)]\} \quad (2.47b)$$

Pour définir les formes de ces différentes fonctions temporelles, le modèle standard se base sur trois hypothèses clefs :

- flux du bolus **uniforme** : le bolus d'aimantation inversée arrive après un délai  $\Delta t$  (ATT, délai de transit entre le plan de marquage et le plan d'imagerie) de manière continue pendant une durée  $\tau$  (*Labeling Time* (LT) pour les séquences CASL et pCASL. Pour les séquences PASL de type FAIR, cette durée dépend de la couverture de l'antenne). Cela nous donne la forme de la fonction de distribution, qui est non nulle seulement dans l'intervalle  $\Delta t < t < \Delta t + \tau$ . Pour une expérience PASL,  $c(t) = \exp[-t/T_{1b}]$  et pour une expérience CASL,  $c(t) = \exp[-\Delta t/T_{1b}]$ .
- modèle à **un compartiment** : on suppose les échanges d'eau entre le sang et les tissus instantanés et on suppose également que le rapport entre les concentrations d'eau marquée dans les tissus et les veines est constant et égal au coefficient de partition sang/tissu de l'eau  $\lambda$ . On obtient donc la forme de la fonction résidu  $r(t) = \exp[-ft/\lambda]$ .



- **extraction complète** de l'eau des vaisseaux lorsqu'elle arrive dans le voxel : cette hypothèse donne la forme de la fonction de relaxation :  $m(t) = \exp[-t/T_1]$ .

Avec ces éléments, Eq. (2.47) permet d'obtenir des équations de signal ASL pour les méthodes PASL et CASL, l'équation pour la CASL étant également utilisée pour la méthode pCASL.

**PASL :**

$$\Delta M(t) = 0 \quad 0 < t < \Delta t \quad (2.48a)$$

$$= 2M_{0b}f(t - \Delta t)\alpha e^{-t/T_{1b}}q_p(t) \quad \Delta t < t < \tau + \Delta t \quad (2.48b)$$

$$= 2M_{0b}f\tau\alpha e^{-t/T_{1b}}q_p(t) \quad \tau + \Delta t < t \quad (2.48c)$$

Avec :

$$q_p(t) = \frac{e^{kt}(e^{-k\Delta t} - e^{-kt})}{k(t - \Delta t)} \quad \Delta t < t < \tau + \Delta t \quad (2.49a)$$

$$= \frac{e^{kt}(e^{-k\Delta t} - e^{-k(\tau + \Delta t)})}{kt} \quad \tau + \Delta t < t \quad (2.49b)$$

$$k = \frac{1}{T_{1b}} - \frac{1}{T'_1} \quad (2.49c)$$

$$\frac{1}{T'_1} = \frac{1}{T_1} + \frac{f}{\lambda} \quad (2.49d)$$

$q_p(t)$  est un terme sans dimension regroupant les facteurs liés à la clairance veineuse et aux différents temps de relaxation (cf. Fig. 2.18.b).  $T'_1$  est le  $T_1$  apparent des tissus en présence de flux sanguin.

**CASL :**

$$\Delta M(t) = 0 \quad 0 < t < \Delta t \quad (2.50a)$$

$$= 2M_{0b}fT'_1\alpha e^{-\Delta t/T_{1b}}q_{ss}(t) \quad \Delta t < t < \tau + \Delta t \quad (2.50b)$$

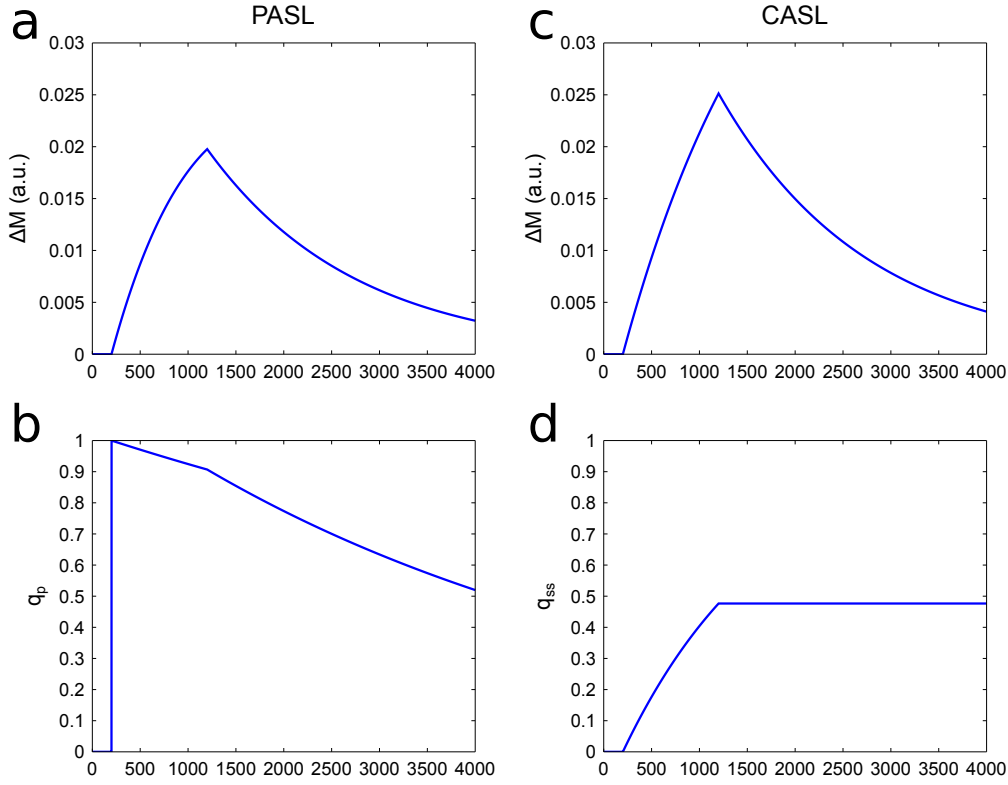
$$= 2M_{0b}fT'_1\alpha e^{-\Delta t/T_{1b}}e^{-(t-\tau-\Delta t)/T'_1}q_{ss}(t) \quad \tau + \Delta t < t \quad (2.50c)$$

Avec :

$$q_{ss}(t) = 1 - e^{-(t-\Delta t)/T'_1} \quad \Delta t < t < \tau + \Delta t \quad (2.51a)$$

$$= 1 - e^{-\tau/T'_1} \quad \tau + \Delta t < t \quad (2.51b)$$

$q_{ss}(t)$  est un terme sans dimension isolant les termes relatifs à l'état d'équilibre (cf. Fig. 2.18.d).



**Fig. 2.18.** **a.** Plot de la différence d'aimantation ( $\Delta M$ ) entre le signal *control* et *label* d'une séquence PASL en accord avec Eq. (2.48) pour des valeurs de  $CBF = 1.2 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ,  $T_1 = 1600 \text{ ms}$ ,  $T_{1b} = 2230 \text{ ms}$ ,  $\tau = 1 \text{ s}$ ,  $\Delta t = 200 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 84\%$ . **b.** Plot du terme  $q_p$  de Eq. (2.49). **c.** Plot de  $\Delta M$  de Eq. (2.50). **d.** Plot du terme  $q_{ss}$  de Eq. (2.51).

Dans ce travail de thèse, pour quantifier les acquisitions CASL et pCASL, nous avons émis en plus l'hypothèse que l'ATT est égal au PLD, car la mesure du ATT nécessite une acquisition supplémentaire et augmente le temps d'acquisition total. Un PLD de 200 ms a été choisi pour maximiser le signal de perfusion tout en ne descendant pas en dessous des temps de transit couramment mesurés (E L BARBIER, SILVA et al. 2001), pour ne pas induire de variation de mesure de CBF entre des zones possédant des temps de transits différents. Cela nous permet d'écrire l'équation suivante qui a servi à la quantification du CBF en ASL dans l'ensemble de ce travail de thèse :

$$CBF = \frac{\lambda \Delta M \times \exp(\omega/T_{1b}) \times \exp((t - \tau - \omega)/T_1')}{2\alpha M_0 T_1' \times (1 - \exp(-\tau/T_1'))} , \quad (2.52)$$

avec  $\Delta M$  la différence de signal entre l'image *control* et l'image *label*,  $\lambda$  le coefficient de partage de l'eau sang/tissus ( $0.9 \text{ mL g}^{-1}$ ) (HERSCOVITCH et al. 1985),  $\omega$  le PLD (200 ms),  $\tau$  le LT (entre 3 et 4 s),  $\alpha$  l'efficacité d'inversion (mesurée par une acquisition supplémentaire),  $M_0$  est l'aimantation à l'équilibre des tissus cérébraux (approximée à l'image *control* de l'acquisition ASL ou à une carte de  $M_0$  issue de l'ajustement d'une séquence d'IR),  $T_1'$  est le  $T_1$  apparent du tissu (approximé à une valeur moyenne dans les tissus ou à une carte  $T_1$  issue de l'ajustement d'une séquence d'inversion récupération),  $T_{1b}$  le temps de relaxation longitudinal du sang (2230 ms à 7 T, cf. section 4.1).

### Modèles à deux compartiments

Pour la quantification du CBF avec un modèle à deux compartiments, nous nous sommes appuyés sur un article de PARKES et al. (2002). Dans ce modèle, l'équation de Bloch est étendue pour inclure les échanges entre le compartiment du sang et le compartiment extravasculaire. Ce modèle permet donc de prendre en compte la perméabilité des capillaires à l'eau dans la quantification du CBF. Les hypothèses faites pour ce modèle sont :

- l'eau marquée du sang entre dans un voxel par un capillaire et la partie non extraite ressort par un capillaire (on néglige les compartiments veineux et artériels).
- le compartiment sanguin est bien mélangé.

Pour décrire le modèle à deux compartiments, on peut repartir du modèle à un compartiment présenté juste en amont. On le complète par des éléments de perméabilité et on décrit séparément les compartiments vasculaire et extravasculaire.

Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé ce modèle sur la séquence CASL, en négligeant le flux de retour de l'eau marquée du compartiment extravasculaire au compartiment vasculaire. En utilisant la solution lente, i.e. que l'eau marquée ne quitte pas le voxel durant le temps de mesure, on obtient l'équation de quantification suivante :

$$\Delta M(t) = 0 \quad (0 < t < t_A) \quad (2.53a)$$

$$\Delta M(t) = 2fm_a^0 \alpha e^{-Dt_A} \left[ \frac{1 - e^{-Jt'}}{J} + A \left( \frac{J - C + Ce^{-Jt'} - Je^{-Ct'}}{JC(J - C)} \right) \right] \quad (t_A \leq t \leq t_A + t_L) \quad (2.53b)$$

$$\Delta M(t) = 2fm_a^0 \alpha e^{-Dt_A} \left[ \left( \frac{1}{J} + \frac{A}{J(C - J)} \right) ((e^{Jt_L} - 1)e^{-Jt'}) - \frac{A}{C(C - J)} e^{-Ct'} (e^{Ct_L} - 1) \right] \quad (t > t_A + t_L) \quad (2.53c)$$

avec :

- $t_A$  le temps d'arrivé du bolus ( $t_A^{cortex} = 223$  ms and  $t_A^{striatum} = 177$  ms, selon D. THOMAS et al. (2006))
- $t_L$  le LT (3 à 4s),  $t' = t - t_A$
- $v_b$  le volume de sang par unité de volume de tissu ( $v_b^{cortex} = 0.031$ ,  $v_b^{striatum} = 0.028$ , selon VALABLE et al. (2008))
- $v_{bw}$  le volume d'eau du sang par unité de volume de tissu ( $v_{bw} = v_b * v_w^b$ )
- $v_w^b$  le volume d'eau du sang par unité de volume de sang ( $v_w^b = 0.7$ , selon NAKAGAWA et al. (1995))
- $PS$  le produit perméabilité surface ( $PS = 155$  mL/100g/min, selon TAKAGI et al. (1987))
- $A = PS/v_{bw}$ ,  $C = 1/T_{1e}$ ,  $D = 1/T_{1b}$  et  $J = A + D$ .

Ce qui nous donne les équations suivantes pour le calcul du CBF :

$$CBF = \frac{\lambda \Delta M \times \exp(Dt_A)}{2\alpha M_0} \left[ \frac{1 - e^{-Jt'}}{J} + A \left( \frac{J - C + Ce^{-Jt'} - Je^{-Ct'}}{JC(J - C)} \right) \right]^{-1} \quad (t_A \leq t \leq t_A + t_L) \quad (2.54)$$

$$CBF = \frac{\lambda \Delta M \times \exp(Dt_A)}{2\alpha M_0} \left[ \left( \frac{1}{J} + \frac{A}{J(C - J)} \right) ((e^{Jt_L} - 1)e^{-Jt'}) - \frac{A}{C(C - J)} e^{-Ct'} (e^{Ct_L} - 1) \right]^{-1} \quad (t \geq t_A + t_L) \quad (2.55)$$

Nous avons utilisé ces équations dans l'étude de l'impact du  $T_1$  du tissu sur la quantification du CBF par ASL (cf. chapitre 5). Nous verrons l'importance que peut avoir le PS et donc l'utilité de prendre en compte cette perméabilité dans certaines conditions.

## 2.5 Dynamic Susceptibility Contrast (DSC)

Les deux principales méthodes utilisées pour quantifier le CBF en IRM sont l'ASL (cf. section 2.4) et la technique de DSC. Cette dernière n'utilise pas les protons de l'eau du sang en tant que traceur, comme en ASL, mais requiert l'injection d'un agent de contraste, généralement un chélate de Gadolinium (Gd). Cet agent de contraste, par ses propriétés paramagnétiques, perturbe le signal IRM en modifiant le temps de relaxation  $T_2^*$ . Avec une séquence GE, pour être sensible à ces effets  $T_2^*$ , on suit le premier passage du bolus de Gadolinium (Gd) dans le temps. On ajuste un modèle physiologique aux points de mesure. Ce modèle est basé sur l'hypothèse d'une injection impulsionnelle (bolus), c'est-à-dire que l'on suppose que l'agent de contraste est injecté instantanément. En pratique on utilise communément une pompe à injection rapide (e.g. 30 mL min<sup>-1</sup>). Cela améliore également la reproductibilité par rapport à une injection manuelle.

Pour traiter les données DSC, on calcule d'abord les changements de  $R_2^*$  ( $\Delta R_2^*$ ) au cours du temps en utilisant l'équation suivante :

$$\Delta R_2^*(t) = \frac{-1}{TE} \times \ln \left( \frac{S(t)}{S_0} \right) , \quad (2.56)$$

où TE est le temps d'écho de la séquence,  $S(t)$  est le signal de chaque voxel au cours du temps et  $S_0$  est la moyenne du signal de la ligne de base après que l'état d'équilibre soit atteint et avant l'arrivée du bolus.

On ajuste une fonction gamma-dérivée (EVANS 1959 ; H. K. THOMPSON et al. 1964) sur le changement de  $T_2^*$  pour chaque voxel, en utilisant dans notre cas un algorithme de Levenberg-Marquardt (LEVENBERG 1944 ; MARQUARDT 1963) :

$$\Delta R_2^*(t) = K(t - T_0)^\alpha \exp \left( -\frac{t - T_0}{\beta} \right) , \quad (2.57)$$

où  $K$ ,  $T_0$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  sont les paramètres ajustés.

Finalement, le MTT du bolus peut être dérivé (H. K. THOMPSON et al. 1964) :

$$MTT = \beta(\alpha + 1) \quad (2.58)$$

Dans nos travaux, nous l'avons utilisé comme marqueur indirect de changement de CBF. Avec cette quantification on obtient des valeurs de CBF et de CBV relatives. Il faudrait une déconvolution par l'AIF pour obtenir des valeurs absolues. On peut dériver le rCBV relatif ainsi :

$$rCBV = K \cdot \beta^{(\alpha+1)} \cdot \Gamma(\alpha + 1) , \quad (2.59)$$

et le *Time To Peak* ou temps au pic (TTP) :

$$TTP = \alpha\beta , \quad (2.60)$$

La relation entre MTT et rCBF (CBF relatif) est donnée par l'équation suivante :

$$MTT = \frac{rCBV}{rCBF} \quad (2.61)$$

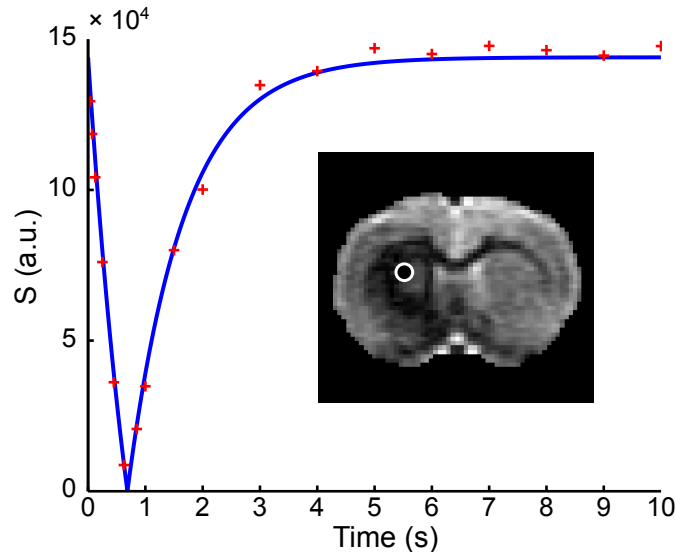
## 2.6 Quantification du $T_1$

D'après les Eq. (2.52), (2.54) et (2.55), la valeur du  $T_1$  du tissu entre en compte dans les équations de quantification du CBF en ASL. Pour mesurer cette valeur, nous avons réalisé, à chaque session d'imagerie, une séquence d'Inversion Récupération. Cette séquence consiste à appliquer une inversion dans le plan d'imagerie et, après un temps d'inversion (TI), on réalise l'acquisition de l'image. L'aimantation longitudinale, et donc par conséquent le signal IRM, suit une courbe d'IR :

$$M_z(TI) = M_0 \times \left( 1 - 2\alpha e^{-\frac{TI}{T_1}} \right) , \quad (2.62)$$

où  $M_z(TI)$  est le signal IRM collecté à chaque TI,  $M_0$  est l'aimantation du tissu (ou du sang, selon ce que l'on image) à l'équilibre,  $\alpha$  l'efficacité d'inversion et  $T_1$  le temps de relaxation longitudinal

du tissu (ou du sang). L'expérience est réalisée avec plusieurs valeurs de TI, pour échantillonner l'ensemble de la courbe d'IR (jusqu'à environ 5 fois la valeur du  $T_1$ , Fig.2.19). La même méthode est également utilisée pour quantifier le  $T_1$  du sang, mais dans ce cas l'acquisition est synchronisée sur le rythme cardiaque et respiratoire.  $M_0$ ,  $\alpha$  et  $T_1$  sont ajustés voxel par voxel à partir des données expérimentales grâce à un algorithme de Levenberg-Marquardt.  $\alpha$  est parfois supposé égal à 1.



**Fig. 2.19.** Courbe d'inversion-récupération de l'aimantation longitudinale mesurée dans un voxel, pour la quantification du  $T_1$ . Les croix rouges désignent les données expérimentales et la ligne bleue l'ajustement réalisé. L'image est un exemple d'acquisition EPI réalisée avec un  $TI = 850$  ms, proche du point d'inversion, pour un rat injecté avec du Manganèse dans le striatum. Le cercle sur l'image désigne le voxel tracé.

## 2.7 Calcul de l'efficacité d'inversion

Pour mesurer l'efficacité d'inversion des séquences ASL, on doit comparer le signal du sang avec et sans inversion. Pour cela en PASL, on réalise un profil d'inversion dans la direction sagittale en utilisant l'impulsion de la séquence PASL (typiquement une sécante hyperbolique) avec et sans puissance RF. On obtient ainsi une valeur de signal complexe avec et sans inversion et on considère que ce type d'impulsion inverse l'aimantation longitudinale aussi bien dans les tissus que le sang. Pour les séquences CASL et pCASL, on procède différemment, car, cette fois-ci on inverse le sang à un endroit précis dans les carotides grâce à son mouvement à travers un gradient de champ magnétique. De ce fait, on applique le même module d'inversion que dans la séquence que l'on souhaite évaluer et on mesure l'aimantation dans le sang grâce à une acquisition compensée en flux en aval, proche du plan de marquage. La différence relative entre les signaux complexes recueillis suite à des modules *control* et *label* est proportionnelle à l'efficacité d'inversion (W. ZHANG, D. S. WILLIAMS et KORETSKY 1993) :

$$IE = \left| \frac{M_a^0 - M_a}{2M_a^0} \right|, \quad (2.63)$$

avec  $M_a^0$  l'aimantation du sang artériel à l'équilibre et  $M_a$  l'aimantation du sang artériel après inversion.

## 2.8 Matériel IRM utilisé



Fig. 2.20. Photographies des IRM utilisés dans les différentes expériences à 4.7 T, 7 T et 11.7 T (resp. a., b. et c.).

### 2.8.1 Plateforme IRMaGe

La grande majorité des images de cette thèse ont été acquises sur la plateforme **IRMaGe** située dans le bâtiment du GIN.

#### Système 200 MHz

Système IRM horizontal 4.7 T Bruker Biospec 47/40 USR, avec électronique AVANCE III :

- **Aimant** : diamètre interne 400 mm
- Fourreau de **gradients** : diamètre interne 120 mm, intensité maximale  $600 \text{ mT m}^{-1}$ , temps de montée de  $114 \mu\text{s}$
- **Antennes** :
  - volumique linéaire transmission/réception
  - surfacique tête rat de réception

#### Système 300 MHz

Système IRM horizontal 7 T Bruker Biospec 70/20 USR, avec électronique AVANCE III :

- **Aimant** : diamètre interne 200 mm
- Fourreau de **gradients** : diamètre interne 120 mm, intensité maximale  $600 \text{ mT m}^{-1}$ , temps de montée de  $114 \mu\text{s}$
- **Antennes** :
  - volumique linéaire transmission/réception
  - surfacique tête rat de réception
  - surfacique de marquage spécifique transmission/réception

### 2.8.2 Plateforme RMSB Theix

#### Système 500 MHz

Système IRM horizontal 11.7 T Bruker Biospec 117/16 USR, avec électronique AVANCE III :

- **Aimant** : 160 mm
- Fourreau de **gradients** : 120 mm, intensité maximale  $550 \text{ mT m}^{-1}$ , temps de montée de  $156 \mu\text{s}$
- **Antennes** :
  - volumique quadrature transmission/réception
  - surfacique tête rat de réception

Deuxième partie

Résultats

Cette partie résultat est composée de cinq chapitres, le Chap. 3 décrit les démarches de l'implémentation de la séquence pCASL, le Chap. 4 présente l'évaluation des séquences ASL et enfin les Chap. 5, 6 et 7 sont les ébauches d'articles en cours de rédaction et à soumettre.



## Chapitre 3

# Implémentation de la méthode de marquage pCASL

L'implémentation du module de marquage pCASL s'est faite à partir d'un prototype Bruker de module CASL fourni. L'article qui a servi de base à l'implémentation est l'article de DAI et al. (2008). L'ensemble des éléments nécessaires à la réalisation du code sont présentés dans ce chapitre. Les valeurs numériques correspondent aux valeurs utilisés chez le rat, sur un système Bruker, électronique Avance III, fourreau de gradient capable de réaliser  $660 \text{ mT m}^{-1}$  en  $114 \mu\text{s}$ .

### 3.1 Pourquoi la séquence pCASL

La séquence PASL possède un SNR plus faible que la séquence CASL. Cependant, pour cette dernière, dans son implémentation classique, une acquisition de plusieurs coupes n'est pas réalisable car une symétrie entre le plan de marquage de l'acquisition *label* et de l'acquisition *control* est nécessaire. De plus, la séquence CASL requiert une impulsion RF continue qu'il n'est pas possible de réaliser sur de nombreux imageurs cliniques. Ainsi, l'idée de scinder cette longue impulsion continue en de très brèves impulsions répétées très rapidement pour imiter une impulsion continue a vu le jour. La séquence pCASL a été développée en premier lieu dans la recherche clinique, puis dans la recherche pré-clinique.

Nous allons voir en détail dans ce chapitre les différents éléments qui composent ce module de marquage pCASL.

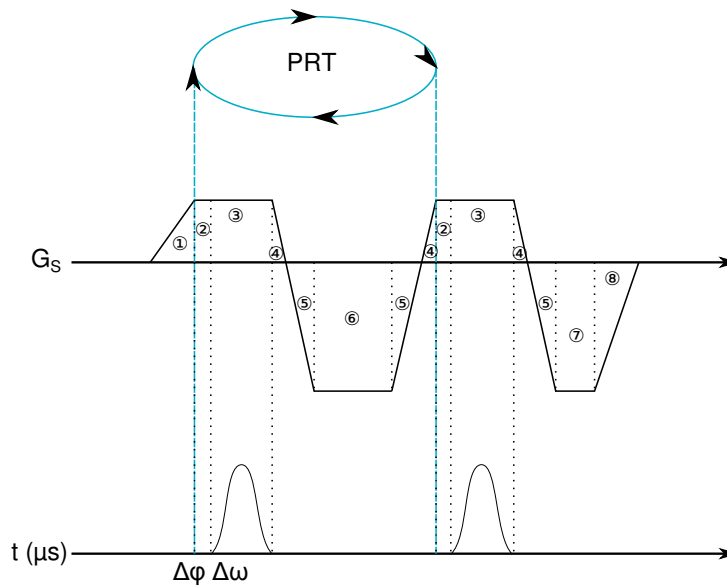
### 3.2 Déroulement de la séquence : Chronogramme

La Fig. 3.1 représente le schéma d'un cycle du module de marquage pCASL. Le principe de cette séquence est donc de mimer un marquage continu, comme dans la séquence CASL, par de brèves impulsions ( $\sim 200 - 500 \mu\text{s}$ ) répétées très rapidement ( $\sim 400 - 1500 \mu\text{s}$ ). Dans ces conditions, la condition d'adiabaticité est toujours respectée (cf Eq. (2.31a)). De plus, un gradient positif élevé est appliqué pendant l'impulsion ( $\sim 9 - 90 \text{ mT}$ ) contrebalancé par un gradient négatif entre chaque impulsion pour maintenir un gradient moyen sur un cycle de l'ordre des gradients moyens utilisés en CASL ( $\sim 1 - 10 \text{ mT}$ ).

Pour l'image contrôle, plusieurs choix sont possibles. Celui qui apporte le meilleur SNR (`duhamel_pseudo-continuou`) et que nous avons choisi est la méthode *unbalanced*. Cette partie du module consiste à appliquer la même impulsion RF que pendant le marquage mais cette fois-ci la phase de l'impulsion alterne entre 0 et  $\pi$ . Le gradient moyen diffère également de la session *label* : celui-ci est de moyenne nulle. Cela correspond donc à une augmentation du gradient négatif entre deux impulsions. La méthode *balanced* conserve les même gradient que la session *label*. Dans cette partie, nous allons utiliser les notations suivantes :

- $G_{max}$  : gradient maximum qui est appliqué pendant les impulsions RF.
- $G_{min}$  : gradient minimum qui est appliqué entre les impulsions RF.

- $G_{ave}$  : gradient moyen pendant le marquage.
- $LT$  : (Labeling Time) durée totale de l'ensemble des cycles.
- $OPT$  : (One Pulse Time) durée d'une impulsion.
- $PRT$  : (Pulse Repetition Time) durée entre le début de 2 impulsions successives.
- $GRT$  : (Gradient Rise Time) temps de montée des gradients de 0 à  $G_{max}$ .
- $TOL$  : (Time Of Loop) temps requis lors de la réalisation d'une boucle (*if* ou *for*).
- $GMT$  : (Gradient Minimum Time) temps d'application du gradient minimum.
- $GMT_f$  : (Gradient Minimum Time final) temps d'application du dernier gradient minimum.
- $B_1^{ave}$  : amplitude moyenne du champ  $B_1$  sur un cycle.



**Fig. 3.1.** Chronogramme d'un cycle du module de marquage pCASL. L'ovale bleu signifie que ce cycle est répété tous les *Pulse Repetition Time*. L'aire sous la courbe est décomposée en sous-parties dénommées par un numéro. Ces identifiants sont ceux qui permettent de repérer les aires dans le Tab. 3.1.

Dans le Tab. 3.1, sont référencées les aires des gradients et les délais associés à chaque zone du chronogramme de la Fig. 3.1.

Aires des gradients	Délais utilisés sur nos systèmes
$A_1 = \frac{GRT \times G_{max}}{2}$	$t_1 = GRT = 114\mu s$
$A_2 = TOL \times G_{max}$	$t_2 = TOL = 10\mu s$
$A_3 = OPT \times G_{max}$	$t_3 = OPT$
$A_4 = \frac{GRT \times G_{max}^2}{2(G_{min} + G_{max})}$	$t_4 = \frac{GRT \times G_{max}}{G_{min} + G_{max}}$
$A_5 = \frac{GRT \times G_{min}^2}{2(G_{min} + G_{max})}$	$t_5 = \frac{GRT \times G_{min}}{G_{min} + G_{max}}$
$A_6 = GMT \times G_{min}$	$t_6 = GMT = PR - 2 \times GRT - OPT - TOL$
$A_7 = GMT_f \times G_{min}$	$t_7 = GMT_f$
$A_8 = \frac{GRT \times G_{min}}{2}$	$t_8 = t_1 = GRT = 114\mu s$

**Tab. 3.1.** Définition des aires des gradients et des délais associés.

### 3.3 Équation de la séquence pCASL

#### 3.3.1 Théorie de l'implémentation

**Suppression des plans d'aliasing :** Lorsque l'on scinde l'impulsion continue en plusieurs impulsions de type rectangulaire, cela engendre un grand nombre de plans d'aliasing, situés à  $f = n/PRT$ ,  $n$  étant un entier. Des impulsions plus sélectives permettent de supprimer en partie ces plans. Dans l'article de DAI et al. (2008) une impulsion de type Hanning est proposée, décrite par l'équation suivante :

$$H(t) = 0.5 + 0.5 \cos(2\pi t) \quad (3.1)$$

Pour l'implémentation de la séquence nous avons donc créé une nouvelle enveloppe d'impulsion RF, cette impulsion n'étant pas disponible sur nos scanners IRM (cf. Fig. 3.2).

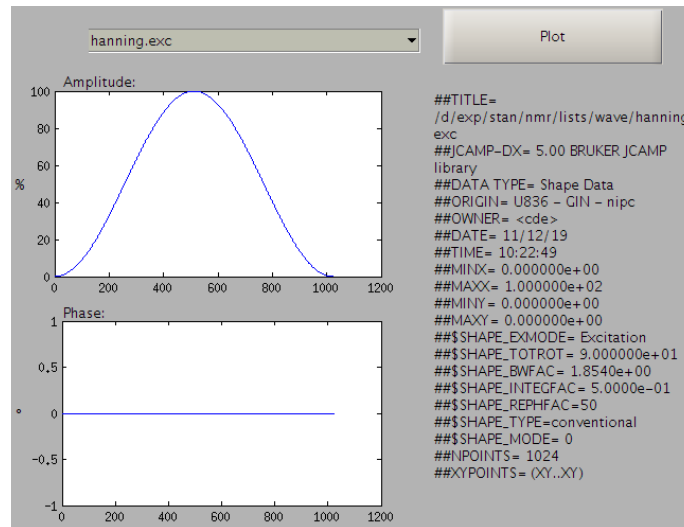
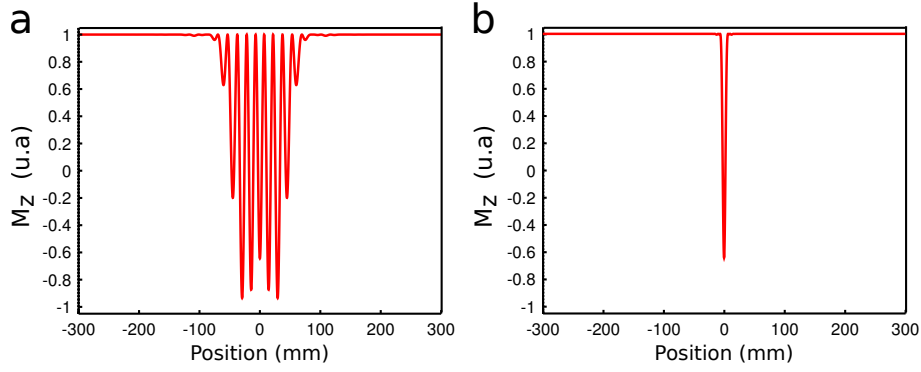


Fig. 3.2. Outil de visualisation des impulsions RF Bruker, avec une impulsion de type Hanning.

Mais cette impulsion plus sélective ne suffit pas à supprimer tous les plans d'aliasing. Il est nécessaire d'augmenter le gradient de sélection de coupe pendant l'impulsion, ce qui permet d'éliminer les plans d'aliasing (cf. Fig. 3.3). En effet, les plans d'aliasing se trouvent à  $z = n/(\gamma G_{ave} PRT)$  et le premier zéro d'une impulsion de type Hanning ( $\sim$  la largeur à mi-hauteur) se trouve à  $z = 1/(\gamma G_{max} PRT)$ . Ainsi, les plans d'aliasing sont supprimés si la condition suivante sur les gradients et les délais est respectée :

$$\frac{G_{max}}{G_{ave}} \gg \frac{PRT}{OPT} \quad (3.2)$$



**Fig. 3.3.** Simulation de l'effet d'une impulsion RF, de type Hanning, sur l'aimantation longitudinale ( $M_z$ ) dans un champ de vue de 600 mm. **a.** Avec l'application d'un gradient constant de  $1 \text{ mT m}^{-1}$ . **b.** Avec un gradient de  $9 \text{ mT m}^{-1}$  pendant l'impulsion RF et un gradient moyen à  $1 \text{ mT m}^{-1}$ . Les autres paramètres utilisés pour ces deux simulations sont les suivants :  $OPT = 500 \mu\text{s}$ ,  $PRT = 1500 \mu\text{s}$ ,  $LT = 3 \text{ ms}$ ,  $B_{1\text{moyen}} = 5 \mu\text{T}$ . La vitesse de flux est nulle et la relaxation transverse est négligée.

**Décalage en fréquence des impulsions RF :** En IRM, la zone à imager est, en général, placée à l'isocentre de l'aimant car c'est la zone la plus homogène du champ magnétique  $B_0$ . De ce fait, en neuroimagerie, on place le centre du cerveau à l'isocentre. En ASL, on souhaite inverser l'aimantation des spins de l'eau du sang en amont du cerveau, dans les carotides, on doit donc appliquer un décalage en fréquence pour les impulsions RF suivant cette équation :

$$\Delta\omega = \gamma G_{max} \Delta z \quad , \quad (3.3)$$

avec  $\Delta z$  le décalage du plan de marquage par rapport à l'isocentre. Dans nos expérimentations chez le rat, nous avons placé le plan de marquage à  $\Delta z = -2 \text{ cm}$  de l'isocentre, en accord avec la littérature (E L BARBIER, SILVA et al. 2001 ; D. THOMAS et al. 2006 ; J. WELLS et al. 2012). Cela correspond à un offset de  $8515 \text{ Hz}$  pour un gradient de  $10 \text{ mT m}^{-1}$ .

**Décalage en phase des impulsions RF :** L'autre conséquence de ce marquage décalé par rapport à l'isocentre est qu'entre deux impulsions RF, l'aimantation subit un déphasage. Pour que les impulsions suivent l'aimantation et permettent ainsi une inversion adiabatique, on applique donc un décalage de phase à chaque impulsion décrit selon l'équation suivante :

$$\Delta\phi = \gamma G_{ave} \Delta z PRT \quad (3.4)$$

### 3.3.2 Calcul effectué pour l'implémentation

Cette section décrit les différents calculs effectués au sein du code de la séquence.

**Calcul de  $G_{min}$  :** Les publications sur la séquence pCASL fournissent en général la valeur de  $G_{max}$  et de  $G_{ave}$ . La valeur de  $G_{min}$  est calculée en fonction des différents paramètres de la séquence en accord avec la Fig. 3.1 et le Tab. 3.1.

$$G_{ave} \times PR = A_2 + A_3 + 2 \times A_4 - 2 \times A_5 - A_6 \quad (3.5)$$

$$G_{ave} \times PR = G_{max} \times (LT + OPT) + \frac{GRT \times G_{max}^2}{G_{min} + G_{max}} - \frac{GRT \times G_{min}^2}{G_{min} + G_{max}} - GMT \times G_{min} \quad (3.6)$$

$$G_{ave} \times PR - G_{max} \times (LT + OPT) = GRT \times \frac{G_{max}^2 - G_{min}^2}{G_{min} + G_{max}} - GMT \times G_{min} \quad (3.7)$$

$$G_{ave} \times PR - G_{max} \times (LT + OPT) = GRT \times (G_{max} - G_{min}) - GMT \times G_{min} \quad (3.8)$$

$$-G_{min} \times (GMT + GRT) = G_{ave} \times PR - G_{max} \times (LT + OPT) - GRT \times G_{max} \quad (3.9)$$

$$G_{min} = \frac{G_{max} \times (GRT + LT + OPT) - PR \times G_{ave}}{GRT + GMT} \quad (3.10)$$

**Calcul de  $GMTf$  :** gradient minimal lors du dernier cycle. En effet, nous avons souhaité conserver un gradient moyen identique pour tous les cycles, y compris le dernier qui se termine à  $G = 0$  et non pas à  $G = G_{max}$ . Cela nous donne donc la valeur suivante :

$$GMTf = \frac{A_2 + A_3 + A_4 - A_5 - A_8 - G_{ave} \times (t_2 + t_3 + t_4 + t_5 + t_8)}{G_{ave} + G_{min}} \quad (3.11)$$

Finalement, le gradient après la dernière impulsion a un impact uniquement sur l'aimantation transversale créée, mais pas sur l'aimantation longitudinale qui nous intéresse. Cela rend ce calcul non nécessaire dans l'implémentation de la séquence.

**Calcul du  $B_1^{ave}$  :** Dans la littérature sur la séquence pCASL, la puissance de l'impulsion RF est donnée en terme de puissance moyenne sur un cycle et dans l'unité du  $\mu T$ . Or, sur les systèmes Bruker, la puissance des impulsions est donnée en terme d'atténuation  $pCASLAtt$  par rapport à une valeur de référence  $PVM_{RefAttCh1}$  correspondant à la puissance nécessaire pour basculer l'aimantation de  $90^\circ$  avec une impulsion rectangulaire de 1 ms. On a donc :

$$\omega_1 = \omega_1^{RefAtt} \times \sqrt{10^{\frac{PVM_{RefAttCh1} - pCASLAtt}{10}}} , \quad (3.12)$$

avec :

$$\omega_1^{RefAtt} = \frac{\alpha}{\tau} , \quad (3.13)$$

avec :  $\alpha = 90^\circ$  and  $\tau = 1$  ms

et :

$$\omega_1 = \gamma B_1 , \quad (3.14)$$

et :

$$B_1^{ave} = B_1 \times \frac{OPT \times IntegralRatio}{PRT} \quad (3.15)$$

Donc :

$$B_1^{ave} = \frac{90}{\gamma \times 10^{-3}s} \times \sqrt{10^{\frac{PVM_{RefAttCh1} - pCASLAtt}{10}}} \times \frac{OPT \times IntegralRatio}{PRT} , \quad (3.16)$$

avec  $IntegralRatio = 0.5$  pour une impulsion de type Hanning. Cette valeur correspond au rapport des aires de l'impulsion de Hanning et d'une impulsion rectangulaire de même durée.

## 3.4 Éléments de vérification de la séquence

### 3.4.1 Timing

Pour valider la séquence pCASL implémentée, et vérifier les temps caractéristiques du module de marquage ainsi que la synchronisation entre les impulsions RF et les gradients, nous avons monitoré ces paramètres avec un oscilloscope. Pour la partie champ radio-fréquences, un connecteur BNC en "T" permet de récupérer le signal par induction en sortie de l'amplificateur de champ RF. La récupération du signal des gradients se fait directement par un câble co-axial branché sur l'unité de gradient.

La Fig. 3.4 est une capture d'écran de l'oscilloscope au cours du marquage d'une séquence pCASL. Les impulsions RF et le gradient dans la direction z sont bien synchronisés (le signe des gradients est inversé sur l'oscilloscope) et les timings observés correspondent aux paramètres d'entrée de la séquence ( $OPT = 500 \mu s$ ,  $PRT = 500 \mu s$ ). Enfin, les deux lignes jaunes définissent la hauteur des gradients dans un module *control* et un module *label*; on note bien le changement de gradient minimum entre une expérience *control* et une expérience *label* (à l'affichage le signe des gradients est inversé).



**Fig. 3.4.** Capture d'écran d'un oscilloscope connecté à un IRM Bruker Biospec 7T pendant le marquage dans une séquence pCASL. La durée d'une impulsion est de  $500 \mu\text{s}$  elle est répétée tous les  $1500 \mu\text{s}$ . Le signe du gradient selon  $z$  (courbe rose) est inversé à l'affichage. Les lignes jaunes désignent la valeur minimale des gradients pendant une expérience *control* (ligne du haut) et pendant une expérience *label* (ligne jaune du bas). La courbe verte correspond aux impulsions RF.

### 3.4.2 Vérification spatiale

Nous avons souhaité vérifier également les propriétés spatiales de l'impact du module pCASL sur l'aimantation en imageant le plan de marquage et le plan d'imagerie. Pour cela, nous avons réalisé une séquence pCASL avec une image axiale (comme dans une acquisition classique) et une seconde image sagittale pour visualiser la saturation due aux plans de marquage et d'imagerie. On peut voir sur la Fig. 3.5 la différence dans le plan de marquage entre l'acquisition *label* et l'acquisition *control*. En effet, lors de l'acquisition *control* on réalise des impulsions en alternant la phase entre  $0$  et  $\pi$  donc même dans les tissus statiques, l'aimantation est peu perturbée. Dans le cas *label* on réalise une impulsion en moyenne de  $5 \mu\text{T}$  pendant une durée de  $4\text{s}$  donc selon l'équation (2.20) on obtient un angle de bascule de  $306576^\circ$ . De plus, compte tenu de la durée du module de marquage (plusieurs secondes) par rapport au  $T_2$  des tissus, on sature les tissus statiques dans le plan de marquage dans la situation *label*.

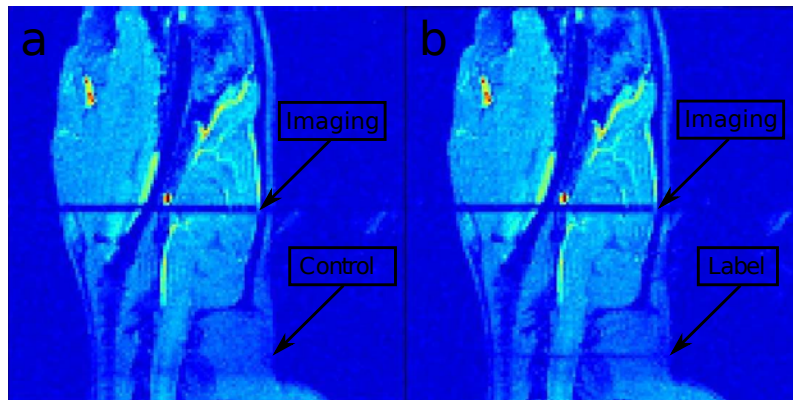


Fig. 3.5. Image pCASL-EPI sagittale d'une expérience *control* a. et d'une expérience *label* b..

### 3.4.3 Vérification du contrôle de phase

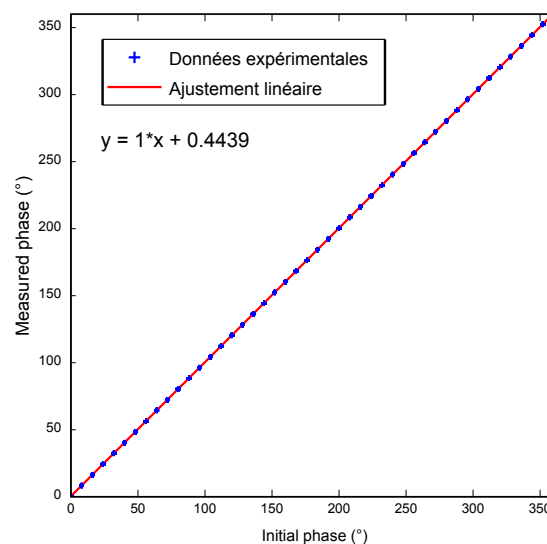


Fig. 3.6. Valeur de phase mesurée en sortie d'une séquence *singlepulse* en fonction de la phase donnée en entrée. La valeur de phase de l'impulsion est incrémentée entre deux impulsions, avec le calcul issu de la séquence pCASL.

En accord avec l'équation (3.4) on doit appliquer à chaque impulsion une phase différente. Il a donc fallu créer une liste de phases dans le code de la séquence et l'appliquer à nos impulsions du marquage pCASL. Ce type d'implémentation n'existant pas dans les séquences courantes Bruker, nous avons dû le coder. Pour vérifier que la phase demandée était bien celle que nous obtenions en sortie, nous avons ajouté ce calcul de phase à une séquence *singlepulse* et mesuré la phase du signal à la sortie. On voit clairement sur la Fig. 3.6 la concordance entre la phase d'entrée et la phase en sortie. Les paramètres de l'acquisition sont :  $TR = 100$  ms,  $NR = 6000$ , impulsion : rectangulaire de  $200 \mu\text{s}$  avec un angle de  $5^\circ$ .

## 3.5 Correction du shim dans le plan de marquage

En neuroimagerie, pour la recherche préclinique, on réalise souvent un shim de second ordre localisé dans le cerveau. Cela permet d'homogénéiser le champ  $B_0$  dans le cerveau. Ainsi, on améliore la qualité des images et on limite les déformations liées aux inhomogénéités de champ, notamment en imagerie EPI. Lors de l'acquisition des données pCASL, nous nous sommes rendus

compte qu’avec un shim local de second ordre dans le cerveau, l’efficacité d’inversion était peu reproductible, avec des efficacités parfois proches de zéro. En regardant de plus près les données et notamment les cartes de champ magnétique, nous nous sommes aperçus d’une dégradation de l’homogénéité du champ magnétique  $B_0$  dans le plan de marquage lors de l’application d’un shim local de deuxième ordre dans le cerveau (cf Fig. 3.7b) par rapport à un shim global premier ordre (cf Fig. 3.7a). C’est pourquoi, dans toutes nos études avec de l’ASL nous nous sommes placés dans le cas d’un shim premier ordre global. Dans la seule étude pré-clinique avec la séquence pCASL, effectuée sur le cerveau de souris à 11.75 T, le placement de la coupe de marquage s’est fait à l’isocentre pour éviter ces problèmes d’inhomogénéités de champ dans le plan de marquage, au détriment de la qualité d’image dans le cerveau. Mais, dans le laboratoire, la plupart des protocoles d’imagerie de suivi de pathologies incluent un shim second ordre dans le cerveau. Nous nous sommes donc intéressés à la façon de réussir une image de perfusion issue de la séquence pCASL avec un shim second ordre dans le cerveau. De plus, à très hauts champs (11.7 T), même avec un shim premier ordre les inhomogénéités de champ dans le plan de marquage sont trop importantes pour pouvoir effectuer un marquage correct et reproductible. Plusieurs stratégies sont possibles pour tenter de résoudre ces problèmes et nous avons exploré 3 pistes :

- **Shim dynamique** : Cela consiste à appliquer, si l’imageur le permet, un shim optimisé dans le cou pendant le marquage et un shim optimisé dans le cerveau pour l’imagerie. Cette technique de shim dynamique se développe en IRM pour obtenir un shim adapté à chaque coupe acquise (BLAMIRE et al. 1996).
- **Balayage de phase** : Dans cette technique, on balaye un ensemble d’incrément de phase possibles pour les impulsions de marquage dans le but de trouver la valeur optimale qui peut varier d’une étude à l’autre en présence d’inhomogénéités de champ magnétique. Cette technique a été étudiée par JUNG et al. (2010), SHIN et al. (2012) et LUH et al. (2013).
- **Gradient de correction** : Avec cette méthode, on adapte la valeur du gradient  $z$  en fonction des inhomogénéités mesurées sur une carte de champ. Cette possibilité a été étudiée par JAHANIAN et al. (2011), mais en pratique cela est peu utilisé en clinique. Cela est probablement dû à l’allongement de l’examen imposé par cette mesure des inhomogénéités de champ.

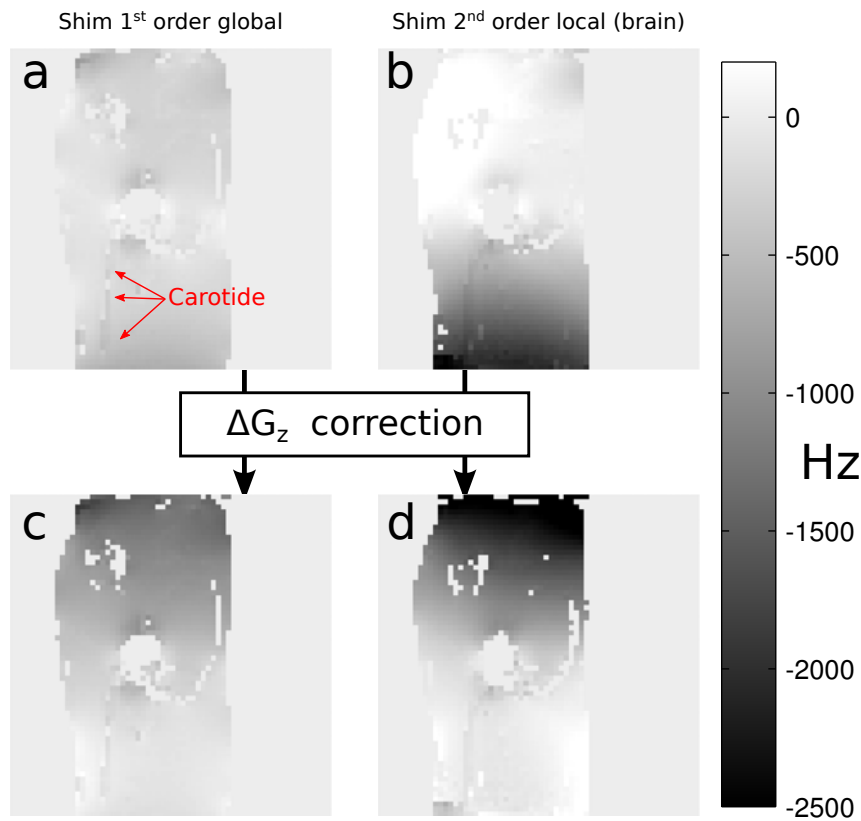
### 3.5.1 Shim dynamique et pCASL

Pour réaliser un shim dynamique, Bruker nous a fourni un prototype de séquence EPI incluant un shim dynamique entre les différentes coupes d’acquisitions. Nous avons adapté la procédure et le code à une séquence pCASL-EPI pour avoir un shim différent entre le module de marquage et l’imagerie. Le shim dynamique sous ParaVision (PV) 5.1 ne permet que d’utiliser un shim de premier ordre. Nous avons donc tenté de réaliser un shim premier ordre local dans la coupe de marquage, à 20 mm du centre du cerveau, et un second shim de premier ordre dans le cerveau pour l’imagerie. Nous avons été confrontés au problème de savoir quel volume il fallait sélectionner dans le cou. En effet, si un volume trop petit est choisi, le signal est trop faible pour réaliser le shim, et cela même avec une antenne située sous la zone de marquage. Dans le cas inverse, avec un volume plus grand, des zones très inhomogènes du point de vue du champ  $B_0$  (trachée notamment) sont sélectionnées, ce qui n’améliore pas le shim. Nous avons donc dû abandonner cette option peu pratique à réaliser en l’état du logiciel Bruker (nécessite plusieurs manipulations de sauvegarde et de restauration des shims).

### 3.5.2 Balayage de phase et pCASL

Cette méthode requiert l’acquisition d’un pré-scan et rallonge donc un peu le temps d’acquisition total d’environ 2 min. Elle nous a permis d’obtenir une reproductibilité d’efficacité d’inversion pour différentes valeurs de champ magnétique statique avec un shim premier ordre. Le but de cette méthode est de déterminer la correction de l’incrément de phase à appliquer entre deux impulsions de marquage pour obtenir le signal ASL maximal. Pour déterminer cette valeur, on balaye l’ensemble des valeurs de correction possibles (entre 0 et 360°). En pratique, la valeur de correction de phase est fournie en terme de fréquence dans les paramètres de la séquence, car on peut extraire une valeur de décalage en fréquence d’une carte de champ et l’appliquer sur la phase.





**Fig. 3.7.** Coupe sagittale d'une carte de champ au niveau d'une carotide (désignée par les flèches rouges), **a.** après un shim premier ordre global, **b.** après un shim second ordre local dans le cerveau, **c.** après un shim premier ordre global et avec un gradient simulé pour corriger le champ  $B_0$  selon  $z$ , **d.** après un shim second ordre local dans le cerveau et avec un gradient simulé pour corriger le champ  $B_0$  selon  $z$ .

Pour cela, elle est multipliée par le *Pulse Repetition Time* ou temps de répétition des impulsions (PRT). En fréquence, nous avons choisi de faire un balayage de  $-1500$  à  $0$  Hz avec un pas de  $50$  Hz. Considérant un PRT de  $800 \mu\text{s}$ , cela correspond à un balayage en phase de  $-432^\circ$  à  $0^\circ$  avec un pas de  $14.4^\circ$ . Une acquisition identique à celle d'une séquence pCASL-EPI classique est effectuée, excepté que le temps de marquage est réduit à  $1.5$  s, une seule répétition est réalisée, l'épaisseur de coupe est de  $4$  mm (pour avoir assez de signal sans faire de moyennage) et le temps de répétition est de  $2$  s. Cela permet d'obtenir la valeur de phase optimale en environ  $2$  min d'acquisition.

On peut voir un exemple d'acquisition sur la Fig. 3.9. Le profil sur cette figure montre que l'incrément de phase est correct, car on voit bien que le signal est maximal pour une correction de  $0^\circ$  et stable pour les valeurs de phase environnantes. Par contre, en présence d'un shim de second ordre dans le cerveau on peut observer des asymétries de perfusion gauche droite dues à une asymétrie de marquage, comme illustré sur la Fig. 3.10.

Mais cette technique seule n'est pas suffisante avec un shim de second ordre appliqué dans le cerveau, qui peut engendrer de fortes inhomogénéités dans le plan de marquage. Nous avons donc essayé de la combiner avec une correction des gradients.

### 3.5.3 Gradients de corrections et pCASL

Cette méthode nécessite l'acquisition d'une carte de champ qui inclut la zone de marquage dans le cou (cf. Fig. 3.7). Dans le cas idéal, cette carte de champ devrait être identique en tout point. Ce que l'on observe donc comme valeur, c'est l'écart par rapport à la moyenne du champ  $B_0$  déterminée lors de la phase des ajustements au début de la session d'imagerie. Nous allons faire des mesures de fréquence sur cette carte de champ pour déterminer l'offset en fréquence  $\delta\omega_0$  par rapport à la fréquence de Larmor, au niveau du marquage. On mesure également le gradient

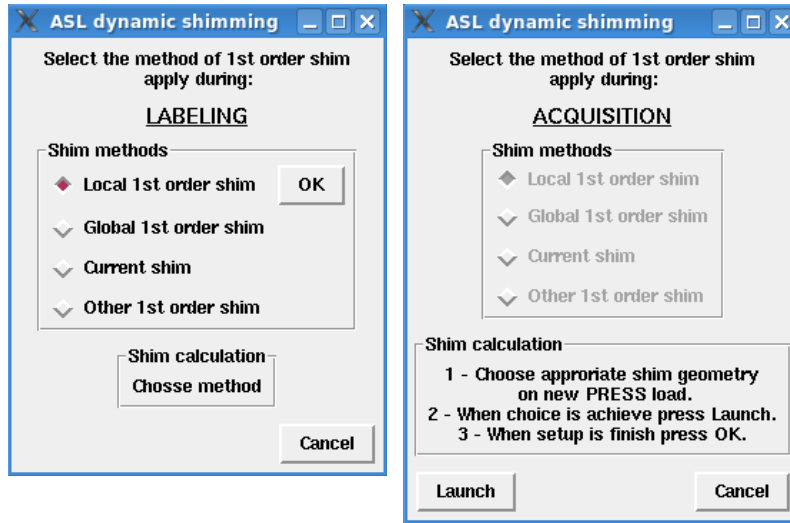


Fig. 3.8. Capture d'écran de la macro ParaVision que nous avons développée permettant de réaliser un shim dynamique.

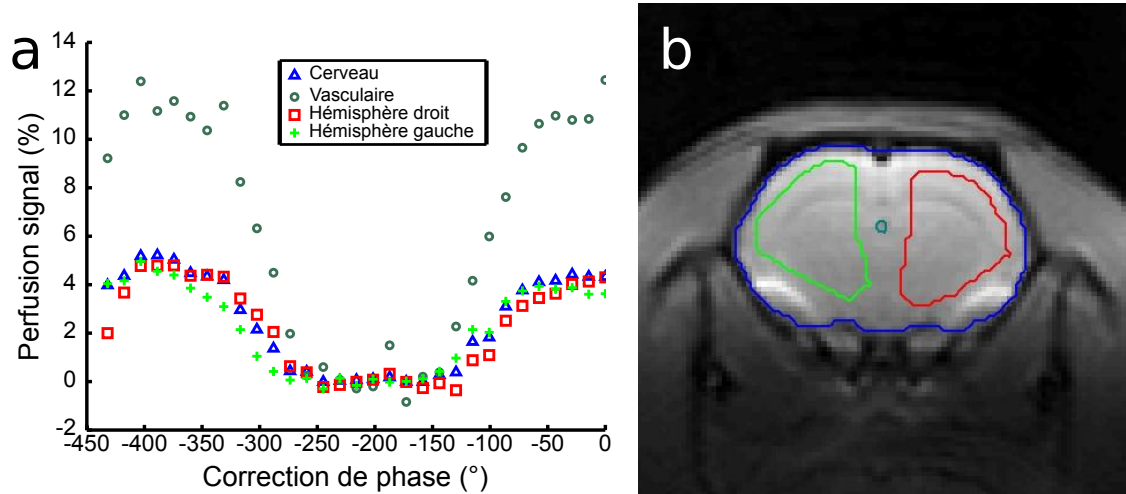


Fig. 3.9. a. Exemple de balayage de phase. Données acquises sur un rat à 7 T avec un shim premier ordre global. b. image EPI associée à la mesure de phase. Les 4 courbes sur (a) correspondent chacune à une ROI sur (b).

local  $\delta G_z$  à ce même endroit sur la carte de champ. Pour cela, nous avons écrit une macro Bruker permettant de créer des ROI autour des carotides en spécifiant les coupes où se situent les carotides et l'offset selon la direction verticale. On peut en voir un exemple sur la Fig. 3.11.

A partir de nos mesures, on peut donc calculer la correction en fréquence  $\delta\omega$  :

$$\delta\omega = \delta\omega_0 + \gamma G_{Corr}^z \times \Delta z + \gamma G_{Corr}^x \times \Delta x \quad , \quad (3.17)$$

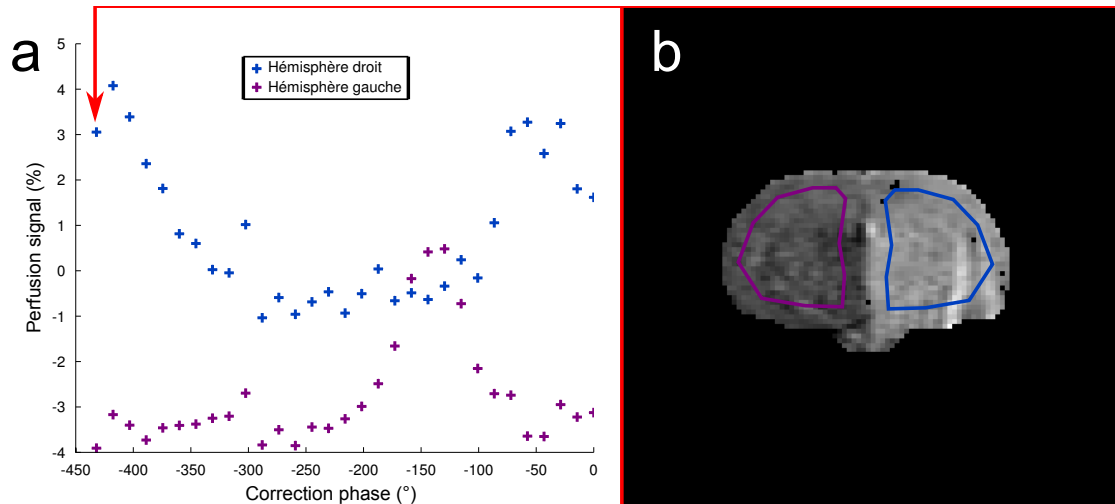
avec  $\delta\omega_0$  l'offset en fréquence mesuré sur les cartes de champ autour des carotides et au niveau du plan de marquage,  $G_{Corr}^i$  la correction de gradient appliquée durant le marquage (égale à l'opposé du gradient local mesuré dans le plan de marquage,  $i = x$  ou  $z$ ) et  $\Delta i$  l'offset de l'emplacement des carotides par rapport à l'isocentre.

On peut donc déterminer le décalage de fréquence total à appliquer pour les impulsions RF. Si un offset en  $z$  est appliqué, on obtient une version modifiée de l'équation (3.3) :

$$\Delta\omega = \gamma G_{max} \Delta z + \delta\omega \quad (3.18)$$

De même, pour la phase, on obtient une version modifiée de l'équation (3.4) :

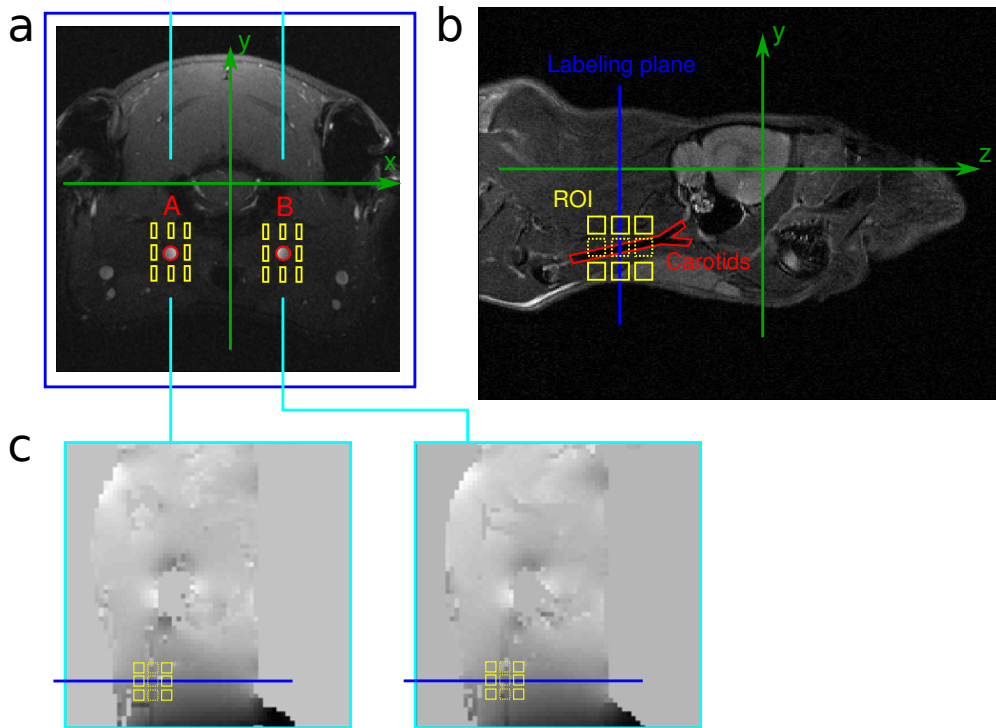
$$\Delta\phi = (\gamma G_{ave} \Delta z + \delta\omega) \Delta t \quad (3.19)$$



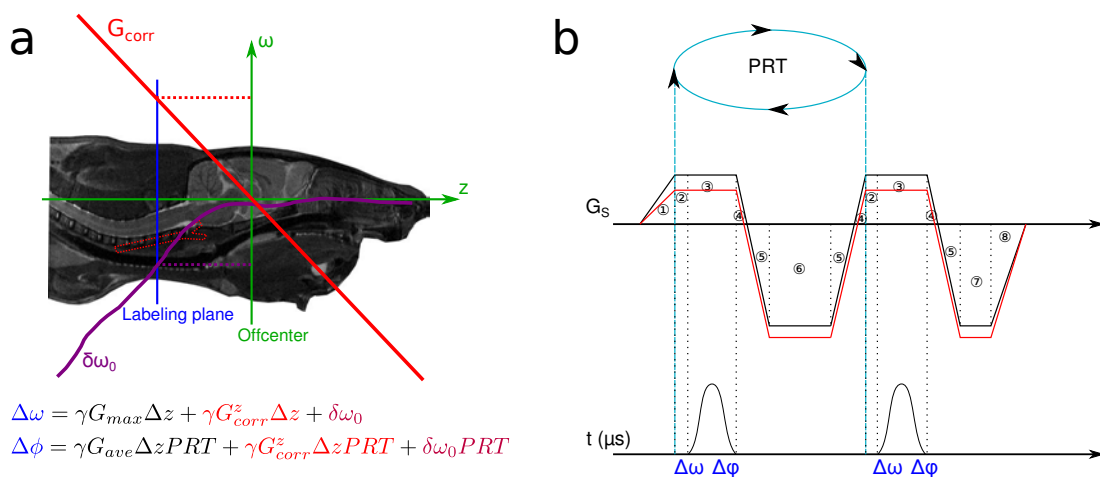
**Fig. 3.10.** a. Exemple de balayage de phase. Données acquises sur un rat à 7 T en présence d'un shim de second ordre dans le cerveau. b. image de la différence de perfusion (échelle entre -10 et 10 %) associée à la mesure de phase. Les 2 courbes sur (a) correspondent aux 2 ROI sur (b).

Cette correction n'a finalement pas abouti à une amélioration expérimentale de l'efficacité d'inversion. Cela peut être dû à une mesure non précise du décalage en fréquence dans les carotides sur la carte de champ ou à une correction incomplète du fait des non-linéarités des inhomogénéités de  $B_0$ .

La correction de gradient combinée avec la méthode de balayage des corrections de phases n'a pas montré une amélioration de l'efficacité d'inversion. Par contre, la combinaison des deux techniques s'est avérée intéressante lorsque l'on était en présence d'un gradient local gauche/droite entre les deux carotides. En effet, dans ce cas, la valeur de phase optimale entre les deux carotides diffère, donc en appliquant un gradient inverse de celui mesuré, on place les carotides à la même fréquence. La valeur de correction de phase est alors identique pour les deux côtés. En pratique, cette méthode s'est avérée peu reproductible et contraignante.



**Fig. 3.11.** Illustration de la mesure d'écart en fréquence et de gradient local dans le plan de marquage. **a.** Mesure illustrée sur une image axiale en écho de gradient compensée en flux. **b.** Mesure illustrée sur une image sagittale anatomique pondérée  $T_2$ . **c.** Mesure illustrée sur les cartes de champ des deux coupes contenant les carotides communes (gauche et droite).



**Fig. 3.12.** **a.** Illustration d'un profil de fréquences dégradé ( $\delta\omega$ ) et du gradient de correction appliqué en  $z$  ( $G_{corr}$ ). **b.** Chronogramme modifié avec la correction de gradient en  $z$ .

## 3.6 Simulations ASL

Pour optimiser et comprendre l'influence des paramètres de la séquence pCASL nous avons modifié un code de simulation des équations de Bloch, développé par Jan Wanrking, pour y intégrer le mouvement de l'aimantation du sang et ainsi obtenir un profil d'inversion de l'aimantation du sang. Dans un deuxième temps, nous avons associé cette simulation de profil avec une version modifiée de l'outil DCESIM (DEBACKER et al. 2013) pour simuler un voxel d'imagerie dans le contexte de l'ASL. Ce travail de simulation s'est déroulé dans le cadre du stage de projet de fin d'études d'école d'ingénieur de Lydiane Hirschler, projet que j'ai encadré.

### 3.6.1 Profil d'inversion

#### Déroulement de la simulation

Ce premier travail de simulation numérique a pour but de déterminer le profil spatial d'aimantation lors d'une inversion adiabatique induite par le flux (constant, de vitesse  $v$ ) pour ensuite estimer l'efficacité de cette inversion. Celle-ci peut alors être optimisée en faisant varier les différents paramètres intervenant dans l'inversion.

L'algorithme est une intégration numérique des équations de Bloch (cf. (2.28)) : les équations du mouvement sont intégrées en effectuant des rotations successives dans le référentiel tournant autour de l'axe  $z$  à la fréquence RF. L'algorithme peut être subdivisé en plusieurs étapes (cf. Fig 3.13), après la génération du train de gradients et d'impulsions radiofréquences, à chaque pas de discrétisation  $dt$  :

- **Déphasage** dû au gradient de champ d'une durée  $dt$ .
- **Relaxation** selon  $T_1$  et  $T_2$ .
- **Impulsion RF**.
- **Circulation** sanguine dans le vaisseau, simulée par un décalage  $dt \times v$  de la position des spins.

Étant donné que les déphasages dus à la précession libre et aux gradients sont indépendants, on peut les intervertir dans le programme. Des profils obtenus, nous avons déduit l'efficacité d'inversion en mesurant la valeur d'aimantation au début du profil d'inversion et en appliquant l'Eq. (2.63).

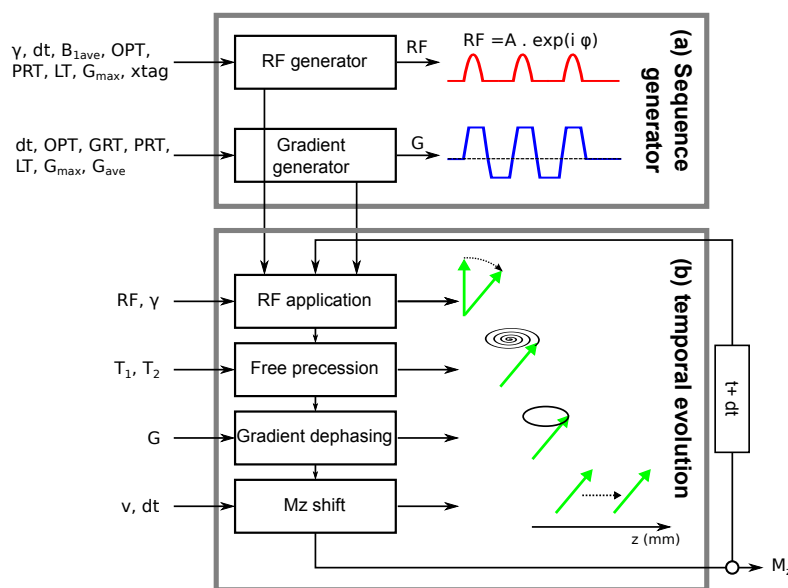


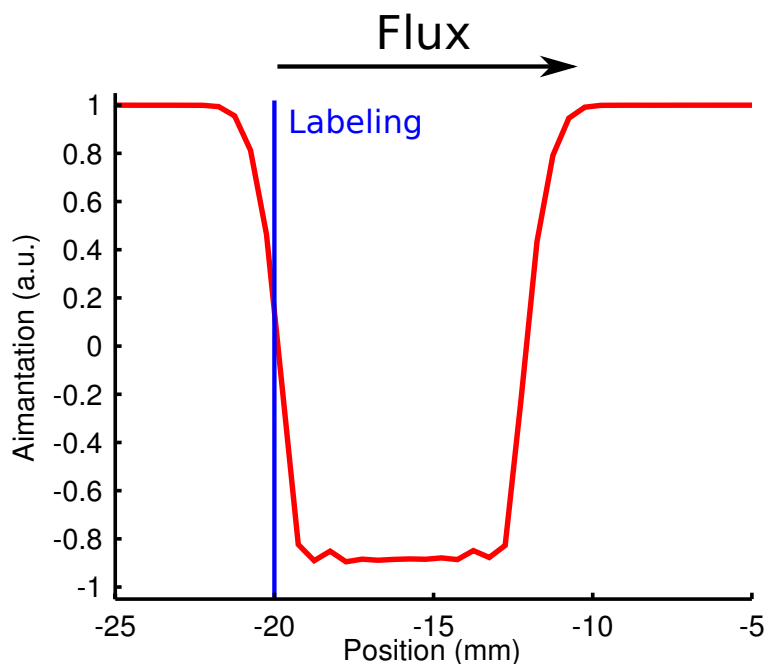
Fig. 3.13. Schéma de l'algorithme de simulation de l'inversion adiabatique

### Résultat des profils d'inversions

**Profil d'inversion avec champ magnétique homogène :** Nous avons d'abord simulé une inversion adiabatique induite par le flux dans le cas d'un champ magnétique homogène. Le profil de l'aimantation dans le plan sagittal est tracé sur la Fig. 3.14, avec les paramètres suivants :

- $T_1 = 2300$  ms ( $7T$ )
- $T_2 = 50$  ms ( $7T$ )
- $\Delta z = -20$  mm
- $dt = 1 \times 10^{-6}$  s
- $B_1^{ave} = 4$   $\mu$ T
- $OPT = 400$   $\mu$ s
- $PRT = 800$   $\mu$ s
- $GRT = 114$   $\mu$ s
- $LT = 20$  ms
- $\gamma = 42.5764$  MHz  $T^{-1}$
- $G_{max} = 45$  mT  $m^{-1}$
- $G_{ave} = 5$  mT  $m^{-1}$
- $v = 400$  mm  $s^{-1}$

On trouve dans ce cas une efficacité d'inversion de  $IE \simeq 94\%$ .



**Fig. 3.14.** Profil d'aimantation avec inversion adiabatique induite par le flux, avec un module pCASL, en présence d'un champ magnétique  $B_0$  le long de la carotide homogène, après 20 ms de marquage.

**Profil d'inversion avec un gradient de champ magnétique :** En pratique, le champ magnétique n'est pas toujours homogène dans le plan de marquage, notamment lorsque que l'on réalise un shim de second ordre dans le cerveau. Dans un second temps, nous avons simulé l'inversion de l'aimantation en présence d'un gradient de champ magnétique résiduel  $\delta G_z = 50$  Hz  $mm^{-1}$  avec un offset  $\gamma \delta z_G = -7$  mm (cf. Fig. 3.15). Ces paramètres se rapprochent d'un profil de champ que l'on peut observer en pratique.

On voit sur la Fig. 3.16 la dégradation du profil d'inversion en présence d'un gradient résiduel

(courbe verte) et donc l'influence sur l'efficacité d'inversion. Nous avons donc essayé de corriger l'effet de ces inhomogénéités avec un décalage en fréquence, un gradient de champ dans la direction  $z$  et un décalage en phase, ce qu'il est possible d'intégrer dans la séquence pCASL. Les corrections à appliquer sont (cf. Fig. 3.15)  $\Delta G_z = -\delta G_z$ ,  $\Delta\omega_0 = \gamma\delta G_z * (\Delta z - \delta z_G)$  et  $\Delta\phi = (\gamma\Delta G_z \times \Delta z + \Delta\omega_0) \times PRT$ . Comme on le voit sur la Fig. 3.16, la correction corrige bien le gradient et on retrouve le profil de la Fig. 3.14. On obtient une efficacité d'inversion de  $IE \simeq 6\%$  sans correction et de  $IE \simeq 94\%$  avec correction.

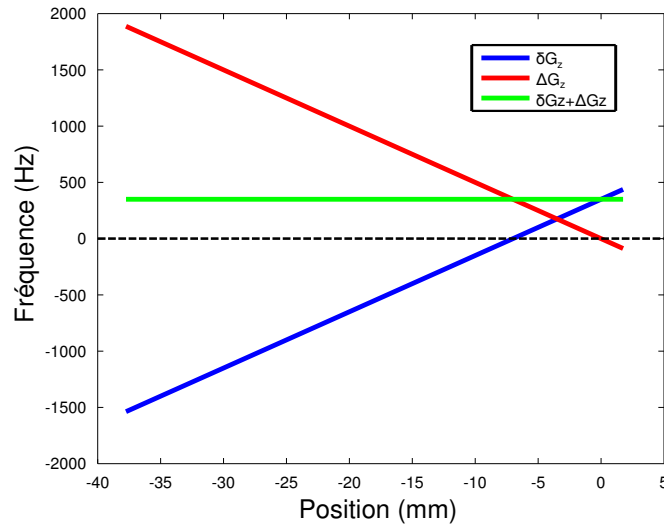


Fig. 3.15. Gradient de champ magnétique résiduel (courbe bleue) et gradient de correction (courbe rouge), ainsi que la somme des deux (courbe verte).

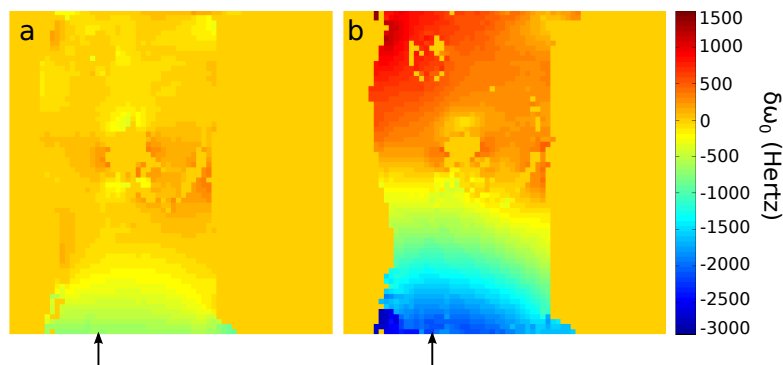
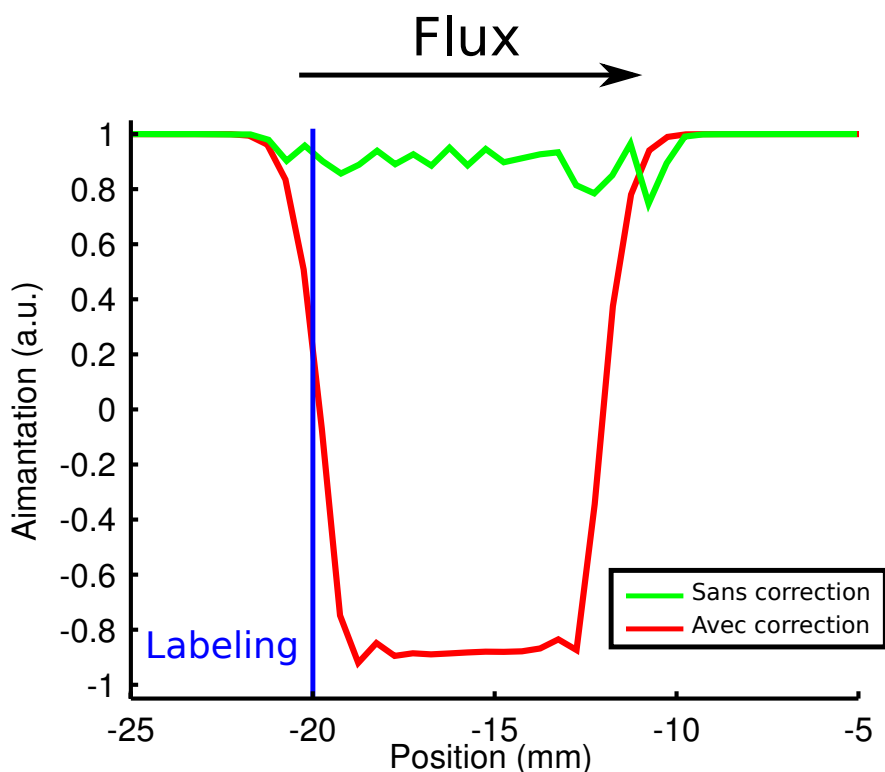


Fig. 3.17. Carte de champ après un shim 1<sup>er</sup> ordre global (a.) et après un shim 2<sup>nd</sup> ordre local dans le cerveau (b.). Les deux flèches désignent la ligne de pixels qui a permis de définir le profil de fréquences utilisé dans les simulations.

**Profil d'inversion avec un profil de fréquences issu d'une carte de champ :** La correction appliquée semble fonctionner sur un gradient résiduel constant, mais, en pratique, le profil de fréquences n'est pas linéaire au niveau du plan de marquage, notamment en cas de shim de deuxième ordre dans le cerveau. Nous avons donc extrait un profil de fréquences directement sur une carte de champ à proximité d'une carotide (cf. Fig. 3.7). On peut voir sur ces cartes que l'écart en fréquence est beaucoup plus important en présence d'un shim second ordre dans le cerveau que d'un shim premier ordre global. En traçant une ROI autour de la zone de marquage, on trouve une valeur de fréquence de  $-252 \pm 118$  Hz dans le cas shim 1<sup>er</sup> ordre et de  $-1440.894 \pm 254$  Hz dans le cas shim 2<sup>ème</sup> ordre. On observe donc bien une augmentation du décalage et de la dispersion dans le deuxième cas.

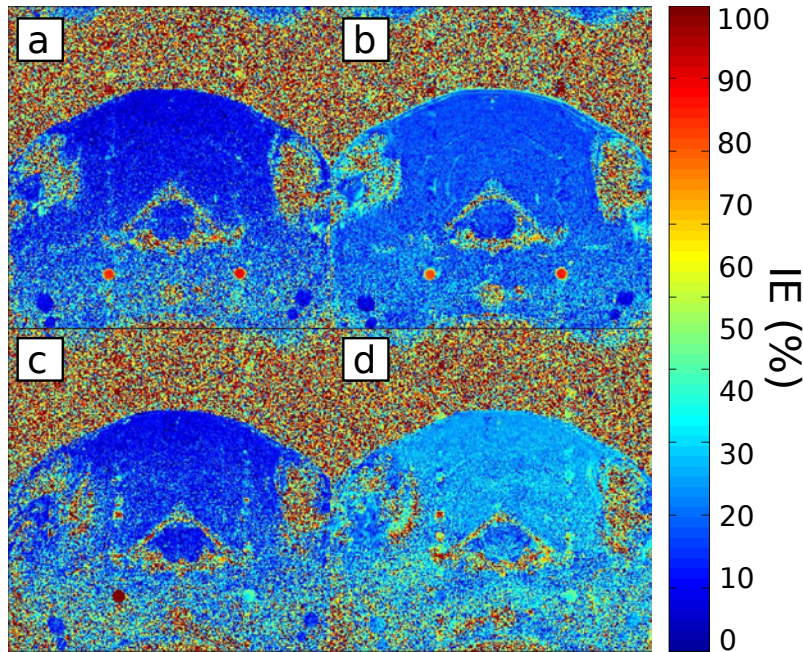


**Fig. 3.16.** Profil d'aimantation avec inversion adiabatique induite par le flux avec un champ magnétique constant résiduel (courbe verte) et avec une correction (courbe rouge). Le trait vertical marque la position théorique du plan de marquage. Les profils ont été obtenus après 20 ms de marquage.

Nous avons réalisé des mesures d'efficacité d'inversion dans ces deux configurations (Fig. 3.18). Une bonne efficacité d'inversion dans la configuration shim de 1<sup>er</sup> ordre est obtenue, que ce soit avec le scan *control* comme valeur de référence  $IE \approx 85 \pm 4\%$  ou un scan avec la puissance RF à 0  $IE \approx 82 \pm 4\%$ . Les deux carotides sont proches en terme de *Inversion Efficiency* ou efficacité d'inversion (IE) :  $\Delta IE \approx 6\%$ . Par contre l'IE est dégradée en cas de shim de second ordre, avec des valeurs de  $IE \approx 40\%$  dans une carotide et de  $IE \approx 144\%$  dans l'autre, avec comme référence le scan *control*; et  $IE \approx 43\%$  et  $IE \approx 23\%$  dans les carotides correspondantes lorsqu'un scan avec la puissance RF à 0 est choisi comme référence. On note tout d'abord une asymétrie gauche/droite qui implique un marquage asymétrique. Par ailleurs l'une des valeurs d'IE excède 100% lorsque le scan *control* est pris comme référence. Cela est dû au fait que ce scan *control* devient en partie efficace en terme d'inversion à cause des inhomogénéités de champ.

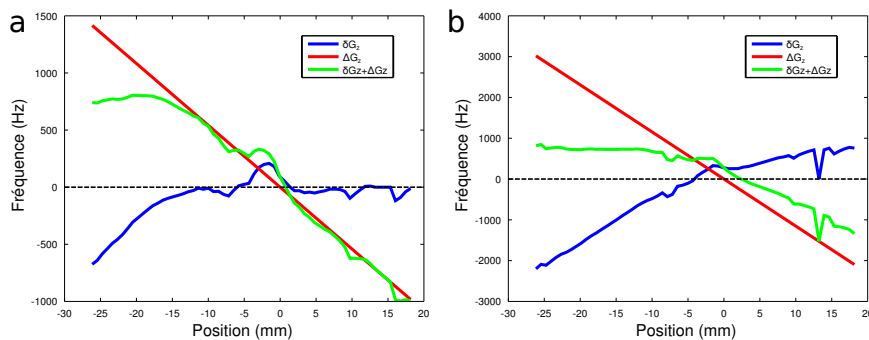
Un exemple de profil de fréquence issu de la carte de champ magnétique de la Fig. 3.17 est tracé sur la Fig. 3.19. Nous avons réalisé la simulation avec un profil de fréquences après un shim de premier ordre global (cf. Fig. 3.20a) où en pratique on mesure une efficacité d'inversion de  $IE \approx 81\%$  et avec un profil de fréquences après un shim second ordre (cf. Fig. 3.20b) où l'efficacité d'inversion simulée est de  $IE \approx 40\%$ . La valeur d'efficacité d'inversion obtenue en simulation sans correction est de  $IE \approx 67\%$  pour le shim 1<sup>er</sup> ordre et de  $IE \approx 83\%$  pour le shim 2<sup>nd</sup> ordre. On voit donc que la simulation ne correspond pas à la réalité. Cela est probablement dû au fait que l'on prend juste une ligne de voxels sur la carte de champ pour réaliser un profil de fréquences, nous n'avons donc pas l'environnement complet de la carotide. On voit sur la Fig. 3.19 que le profil avec shim 1<sup>er</sup> ordre est moins décalé en fréquence mais présente une composante de 2<sup>nd</sup> ordre plus importante (courbe arrondie au niveau du plan de marquage). Cette différence entre simulation et expérience peut venir également du fait que la carte de champ diffère probablement de la réalité; on voit un changement de fréquence à l'emplacement des carotides, qui peut être dû au flux ou aux effets de susceptibilité du sang. Avec la correction décrite précédemment, on trouve dans la simulation une efficacité d'inversion de  $IE \approx 90\%$  pour le shim de 1<sup>er</sup> ordre et de  $IE \approx 93\%$  pour le shim





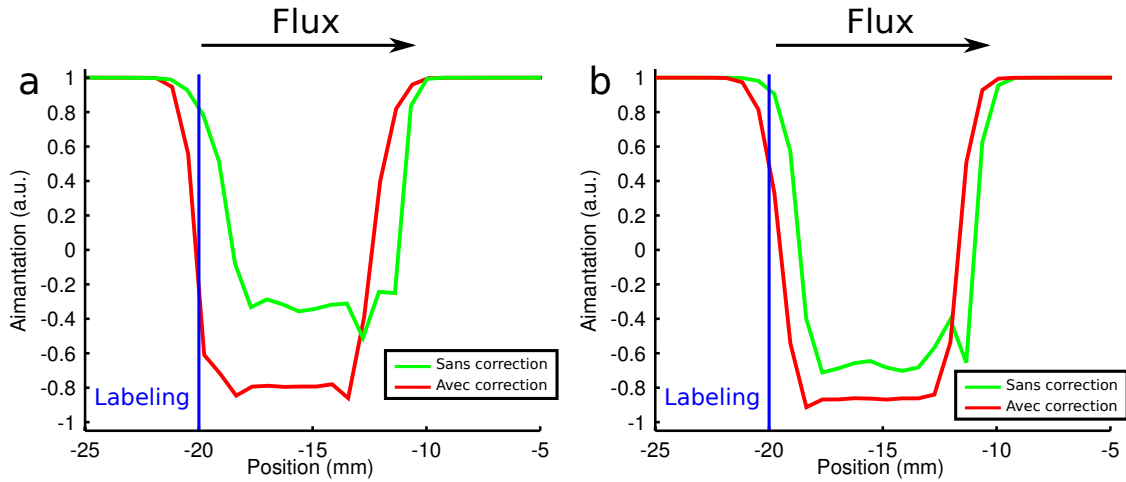
**Fig. 3.18.** Carte d'efficacité d'inversion après un shim 1<sup>er</sup> ordre global et en utilisant l'image *control* comme référence (a.) ou un scan supplémentaire sans puissance RF (b.). Carte d'efficacité d'inversion après un shim 2<sup>nd</sup> ordre local dans le cerveau et en utilisant l'image *control* comme référence (c.) ou un scan supplémentaire sans puissance RF (d.)

de 2<sup>nd</sup> ordre. Notre défaut de marquage est donc bien corrigé. La correction permet également de rapprocher la zone de marquage de l'endroit souhaité qui est ici à  $-20$  mm (cf. Fig. 3.20). En effet, en absence de correction, la dégradation du profil de fréquences induit un décalage en fréquence, car l'impulsion est appliquée à une fréquence calculée dans l'hypothèse d'un champ magnétique homogène. Dans ce cas, la position équivalente calculée sera elle aussi décalée.



**Fig. 3.19.** Gradient de champ magnétique résiduel (courbe bleue) et gradient de correction (courbe rouge), ainsi que la somme des deux (courbe verte). En présence d'un shim premier ordre global (a.) et d'un shim second ordre local dans le cerveau (b.). Noter la différence de l'échelle de fréquences entre ces deux graphes.

Nous avons essayé d'appliquer la correction en présence d'un shim de 2<sup>nd</sup> ordre, qui semble fonctionner en simulation, malgré les différences par rapport à l'expérience. On obtient une efficacité d'inversion de  $IE \simeq 64\%$  dans la première carotide et de  $IE \simeq 78\%$  dans la seconde. L'efficacité d'inversion est donc améliorée mais l'asymétrie n'est pas complètement corrigée. De plus, nous avons effectué ces tests sur différents rats et les résultats ne semblent pas reproductibles. Nous avons fait quelques tests avec un gradient supplémentaire dans la direction  $x$  pour tenter de mieux corriger l'asymétrie mais cela n'a pas fonctionné, la mesure n'étant peut être pas assez précise. Suite à ces résultats, nous avons donc pris le parti de ne pas effectuer de shim supplémentaire en



**Fig. 3.20.** Profil d'aimantation suite à une inversion adiabatique induite par le flux avec un champ magnétique inhomogène (courbe bleue) et avec une correction de l'inhomogénéité (courbe rouge). En présence d'un shim premier ordre global (a.) et d'un shim second ordre local dans le cerveau (b.). Le trait vertical marque la position théorique de la coupe de marquage.

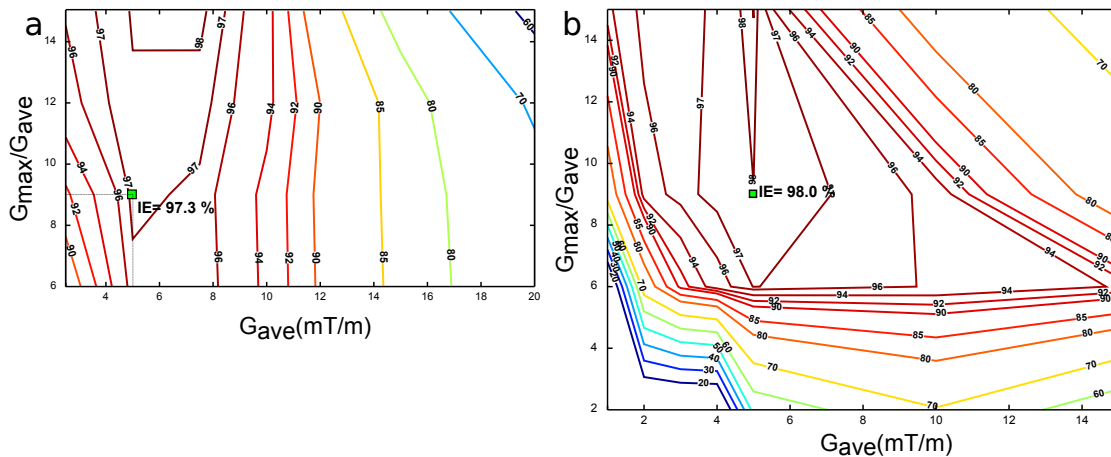
plus du shim global premier ordre effectué à chaque début de session d'imagerie. Avec ce shim premier ordre et un balayage de phase (cf. section 3.5.2) nous avons pu obtenir des efficacités d'inversions reproductibles de l'ordre de 80 % à différents champs magnétiques (cf. chapitre 6). Ce travail, focalisé sur les carotides, ne comprend pas le comportement du sang au niveau des artères vertébrales. L'ajout de ce point augmenterait bien entendu le niveau de complexité du problème.

### Optimisation des paramètres du module pCASL

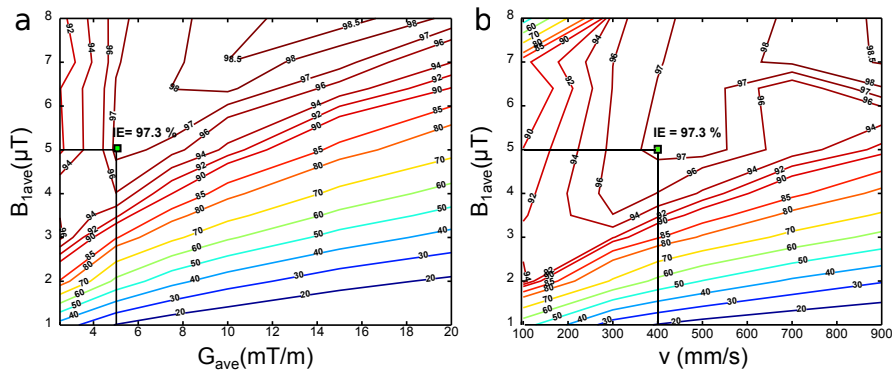
Dans les conditions d'un champ homogène, nous avons voulu déterminer les valeurs optimales des paramètres de la séquence pCASL par simulation. Nous avons donc testé différentes valeurs de paramètres et calculé l'efficacité d'inversion par la méthode de simulation précédemment décrite. On peut voir sur la Fig. 3.21 l'influence des valeurs de gradients du module de marquage pCASL sur l'efficacité d'inversion. Dans les deux conditions de délai ( $OPT = 300 \mu\text{s}$ ,  $PRT = 600 \mu\text{s}$  et  $OPT = 500 \mu\text{s}$ ,  $PRT = 1500 \mu\text{s}$ ), un maximum d'inversion est obtenu pour une valeur de  $G_{ave}$  autour de  $5 \text{ mT m}^{-1}$ . Le gradient maximum semble moins influencer l'efficacité d'inversion pour des délais courts, mais il est nécessaire de le maintenir élevé par rapport au gradient moyen pour éviter les plans d'aliasing de marquage (cf. (3.2)). Sur la Fig. 3.22a, l'influence de la puissance de l'impulsion RF et du gradient moyen sur l'efficacité d'inversion est tracée. On remarque clairement qu'une augmentation de  $B_{1ave}$  entraîne celle de l'efficacité d'inversion, mais cela a aussi pour effet d'augmenter le SAR et donc l'échauffement de l'animal. Enfin, sur la Fig. 3.22b l'influence de  $B_{1ave}$  et de la vitesse dans les carotides sur l'efficacité d'inversion peut être visualisée. L'efficacité d'inversion est relativement indépendante de la vitesse du sang dans les carotides avec les valeurs de  $B_1$  que nous avons utilisées en expérimentation ( $B_1 = 5 \mu\text{T}$ ). Pour des valeurs plus faibles de  $B_1$  ( $B_1 < 3 \mu\text{T}$ ) l'IE diminue avec l'augmentation de la vitesse dans les carotides. On peut donc supposer un changement d'IE avec les conditions physiologiques, car la vitesse dans les carotides croît avec le rythme cardiaque (KREIS et al. 2011). Ces résultats nous ont conforté dans le choix de mesurer l'IE pour chaque rat, car celle-ci dépend de l'environnement physique, par l'intermédiaire du champ magnétique, et des conditions physiologiques, par l'intermédiaire de la vitesse du sang dans les carotides.

Ce travail nous a permis d'établir les valeurs de gradients suivantes :  $G_{max} = 45 \text{ mT m}^{-1}$  et  $G_{ave} = 5 \text{ mT m}^{-1}$ . Pour limiter les erreurs sur la phase, nous avons minimisé les timings de la séquence pCASL : *One Pulse Time* ou durée d'une impulsion (OPT) et PRT aux valeurs  $OPT = 400 \mu\text{s}$  et  $PRT = 800 \mu\text{s}$ . Sur les IRM 4.7 T et 7 T de la plateforme IRMaGe du GIN nous pouvons descendre à 300/600 mais à l'IRM de la plateforme RMSB de l'INRA de Theix nous ne pouvons pas

atteindre de tels temps dû à un temps de montée des gradients supérieur ( $156 \mu\text{s}$  contre  $114 \mu\text{s}$ ). En théorie, minimiser le PRT permet de réduire le déphasage et donc l'erreur sur la phase. En pratique, nous n'avons pas remarqué de différence significative entre ces deux jeux de paramètres, nous avons donc conservé 400/800 pour permettre une comparaison multi-champs dans des conditions expérimentales les plus proches possibles.



**Fig. 3.21.** Efficacité d'inversion simulée en fonction du rapport gradient maximal sur gradient moyen  $G_{max}/G_{ave}$  et du gradient moyen  $G_{ave}$ . Les paramètres de simulations sont : champ magnétique RF moyen  $B_{1ave} = 5 \mu\text{T}$ , vitesse du sang de  $400 \text{ mm s}^{-1}$ , **a.**  $OPT = 300 \mu\text{s}$  et  $PRT = 600 \mu\text{s}$  ou **b.**  $OPT = 500 \mu\text{s}$  et  $PRT = 1500 \mu\text{s}$ . Le point vert indique l'efficacité d'inversion obtenue pour  $G_{max} = 45 \text{ mT m}^{-1}$  et  $G_{ave} = 5 \text{ mT m}^{-1}$ .



**Fig. 3.22. a.** Efficacité d'inversion simulée en fonction du champ magnétique RF moyen  $B_{1ave}$  et du gradient moyen  $G_{ave}$ . Ici  $G_{max}/G_{moyen}$  vaut 9 et la vitesse du sang est de  $v = 400 \text{ mm s}^{-1}$ . **b.** Efficacité d'inversion simulée en fonction du champ magnétique RF moyen  $B_{1ave}$  et de la vitesse du sang dans le vaisseau  $v$ . Ici  $G_{max} = 45 \text{ mT m}^{-1}$  et  $G_{moyen} = 5 \text{ mT m}^{-1}$ . Le point vert indique l'efficacité d'inversion obtenue pour  $B_{1ave} = 5 \mu\text{T}$  et  $v = 400 \text{ mm s}^{-1}$  en simulation.

### 3.6.2 Simulation d'un voxel d'imagerie en ASL

Après avoir modélisé l'inversion de l'aimantation du sang dans les carotides, nous avons voulu simuler la suite du processus d'imagerie ASL en simulant l'évolution du signal dans un voxel d'imagerie. Ce travail a utilisé une version modifiée du code de simulation DCESIM décrit dans l'article de DEBACKER et al. (2013), découlant de mon stage de master 2 dans l'équipe 5 du GIN, sous la direction de Nicolas Pannetier et Emmanuel Barbier. Cet outil de simulation permet de simuler un voxel d'imagerie dans une expérience de suivi de bolus avec un agent de contraste de type gadolinium, on peut voir un schéma de l'algorithme de simulation sur la Fig. B.1.a de l'annexe B. Nous avons donc adapté ce code pour qu'il utilise l'aimantation du sang comme traceur et nous

avons simulé une perméabilité à l'eau suivant les valeurs de la littérature, car elle était supposée librement diffusible entre le compartiment vasculaire et extravasculaire dans la version de base du logiciel.

Cet outil nous a permis de comparer les valeurs de CBF données en entrée du programme et avec celles obtenues en sortie par une quantification du CBF à partir du signal ASL simulé (cf. section (2.4.4)).

### Déroulement de la simulation

Dans l'algorithme de simulation (cf. Fig. B.1.b), l'évolution de l'aimantation au cours du temps se déroule de la façon suivante :

- Si le temps écoulé est inférieur au temps de transit du sang entre les carotides et le plan d'imagerie, alors l'aimantation arrivant dans le vaisseau est complètement relaxée. Elle vaut donc 1 (unité arbitraire) selon l'axe  $z$  et 0 dans les autres directions :  $M_{marquage(longitudinal)} = 1$  et  $M_{marquage(transversal)} = 0$  dans l'Eq. (3.20)).
- Si le temps écoulé est supérieur au temps de transit, et inférieur à la durée transit + marquage, l'aimantation arrivant aux vaisseaux sera inversée. La valeur de cette aimantation est calculée grâce à la procédure décrite dans la section 3.6.1. A ces aimantations longitudinales et transversales calculées sont appliquées les relaxations  $T_1$  et  $T_2$ , subies par l'aimantation pendant le temps de transit du sang et avec les temps caractéristiques du sang.
- Dans le but d'être moins sensible aux variations de temps de transit entre le plan de marquage et le plan d'imagerie, un délai entre la fin du marquage et l'impulsion d'imagerie est appliqué ( $T_{postlabtime}$ ).

L'équation d'évolution de l'aimantation au cours du temps est donc :

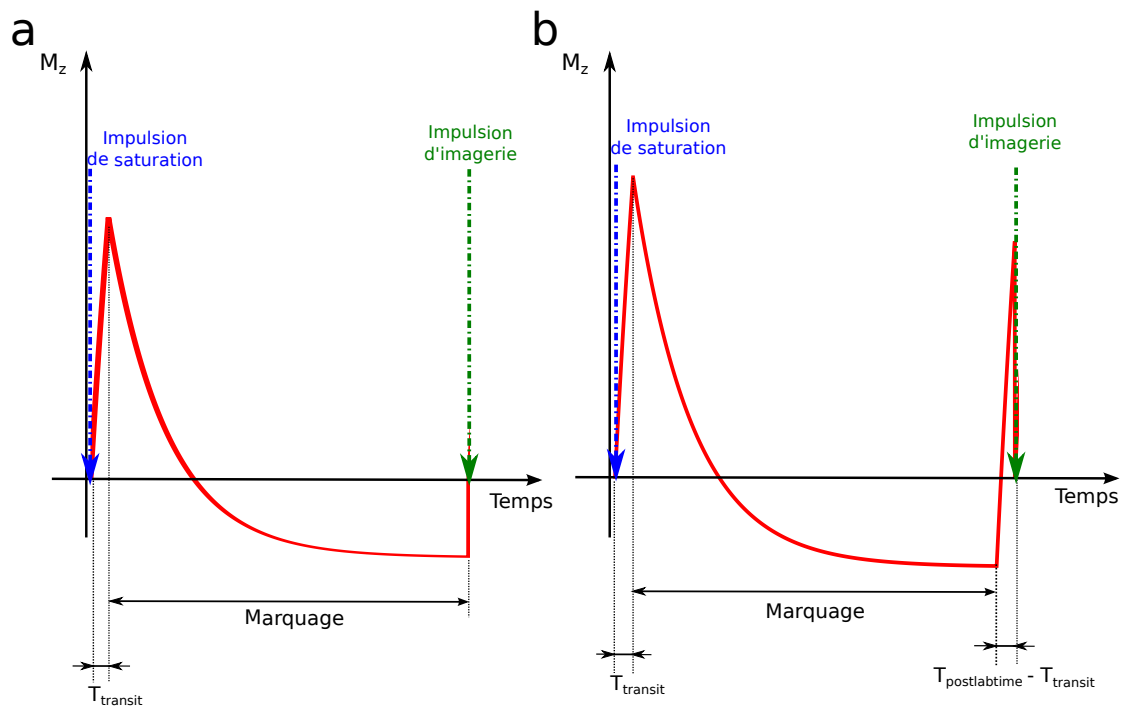
$$M_{vaisseau}(t + dt) = (1 - r) \times M_{vaisseau}(t) + r \times M_{marquage}(t) \quad , \quad (3.20)$$

avec le terme de flux défini par :

$$r = \frac{CBF \times dt}{F_s} \quad , \quad (3.21)$$

avec  $M_{vaisseau}(t + dt)$  l'aimantation qui sera injectée dans le vaisseau,  $M_{vaisseau}(t)$  l'aimantation dans le vaisseau avant qu'elle soit renouvelée,  $M_{marquage}(t)$  l'aimantation inversée décrite précédemment,  $CBF$  le flux sanguin cérébral,  $dt$  le pas de temps et  $F_s$  la fraction volumique de sang dans le tissu.

Ces variations de l'aimantation dans les vaisseaux peuvent être visualisées sur la Fig.3.23. A l'instant initial, une impulsion de saturation ( $90^\circ$ ) est appliquée au plan d'imagerie, ce qui explique l'aimantation longitudinale initiale nulle.



**Fig. 3.23.** Aimantation longitudinale dans les vaisseaux. **a.**  $T_{transit}$  et  $T_{postlabtime}$  égaux; **b.**  $T_{postlabtime}$  plus long que  $T_{transit}$ .

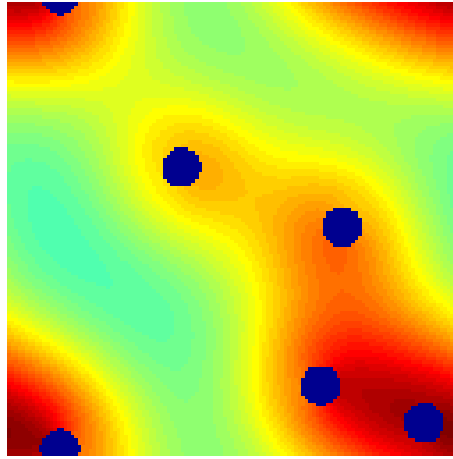
Les impulsions RF d'une séquence d'imagerie en écho de gradient sont ensuite appliquées à ce voxel pour en extraire le signal issu de l'aimantation transversale. Ainsi, en calculant la différence entre le signal issu d'un voxel en condition *control* (c'est-à-dire perfusé par du sang ayant préalablement subi une séquence *control* au plan de marquage) et le signal provenant d'un voxel de marquage, on remonte au signal ASL. Enfin, le flux sanguin cérébral a été déterminé par l'application de l'équation de quantification (2.52) (modèle à un compartiment) sur les valeurs de l'aimantation transversale issues des simulations et des paramètres en entrée du modèle.

Un exemple de voxel de simulation est représenté sur la Fig. 3.24. Il contient 5 vaisseaux répartis aléatoirement qui occupent environ 3% du voxel.

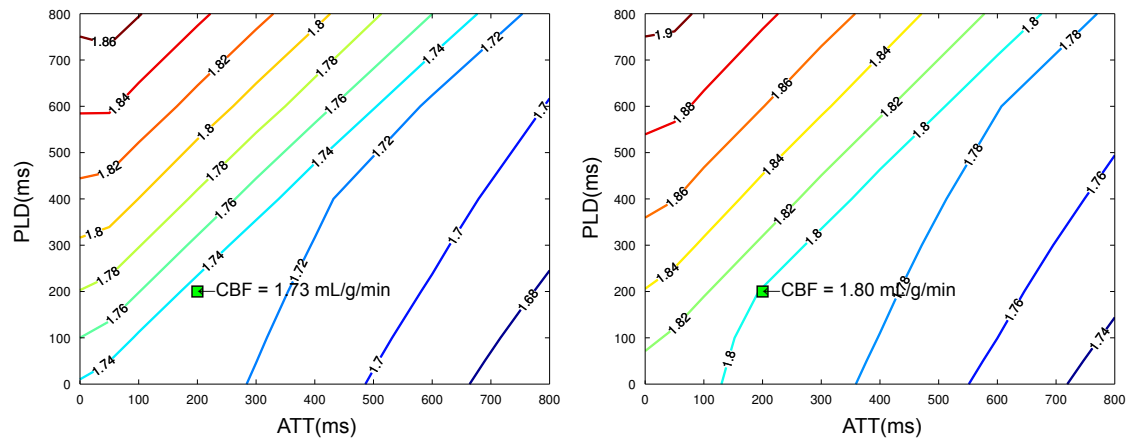
### Résultats de la simulation d'un voxel ASL

On peut voir sur la Fig. 3.24, l'aimantation longitudinale dans le voxel d'imagerie simulé environ 100 ms après le début de l'arrivée du sang marqué. L'aimantation a clairement diffusé et a en moyenne augmenté dans le voxel.

Sur la Fig. 3.25, le CBF recalculé à partir de l'aimantation du voxel de simulation est tracé en fonction de  $T_{transit}$  et de  $T_{postlabtime}$ . La Fig. 3.25a est le résultat pour un temps d'écho de 20 ms et la Fig. 3.25b pour un temps d'écho de 10 ms. On remarque notamment que la valeur de CBF calculée correspond mieux à celle injectée en simulation pour un temps d'écho de 10 ms que pour un temps d'écho de 20 ms.



**Fig. 3.24.** Détails de l'aimantation longitudinale dans un voxel de simulation contenant 5 vaisseaux (cercles) entourés de tissu, 311 ms après le début du marquage, alors que le sang marqué entre dans le voxel. Le temps de transit est de 200 ms dans cette simulation. La valeur de l'aimantation est en unité arbitraire.



**Fig. 3.25.** Variations de la valeur du flux sanguin cérébral (CBF) calculé à partir de l'aimantation transversale **a.** 20 ms après l'impulsion RF et **b.** 10 ms après l'impulsion RF (aimantation obtenue à partir de la simulation) en fonction du temps  $T_{postlabtime}$  et du temps de transit  $T_{transit}$ . Le CBF en paramètre d'entrée est de  $1.8 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$  et  $T_{lees}$  de 1300 ms. Les points verts correspondent à  $T_{postlabtime}$  et  $T_{transit}$  de 200 ms.

### Discussion de la simulation d'un voxel ASL

L'écart entre le CBF attendu (c'est à dire le CBF en paramètre lors de la simulation) et le CBF réellement obtenu (c'est à dire le CBF calculé à partir de l'aimantation du voxel) est probablement dû à la différence des approximations faites d'une part lors de la simulation et d'autre part lors du calcul du CBF à partir de l'Eq.(2.52). En effet, pour la simulation de l'aimantation dans le voxel, la perméabilité à l'eau des capillaires, des vaisseaux vers le milieu extra-cellulaire extravasculaire, a été prise en compte, ainsi que la diffusion restreinte de l'eau dans le tissu. Par contre, la formule (2.52) présuppose une diffusion libre de l'eau dans le voxel (comme s'il n'y avait qu'un seul compartiment) : l'aimantation des vaisseaux diffuse instantanément et librement dans tout le voxel. Il serait intéressant d'appliquer un modèle à deux compartiments pour quantifier les erreurs commises sur la valeur du CBF dans les différents modèles de quantification.

Cet outil de simulation peut donc nous aider à comprendre l'origine et l'évolution du signal en ASL. L'avantage des simulations par rapport à une expérience *in vivo* est de pouvoir faire varier un seul paramètre et de voir son influence sur le signal de perfusion et la quantification du CBF.

# Chapitre 4

## Évaluation de l'ASL

### Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Mesure du <math>T_1</math> du sang</b>	<b>68</b>
4.1.1	Acquisition pour déterminer le $T_1$ du sang	68
4.1.2	Quantification du $T_1$ du sang	68
4.1.3	Matériels et méthodes	69
4.1.4	Résultats et discussion	70
<b>4.2</b>	<b>Effet de transfert d'aimantation résiduel en ASL</b>	<b>71</b>
4.2.1	MT sur cerveau fixé dans une huile fluorée	71
	Temps de marquage et MT	72
	Compensation des asymétries du MT	72
	MT en fonction de l'offset en fréquence et de l'amplitude du champ $B_1$	73
	MT : CASL vs pCASL	73
4.2.2	MT sur cerveau <i>in situ</i>	74
<b>4.3</b>	<b>pCASL et <math>CO_2</math></b>	<b>74</b>
4.3.1	Protocole expérimental	75
	Animaux	75
	Acquisitions IRM	75
	Traitement de données	76
4.3.2	Résultats de vasoréactivité	76

---

Ce chapitre présente certains aspects d'évaluation des séquences ASL et de la quantification du CBF associé. Les aspects de  $T_1$  du sang qui entrent en compte dans la quantification en ASL seront abordés dans une première partie. Ensuite, nous traiterons des effets de transfert d'aimantation résiduel avec les séquences CASL et pCASL. Enfin, nous verrons la réponse de la séquence pCASL à un challenge gazeux de  $\text{CO}_2$ .

## 4.1 Mesure du $T_1$ du sang

Le  $T_1$  du sang entre en compte dans les équations de quantifications (cf. Eq. 2.52 et 2.54) et peu de valeurs existent dans la littérature pour le rat. Les valeurs de  $T_1$  du sang sont généralement extraites de mesure sur échantillon *in vitro* (DOBRE et al. 2007). Cela entraîne des erreurs de quantification car la composition du sang change rapidement *ex vivo* (oxygénation, hémocrite (Hct)...). Nous avons donc souhaité mesurer le  $T_1$  du sang *in situ*, directement dans les ventricules du cœur du rat. Nous avons testé quatre approches de quantification du  $T_1$  par séquence d'IR : avec/sans prise en compte de l'efficacité d'inversion dans l'équation et avec/sans une correction de saturation.

### 4.1.1 Acquisition pour déterminer le $T_1$ du sang

Le  $T_1$  du sang est mesuré par une séquence d'inversion-récupération déclenchée avec le rythme respiratoire et cardiaque (KÖBER, ILTIS, IZQUIERDO et al. 2004), avec une émission de l'impulsion RF réalisée avec l'antenne volumique linéaire. Une acquisition de mesure de  $T_1$  du sang nécessite la pose d'électrodes sur la patte avant gauche et arrière droite et un positionnement de l'animal avec le cœur situé au centre de l'aimant. De plus, un module de lecture Look-Locker EPI doit être disponible dans la séquence IR, ce qui permet de faire l'acquisition des différents TI à chaque impulsion d'inversion, comme on le voit sur la Fig. 4.1. Cette séquence dure environ 30 min. Toutes ces contraintes font qu'une acquisition du  $T_1$  du sang n'est pas possible pour chaque rat.

### 4.1.2 Quantification du $T_1$ du sang

La quantification du  $T_1$  se fait par un ajustement des données à plusieurs temps d'inversion avec une équation classique d'inversion-récupération. Un algorithme de Levenberg-Marquardt a été utilisé pour réaliser cet ajustement :

$$M_z(TI) = M_0 \times \left(1 - 2\alpha e^{-\frac{TI}{T_1}}\right) \quad , \quad (4.1)$$

avec  $M_z(TI)$  le signal IRM collecté à chaque TI,  $M_0$  l'aimantation à l'équilibre thermique,  $T_1$  le temps de relaxation longitudinal de la partie imagée (le sang dans cette étude) et  $\alpha$  l'efficacité d'inversion de l'impulsion.  $M_0$ ,  $T_1$  et  $\alpha$  sont les paramètres ajustés.

Pour ces mesures du  $T_1$  du sang nous avons utilisé une séquence d'inversion-récupération de type *Look-Locker* (LL) (cf. section 4.1.3). En effet, la séquence d'acquisition doit être synchronisée avec le rythme cardiaque et respiratoire, et cette séquence LL permet de faire l'acquisition en un temps raisonnable avec des valeurs de TI proche de celles souhaitées, grâce à l'acquisition de l'ensemble des TI pour une impulsion. Ce type de séquence donne une valeur de  $T_1$  apparent ( $T_1^{app}$ ) inférieur au  $T_1$  réel dû à des effets de saturation lors de l'acquisition de la coupe. Une correction de saturation est donc nécessaire (KÖBER, ILTIS, COZZONE et al. 2005; KÖBER, DUHAMEL et al. 2008) pour obtenir la valeur de  $T_1$  réelle :

$$T_1 = T_1^{app} \times \left[1 - T_1^{app} \times \frac{\log(\cos(\theta))}{\Delta TI}\right] \quad , \quad (4.2)$$

avec  $\theta = 12^\circ$  l'angle de l'impulsion RF et  $\Delta TI = 200$  ms le délai entre deux applications du module de lecture. La valeur de  $M_0$  est également une valeur partiellement saturée.



### 4.1.3 Matériels et méthodes

Cette expérience de quantification du  $T_1$  du sang a été réalisée sur 5 rats wistar d'environ 400 g : 2 rats à 4.7T (4 mesures : 2 en SA et 2 en LA) et 3 rats à 7T (6 mesures : 3 en SA et 3 en LA). Le protocole d'imagerie est le suivant :

- séquence **tripilot** cardio multislice : permet le repérage anatomique du coeur, pas de déclenchement synchronisé avec les rythme physiologique mais avec suppression des artefacts du mouvement.
- séquence **FLASH** : permet de repérer les axes du coeur pour placer la séquence d'IR soit en SA ou en LA, pas de déclenchement synchronisé mais avec suppression des artefacts du mouvement, matrices 256x256, 6 coupes,  $NA=12$ ,  $TE = 2.8ms$ ,  $TR = 70ms$
- séquence **CINE-FLASH** : pour quelques rats cette séquence à été acquise pour repérer le meilleur instant du cycle cardiaque à imager. Cette séquence synchronisée sur les rythmes cardiaque et respiratoire permet d'obtenir des images avec différents délais après la détection de la vague R (cf Fig.1.4) du rythme cardiaque. 20 images sont acquises réparties sur 160ms du cycle cardiaque, matrices 192x192,  $TE = 2.5ms$ ,  $TR = 8ms$ ,  $NA=6$ . On peut voir un exemple d'image obtenue sur la Fig. 4.3.
- séquence **FAIR-fisp** : séquence d'inversion-récupération Look-Locker (cf. Fig. 4.1). Inversion globale, 20 TI séparés de 200 ms, trigger par coupe, les TI réels sont enregistrés, matrice d'acquisition  $128 \times 64$ , matrice de sortie  $128 \times 128$ , GE, segmentée en 64 segments (correspond au nombre de pas de phase),  $TE = 1.5ms$ ,  $TR = 12ms$ , temps de répétition 13 000 ms à 4.7 T et 16 000 ms à 7 T, impulsion d'inversion sech80 de 15 ms, résolution  $0.469 \times 0.469 \times 1.5$  mm, inversion delay = 30 ms, le déclenchement est configuré avec un délai de décalage de 100 ms entre la descente du pic principal de l'électrocardiogramme et le signal déclenchant l'acquisition. On peut voir un exemple d'acquisition sur la Fig. 4.4.

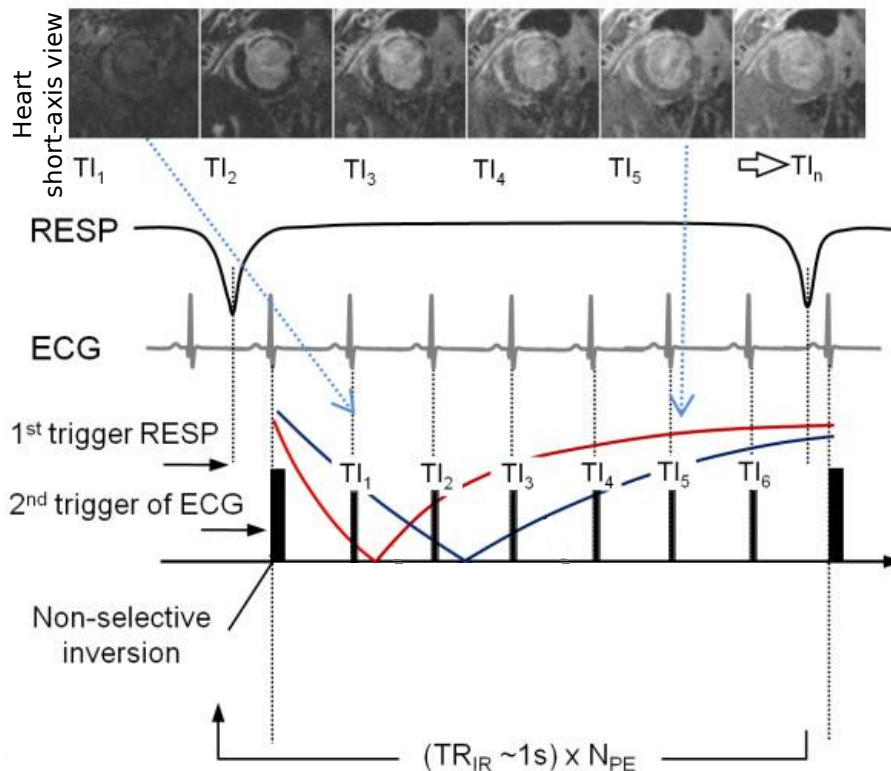


Fig. 4.1. Schéma d'une séquence Look-Locker pour l'acquisition de carte  $T_1$  synchronisée sur les rythmes respiratoire et cardiaque. Adapté de PRICE et al. (2011)

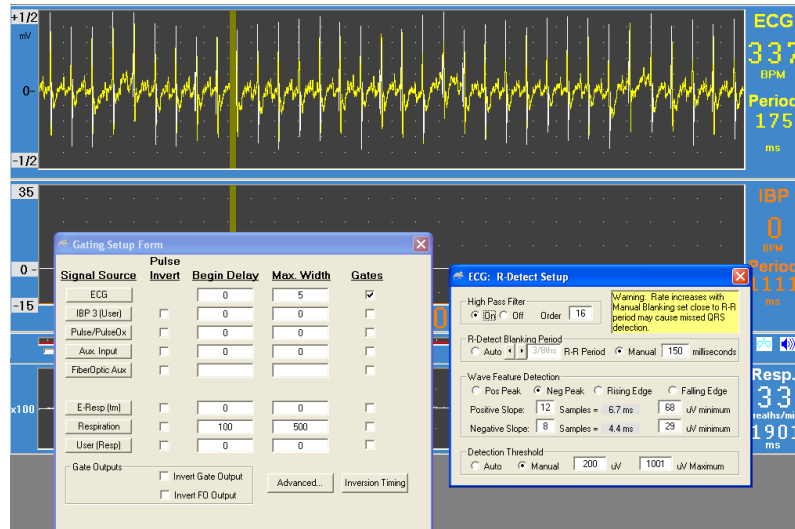


Fig. 4.2. Capture d'écran du module physiologique (SA instruments) avec les réglages pour une acquisition synchronisée sur les rythmes cardiaque et respiratoire.

#### 4.1.4 Résultats et discussion

Un exemple de carte de quantification du  $T_1$  est présenté sur la Fig. 4.4. On voit clairement la différence de  $T_1$  entre le ventricule gauche contenant du sang oxygéné et le ventricule droit contenant du sang désoxygéné (cf. image anatomique du cœur Fig. 1.3). Cette différence entre les deux ventricules peut s'expliquer également par l'arrivée de sang frais dans le ventricule droit au cours de la récupération.

Le Tab. 4.1 contient les valeurs de  $T_1$  du sang avec les différentes méthodes de calcul expliquées précédemment. On trouve dans la littérature des valeurs de  $T_1$  du sang comprises entre 1600 et 1900 ms (D. S. WILLIAMS et al. 1992 ; KOBER, ILTIS, IZQUIERDO et al. 2004 ; ZHOU et al. 2004 ; DOBRE et al. 2007 ; VARELA et al. 2010) à 4.7 T et des valeurs comprises entre 2070 et 2304 ms (Emmanuel L BARBIER et al. 2002 ; DOBRE et al. 2007 ; LEITHNER et al. 2008 ; ESPARZA-COSS et al. 2010 ; GRGAC et al. 2013) à 7 T. Ces mesures sont en général réalisées sur des échantillons de sang. Les seules valeurs cohérentes avec la littérature sont celles d'un calcul de  $T_1$  avec correction de saturation et sans prise en compte de l'efficacité d'inversion. Dans nos premières expériences nous avons supposé l'efficacité d'inversion égale à 1 et nous avons appliqué cette correction de saturation. Dans ces conditions de quantification nous avons trouvé une valeur de  $T_1$  du sang, à 7 T de  $T_1^{sang} = 2230$  ms, cohérentes avec la littérature, c'est cette valeur que nous avons utilisées pour nos quantifications de CBF en ASL. Mais cette correction semble s'appliquer seulement aux tissus (cerveau, myocarde) et pas au sang qui est supposé être renouvelé entre deux impulsions (KOBER, ILTIS, IZQUIERDO et al. 2004). Dans nos expérimentation le temps entre deux battements cardiaque était de l'ordre de 130 ms pour une impulsion toutes les 200 ms. En réalité, le sang pourrait être partiellement saturé, ce qui pourrait laisser entendre que la valeur de  $T_1$  du sang réelle doit se situer entre la valeur de  $T_1$  calculé avec la saturation et sans la saturation. Nos résultat plaide en faveur d'une saturation partielle du sang. Des analyses supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer de manière absolue cette valeur du  $T_1$  du sang. Une comparaison sur échantillon de sang pourrait permettre de déterminer cette part de saturation.

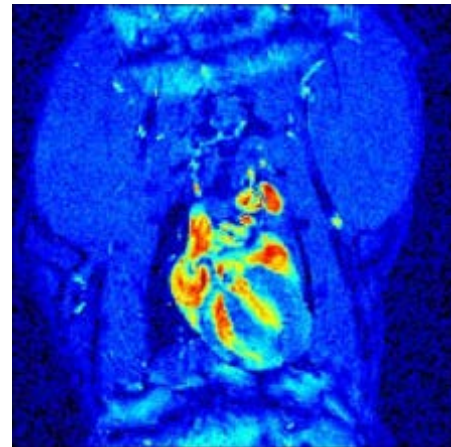
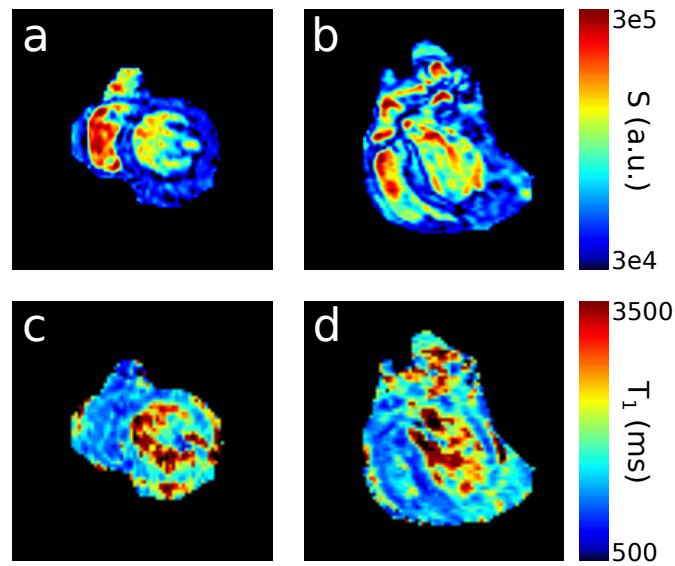


Fig. 4.3. Image du cœur au cours de la diastole avec une séquence CINE-FLASH, avec déclenchement cardiaque et respiratoire.



**Fig. 4.4.** Images issues d'une acquisition FAIR-fisp. Image brute de l'acquisition en short axis (a) et long axis (b). Carte  $T_1$  en short axis (c) et long axis (d).

Ces valeurs du  $T_1$  du sang varient avec les conditions physiologique, par exemple avec l'Hct, l'oxygénation, la température ou la viscosité (DOBRE et al. 2007; VARELA et al. 2010; LIN et al. 2012; GRGAC et al. 2013).

**Tab. 4.1.** Valeurs moyennes et écart-type du  $T_1$  du sang (en ms) à 4.7T et 7T, dans le ventricule droit et le ventricule gauche.

Saturation		Non	Non	Oui	Oui
IE		Oui	Non	Oui	Non
4.7T	Gauche	1933.2±142.2	1570.3±36.7	2349.1±144.5	1901.1± 53.3
	Droite	1086.7± 44.8	1147.9±38.4	1238.2± 59.1	1315.5± 50.2
7T	Gauche	2366.2±476.5	1830.9±88.6	2452.3±190.4	2322.9±155.0
	Droite	1236.5±198.6	1359.7±41.8	1499.0±201.7	1614.8± 77.4

## 4.2 Effet de transfert d'aimantation résiduel en ASL

Lors d'acquisition avec la séquence CASL des effets résiduels de MT dus à l'impulsion de marquage peuvent venir perturber le signal de la coupe d'imagerie. Cela peut induire des erreurs de quantification de CBF. Nous avons donc souhaité évaluer la contribution de ces effets de MT résiduel avec les séquences CASL et pCASL.

### 4.2.1 MT sur cerveau fixé dans une huile fluorée

Dans cette étude réalisée avec François Meneu, stagiaire de première année de master de physique, nous avons investigué la problématique du *Magnetization Transfer* ou transfert d'aimantation en ASL. Les acquisitions ont été réalisées sur un cerveau de rat Wistar fixé dans du PFA. Le cerveau a été placé dans une seringue remplie soit de sérum physiologique soit d'une huile fluorée, permettant d'éviter les artefacts dus aux interfaces air-liquide tout en ne produisant pas de signal, car dans cette huile les atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes de fluor, comme on peut le voir sur la Fig. 4.5. Les paramètres d'imagerie sont : module de lecture EPI écho de spin, TE= 20 ms, taille de la matrice  $128 \times 128$  pixels, *Field Of View* ou champs de vue (FOV)=  $30 \times 30$  mm.

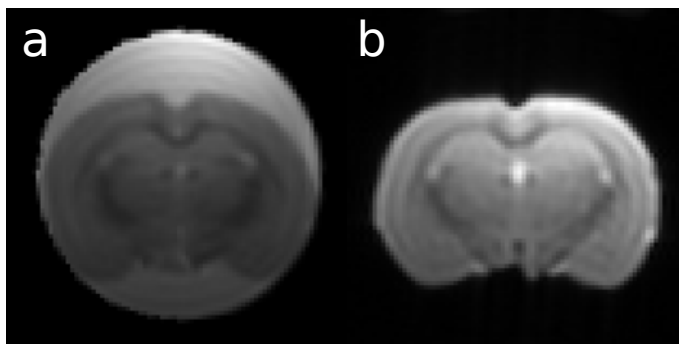


Fig. 4.5. Image CASL control dans a. du sérum physiologique et b. de l'huile fluorée

### Temps de marquage et MT

Dans une première expérience nous avons regardé la quantité de MT, caractérisée par le MTR, en fonction du temps du marquage continu de la séquence CASL. Les paramètres du champ  $B_1$  utilisés pour la séquence CASL sont une amplitude de  $2.83 \mu\text{T}$  avec un offset en fréquence de  $8515 \text{ Hz}$ , ce qui correspond à un offset de  $20 \text{ mm}$  par rapport au plan d'imagerie avec un gradient de  $10 \text{ mT m}^{-1}$ . Nous avons fait varier le temps de marquage entre  $1000$  et  $4000 \text{ ms}$  avec un temps de récupération de  $4000 \text{ ms}$ , un PLD nul et  $100$  moyennages. On peut voir sur la Fig. 4.6 que le MTR augmente avec le temps de marquage jusqu'à un état d'équilibre vers  $2000 \text{ ms}$ . Le transfert d'aimantation est également plus élevé à  $7 \text{ T}$  qu'à  $4.7 \text{ T}$ . Cela est cohérent avec les équations 2.39 et 2.40 qui montrent que le MTR est inversement proportionnel au  $M_0$  qui lui-même est proportionnel à  $B_0$ .

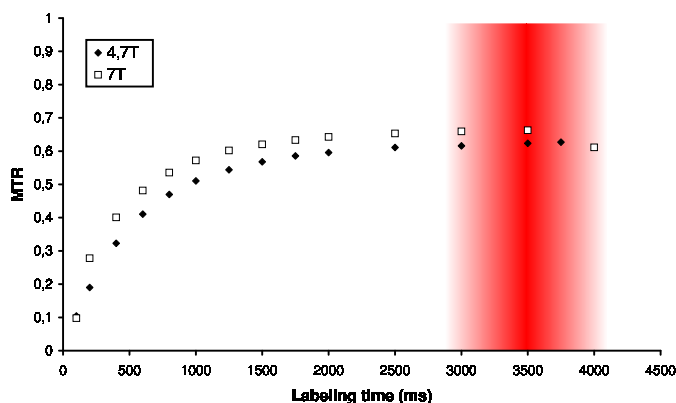
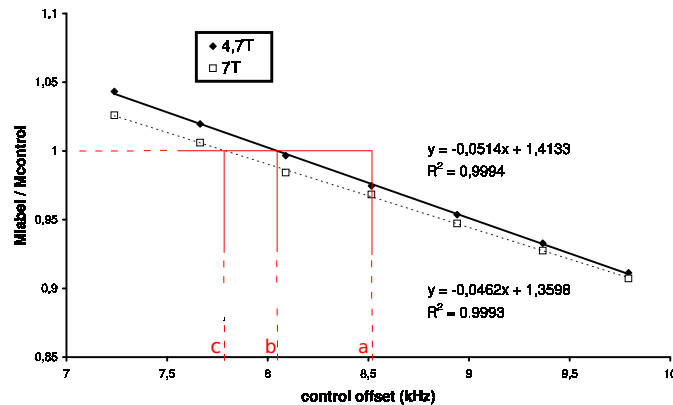


Fig. 4.6. Influence du temps de marquage d'une séquence CASL sur le MTR observé dans un cerveau de rat fixé. Comparaison du glsMTR entre acquisitions réalisées à  $4.7 \text{ T}$  et  $7 \text{ T}$  sur cerveau de rat fixé. La zone rouge correspond aux paramètres classiquement utilisés pour une séquence CASL.

### Compensation des asymétries du MT

En CASL, on acquiert une image *label* et une image *control* avec un offset de fréquence par rapport à la fréquence du plan d'imagerie, mais ce n'est pas le cas dû au profil de raie non symétrique des macromolécules (HUA et al. 2007). Pour illustrer et quantifier cette dissymétrie de l'effet de transfert d'aimantation dans nos paramètres d'expériences, nous avons donc tracé le rapport  $M_z/M_0$  en faisant varier la valeur de l'offset en fréquence autour de la valeur théorique ( $17-23 \text{ mm}$ ). Cette expérience a été réalisée avec les paramètres suivants : séquence CASL, *Number of Averages* (NA)=25, temps de répétition (TR)=8000 ms, LT=8000 ms,  $|B_1| = 2.83 \mu\text{T}$ . Comme on le voit sur la Fig. 4.7, on trouve que pour compenser parfaitement les effets de MT entre l'image *control* et l'image *label* il faut appliquer un offset en fréquence de  $\omega_{control} = 8041 \text{ Hz}$  à  $4.7 \text{ T}$  (point b sur la Fig. 4.7) et  $7788 \text{ Hz}$  à  $7 \text{ T}$  (point c sur la Fig. 4.7), pour un offset de marquage de  $-8515 \text{ Hz}$ ; cela

correspond à des offsets respectifs de  $-18.88$  mm et  $-18.29$  mm à 4.7 T et 7 T au lieu des  $-20$  mm théoriques.

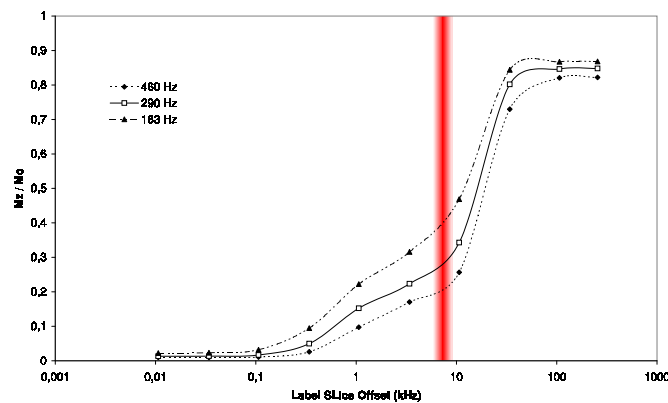


**Fig. 4.7.** Compensation du MT en fonction de l'offset en fréquence de l'acquisition *control* d'une séquence CASL à 4.7 T et 7 T sur cerveau de rat fixé. **Point a.** fréquence théorique, **Point b.** fréquence compensatrice à 4.7 T et **Point c.** fréquence compensatrice à 7 T.

### MT en fonction de l'offset en fréquence et de l'amplitude du champ $B_1$

Dans cette expérience nous souhaitons voir l'influence de l'offset en fréquence ( $\Delta$ ) et de l'amplitude du champ  $B_1$  sur les effets de MT. Les paramètres de la séquence sont les suivants :  $NA=25$ ,  $TR=8000$  ms,  $LT=4000$  ms,  $|B_1| = 16$  dB  $\rightarrow$  24 dB, Label Slice Offset  $-0.025$  mm  $\rightarrow$   $-600$  mm ce qui équivaut à  $-0.01$  kHz  $\rightarrow$   $-250$  kHz.

On retrouve sur la Fig. 4.8 la zone d'excitation des protons de l'échantillon. Pour  $\Delta \leq 0.1$  kHz, les protons libres sont directement excités, puis entre  $0.1 - 50$  kHz ce sont les protons liés qui sont principalement excités avec un MT décroissant avec l'offset. En effet le transfert d'aimantation entre protons se fait d'autant mieux que les fréquences sont proches. Enfin au-delà de  $50$  kHz l'aimantation normalisée ( $M_z/M_0$ ) atteint un plateau à environ  $M_{label} = 0.9 * M_{control}$ . La saturation n'est pas complète contrairement à la littérature (NATT et al. 2003).

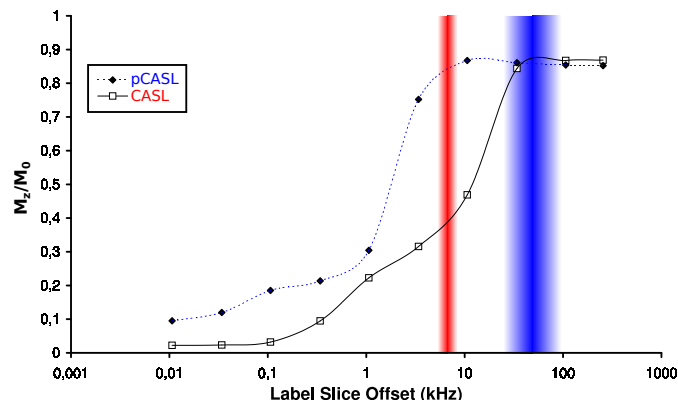


**Fig. 4.8.** Aimantation normalisée en fonction de l'offset en fréquence et de la puissance de l'impulsion RF en Hz. Expérience réalisée à 4.7 T avec la séquence CASL. La zone rouge correspond aux paramètres classiquement utilisés pour une séquence CASL.

### MT : CASL vs pCASL

Dans cette dernière expérience nous avons réalisé le même protocole que précédemment, pour une valeur d'amplitude de RF donnée, mais pour la séquence pCASL en plus. On peut noter sur la Fig. 4.9 que les effets de MT disparaissent à partir de  $10$  kHz pour la séquence pCASL tandis qu'ils

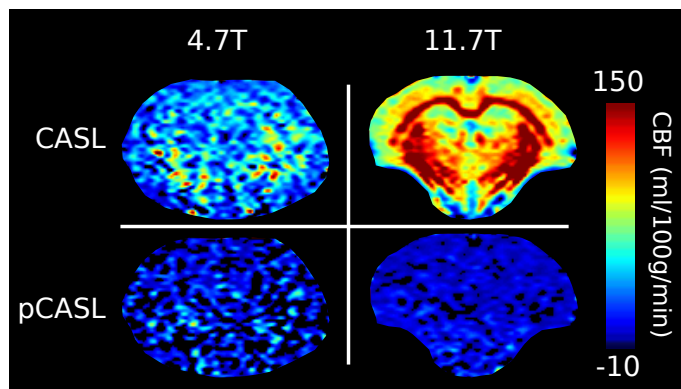
ne disparaissent que vers 80 kHz en CASL. De plus, les impulsions de marquage en pCASL sont de l'ordre de 77 kHz (pour  $G_{max} = 90 \text{ mT m}^{-1}$ ) contrairement à la séquence CASL où le  $\omega_1$  est de l'ordre de 8.5 kHz (pour  $G_{ave} = 10 \text{ mT m}^{-1}$ ). En pCASL, nous n'avons donc pas de MT donc pas de problème de compensation de ces effets, contrairement à la séquence CASL où les effets de MT non compensés vont augmenter avec le  $B_0$  comme nous le verrons dans le chapitre 6.



**Fig. 4.9.** Aimantation normalisée en fonction de l'offset en fréquence et de la séquence réalisée CASL ( $B_1^{ave} = 2.83 \mu\text{T}$ ) et pCASL ( $B_1^{ave} = 8 \mu\text{T}$ ). Expérience réalisée à 4.7 T. La zone rouge correspond aux paramètres classiquement utilisés pour une séquence CASL et la zone bleue pour une séquence pCASL.

#### 4.2.2 MT sur cerveau *in situ*

Pour confirmer les résultats précédents obtenus sur cerveau fixé, nous avons réalisé des mesures ASL juste après euthanasie de l'animal par doléthal dans l'IRM. Cela nous a permis d'avoir une mesure *in situ*, où le cerveau est dans son environnement tissulaire. Cette expérience a été réalisée sur un petit échantillon de rats de l'expérience de reproductibilité entre champ (cf. chapitre 6) à 4.7 T et 11.7 T.



**Fig. 4.10.** Calcul du CBF post-mortem à 4.7 T et 11.7 T pour les méthodes CASL et pCASL

### 4.3 pCASL et CO<sub>2</sub>

Les expériences de cette partie de thèse ont été réalisées au cours du stage de Lydiane Hirschler. Le but de ces expériences est de tester la sensibilité de la séquence pCASL aux variations de perfusion induites par l'inhalation de CO<sub>2</sub>. En effet, les expériences de vasoréactivités au CO<sub>2</sub> sont évaluées en recherche clinique dans des pathologies comme l'ischémie (BIRNS et al. 2009), l'AVC (ZHAO et al. 2009), l'hypertension (HAJJAR et al. 2010), les tumeurs cérébrales (JIANG et al. 2010), la maladie Alzheimer (CANTIN et al. 2011) ou encore la maladie de Parkinson (Alexandre KRAINIK et al. 2012). On trouve également des études d'inhalation de CO<sub>2</sub> sur le rat, pour induire

des changements de CBF (SILVA et al. 1997; E L BARBIER, SILVA et al. 2001; WEGENER et al. 2007), avec les séquences PASL ou CASL. Nous avons donc voulu tester la sensibilité de la séquences pCASL à ces changements de CBF induits.

### 4.3.1 Protocole expérimental

#### Animaux

Dix rats mâles de lignée WISTAR (Charles Rivers) ont été anesthésiés (induction à 5% d'isofluorane) et intubés avant d'être installés dans l'IRM. Le gaz anesthésiant (isofluorane) a été maintenu à 2%. La respiration des rats a été fixée à 60 cycles par minute avec un mélange de gaz contenant 94% d'air et 6% d'oxygène pur. Pendant les phases d'hypercapnie, 5% de  $\text{CO}_2$  a été ajouté au mélange gazeux initial.

#### Acquisitions IRM

L'ensemble des expériences a été effectué sur les deux aimants horizontaux petit animal de la plateforme IRM de Grenoble (IRMaGe) : d'une part, un aimant Bruker Biospec de 4,7 Tesla (47/40 USR AV III) et d'autre part un aimant Bruker Biospec de 7 Tesla (70/20 USR AV III). Pour émettre le signal radiofréquence, une antenne volumique a été fixée dans le fourreau de gradients, et une antenne de surface tête rat a été utilisée pour la réception.

Le protocole de séquences appliqué était le suivant :

1. **Tripilot** : pour le positionnement global de l'animal. Des réglages sont faits au début de cette acquisition (réglages de la fréquence de résonance, du gain d'émission et de shim premier ordre global).
2. **Anatomique** : Une séquence pondérée  $T_2$  pour imager en haute résolution l'anatomie du cerveau du rat. Ces coupes axiales sont utilisées dans les géométries des séquences suivantes pour choisir la position des images à acquérir.
3. **Fieldmap** : Une séquence permettant d'établir une carte de champ  $B_0$  pour vérifier l'homogénéité de celui-ci. Cette séquence est appliquée avec l'antenne volumique en émission-réception pour inclure le plan d'imagerie (cerveau) et le plan de marquage (carotides).
4. **pCASL-GEFC** : Un module de marquage pCASL suivi d'un module d'acquisition compensé en flux (GEFC : Gradient Echo Flow Compensated), afin d'obtenir une image des carotides pour calculer l'efficacité d'inversion.
5. **IR** : Une séquence d'inversion-récupération qui permet d'obtenir une carte  $T_1$  nécessaire à la quantification du CBF.
6. **pCASL-EPI** : Un module de marquage pCASL suivi d'un module d'acquisition EPI. L'acquisition alterne une image *label* et une *control* toutes les 4.5 s. C'est lors de cette séquence que l'on alterne normoxie/hypercapnie (challenge gazeux) pour observer l'effet sur le flux sanguin cérébral. Les caractéristiques de la séquence pCASL appliquée sont les suivantes :
  - LT : 4 s
  - $G_{max}$  : 45 mT m<sup>-1</sup>
  - $G_{ave}$  : 5 mT m<sup>-1</sup>
  - $B_1$  moyen : 5  $\mu$ T
  - L'impulsion RF est de type Hanning.
  - OPT : 300  $\mu$ s
  - PRT : 600  $\mu$ s

### Traitement de données

Les résultats de la séquence pCASL-EPI sont ensuite analysés avec des script Matlab développés dans l'équipe. Les ROI sont tracées dans le cortex et le thalamus (cf. Fig. 4.11). A chaque temps de répétition (c'est à dire à chaque image en fonction du temps), la moyenne du signal de la ROI est calculée. La différence entre les ROI des images *control* et des images *label* correspondantes est calculée, ce qui permet d'obtenir  $\Delta M$ . Puis, grâce à la carte  $T_1$  obtenue par la séquence d'inversion-récupération et à l'efficacité d'inversion  $\alpha$  obtenue par la séquence pCASL-GEFC on peut appliquer la quantification de CBF selon l'Eq. (2.52). En traçant ces valeurs de CBF en fonction du temps, l'effet du CO<sub>2</sub> sur le flux sanguin cérébral est observé.

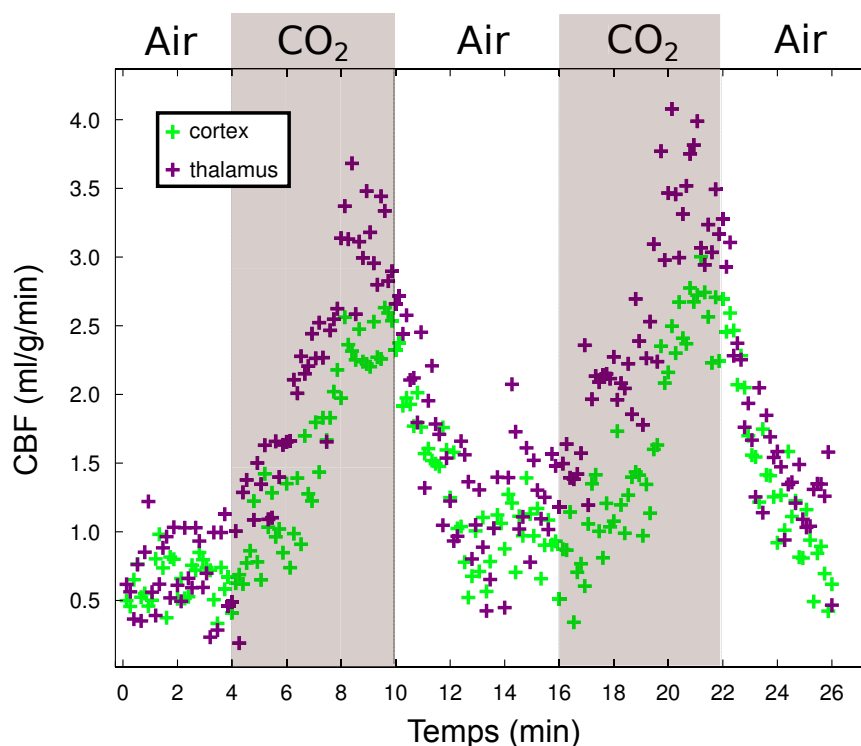


**Fig. 4.11.** Image anatomique de la coupe étudiée avec les deux régions d'intérêt : le cortex en vert et le thalamus en violet.

### 4.3.2 Résultats de vasoréactivité

Lorsque les rats sont en phase de normoxie, le CBF est en moyenne de  $1.12 \pm 0.38 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$  dans le cortex et de  $1.12 \pm 0.44 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$  dans le thalamus. Quand la quantité de CO<sub>2</sub> est augmentée (jusqu'à une proportion de 5% de CO<sub>2</sub>), le CBF augmente lui aussi. Ainsi pendant l'hypercapnie, le CBF atteint en moyenne  $2.62 \pm 0.58 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$  dans le cortex et  $3.23 \pm 0.6 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$  dans le thalamus.

Ces variations de CBF correspondent à celles trouvées dans la littérature où le CBF est de 1 à  $1.4 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$  en normoxie et de  $3.0 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$  en hypercapnie modérée (c'est-à-dire pour 8% de CO<sub>2</sub>) (D. S. WILLIAMS et al. 1992). Sur la Fig. 4.12, une telle variation du flux sanguin cérébral en fonction du temps lors de l'alternance air/CO<sub>2</sub> peut être visualisée. On peut relever la présence d'un temps de montée qui dépend du dispositif respiratoire acheminant les gaz inhalés par le rat (longueur du tuyau entre le respirateur et le berceau du rat, volume du ballon de mélange gazeux) et de la réponse physiologique du rat.



**Fig. 4.12.** Flux sanguin cérébral en fonction du temps lors d'un challenge gazeux. Le CO<sub>2</sub> a été administré entre 4 et 10 minutes et entre 16 et 22 minutes.



Lors de nos expériences, la quantité de CO<sub>2</sub> a été mesurée par le débitmètre alimentant le respirateur du rat. Or plusieurs éléments et notamment la littérature (D. S. WILLIAMS et al. 1992) nous amènent à penser que la proportion de CO<sub>2</sub> effectivement inhalée par les rats était supérieure aux valeurs indiquées par le débitmètre (le rat inhalerait plutôt 8% de CO<sub>2</sub> que les 5% mesurés, d'après les variations effectives de CBF mesurées et la comparaison avec les valeurs de D. S. WILLIAMS et al. (1992)). Une mesure des gaz du sang du rat permettrait de vérifier la quantité de CO<sub>2</sub> effectivement inhalée lors des phases d'hypercapnie. Par ailleurs, une amélioration du dispositif d'injection de CO<sub>2</sub> permettrait d'obtenir une réponse plus rapide du système et d'avoir un temps de montée uniquement dépendant de la réponse physiologique de l'animal.

## Chapitre 5

# Impact du $T_1$ sur la quantification du CBF en ASL

C.S. Debacker<sup>12</sup> \*, A. Daoust<sup>\*†</sup>, S. Köhler<sup>‡</sup>, J. Voiron<sup>‡</sup>, J.M. Warnking<sup>\*†</sup>, E.L. Barbier<sup>\*†</sup>

### INTRODUCTION

Cerebral blood flow (CBF) is a central diagnostic parameter for numerous pathologies, such as tumor, stroke, traumatic brain injury, dementia, as well as in ageing. Arterial spin labeling (ASL) helps create a perfusion map using the endogenous water of blood as a tracer, by inverting the magnetization of water protons in the carotid arteries upstream from the brain. ASL can provide quantification of CBF. This quantification is very important to monitor over time the impact of a drug or the natural evolution of a disease.

ASL sequences provide perfusion weighted maps, whereas CBF maps are calculated based on a biophysical model of the ASL signal. The most common model is the standard general kinetic model proposed by Buxton et al. (BUXTON et al. 1998). This model takes into account several physiological parameters such as the arterial transit time (ATT), the longitudinal relaxation time of blood and of tissue, etc. In case of disease, each of these physiological parameters may vary and thereby impact the accuracy of CBF quantification as well as the ability to robustly detect small CBF change over time. For example, the  $T_1$  of brain tissue can change in case of pathologies like tumors (16 % in rat glioma at 4.7 T (KETTUNEN et al. 2007)), ischemia (2.6 % in rat middle cerebral artery occlusion at 7 T (GRILLON et al. 2008)), in presence of oedema (73 % in human peritumoural oedematous brain at 1.5 T (BASTIN et al. 2002)) or merely with age (> 15 % in human brain at 1.5 T (CHO et al. 1997)). Furthermore, the  $T_1$  of tissue changes with magnetic fields. For the rat cortex :  $T_1 = 920 \pm 40$  ms at 2.35 T (D. L. THOMAS et al. 2006),  $T_1 = 1300 \pm 20$  ms at 4.7 T (KETTUNEN et al. 2007),  $T_1 = 1948 \pm 52$  ms at 9.4 T (R. A. d. GRAAF et al. 2006). In practice, some parameters such as tissue  $T_1$  are not measured this measurement requires an extra scan, which increase the total acquisition time, and may increase the noise level in the final CBF map. As ASL standardization pave the way for more clinical applications (David C ALSOP et al. 2014). In this study, we evaluated the impact of tissue  $T_1$  on the accuracy of CBF quantification by comparing CBF estimates obtained in two tissues with similar CBF but different tissue  $T_1$ . This was achieved by comparing CBF estimates from two cortex regions in the rat, following the injection of either saline or a solution of manganese, an intracellular contrast agent. Based on the data, several quantification schemes were compared.

---

\*. INSERM U836, Grenoble, France.

†. Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France.

‡. Bruker BioSpin MRI, Ettlingen, Germany.

\*. Correspondence to : Clément Debacker, Centre de Recherche Inserm U 836 - UJF - CEA - CHU, Chemin Fortuné Ferrini, Université Joseph Fourier - Site Santé, Bâtiment : Edmond J. Safra, 38706 La Tronche Cedex.  
E-mail : [clement.debacker@gmail.com](mailto:clement.debacker@gmail.com)

## METHODS

### Animals and groups

A total of 33 male, Male Wistar rats (6-week-old, weight :  $270 \pm 20$  g, Charles Rivers, France) were used. All experiments were approved by the local ethic committee and were performed in full compliance with the guidelines of the European community (EUVD 86/609/ EEC) for the care and use of the laboratory animals. Experiments were performed under permits ( $n^\circ 380945$  for EB and A3851610008 for experimental and animal care facilities) from the French Ministry of Agriculture. All procedures were performed under isoflurane anesthesia (IsoFlo, Axience, France, 5 % for induction, maintenance under 2 %). Rectal temperature was monitored and maintained at  $35^\circ\text{C}$  with a heating pad.

Four groups of rats were included : two groups received an intracortical injection of either  $\text{Mn}^{2+}$  solution (group “CxMn”,  $n = 12$ ) or of vehicle (group “CxVe”,  $n = 7$ ). The delay between injection and MRI was either 6 or 24 hours to obtain a range in  $T_1$  variations. As no significant difference was observed between the two delays, data were pooled. The two other groups received an intrastriatal injection of either  $\text{Mn}^{2+}$  solution (group “StMn”,  $n = 7$ ) or of vehicle (group “StVe”,  $n = 7$ ). The delay between injection and MRI imaging was 24h. A total of 51 rats were involved in this study but only 33 were kept for analysis. The exclusion criteria were : manganese injection failure ( $n = 8$ , no change of  $T_1$  on  $T_1^w$  acquisition or wrong injection location) or bleeding artefact in the imaged slice ( $n = 10$ ).

### Surgery and manganese injection

Hydrated manganese chloride (100 mM,  $30 \text{ mg kg}^{-1}$ ,  $\text{MnCl}_2 \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$ , M1787, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) was dissolved in distilled water. The pH was adjusted to 7.3 with 10 mM Tris-HCl. A vehicle solution composed of Tris-HCl and water was prepared. Both solutions were filtered through  $0.2 \mu\text{m}$  membranes before use.

The animals were placed in a stereotaxic frame. The coordinates were determined following the Paxinos and Watson atlas (Paxinos and Watson, 2004). A hole was drilled in the skull and a 34 G silice cannula (Phymep, France) was implanted, through this hole, either in the cortex (S1fl) (anterior-posterior :  $-1.2 \text{ mm}$  ; lateral :  $4.0 \text{ mm}$  and ventral :  $-3.0 \text{ mm}$ ) or in the striatum (anterior-posterior :  $0.6 \text{ mm}$  ; lateral :  $3.0 \text{ mm}$  and ventral :  $-4.4 \text{ mm}$ ). Eighty nL of  $\text{Mn}^{2+}$  solution (or vehicle) were instilled at a rate of  $8 \text{ nL min}^{-1}$  via a connected Hamilton syringe. It has been reported that  $\text{Mn}^{2+}$  is not toxic at this concentration (CANALS et al. 2008). Ten minutes after the end of the injection, the cannula was retracted stepwise to avoid leakage of the tracer along the injection track. After surgery, the skin was sutured and animals received a local anesthetic (bupivacain, Vétquinol, France) directly on the wound.

### MRI acquisition

Rats were equipped with a catheter in the tail vein for contrast agent injection. MRI was performed at 7 T (Avance III console; Bruker, Germany; IRMaGe MRI facility) with a volume transmit/surface receive coil configuration. The total acquisition time was around 1 hour. After careful shimming, the following coronal images were acquired :

- Anatomical  $T_2$ -weighted ( $T_2^w$ ) imaging was obtained through a spin-echo sequence (TR/TE=  $4000/33 \text{ ms}$ , voxel size=  $117 \times 117 \times 1000 \mu\text{m}$ , number of average=1, acquisition time :  $T_{acq} = 4 \text{ min}16 \text{ s}$ ).
- Anatomical  $T_1$ -weighted ( $T_1^w$ ) imaging was obtained through a MDEFT sequence (TR/TE=  $4000/3.5 \text{ ms}$ , voxel size=  $234 \times 234 \times 1000 \mu\text{m}$ , inversion time (TI) =  $1000 \text{ ms}$ ,  $T_{acq} = 6 \text{ min}36 \text{ s}$ ).
- The apparent diffusion coefficient (ADC) was mapped using a spin-echo EPI sequence (TR/TE=  $3000/30 \text{ ms}$ , voxel size=  $234 \times 234 \times 1000 \mu\text{m}$ , 3 orthogonal diffusion directions,  $b \approx 0$  and  $b = 900 \text{ s mm}^{-2}$ , number of averages=16,  $T_{acq} = 3 \text{ min}12 \text{ s}$ ).
- A  $T_1$  map was obtained using a non-selective inversion recovery (IR), spin-echo EPI, sequence (TR/TE=  $10\,000/20 \text{ ms}$ , voxel size=  $234 \times 234 \times 1000 \mu\text{m}$ , adiabatic inversion pulse, 18 TI between 35 and  $10\,000 \text{ ms}$ , number of average=1,  $T_{acq} = 4 \text{ min}$ ).

- An ASL sequence was performed using continuous ASL (CASL, (J A DETRE, LEIGH et al. 1992; D. S. WILLIAMS et al. 1992)). The labeling plane was located 2 cm upstream from the imaging plane, in an area where carotids are approximately parallel to the z direction, before the separation of the common carotid in external and internal carotids. The average labeling radio-frequency power was  $B_1 = 5.5 \mu\text{T}$ , the labeling gradient was  $10 \text{ mT m}^{-1}$ , applied in the z direction, and the labeling duration was 4 s. The postlabeling delay was 200 ms, which corresponds to the arrival time of arterial blood in rats anesthetized with isoflurane (E L BARBIER, SILVA et al. 2001). Images were acquired with a spin-echo EPI sequence (CASL-EPI, TR/TE=4500/20 ms, voxel size=  $234 \times 234 \times 1000 \mu\text{m}$ , number of averages=30,  $T_{acq} = 4 \text{ min}30 \text{ s}$ ).
- For 28 animals, the labeling efficiency ( $\alpha$ ) was assessed using the same ASL module as the one described above but combined with a gradient echo, flow compensated, imaging module (CASL-GEFC, TR/TE= 225/5 ms, voxel size=  $117 \times 117 \times 1000 \mu\text{m}$ , number of averages=2,  $T_{acq} = 3 \text{ min}50 \text{ s}$ ). The labeling plane was positioned as described above. Images, however were acquired 6 mm downstream from this labeling plane.
- Dynamic susceptibility contrast (DSC) imaging was performed using a gradient-echo EPI sequence (TR/TE= 250/10 ms, number of average=1, voxel size=  $469 \times 469 \times 1000 \mu\text{m}$ ,  $T_{acq} = 2 \text{ min}5 \text{ s}$ ). Imaging ran continuously for 125 s (500 images). Ten seconds after imaging onset, a gadolinium chelate (Gd-DOTA,  $0.2 \text{ mmol kg}^{-1}$ ; Guerbet S.A., Aulnay-sous-Bois, France) was flushed with 250  $\mu\text{L}$  of saline with a power injector (Syringe Pump PHD 2000, Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA; between 15 and  $30 \text{ mL min}^{-1}$ ). All EPI images were acquired using a single-shot readout with a bandwidth of 340 kHz. The entire imaging protocol lasted about 1 h per animal.

## MRI data processing

MRI data were analysed using software developed in the Matlab environment (Mathworks, Natick, MA, USA). The inversion efficiency was measured with complex reconstruction of CASL-GEFC sequences. A region of interest (ROI) was manually drawn on the two carotids. The signals in control ( $M_0^a$ ) and in label ( $M^a$ ) conditions were obtained as the mean signal across the 2 ROIs. Then, the ASL inversion efficiency was computed as :

$$\alpha = \left| \frac{M_0^a - M^a}{2M_0^a} \right| \quad (5.1)$$

The  $T_1$  map was obtained using the following equation and a Levenberg-Marquardt fitting algorithm to the signal from each pixel as a function of TI :

$$M_z(TI) = M_0 \times \left( 1 - 2e^{-\frac{TI}{T_1}} \right), \quad (5.2)$$

where  $M_z(TI)$  is the MR signal collected at each  $TI$ ,  $M_0$  the magnetization at thermal equilibrium, and  $T_1$  the longitudinal relaxation time constant of tissue.  $M_0$  and  $T_1$  are the fitted parameters. First, ASL perfusion maps were quantified, using as a basis the standard kinetic model developed by Buxton et al. (BUXTON et al. 1998), a single-compartment model. Assuming that : the ATT is equal to the post labeling delay and  $M_0^b$  the equilibrium magnetization of arterial blood is approximated to  $M_0^t/\lambda$  where  $M_0^t$  is the  $M_0$  value of tissue, we use the following simplified equation to quantify CBF ( $\text{mL}/100 \text{ g}/\text{min}$ ) :

$$CBF = \frac{\lambda \Delta M \times \exp(\omega/T_1^b)}{2\alpha M_0^t T_1^t \times (1 - \exp(-\tau/T_1^t))}, \quad (5.3)$$

where  $\Delta M$  is the signal difference between control and label acquisitions;  $\lambda$  is the blood/tissue water partition coefficient ( $0.9 \text{ mL g}^{-1}$ , according to (HERSCOVITCH et al. 1985));  $\omega$  is the post-labeling delay (200 ms),  $\tau$  is the labeling duration (4 s);  $\alpha$  is the labeling efficiency measured in this study ( $\alpha = 0.86 \pm 0.04$ ),  $M_0^t$  is approximated either to the control image intensity of CASL (with a correction for  $T_1$  decay) or a  $M_0$  map obtained with the IR fit;  $T_1^t$  is the apparent  $T_1$  of tissue approximated either by the mean value of brain tissue  $T_1$  in control rats (1637 ms, for all control rats of study) or a  $T_1$  map obtained from the IR fit;  $T_1^b$  is the longitudinal relaxation time of blood (2230 ms) (data not shown). CBF maps were obtained using four different procedures :

- $CBF_{M_0^{CASL}}^{T_1^{value}}$  :  $M_0$  map, control image of the CASL sequence ; constant tissue  $T_1$ , mean value of control rats.
- $CBF_{M_0^{CASL}}^{T_1^{map}}$  :  $M_0$  map, control image of the CASL sequence ; map of tissue  $T_1$ , fit from IR sequence.
- $CBF_{M_0^{IR}}^{T_1^{value}}$  :  $M_0$  map, fit from IR sequence ; constant tissue  $T_1$ , mean value of control rat.
- $CBF_{M_0^{IR}}^{T_1^{map}}$  :  $M_0$  map, fit from IR sequence ; map of tissue  $T_1$ , fit from IR sequence.

Second, ASL perfusion maps were calculated with the two-compartment model proposed by Parkes et al. (PARKES et al. 2002), which takes into account the permeability of capillaries to water. We made the following assumptions for this model : neglecting backflow of labeled water from extravascular compartment into the blood, slow solution i.e. labeled water never leaves the tissue voxel during the measurement time. This hypothesis led to the following simplified equation :

$$CBF = \frac{\lambda \Delta M \times \exp(Dt_A)}{2\alpha M_0} \left[ \frac{1 - e^{-Jt'}}{J} + A \left( \frac{J - C + Ce^{-Jt'} - Je^{-Ct'}}{JC(J - C)} \right) \right]^{-1} \quad (t_A \leq t \leq t_A + t_L) \quad (5.4)$$

$$CBF = \frac{\lambda \Delta M \times \exp(Dt_A)}{2\alpha M_0} \left[ \left( \frac{1}{J} + \frac{A}{J(C - J)} \right) ((e^{Jt_L} - 1)e^{-Jt'}) - \frac{A}{C(C - J)} e^{-Ct'} (e^{Ct_L} - 1) \right]^{-1} \quad (t \geq t_A + t_L), \quad (5.5)$$

where  $t_A$  is the ATT ( $t_A^{cx} = 223$  ms and  $t_A^{str} = 177$  ms, according to (D. THOMAS et al. 2006)),  $t_L$  is the labeling duration (4s),  $t' = t - t_A$ ,  $v_b$  is the volume of blood per unit volume of tissue ( $v_b^{cx} = 0.031$ ,  $v_b^{str} = 0.028$ , according to (VALABLE et al. 2008)),  $v_{bw}$  is the blood water volume per unit volume of tissue ( $v_{bw} = v_b * v_w^b$ ),  $v_w^b$  is the volume of water per unit volume of blood ( $v_w^b = 0.7$ , according to (NAKAGAWA et al. 1995)),  $PS$  is the permeability surface area product ( $PS = 155$  mL/100g/min, according to (TAKAGI et al. 1987)),  $A = PS/v_{bw}$ ,  $C = 1/T_{1e}$ ,  $D = 1/T_{1b}$  and  $J = A + D$ .

To process DSC data, we first computed the change in  $R_2^*$  ( $\Delta R_2^*$ ) over time using :

$$\Delta R_2^*(t) = \frac{-1}{TE} \times \ln \left( \frac{S(t)}{S_0} \right), \quad (5.6)$$

where TE is the gradient-echo time of the DSC sequence,  $S(t)$  is the signal from each pixel over time and  $S_0$  is the mean baseline signal after equilibrium has been reached (i.e. between 5 s and 10 s after imaging onset). Then, a gamma-variate function (H. K. THOMPSON et al. 1964) was fitted to  $\Delta R_2^*(t)$ , using the Levenberg-Marquardt algorithm (LEVENBERG 1944; MARQUARDT 1963) :

$$\Delta R_2^*(t) = K(t - T_0)^\alpha \exp \left( -\frac{t - T_0}{\beta} \right), \quad (5.7)$$

where  $K$ ,  $T_0$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  were the fitted parameters. Except  $T_0$  (bolus arrival time), the fitted parameters have no direct physiological meaning. The mean transit time (MTT) was derived as a surrogate marker of CBF changes (H. K. THOMPSON et al. 1964) :

$$MTT = \beta(\alpha + 1) \quad (5.8)$$

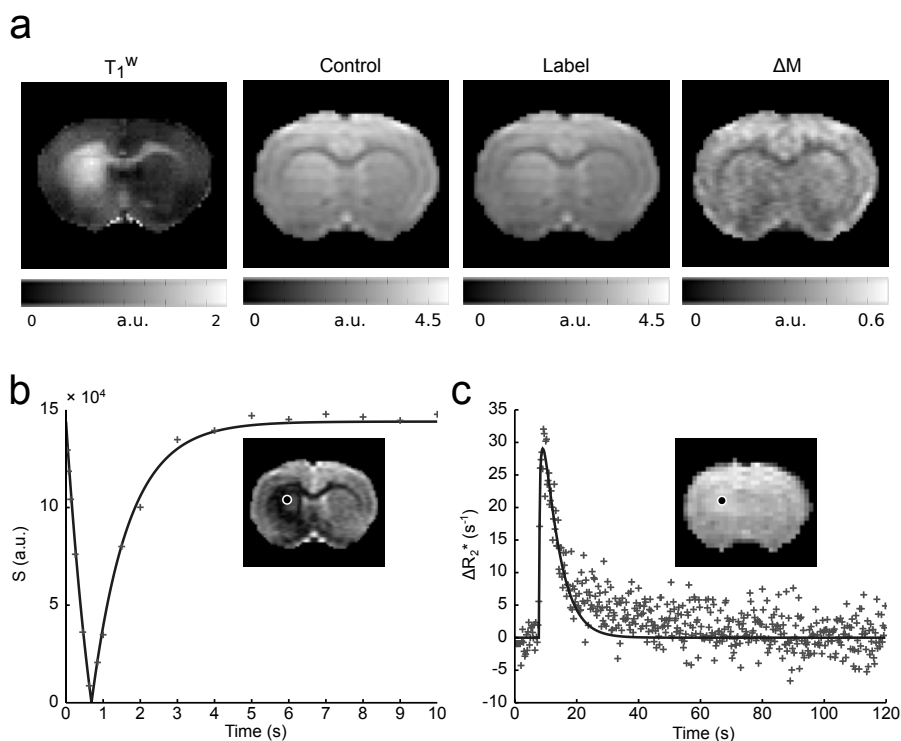
All estimates were obtained from two region of interest (ROI) : the ipsilateral and the contralateral cortex for rats injected in the cortex, and the ipsilateral and the contralateral striatum for rats injected in striatum. In the manganese groups, only voxels with a  $T_1$  value below 80 % of the control one were considered. This led to the exclusion of 47 % of voxels in cortex and 24 % of voxels in striatum. Subsequently, the relative difference between ipsi and contralateral ROI was computed as (ipsi-contro)/contro. This relative difference is independent of global physiological variations between animals.

## Statistical analysis

A paired Wilcoxon test was performed to compare ipsi and contralateral values. An unpaired Wilcoxon test was performed to compare manganese and control groups. All statistical analyses were performed with the R software (TEAM 2013). Results are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. The \* corresponds to : \* :  $0.01 < P < 0.05$ , \*\* :  $0.001 < P < 0.01$  and \*\*\* :  $P < 0.001$ .

## RESULTS

Fig. 5.1 shows an example of the raw MRI data obtained in one animal who received  $Mn^{2+}$  in the striatum. First, we can clearly see a signal increase in the area of manganese injection on  $T_1^w$  image (IR MEDFT). This difference is barely visible in the images obtained with the CASL sequence (the control, the label or the control-label difference) (Fig. 5.1a). Finally, Fig. 5.1 shows example of the raw MRI data acquired with the IR sequence (Fig. 5.1b) and with the bolus tracking sequence (Fig. 5.1c). For these two sequences, single pixel data and their corresponding fit are shown.



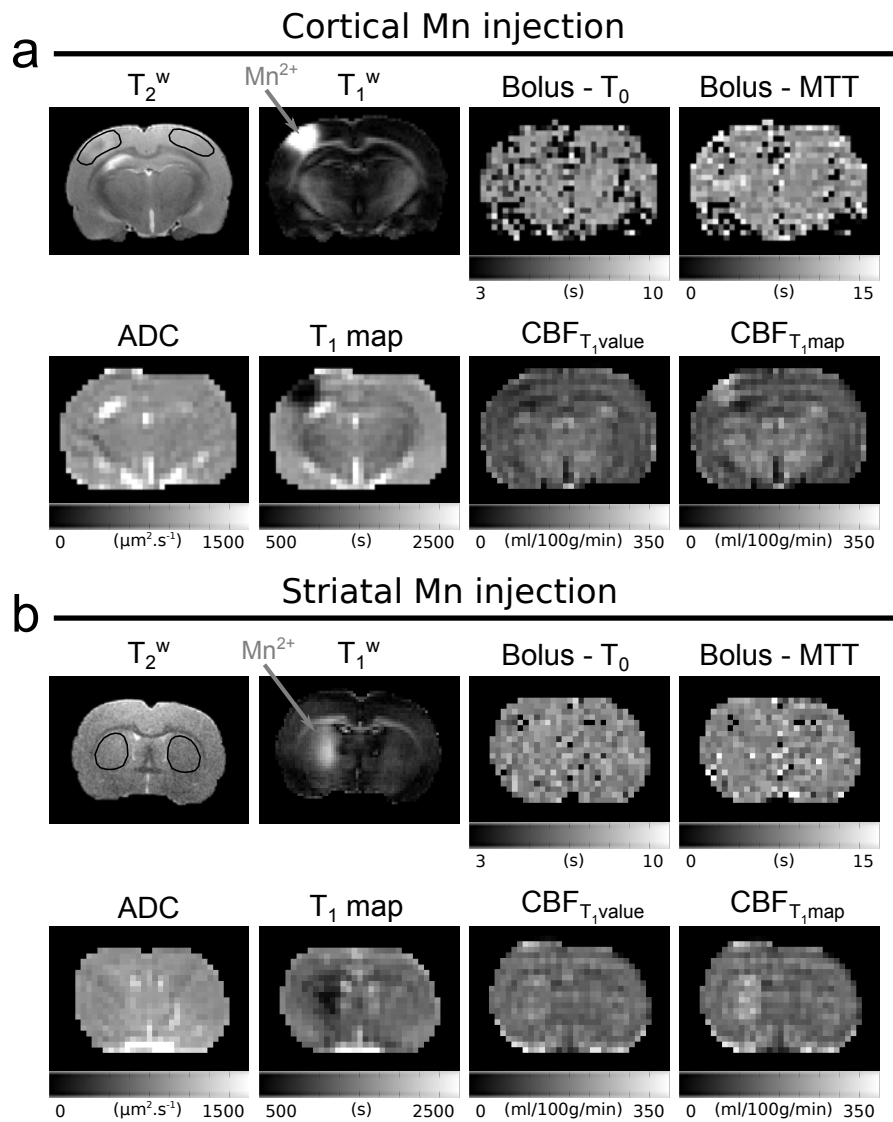
**Fig. 5.1.** Example of raw images obtained from one rat with injection of manganese in striatum. **a** :  $T_1^w$ , ASL images and difference between label and control images. **b** : Inversion recovery data from one voxel and corresponding model fit, and EPI image at  $TI = 850$  ms. **c** : DSC acquisition with an example of bolus fit on one pixel and the corresponding EPI image of bolus acquisition. Cross correspond to experimental point and solid line to fitting of data. Circle on image correspond to the plot voxel.

Fig. 5.2 shows two examples of all the images collected on each animal : one example for a rat after an intracortical injection of  $Mn^{2+}$  and one example for a rat after an intrastriatal injection. In both cases, the injection site is clearly depicted on the  $T_1^w$  image and on the  $T_1$  map. It is also faintly detectable on the two CBF maps (computed with a reference  $T_1$  value and with a  $T_1$  map). However, the behavior of the CBF map seems to vary according to the injection site : for the cortical injection, the constant  $T_1$  value yields a slight underestimation of CBF while the  $T_1$  map yields to a slight overestimation of CBF. For the striatal injection, both approaches seems to overestimate CBF. Besides this impact on the CBF maps, all other measured parameters do not appear to be altered by the injection of  $Mn^{2+}$ .

Quantitative estimates of each parameter and each experimental group are presented in Table 5.1

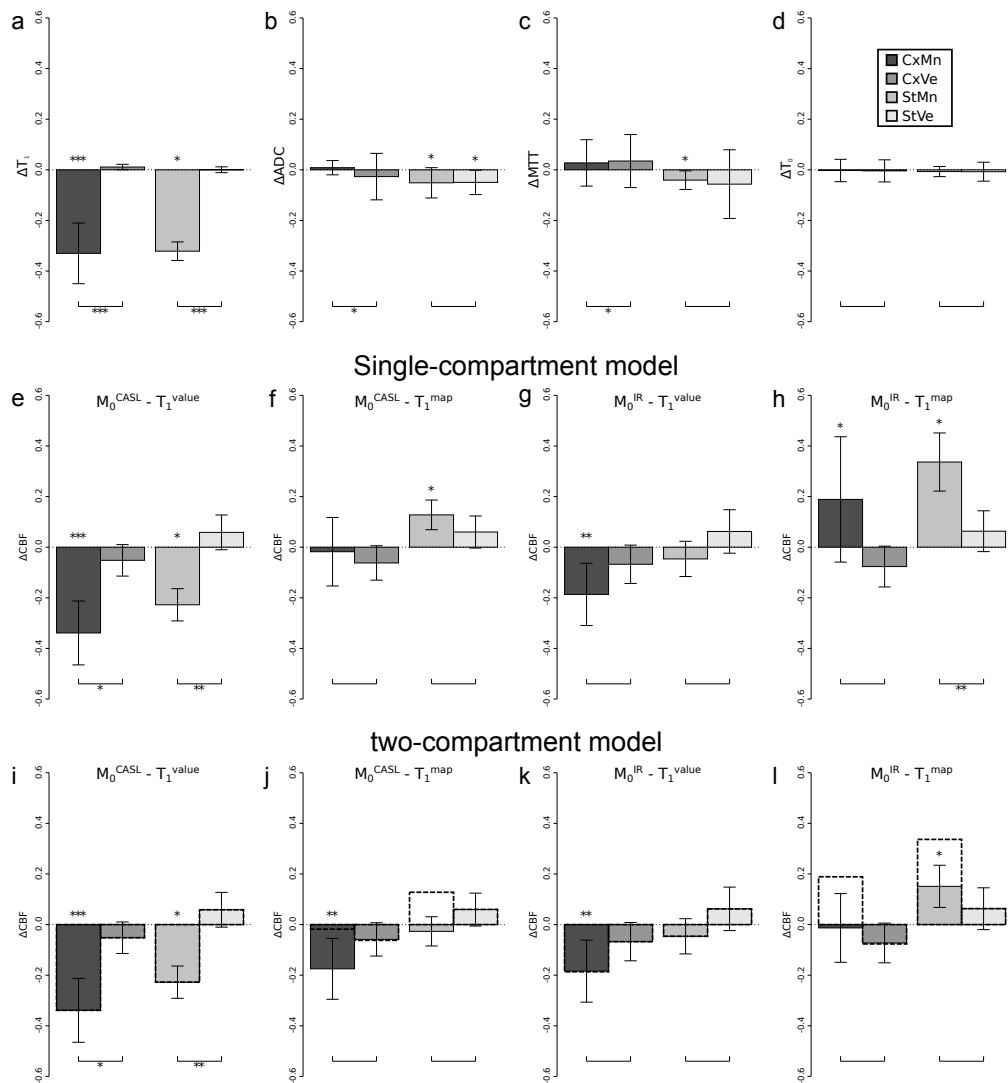
(absolute values). For technical reasons, the absolute values of  $T_0$  and MTT cannot be directly compared. Indeed, the bolus injection protocol was improved between the cortical and striatal injections leading to shorter MTT values in the latter case. This, however, does not impact the comparison between ipsilateral and contralateral values. Fig. 5.3, the relative difference between the ipsilateral (injected side) and the contralateral values for each parameter and each experimental group. There is a strong impact of  $Mn^{2+}$  on tissue  $T_1$  ( $\Delta T_1 > 30\%$ ; Fig. 5.3a) and less of an impact on ADC, MTT and  $T_0$  ( $\Delta ADC$ ,  $\Delta MTT$  and  $\Delta T_0 < 5\%$ ; Fig. 5.3b-d); these differences are comparable to those obtained in animals who received a vehicle injection. Overall, these changes suggest that the impact of  $Mn^{2+}$  on the tissue physiology, and especially the CBF, is smaller than 5%. The intracortical and the intrastriatal injections of  $Mn^{2+}$  led to a similar reduction in tissue  $T_1$ . Fig. 5.3e-h shows the relative ipsi/contra difference in CBF quantified using Eq. (5.3) and the following parameter values : for  $M_0$ , use either the  $M_0$  map obtained from the CASL sequence (Fig. 5.3e-f) or the  $M_0$  map obtained from the IR sequence (Fig. 5.3g-h); For tissue  $T_1$ , use either a single tissue  $T_1^{value}$  for the entire slice (Fig. 5.3e, g) or a tissue  $T_1$  map (Fig. 5.3f, h). The absolute CBF values (Table 5.1) appear very sensitive to the choice of parameter (e.g., in the contralateral cortical ROI, CBF varies from 136 to 251 mL/100 g/min). The use of the  $M_0$  map obtained from the CASL sequence (the control image) yields the highest CBF values, values, well above those reported in the literature for similar physiological conditions (FRIETSCH et al. 2000), while the use of the  $M_0$  map obtained from the IR sequence yields CBF values closer to those of the literature. More interesting is the impact of the choice of quantification parameter on the relative difference between the ipsilateral and contralateral CBF values. For animals who received a vehicle injection, the ipsi/contra difference never differs from zero. For animals who received  $Mn^{2+}$ , the use of  $M_0^{CASL}$  and  $T_1^{map}$  yields the lowest ipsi/contra difference while the use of  $M_0^{CASL}$  and a single  $T_1^{value}$  yields the highest ipsi/contra difference (34% for the cortex, 23% for the striatum). When the  $M_0$  map from the IR sequence is used, the use of a single  $T_1$  value yields an ipsilateral CBF 5 to 19% lower than the contralateral one and the use of a  $T_1$  map yields an ipsilateral CBF 19-34% higher than that of the contralateral area. One can also observe that the response of CBF to the choice of quantification parameter differs between the cortical and striatal areas : the cortical ipsi/contra ratios are lower than the striatal ipsi/contra ratios.

We then evaluated whether this difference in CBF quantification between the striatal and cortical areas could be abolished by the use of a two-compartment model. Table 5.1 shows the absolute CBF values obtained with this model and Fig. 5.3 the corresponding ipsi/contra ratios. For the sake of comparison, the ipsi/contra ratios previously obtained with the one compartment model are displayed as dashed lines. As expected, this approach has no impact if a single  $T_1$  value is used (Fig. 5.3i, k) and for the animals who received a vehicle injection. For the animals who received  $Mn^{2+}$ , the use of a two-compartment model reduces the ipsi/contra ratio when the  $M_0$  map is derived from the IR sequence and when a  $T_1$  map is used.



**Fig. 5.2.** Example of MRI maps. The arrows point to the manganese injection site on the  $T_1^w$  images. The CBF map was derived from the CASL images, using the  $M_0$  map from the IR fit and either a constant  $T_1$  value ( $CBF_{T_1, value}$ ) or a  $T_1$  map ( $CBF_{T_1, map}$ ). ROIs are depicted on the TurboRARE  $T_2^w$  images. **a** : rat with injection of manganese into cortex and imaging 6h after injection. **b** : rat with injection of manganese into striatum and imaging 24h after injection.





**Fig. 5.3.** Mean relative CBF differences between ipsi and contralateral ROIs. **a** : apparent longitudinal relaxation time. **b** : Apparent diffusion coefficient. **c** : Bolus mean transit time (DSC). **d** : Bolus arrival time (DSC). **e** : CBF of CASL sequence with  $M_0$  from control image of CASL and with mean  $T_1$  value with single-compartment model. **f** : CBF of CASL sequence with  $M_0$  from control image of CASL and with  $T_1$  map from IR fit with single-compartment model. **g** : CBF of CASL sequence with  $M_0$  map from IR fit and with mean  $T_1$  value with single-compartment model. **h** : CBF of CASL sequence with  $M_0$  map from IR fit and with  $T_1$  map from IR fit with single-compartment model. **i** : CBF of CASL sequence with  $M_0$  from control image of CASL and with mean  $T_1$  value with a two-compartment model. **j** : CBF of CASL sequence with  $M_0$  from control image of CASL and with  $T_1$  map from IR fit with a two-compartment model. **k** : CBF of CASL sequence with  $M_0$  map from IR fit and with mean  $T_1$  value with a two-compartment model. **l** : CBF of CASL sequence with  $M_0$  map from IR fit and with  $T_1$  map from IR fit with a two-compartment model. The dashed lines represent value of corresponding ratios obtained with the single-compartment model to allow comparison. For each plot, the two left bars correspond to a cortical injection (Mn or vehicle) and the two right bar to a striatal injection (Mn or vehicle). A paired Wilcoxon test was between ipsi and contralateral side and an unpaired Wilcoxon test was between manganese injected group and control group. \* :  $0.01 < P < 0.05$ , \*\* :  $0.001 < P < 0.01$  and \*\*\* :  $P < 0.001$

## DISCUSSION

In this study, we compared several CBF quantification methods by an intracerebral  $\text{Mn}^{2+}$  injection which changes tissue  $T_1$  without a strong modification of the CBF. We observed that the choice of quantification approach has both a strong impact on the absolute CBF values and on the ipsilateral to contralateral CBF ratios. The single compartment model (general kinetic model) failed to provide CBF values in agreement with literature and comparable between ipsilateral and contralateral areas.

The use of a  $M_0$  map (or proton density map) is not originally part of the general kinetic model (BUXTON et al. 1998) but is strongly recommended in the ASL white paper (David C ALSOP et al. 2014) for it helps taking care of signal variations due to  $B_1$  inhomogeneities or to differences in transverse relaxation rates. In this study, we compared the use of an  $M_0$  obtained from the CASL sequence (the control image, as used in (D. S. WILLIAMS et al. 1992; E L BARBIER, LAMALLE et al. 2001)) and an  $M_0$  map obtained from the IR sequence (as used in (D. THOMAS et al. 2006)). Because of MT effects, the  $M_0$  measure with the CASL sequence is lower than that measured with the IR sequence. Therefore, the CBF values computed with the  $M_0^{\text{CASL}}$  (around 240 mL/100 g/min) are much higher than those obtained with the IR sequence (around 140 mL/100 g/min) and much higher than CBF values reported in literature and obtained with autoradiography (around 113 mL/100 g/min (FRIETSCH et al. 2000) or 121 mL/100 g/min (KRAFFT et al. 2000)) in similar physiological conditions. For a pCASL acquisition (devoid of MT effect), the  $M_0$  map could be the control image of the pCASL scan but after a correction if there is a partial relaxation in case TR is below  $5 \times T_1$  (David C ALSOP et al. 2014). In this study, the use of the  $M_0$  map obtained with the IR sequence yielded CBF values in line with those of literature. We will now only consider this approach to  $M_0$  map, unless mentioned otherwise.

The use of a  $T_1$  map instead of a single  $T_1$  value yields mixed results. In animals who received a vehicle injection, either approach yields similar absolute CBF values which are comparable between the ipsilateral and the contralateral areas. The cortex and the striatum exhibit similar behaviors. This is not surprising as they have similar tissue  $T_1$ , both with and without manganese. In animals who received manganese, the use of a single  $T_1$  value yields CBF values too low ( $< 19\%$ ) in the injected cortex (compared to the non-injected one), but acceptable in the injected striatum. If a  $T_1$  map is used instead, both the cortical and striatal CBF values of injected animals become too high ( $> 19\%$ ). It can also be observed that the variability of CBF estimates increases when a  $T_1$  map was used instead of a  $T_1$  value. Keeping in mind that a reduction in  $T_1$  of 33% yields an underestimation of CBF of up to 19%, the use of a single  $T_1$  value appears from these results as the best experimental compromise between accuracy and variability when using the single compartment model.

Introducing a two compartment model did not significantly impact the absolute CBF estimates. To compute the CBF estimates, we assumed that the ATT was 223 ms for the cortex and was 177 ms for the striatum (D. THOMAS et al. 2006). This difference in ATT between cortex and striatum is in line with the difference in CBF values measured in this study (Table 5.1) and in literature (HANSEN et al. 1988). To refine this approach, ATT could be measured, by use a DASL (E L BARBIER, SILVA et al. 2001), BOTUS (M VILLIEN et al. 2013), bolus-tracking ASL (KELLY et al. 2009) or time-encoded (Hadamard) pCASL approach (J. A. WELLS et al. 2010). We also assumed a fixed permeability of the BBB to water (set to 155 mL/100 g/min (TAKAGI et al. 1987)). With these assumptions, the use of a two compartment model improved both the accuracy and the variability of the CBF estimates obtained with the  $T_1$  map. For this model, the use of a  $T_1$  map appears to be a better compromise between accuracy and variability than the use of a single  $T_1$  value. To further refine the two-compartment model, the use of a map of the BBB permeability to water would be mandatory (SCHWARZBAUER et al. 1997; Emmanuel L BARBIER et al. 2002). Based on our results, we estimated that the BBB permeability to water should become 45 mL/100g/min in the striatum to negate the residual difference reported in Fig. 5.3l.

These results may not be transposed to the human subject directly. Indeed, the duration of the ATT strongly differs between the rat (D. THOMAS et al. 2006) and the human subject (WANG, David C ALSOP, SONG et al. 2003). The relative time spent by blood magnetization in each of the two compartments (blood / tissue) differ between species and is much more in favor of tissue for the rat. Therefore, the impact of a change in  $T_1$  will be more pronounced in the rat.

Tissue  $T_1$  impacts the quantification of CBF. Despite this strong effect, the best compromise

between accuracy and variability is the use of a single  $T_1$  value when using a single compartment model for CBF quantification. A reduction in  $T_1$  of about 33 %, however, yields an error in CBF up to 19%. This error is, however, region dependent and does not scale linearly with the reduction in  $T_1$ . To fully obtain the benefit of the use of an additional  $T_1$  map, a two-compartment model is needed. This model, nevertheless, requires several additional estimates such as ATT and permeability of the BBB to water which currently prevent its use in routine studies.

**Tab. 5.1**  
ROI averages value of parameters (MEAN  $\pm$  SD) between rats.

		Cortex		Striatum	
		Mn <sup>2+</sup>	Control	Mn <sup>2+</sup>	Control
ADC ( $\mu\text{m}^2/\text{s}$ )	Ipsi	785 $\pm$ 40	852 $\pm$ 71	777 $\pm$ 50	784 $\pm$ 39
	Contro	778 $\pm$ 43	879 $\pm$ 64	821 $\pm$ 61	821 $\pm$ 29
Bolus – MTT (s)	Ipsi	7.1 $\pm$ 2.8	10.6 $\pm$ 3.3	5.6 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 1.6
	Contro	7.2 $\pm$ 3.4	10.2 $\pm$ 2.8	5.9 $\pm$ 1.5	5.1 $\pm$ 1.1
Bolus – T0 (s)	Ipsi	6.8 $\pm$ 1.4	6.9 $\pm$ 1.5	7 $\pm$ 1.4	6.5 $\pm$ 0.6
	Contro	6.8 $\pm$ 1.3	6.9 $\pm$ 1.4	7.1 $\pm$ 1.5	6.6 $\pm$ 0.7
$T_1^{\text{map}}$ (ms)	Ipsi	1082 $\pm$ 196	1623 $\pm$ 29	1087 $\pm$ 79	1575 $\pm$ 53
	Contro	1616 $\pm$ 52	1606 $\pm$ 28	1602 $\pm$ 68	1568 $\pm$ 47
<b>CBF (ml/100g/min) : single-compartment model</b>					
$M_0^{\text{CASL}} - T_1^{\text{value}}$	Ipsi	163 $\pm$ 54	233 $\pm$ 46	214 $\pm$ 23	286 $\pm$ 48
	Contro	242 $\pm$ 40	244 $\pm$ 40	277 $\pm$ 20	264 $\pm$ 41
$M_0^{\text{CASL}} - T_1^{\text{map}}$	Ipsi	245 $\pm$ 61	236 $\pm$ 49	321 $\pm$ 34	298 $\pm$ 53
	Contro	247 $\pm$ 43	251 $\pm$ 44	284 $\pm$ 28	275 $\pm$ 44
$M_0^{\text{IR}} - T_1^{\text{value}}$	Ipsi	114 $\pm$ 38	128 $\pm$ 30	154 $\pm$ 14	158 $\pm$ 30
	Contro	138 $\pm$ 28	136 $\pm$ 25	162 $\pm$ 16	145 $\pm$ 26
$M_0^{\text{IR}} - T_1^{\text{map}}$	Ipsi	166 $\pm$ 46	129 $\pm$ 31	220 $\pm$ 19	163 $\pm$ 31
	Contro	140 $\pm$ 29	139 $\pm$ 26	165 $\pm$ 18	150 $\pm$ 26
<b>CBF (ml/100g/min) : two-compartment model</b>					
$M_0^{\text{CASL}} - T_1^{\text{value}}$	Ipsi	152 $\pm$ 50	216 $\pm$ 42	205 $\pm$ 22	273 $\pm$ 46
	Contro	225 $\pm$ 37	234 $\pm$ 38	265 $\pm$ 19	252 $\pm$ 39
$M_0^{\text{CASL}} - T_1^{\text{map}}$	Ipsi	191 $\pm$ 54	218 $\pm$ 44	262 $\pm$ 25	280 $\pm$ 49
	Contro	228 $\pm$ 39	231 $\pm$ 39	269 $\pm$ 24	259 $\pm$ 41
$M_0^{\text{IR}} - T_1^{\text{value}}$	Ipsi	107 $\pm$ 36	119 $\pm$ 28	147 $\pm$ 13	151 $\pm$ 29
	Contro	128 $\pm$ 26	126 $\pm$ 23	155 $\pm$ 15	139 $\pm$ 25
$M_0^{\text{IR}} - T_1^{\text{map}}$	Ipsi	129 $\pm$ 37	119 $\pm$ 28	179 $\pm$ 14	154 $\pm$ 29
	Contro	129 $\pm$ 27	128 $\pm$ 24	156 $\pm$ 16	141 $\pm$ 25

## Chapitre 6

# Étude du comportement des séquences CASL et pCASL à 4.7T, 7T et 11.7T

C.S. Debacker<sup>\*†</sup> \*, J.M. Warnking<sup>\*†</sup>, S. Köhler<sup>‡</sup>, J. Voiron<sup>‡</sup>, E.L. Barbier<sup>\*†</sup>

### INTRODUCTION

During the past twenty years, there has been a strong interest in quantifying cerebral blood flow (CBF) using arterial spin labeling (ASL), and numerous methods have been proposed (PETCHARUNPAISAN 2010; John A DETRE, RAO et al. 2012; Eric C WONG 2013). This increasing number of available methods became a limit to the development of perfusion MRI with ASL. Recently, the ISMRM Perfusion Study Group came to an agreement on a protocol to measure CBF using ASL in humans (David C ALSOP et al. 2014). At the preclinical level, an essential step on the drug development pathway, quantifying CBF is also of interest. A brief review of the literature indicates that CBF estimates obtained with ASL are highly variable. For example, in healthy rats under isoflurane, reported CBF values are between  $84 \pm 3$  mL/100g/min (TANAKA et al. 2011) and  $421 \pm 128$  mL/100g/min (HENDRICH et al. 1999).

To perform ASL in small animals, several magnetic fields – most of them higher than that routinely used for humans – are available.

In humans, several studies have been conducted to compare ASL methods obtained at two different magnetic fields. These studies evaluated experimentally whether the ASL signal to noise ratio (SNR) increased with the magnetic field as expect. Results were contradictory. A comparison of ASL estimates obtained with PASL at 1.5 T and 4 T demonstrated an increased SNR and perfusion contrast to noise ratio (CNR) with the magnetic field but also an increased variability on ASL estimates. In fine, the authors concluded that the sensitivity of both magnetic field to assess brain function with ASL was similar (WANG, David C ALSOP, LI et al. 2002). A second study evaluated PASL at 1.5 T and 3 T and reported an increased SNR and an improved sensitivity to assess brain function (YONGBI et al. 2002). A third study compared the behavior of pseudo-continuous ASL at 3 T and 7 T (ZUO et al. 2013). While the spatial SNR was better at 7 T (four times), the temporal SNR was better at 3 T (2 times).

To optimize ASL for rodents, we obtained pulsed ASL (PASL), continuous ASL, and pseudo-continuous ASL data on anesthetized rats using horizontal MRI scanners operating at 4.7 T, 7 T

---

\*. INSERM U836, Grenoble, France.

†. Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France.

‡. Bruker BioSpin MRI, Ettlingen, Germany.

\*. Correspondence to : Clément Debacker, Centre de Recherche Inserm U 836 - UJF - CEA - CHU, Chemin Fortuné Ferrini, Université Joseph Fourier - Site Santé, Bâtiment : Edmond J. Safra, 38706 La Tronche Cedex.  
E-mail : [clement.debacker@gmail.com](mailto:clement.debacker@gmail.com)

and 11.7 T. For each method, we measured the inversion efficiency (IE), the spatial and the temporal SNR, and eventually obtained CBF estimates.

## METHODS

### Animals

Twenty-seven male Wistar rats (6 weeks old, weight :  $\approx 300$  g, Charles Rivers, France) were used. All experiments were approved by the local ethics committee and were in full compliance with the guidelines of the European community (EUVD 86/609/ EEC) for the care and use of the laboratory animals. Experiments were performed under permits ( $n^\circ 380945$  for EB and A3851610008 for experimental and animal care facilities) from the French Ministry of Agriculture. All procedures were performed under isoflurane anesthesia (IsoFlo, Axience, France, 5% for induction, 2% for maintenance). Rectal temperature was monitored and maintained around 35.5 °C with a heating pad at 4.7 T and 7 T. This low temperature was ascribed to the limit of the heating system. At 11.7 T, the rectal temperature was maintained with a circulating hot air around the animal. Seven rats were euthanized with 0.15ml/100g of Dolethal ( $n=5$  at 4.7 T and  $n=2$  at 11.7 T) in the MRI scanner to evaluate residual MT effects. After death, which correspond to a flat ECG, CASL-EPI and pCASL-EPI was performed.

**Tab. 6.1**  
Physiological data during MRI experiments at each magnetic field (mean  $\pm$ SD).

$B_0$ (T)	Breath rate BPM	Heart rate BPM	Temperature °C
4.7	66.4 $\pm$ 6.8	455.4 $\pm$ 19.8	35.2 $\pm$ 0.5
7	65.6 $\pm$ 6.2	461.9 $\pm$ 20.7	36.1 $\pm$ 0.4
11.7	65.0 $\pm$ 5.0	291.8 $\pm$ 64.3	37.7 $\pm$ 0.5

### MRI acquisition

MRI was performed on horizontal scanners at 4.7 T ( $n=16$  rats), 7 T ( $n=16$  rats, same rats as that used on the 4.7 T) (Avance III console ; Bruker, Germany ; IRMaGe MRI facility, La Tronche, France) with a volume transmit/surface receive coil configuration and a gradient coil capable of generating 660 mT m<sup>-1</sup> with a 114  $\mu$ s rise time ; and at 11.7 T ( $n=11$  rats) (Avance III console ; Bruker, Germany ; RMSB MRI facility, Theix, France) with a volume transmit/surface (phase array) receive coil configuration and a gradient coil capable of generating 550 mT m<sup>-1</sup> with a 156  $\mu$ s rise time. A global first order shim was performed. The total acquisition time was around 50 min. To measure the inversion efficiency of the PASL sequence (adiabatic pulse), selective and global inversion profiles were obtained with the volume coil in transmit/receive mode and with a gradient echo sequence (hyperbolic secant inversion shape : RF duration/bandwidth = 15 ms/5190 Hz, number of averages= 10, acquisition time :  $T_{acq} = 10$  s). In addition, a reference acquisition was performed with the power of the inversion pulse set to zero.

To quantify CBF (cf. 'MRI data processing'), a  $T_1$  map was derived from an inversion recovery sequence : non-selective inversion pulse, spin-echo EPI readout (TE= 21.5 ms, recovery time = 10 000 ms, sech80 adiabatic inversion pulse of 15 ms, 18 inversion times (TI) between 30 and 10 000 ms, number of averages=1,  $T_{acq} = 4$  min3 s).

Prior to the pCASL sequence, a pre-scan was performed to determine the interpulse phase increment that maximizes the perfusion signal. The phase increment was varied between  $-432^\circ$  and  $0^\circ$  with a step of  $14.4^\circ$ . The other parameters were similar to that of the pCASL sequence except the labeling duration which was set to 1.5 s, the number of repetitions which was set to one, the slice thickness which was set to 4 mm, and the repetition time set to 2 s. With these changes, the optimal phase increment was obtained in about 2 min - and was then applied to the pCASL-GEFC sequence - to measure the inversion efficiency -, and to the pCASL-EPI sequence - to map CBF. Assuming that the inversion efficiency of the control acquisition was near to zero, we approximated the inversion efficiency to the labeling efficiency.

To determine the inversion efficiency of CASL and pCASL, a Gradient Echo Flow Compensated (GEFC) sequence (TR/TE=225 ms/5 ms, matrix=256x256, FOV=30x30 mm, number of averages=2,  $T_{acq} = 3 \text{ min } 50 \text{ s}$ ) with a labeling module (CASL : labeling duration = 200 ms, postlabel delay < 1 ms; pCASL : pulse duration = 400  $\mu\text{s}$ , pulse repetition time = 800  $\mu\text{s}$ , labeling duration = 200 ms, postlabel delay < 1 ms) was performed to measure blood magnetization in label and in control conditions. The labeling plane was located 2 cm upstream from the imaging plane, in an area where carotids are approximately parallel to the z direction, before the separation of the common carotid in external and internal carotids. Due to hardware constraints, the rms amplitude of the radiofrequency field  $B_1^{rms}$  was 5/4/3  $\mu\text{T}$  at 4.7/7/11.7 T for pCASL and 5/5/3  $\mu\text{T}$  at 4.7/7/11.7 T for CASL.

In addition, a CASL (J A DETRE, LEIGH et al. 1992; D. S. WILLIAMS et al. 1992)) and a pCASL (DAI et al. 2008)) sequence were acquired. For the CASL acquisitions, the labeling radio-frequency power was the same as for IE measurements. The average labeling gradient was  $10 \text{ mT m}^{-1}$ , applied in the z direction, and the labeling duration was 3 s. The postlabeling delay was 200 ms, which corresponds to the arrival time of arterial blood in rats anesthetized with isoflurane (E L BARBIER, SILVA et al. 2001). Images were acquired through a spin-echo EPI sequence (CASL-EPI, TR/TE=3500/20.8 or 21.7 ms, number of repetitions=30, matrix :  $128 \times 128$ , resolution :  $250 \times 250 \mu\text{m} \times 1 \text{ mm}$ ,  $T_{acq} = 3 \text{ min } 30 \text{ s}$ ). All acquisition parameters were similar between CASL and pCASL, labeling parameters excepted. The labeling radio-frequency power was the same as for IE measurements, the labeling average gradient was  $5 \text{ mT m}^{-1}$  and the labeling maximum gradient was  $45 \text{ mT m}^{-1}$ , applied in the z direction. The duration of one pulse of the labeling module was 400  $\mu\text{s}$  repeated each 800  $\mu\text{s}$ .

Dynamic susceptibility contrast (DSC) imaging was eventually performed using a gradient-echo EPI sequence (TR/TE= 250/10 ms, number of average=1, voxel size=  $469 \times 469 \times 1000 \mu\text{m}$ ,  $T_{acq} = 2 \text{ min } 30 \text{ s}$ ,  $T_{acq} = 2 \text{ min } 30 \text{ s}$ ). Imaging ran continuously for 150 s (600 images). Thirty seconds after imaging onset, a gadolinium chelate (Gd-DOTA,  $0.2 \text{ mmol kg}^{-1}$ ; Guerbet S.A., Aulnay-sous-Bois, France) was flushed with 250  $\mu\text{L}$  of saline with a power injector (Syringe Pump PHD 2000, Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA;  $35 \text{ mL min}^{-1}$ ).

## MRI data processing

**Determination of IE.** The IE of PASL was computed using Eq. 6.1. The signal was measured close to the isocenter following a global inversion. The complex ratio between the signal with inversion (cf. Fig. 6.3) and the signal without inversion was obtained and corrected for  $T_1$  relaxation (i.e.  $\times \exp(TI/T_1)$ , where  $TI$  is the inversion time and  $T_1$  is the tissue longitudinal relaxation time). We assumed that the IE of blood was that of tissue.

To determine the IE of CASL and pCASL, blood magnetization was measured in two manually drawn ROIs inside the two carotid arteries, as show in Fig. 6.1. The complex ratio of magnetizations measured with and without inversion was computed using equation 6.1 (W. ZHANG, D. S. WILLIAMS et KORETSKY 1993).

$$IE = \left| \frac{M_a^0 - M_a}{2M_a^0} \right|, \quad (6.1)$$

where  $M_a^0$  is the equilibrium magnetization of arterial blood (signal without inversion for PASL) and  $M_a$  is magnetization of arterial blood after inversion (signal with inversion for PASL).

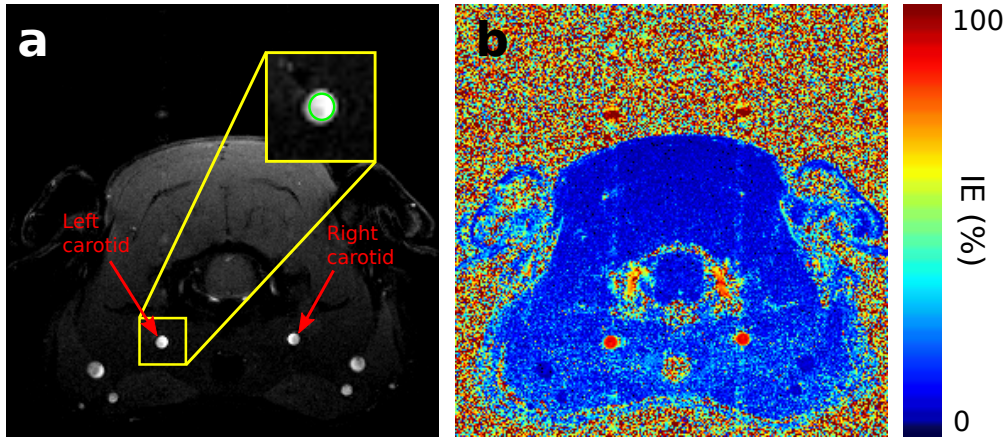
**Determination of  $T_1$ .** The  $T_1$  map was derived pixel-by-pixel using the following equation and a Levenberg-Marquardt fitting algorithm :

$$M_z(TI) = M_0 \times \left( 1 - 2\alpha e^{-\frac{TI}{T_1}} \right), \quad (6.2)$$

where  $M_z(TI)$  is the MR signal collected at each  $TI$ ,  $M_0$  the tissue magnetization at thermal equilibrium,  $\alpha$  the inversion efficiency of the inversion pulse.  $M_0$ ,  $\alpha$  and  $T_1$  are the fitted parameters.

**Determination of CBF.** For PASL, we used the Bruker protocol for CBF quantification and the equation introduced by Belle et al. (BELLE et al. 1998) :

$$CBF = \frac{\lambda}{T_1^b} \times \left( \frac{T_1^{gl0}}{T_1^{set}} - 1 \right), \quad (6.3)$$



**Fig. 6.1.** **a.** pCASL-GEFC image obtained in one rat at 7 T. The red arrows point to the two carotid. The green circle in the insert is an example of the manually drawn ROI used to measure IE. **b.** Inversion efficiency map obtained in the same animal as in **a.** Note the high IE in the two carotids which appears as almost perfect circles in red.

where  $T_1^b$  is the longitudinal relaxation time of blood (4.7 T : 1880 ms (DOBRE et al. 2007), 7 T : 2230 ms (DOBRE et al. 2007) and own data not shown ; 11.7 T : 2430 ms (NASRALLAH et al. 2012)),  $\lambda$  is the blood/tissue water partition coefficient ( $0.9 \text{ mL g}^{-1}$ , according to (HERSCOVITCH et al. 1985)),  $T_1^{glo}$  (resp.  $T_1^{sel}$ ) is the  $T_1$  of tissue after a global (resp. selective) inversion and compute with Eq.6.2.

For CASL and pCASL, an outlier detection was performed, as it has been shown to improve interpretability and reproducibility of ASL data (TAN et al. 2009). Two Thompson tau tests (W. R. THOMPSON 1935) were applied : first, the mean signal from a cortex ROI obtained for one experiment was compared to mean signal from the same ROI but averaged across all repetitions ; second, the same comparison was performed but using the standard deviation metric instead of the mean. This outlier exclusion were low and remained stable across data collected at each magnetic fields. The exclusion fractions were  $4.0 \pm 3.6/2.7 \pm 4/8.3 \pm 6\%$  at 4.7/7/11.7 T for the CASL and  $8.0 \pm 5.3/0.7 \pm 1.3/4.3 \pm 2.3\%$  at 4.7/7/11.7 T for the pCASL sequence.

ASL perfusion maps were then quantified using the standard kinetic model developed by Buxton et al. (BUXTON et al. 1998). Assuming that the arterial transit time is equal to the post labeling delay and that  $M_0^b$ , the equilibrium magnetization of arterial blood, may be approximated by  $M_0^t/\lambda$ , where  $M_0^t$  is the the equilibrium magnetization of tissue, the following simplified equation was used to quantify  $CBF$  ( $\text{mL}/100 \text{ g}/\text{min}$ ) :

$$CBF = \frac{\lambda \Delta M \times \exp(\omega/T_1^b)}{2\alpha M_0^t T_1^t \times (1 - \exp(-\tau/T_1^t))}, \quad (6.4)$$

where  $\Delta M$  is the signal difference between control and label acquisitions,  $\omega$  is the post-labeling delay (200 ms),  $\tau$  is the labeling duration (3 s),  $\alpha$  is the inversion efficiency measured in this study,  $M_0^t$  is  $M_0$  map derived from the IR sequence,  $T_1^t$  is the apparent  $T_1$  of tissue and is approximated by the  $T_1$  derived from the IR sequence.

**Determination of MTT.** To process DSC data, the change in  $R_2^*$  ( $\Delta R_2^*$ ) over time was computed using :

$$\Delta R_2^*(t) = \frac{-1}{TE} \times \ln \left( \frac{S(t)}{S_0} \right), \quad (6.5)$$

where TE is the gradient-echo time of the DSC sequence,  $S(t)$  is the signal from each pixel over time and  $S_0$  is the mean baseline signal after equilibrium has been reached (i.e. between 5 s and 30 s after imaging onset). Then, a gamma-variate function (H. K. THOMPSON et al. 1964) was fitted to  $\Delta R_2^*(t)$ , using the Levenberg–Marquardt fitting algorithm (LEVENBERG 1944 ; MARQUARDT

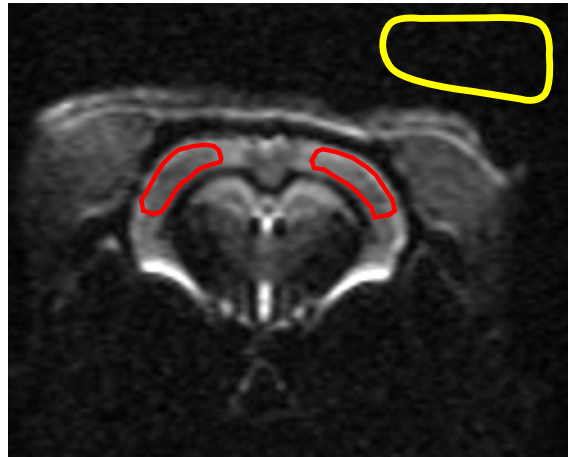
1963) :

$$\Delta R_2^*(t) = K(t - T_0)^\alpha \exp\left(-\frac{t - T_0}{\beta}\right), \quad (6.6)$$

where  $K$ ,  $T_0$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  were the fitted parameters. Except  $T_0$  (bolus arrival time), the fitted parameters have no direct physiological meaning. The mean transit time (MTT) was derived as a surrogate marker of CBF changes (H. K. THOMPSON et al. 1964) :

$$MTT = \beta(\alpha + 1) \quad (6.7)$$

**Parameter measurements.** To derive CBF estimates, two ROIs were manually drawn on the left and right cortices using the image from the IR sequences which produced the best gray to white matter contrast (e.g. TI=2500 ms at 11.7T). As IR, ASL, and MTT images were obtained with the same EPI imaging module, ROI could be readily transferred onto the CBF and MTT images. In addition, a ROI in a noise region was drawn (6.2). The spatial signal to noise ratio (sSNR) was computed as the ratio between the mean signal of the two cortical ROIs and the spatial standard deviation of the noise ROI, using control images. The temporal SNR (tSNR) was computed as follow : first, for each voxel in the cortical ROI and using control images, the ratio between the mean signal in the voxel and the standard deviation over time of the signal of this voxel ; second, we computed the spatial mean of all tSNR in this ROI.

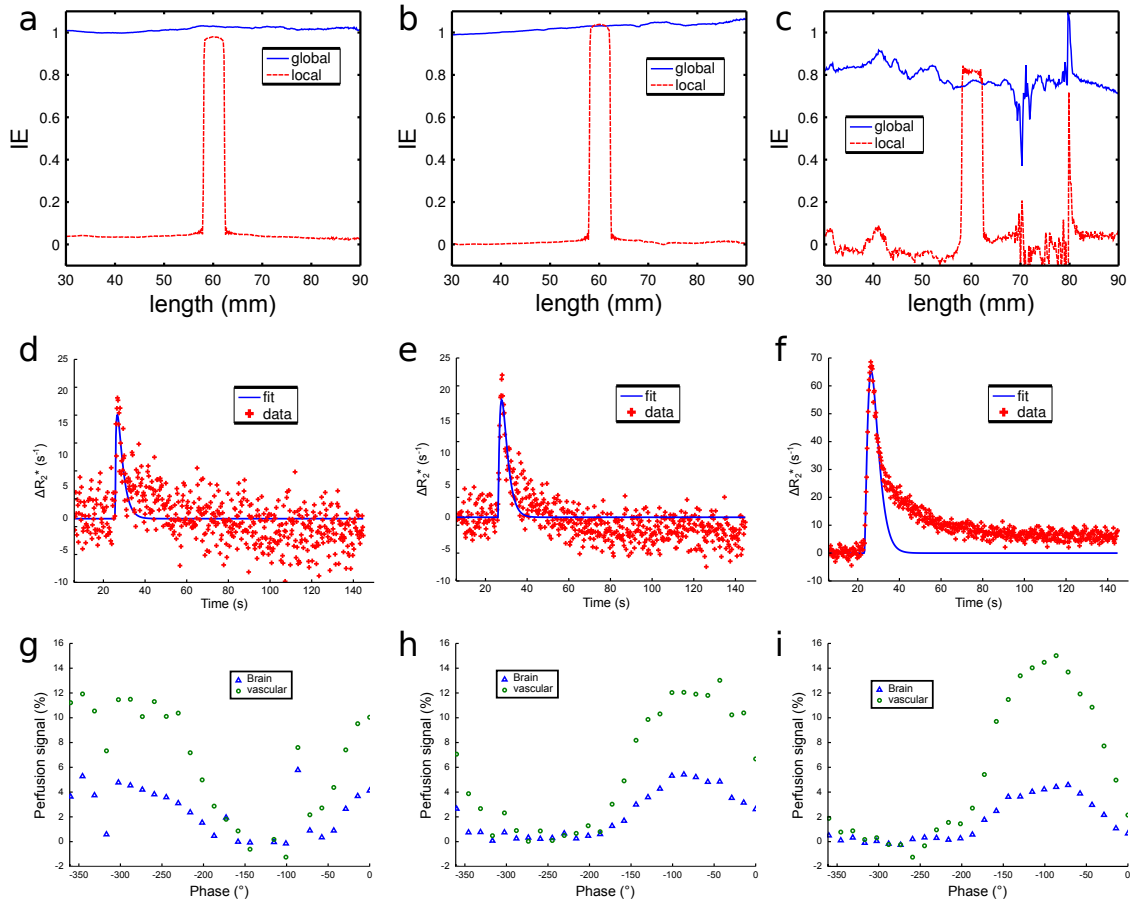


**Fig. 6.2.** Image from the IR sequence obtained for one representative animal at  $TI = 2500$ ms and at 11.7 T. The two cortical ROIs are depicted in red, the noise ROI in yellow.

## Statistical analysis

An unpaired Wilcoxon test was used to compare data between magnetic fields. A paired Wilcoxon test was used to compare CBF values obtained between with the CASL and the pCASL methods. All statistical analyses were performed with R software (TEAM 2013). Results are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. The \* corresponds to : \* :  $0.01 < P < 0.05$ , \*\* :  $0.001 < P < 0.01$  and \*\*\* :  $P < 0.001$ .





**Fig. 6.3.** Inversion profile of sech80 of 15 ms pulse at **a.** 4.7 T, **b.** 7 T and **c.** 11.7 T. The dashed curve is a local inversion profile and the continuous line is the global inversion profile, obtained on the same rat. Bolus data and associated fit for one voxel of cortex at **d.** 4.7 T, **e.** 7 T and **f.** 11.7 T. Perfusion signal ( $\Delta M/M_0$ ) obtained with the pCASL for the entire brain and for a vascular ROI as a function of the additional phase increment, for one rat at **g.** 4.7 T, **h.** 7 T and **i.** 11.7 T.

## RESULTS

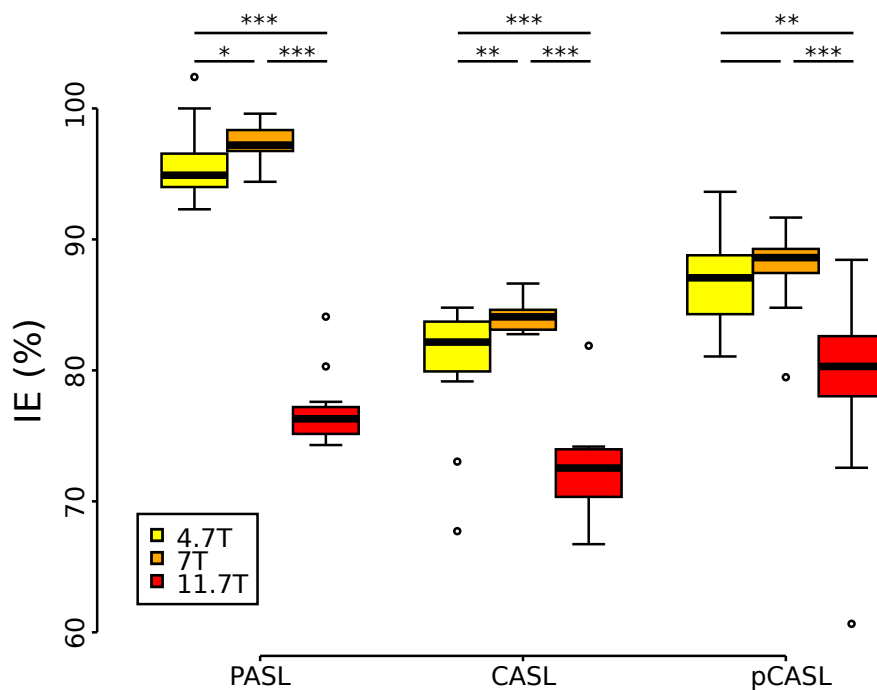
### Inversion Efficiency

Fig. 6.3a-c shows an example of the inversion efficiency profile obtained for one animal with the PASL sequence and for three magnetic fields. For all animals, the profile were clean at 4.7 T and 7 T but were degraded at 11.7 T. Note that these profiles were acquired with the volume coil used in transmit/receive mode. Fig. 6.3d-f shows an example of the change in  $R_2^*$  and the corresponding gamma-variate fit obtained in one cortical pixel of one animal during the bolus passage for three magnetic fields. Visually, the SNR seems to increase with the magnetic field, as expected. Fig. 6.3g-i shows an example on one animal of the pCASL phase optimization performed prior to the pCASL sequence for each magnetic field. The signals from two ROIs are represented : a whole brain ROI and a small vascular ROI located above the third ventricle, which provided better perfusion contrast. The optimal phase, i.e. the phase that yields the highest perfusion signal, was determined from this graph for each MRI session. At each magnetic field, the average phase correction was :  $-27.9 \pm 23.8^\circ$  at 4.7 T,  $30.6 \pm 15.7^\circ$  at 7 T and  $-40.32 \pm 29.4^\circ$  at 11.7 T. The variability on this phase correction is high ( $>50\%$ ) and increases with  $B_0$ . This variability suggests that this parameter may not be fixed and should be optimized per experiment. Fig. 6.1a shows a raw pCASL-GEFC image and Fig. 6.1b the corresponding inversion efficiency map obtained with Eq. 6.1 on which the two carotids are clearly depicted. The residual vascular artefacts might be ascribed to the pulsatile

carotid flow.

The physiological status of the animals differed across magnetic fields. At 4.7 T and 7 T (experiments performed in the same MRI facility), the physiological status were comparable. At 11.7 T (experiments performed in a different MRI facility), the heart rate was lower (292 BPM at 11.7 T versus  $\approx 460$  BPM at 4.7 and 7 T), the rectal temperature was faintly higher ( $37^\circ\text{C}$  at 11.7 T versus  $35^\circ\text{C}$  at 4.7 and 7 T) but the breath rates were comparable. The difference in heart rate may not be ascribed to the small difference in body temperature (FRIETSCH et al. 2000) but could rather arise from differences in effective isoflurane levels : it was set to (2%) in both MRI facilities but the accuracy on this vaporizer setting is low ( $2 \pm 0.5\%$ ).

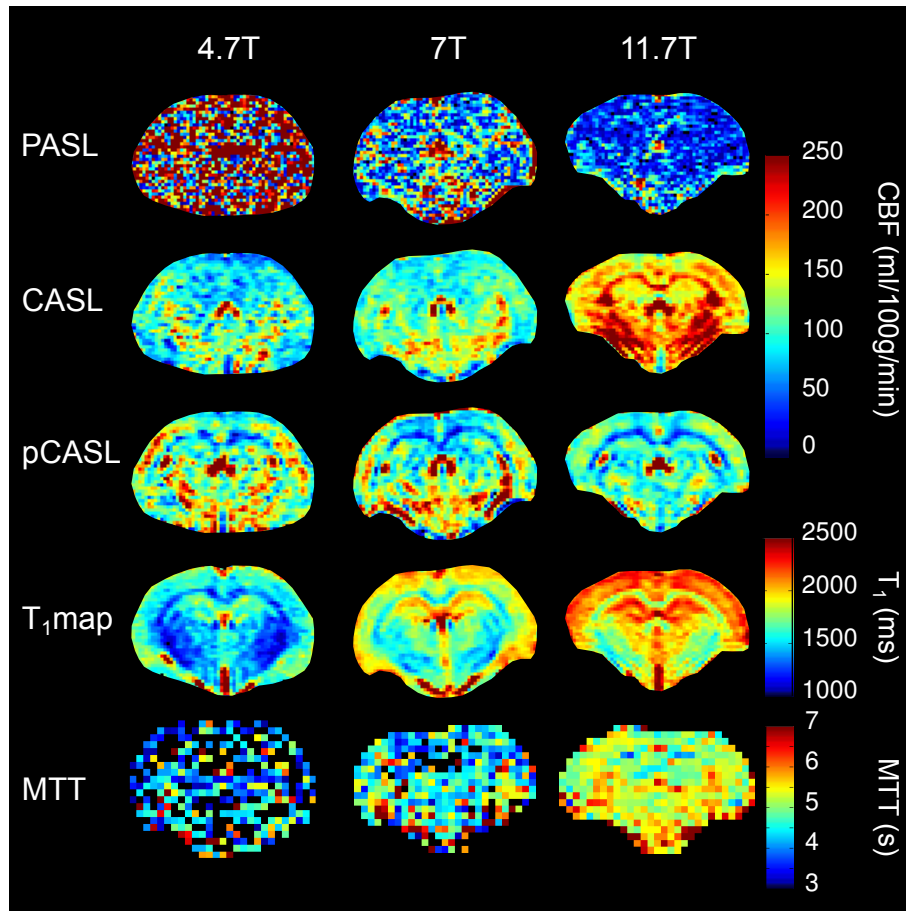
Fig. 6.4 presents the IE obtained with the three ASL sequences and for three magnetic fields. For PASL, the IE is above 90% at 4.7 and 7 T and drops to  $77 \pm 3\%$  at 11.7 T. This reduced IE arises in part from the low SNR observed in this data (Fig 6.3c). As the inversion adiabatic pulse lasted 15 ms, the reuction in IE could also be ascribed in part to the reduction in tissue  $T_2$  which occurs between 4.7 T and 11.7 T ( $T_2$  decreases from 54 (KETTUNEN et al. 2007) to 36ms (R. A. d. GRAAF et al. 2006) between these two magnetic fields ). For CASL, the IE were  $81 \pm 6$ ,  $84 \pm 3$ , and  $72 \pm 5\%$  at 4.7/7/11.7 T, respectively. Again, one observed a decreased inversion efficiency at 11.7 T compared to those obtained at 4.7 and 7 T. The same was observed for the pCASL sequence (IE of  $87 \pm 5$ ,  $88 \pm 4$ , and  $78 \pm 8\%$  at 4.7, 7, and 11.7 T). Moreover, for each magnetic field, the IE were comparable between CASL and pCASL. The lower IE observed at 11.7 T for pCASL and CASL could be explained in part by the lower mean B1 field available.



**Fig. 6.4.** IE for the three ASL methods. \* indicate the results of Wilcoxon test across fields. \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$ . Boxplots represent the median (central line), the first and the third quartiles (box) and 95% of the confidence interval (error bars). Circles correspond to outlier (e.g. outside 1.5 times the interquartile range above the upper quartile and below the lower quartile).

## Cerebral Blood Flow

Fig. 6.5 shows examples of CBF,  $T_1$ , and MTT maps obtained at each magnetic field with the PASL, CASL, pCASL, IR, and DSC methods on three rat. Qualitatively, the perfusion SNR increased with the magnetic field. Susceptibility artefacts also increased, such as that arising from the veins below the brain. For CASL and pCASL, the increase in perfusion SNR may be directly related to the observed increase in tSNR (4.7 T : 21.7, 7 T : 38.5 and 11.7 T : 63.4, cf. Fig. 6.9c).



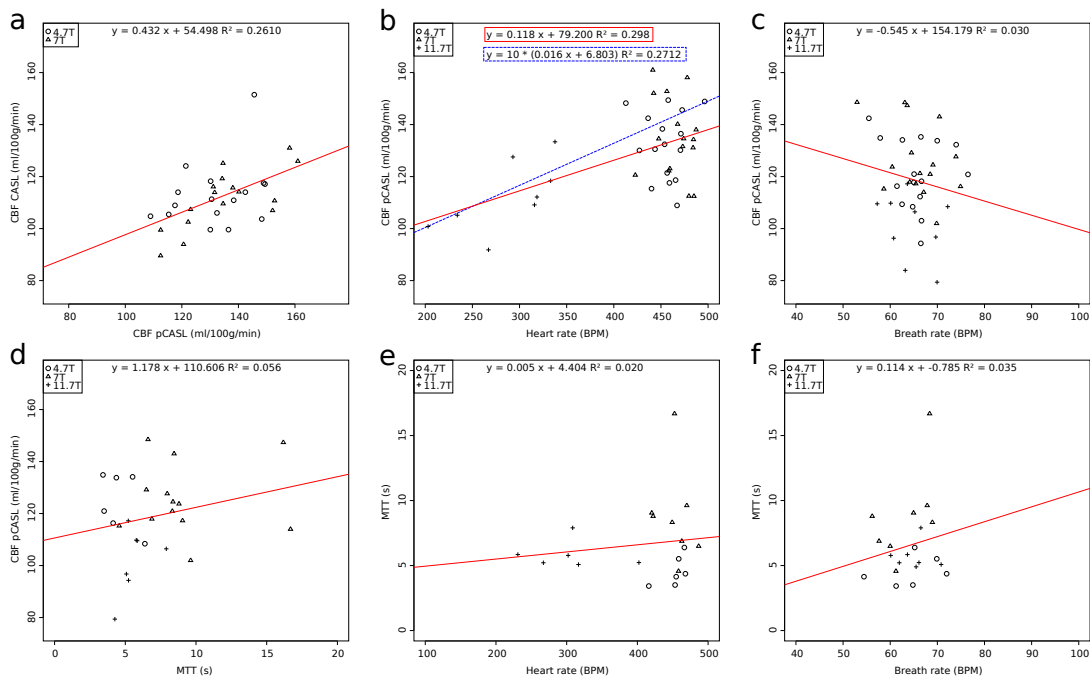
**Fig. 6.5.** Example of CBF,  $T_1$ , and MTT maps obtained at three magnetic fields. Each column corresponds to a dataset collected in the same animal and during the same MRI session. The same colorbar was used to represent the CBF maps obtained with PASL, CASL, and pCASL at the three magnetic fields.

. Fig. 6.5 show an example of  $T_1$  map obtained at each field strength. As expected, the tissue  $T_1$  increase with field strength :  $1589 \pm 182$  ms at 4.7 T,  $1857 \pm 133$  ms at 7 T and  $2151 \pm 144$  ms at 11.7 T. The MTT maps also exhibited a qualitative increase in SNR with the magnetic field. Surprisingly, CBF seemed higher in the corpus callosum than in the cortex for the CASL acquisition at 11.7 T, whereas a reversed contrast was obtained with the pCASL sequence. Fig. 6.7 shows the CBF maps obtained post-mortem with the CASL and the pCASL sequences at 4.7 and 11.7 T. As expected, the CBF values obtained post-mortem with pCASL in the cortex did not differ from zero :  $-0.1 \pm 1.5$  mL/100g/min at 4.7 T and  $-1.0 \pm 1.6$  mL/100g/min, at 11.7 T. With the CASL sequence, post-mortem CBF values in the cortex were higher, especially at 11.7 T ( $33.6 \pm 3.8$  mL/100g/min at 4.7 T and  $80.8 \pm 9.2$  mL/100g/min 11.7 T). Moreover, with the CASL sequence and at 11.7 T, the CBF values in the corpus callosum were higher than that of the cortex. These non-zero CBF values obtained with the CASL sequence may obviously be ascribed to residual MT effects.

Fig. 6.8 presents CBF values for the three magnetic fields and for the PASL, CASL and pCASL sequences. CBF values obtained with the PASL sequence decreased as the static magnetic field increased. This may be ascribed to non optimized acquisitions and to the loss of signal due to the above mentioned  $T_2$  decrease. Conversely, CBF values remained constant for the CASL and the pCASL sequences, except at 11.7 T where CBF values were over estimated by the CASL sequence due to the above mentioned residual MT effects, and faintly reduced with the pCASL sequence. Fig 6.6.a. shows the CBF values for all rats and two magnetic fields (4.7T and 7T) obtained with CASL as a function of that obtained with pCASL, on the same animal. CBF data obtained at 11.7 T were excluded as MT effects were considered too prominent. We can notice on this plot that all values are grouped between 100 and 150 mL/100g/min. The correlation between the two

estimates is however low ( $R^2=0.26$ ) and could be ascribed to the residual MT effects observed with the CASL sequence. Fig 6.6.b. and 6.6.e. shows the CBF obtained with the pCASL sequence and the MTT as function of the heart rate. The low heart rate at 11.7T appears clearly. As expected, CBF appears positively correlated with the heart rate. To complete Fig. 6.6b., we represented the equation describing the velocity of blood in the carotids (which provides a global perfusion value) as function of heart rate and obtained from (KREIS et al. 2011). We multiplied their number by a factor ten for sake of comparison. A good agreement between this equation and our correlation may be observed. This suggests that the increase in CBF with the heart rate observed in this study correspond to that reported by (KREIS et al. 2011). Fig 6.6.c. and 6.6.f. represent the CBF value obtained with the pCASL sequence and the MTT value as function of breath rate. We see no correlation between breath rate and CBF or MTT. One can also notice that the values of breath rate remained more stable ( $67 \pm 7$  BPM) than that of the heart rate. Finally, Fig 6.6.d. presents the CBF values from the pCASL sequence as a function of MTT. All MTT values were clustered around a mean value, except for two rats at 7T probably due to a catheter issue. There was however no correlation between CBF and MTT ( $R^2=0.056$ ).

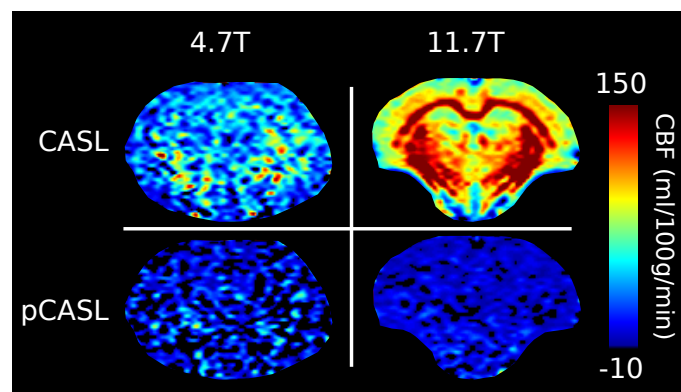
To evaluate the need of measuring IE at each experiment, we compared CBF estimates obtained with a mean IE and with an individual IE. For mean IE, we took (82.6 %), the mean IE value obtained in this study across all rats. The use of a mean IE did not increase the standard deviation across CBF values ( $SD \approx +15$  mL/100g/min) for the CASL and the pCASL sequences at 4.7T and 7T. However, at 11.7T the standard deviation across CBF values dramatically increased when the mean IE was used ( $SD : +45\%$  for CASL and  $SD : +99\%$  for pCASL).



**Fig. 6.6.** Correlation between perfusion estimates and physiological estimates. For each graph, the red line represents the linear regression of the plotted data (the corresponding equation is given at the top of the graph) **a.** CBF obtained with the CASL sequence as a function of CBF obtained with the pCASL sequence at 4.7T and 7T. **b.** CBF obtained with the pCASL sequence as a function of the heart rate. The dashed blue line (and the corresponding equation in the blue contour corresponds to data adapted from (KREIS et al. 2011) describing the relation between perfusion and heart rate. **c.** CBF obtained with the pCASL sequence as a function of the breath rate. **d.** CBF obtained with the pCASL sequence as a function of MTT, derived from the DSC acquisition. **e.** MTT as a function of the heart rate. **f.** MTT as a function of the breath rate.

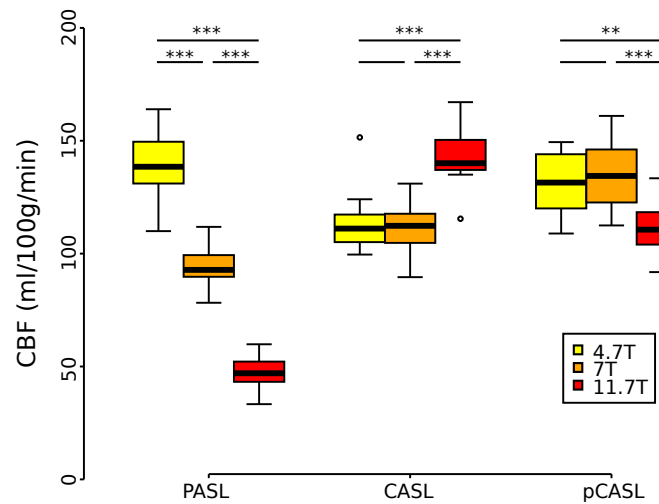
## DISCUSSION

In this study, we challenged the CASL and the pCASL perfusion sequences in healthy rats by measuring CBF values at three magnetic fields. For each sequence, the inversion efficiency was determined. As expected, the temporal SNR increased with the magnetic field but the inversion efficiency was lower at the highest magnetic field of this study (11.7 T). Overall, the pCASL yields the most stable perfusion values across magnetic fields. In fact, if one accounts for the lower heart rate of rats imaged at 11.7 T using the equation reported in (KREIS et al. 2011), with a correction according to the mean CBF value (142 mL/100g/min) at 4.7 T and 7 T, one obtains CBF values of 154 mL/100g/min at 11.7 T, for pCASL sequence. The CASL sequence was less stable across magnetic fields, due to residual MT effects.



**Fig. 6.7.** Example of perfusion maps obtained at 4.7 T and 11.7 T with the pCASL and CASL sequences in a rat post-mortem. This highlights that residual MT effects with CASL are more prominent at high field.

As previously reported, we observed a slight dependence between the heart rate and the CBF. The impact of the heart rate may occur at two levels. It impacts the IE ( $R^2 = 0.52$ ), but this impact is filtered out in this study since IE was measured and used for quantification on an individual basis. The heart rate also impacts the CBF, as observed in this study and in (KREIS et al. 2011). The rectal temperature was faintly below 37 at 4.7 T and 7 T. The impact of body temperature on the CBF has previously been studied using autoradiography (FRIETSCH et al. 2000). This study suggests that a 2°C reduction in temperature yields an increased in CBF by 13%. Accounting for the difference in physiological parameters, one observed that the CASL (at 4.7 T and 7 T) and the pCASL (all fields) sequences yielded stable CBF estimates, comparable to those reported in literature. These results suggest that physiological monitoring (heart and breath rate) is of high importance when quantitative CBF values are to be measured.



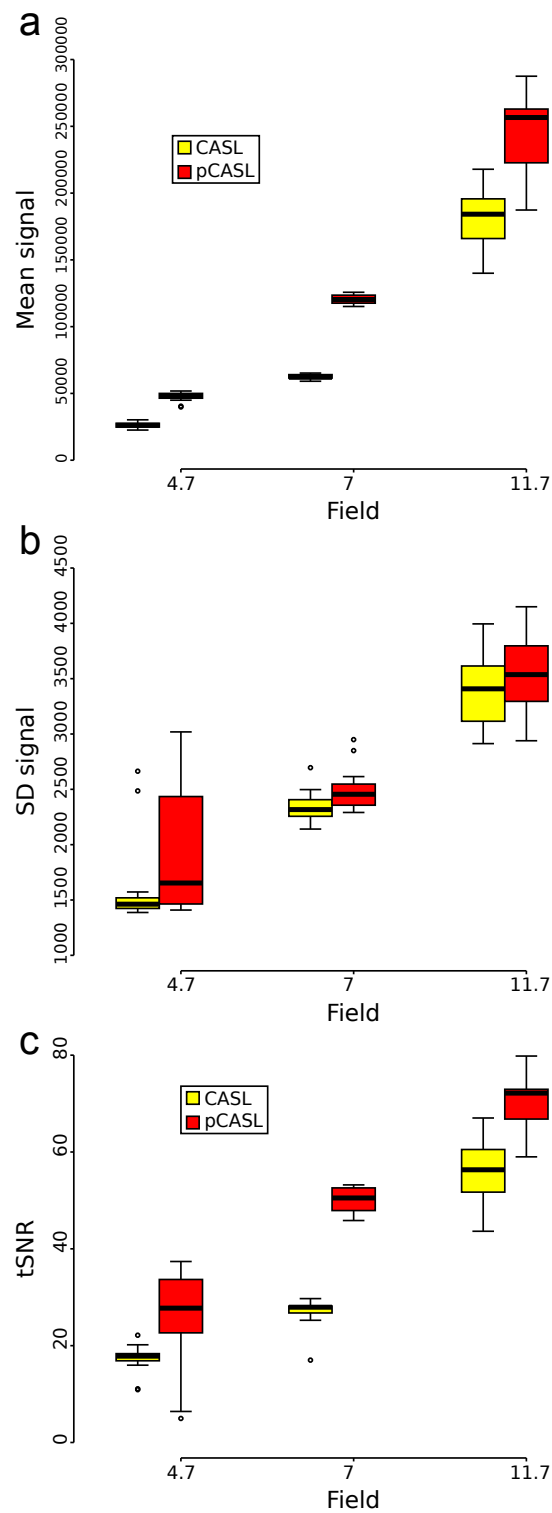
**Fig. 6.8.** Mean values of CBF for three magnetic fields and for the PASL, CASL and pCASL sequences, accounting for IE. \* indicates the results of Wilcoxon test across fields. \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$ . Boxplots represent the median (central line), the first and the third quartiles (box) and 95 % of the confidence interval (error bars). Circles correspond to outlier (e.g. outside 1.5 times the interquartile range above the upper quartile and below the lower quartile).

For the MTT, less data were collected than for ASL, especially at 4.7 T. This was principally due to spikes in the raw data which could not be filtered out and prevented a fitting with the gamma-variate. Furthermore, DSC acquisitions were less reproducible in our hands due to catheter issues (e.g. catheter obstructed). Finally, we only collected MTT data for 6 rats at 4.7 T, 13 rats at 7 T and 8 rats at 11.7 T.

The CASL sequence showed a stable IE across animals at each magnetic field ( $80.7 \pm 4.5/84.1 \pm 1.1/72.6 \pm 3.9\%$  at 4.7/7/11.7 T). IE was however significantly lower at 11.7 T. This reduction in IE could be ascribed to higher  $B_0$  inhomogeneities at higher magnetic field and/or to a lower blood velocity in the carotids since heart rate was lower at this field. The CASL sequence was also sensitive to residual MT effects, especially at 11.7 T. These residual MT effects arise from the asymmetry of the MT profile which was not accounted for in this study but may be corrected out in further studies.

The IE of pCASL appears more sensitive to the magnetic field than that of CASL when the phase offset between labeling RF pulses was not optimized. With phase optimization, the IE of pCASL reached that of CASL. The good IE obtained at 11.7 T is promising for human studies with ASL at high magnetic fields, for all methods. For pCASL acquisitions at high field, a pre-scan to determine the phase increment appears mandatory. This pre-scan might be replaced by a fieldmap with a prediction of frequency offset and phase increment (JAHANIAN et al. 2011).

Overall, these results demonstrate that pCASL can yield stable CBF estimates across magnetic fields, provided that it is properly optimized and that the IE is measured animal per animal.



**Fig. 6.9.** Mean (a.) and standard deviation (b.) across time and temporal SNR (c.) for 4.7 T, 7 T and 11.7 T for CASL and pCASL acquisitions. Boxplots represent the median (central line), the first and the third quartiles (box) and 95% of the confidence interval (error bars). Circles correspond to outlier (e.g. outside 1.5 times the interquartile range above the upper quartile and below the lower quartile).

# Chapitre 7

## Apport d'une antenne de marquage spécifique pour l'ASL

C.S. Debacker<sup>\*†</sup> \*, J.M. Warnking<sup>\*†</sup>, S. Köhler<sup>‡</sup>, J. Voiron<sup>‡</sup>, E.L. Barbier<sup>\*†</sup>

### INTRODUCTION

The continuous arterial spin labeling (CASL, (J A DETRE, LEIGH et al. 1992; D. S. WILLIAMS et al. 1992)) method is an MRI sequence to measure perfusion, and in particular the cerebral blood flow (CBF). This sequence uses the water of blood as a tracer by inverting the magnetization of the proton spins using a flow induced adiabatic fast passage. CASL provides a non-invasive and accurate method to dynamically quantify CBF with a high SNR relative to other ASL sequences. But when implemented on standard MRI equipment, this method suffers from an incapacity to provide CBF measurements across multiple slices without a strong bias or loss of SNR (D C ALSOP et J A DETRE 1998). These limitations can be overcome with the help of an additional RF transmit channel and a specific labeling coil (SILVA et al. 1995). The pseudo-continuous ASL sequence (pCASL, (GARCIA et al. 2005; DAI et al. 2008)) addresses and mostly removes these shortcomings. In pCASL, a continuous adiabatic inversion is imitated with a long train of very short, rapidly repeated RF pulses transmitted using the standard RF coil. The principal advantage of this sequence is that the labeling and control planes are located at the same place. Thereby, the magnetization transfer (MT) effects in control and label conditions are comparable and multi-slice acquisitions become possible. The use of pseudo continuous ASL (pCASL) is rapidly growing : pCASL yields multi-slice CBF maps without the need of additional hardware. But the inversion efficiency of this method is sensitive to shim and field inhomogeneity and the sequence is protected by a patent. Moreover, the specific absorption rate generated by the pCASL label and control pulses transmitted using a volume coil could become a limit when working at high magnetic field. For these reasons, the use of an additional RF coil to perform ASL remains attractive in certain applications. In this study, we compare CBF maps obtained in animal brains with pCASL (labeling with the volume coil) and CASL (using an additional labeling coil).

---

\*. INSERM U836, Grenoble, France.

†. Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France.

‡. Bruker BioSpin MRI, Ettlingen, Germany.

\*. Correspondence to : Clément Debacker, Centre de Recherche Inserm U 836 - UJF - CEA - CHU, Chemin Fortuné Ferrini, Université Joseph Fourier - Site Santé, Bâtiment : Edmond J. Safra, 38706 La Tronche Cedex.  
E-mail : [clement.debacker@gmail.com](mailto:clement.debacker@gmail.com)



## METHODS

### Animals

Nine male Wistar rats (weight :  $384 \pm 21$  g, Charles Rivers, France) were used. All experiments were approved by the institutional animal care and use committee and were in full compliance with the guidelines of the European community (EUVD 86/609/ EEC) for the care and use of the laboratory animals. Experiments were performed under permits from the French Ministry of Agriculture ( $n^{\circ}380945$  for EB and A3851610008 for experimental and animal care facilities). All procedures were performed under isoflurane anesthesia (IsoFlo, Axience, France, 5 % for induction, maintenance under 2 %). Rectal temperature was monitored and maintained at around  $36^{\circ}\text{C}$  with a heating pad placed under the thorax and abdomen of the animal. The physiological data, heart and breath rates, were monitored using a pulse-oximeter (MouseOx, Starr Life Sciences, Oakmont PA).

### MRI acquisition

MRI acquisitions were performed using a 7 T MR system (Avance III console ; Bruker, Germany ; IRMaGe MRI facility, La Tronche, France) equipped with a gradient coil capable of generating  $660\text{ mT m}^{-1}$  with a  $114\ \mu\text{s}$  rise time. The rat was placed in a cradle. A surface RF-transmit coil (diameter :  $22.5\ \text{mm}$ ) was placed under the throat of the rat for arterial spin labeling. An illustration of the coil coverage is shown in Fig. 7.1. The receive-only surface coil used for imaging was placed above the head. The cradle - with the two surface coils - was inserted into a linear RF-transmit volume coil. All coils were actively decoupled. This setup allowed to perform either pCASL using the volume coil to transmit RF label pulses or CASL with a dedicated surface coil, without moving animal. A global first order shim was performed.

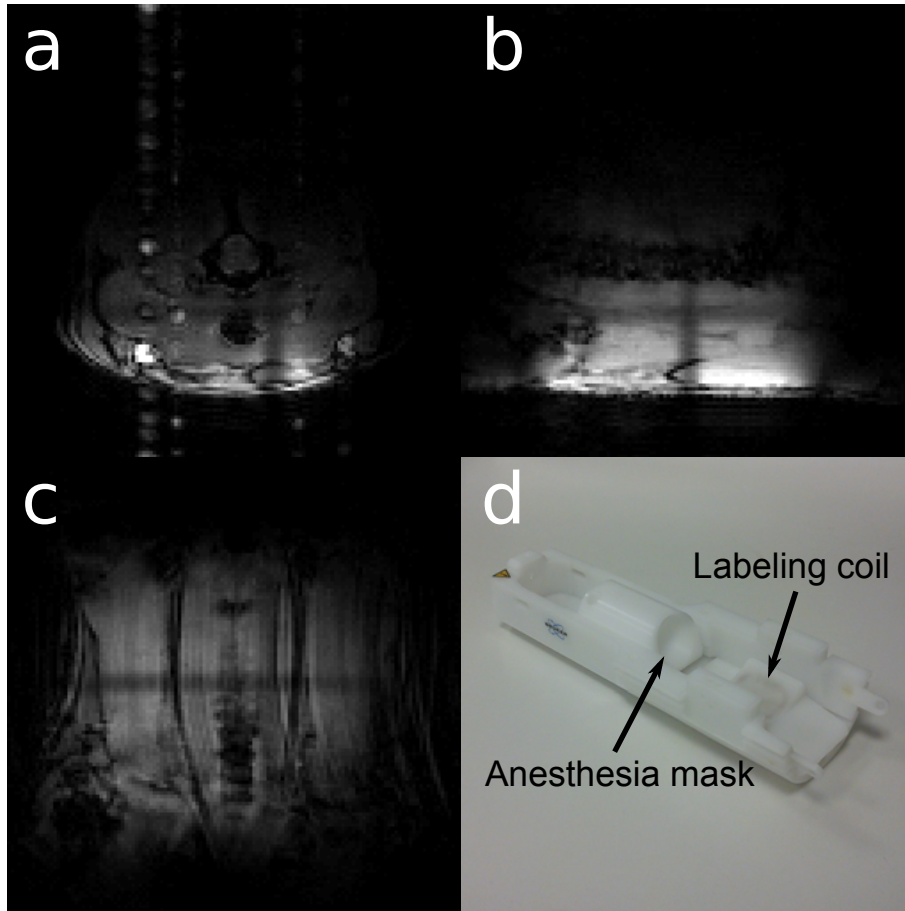
As previously described (JUNG et al. 2010 ; SHIN et al. 2012 ; LUH et al. 2013)(JUNG et al. 2010 ; SHIN et al. 2012 ; LUH et al. 2013), for pCASL sequences, a pre-scan was performed to determine the inter-pulse phase increment that maximizes the perfusion signal (cf. Fig. 7.2). To determine this value, we swept the phase increment between  $-432^{\circ}$  and  $0^{\circ}$  with a step of  $14.4^{\circ}$ . The parameters of the readout module used in this sequence were the same as for pCASL-EPI (cf. below), except that the label duration was reduced to 1.5 s, only one repetition was performed, the slice thickness was set to 4 mm and a repetition time of 2 s was used. This change reduced the acquisition time for the entire pre-scan to 2 min 4 s. This scan is necessary due to the  $B_0$  inhomogeneities in the neck, especially at high field. The phase increment correction ( $\delta\phi$ ) found with this scan was added to the normal phase increment in the pCASL sequence :

$$\Delta\phi = \gamma G_{ave} \Delta z \Delta t + \delta\phi \quad (7.1)$$

This correction was used for the pCASL-GEFC and the pCASL-EPI sequences (cf. below).

For CASL and pCASL, the inversion efficiency (IE) was measured using a Gradient Echo Flow Compensated (GEFC) sequence (TR/TE= $225\ \text{ms}/5\ \text{ms}$ , matrix= $256 \times 256$ , FOV= $32 \times 32\ \text{mm}^2$ , slice thickness :  $1\ \text{mm}$ , number of averages= $2$ , acquisition time :  $T_{acq} = 3\ \text{min}50\ \text{s}$ ) with a labeling module (CASL : labeling duration =  $200\ \text{ms}$ , postlabel delay  $< 1\ \text{ms}$ ,  $G_{ave} = 10\ \text{mT m}^{-1}$ ,  $B_1^{rms} = 8\ \mu\text{T}$ , mean  $B_1 = 8\ \mu\text{T}$ ; pCASL : pulse duration  $\delta = 400\ \mu\text{s}$ , pulse repetition time  $\Delta t = 800\ \mu\text{s}$ , labeling duration =  $200\ \text{ms}$ , postlabel delay  $< 1\ \text{ms}$ , labeling average gradient  $G_{ave} = 5\ \text{mT m}^{-1}$  and labeling maximum gradient  $G_{max} = 45\ \text{mT m}^{-1}$ , applied in the z direction,  $B_1^{rms} = 7.7\ \mu\text{T}$ , mean  $B_1 = 3.1\ \mu\text{T}$ ). Blood magnetization in label and in control conditions were measured. The labeling plane was located 2 cm upstream from the brain center, in an area where the common carotid arteries are approximately parallel to the z direction, before branching into external and internal carotids. The imaging plane to measure inversion efficiency was located at  $-14\ \text{mm}$  from isocenter, just before the separation of the common carotids.

The CBF maps were acquired using continuous ASL and pseudo-continuous ASL. For the CASL acquisitions, the labeling radio-frequency power was the same as for IE measurements. The labeling average gradient was  $10\ \text{mT m}^{-1}$ , applied in the z direction, and the labeling duration was 3 s. The postlabel delay (PLD) varied from the first acquired slice at  $200\ \text{ms}$  to the last acquired slice at  $600\ \text{ms}$ , which corresponds to the arrival time of arterial blood in rats anesthetized with isoflurane



**Fig. 7.1.** Localizer images acquired using the specific labeling coil in the labeling region for RF transmission and reception, in axial (a.), sagittal (b.) and coronal (c.) direction, with FOV =  $40 \times 40 \text{ mm}^2$ . d. Photography of the specific RF transmit coil for the CASL pulses in the rat support.

(E L BARBIER, SILVA et al. 2001). Images were acquired using a spin-echo EPI readout (CASL-EPI, TR/TE=3500/22 ms, number of repetition=30, matrix :  $128 \times 128$ , resolution :  $250 \times 250 \mu\text{m} \times 800 \mu\text{m}$ , 5 slices,  $T_{acq} = 3 \text{ min}30 \text{ s}$ ). The five contiguous slices were numbered from caudal to rostral. Slices were acquired in the reverse sequential order (from slice N° 5 to slice N° 1, Fig. 7.3a), to avoid a saturation of the arterial blood signal during imaging. For the pCASL acquisitions, the labeling plane, sequence timing, number of repetitions, geometry parameters and the readout module (pCASL-EPI) were the same as for CASL. The labeling radio-frequency power and the gradient strength were the same as for IE measurements.

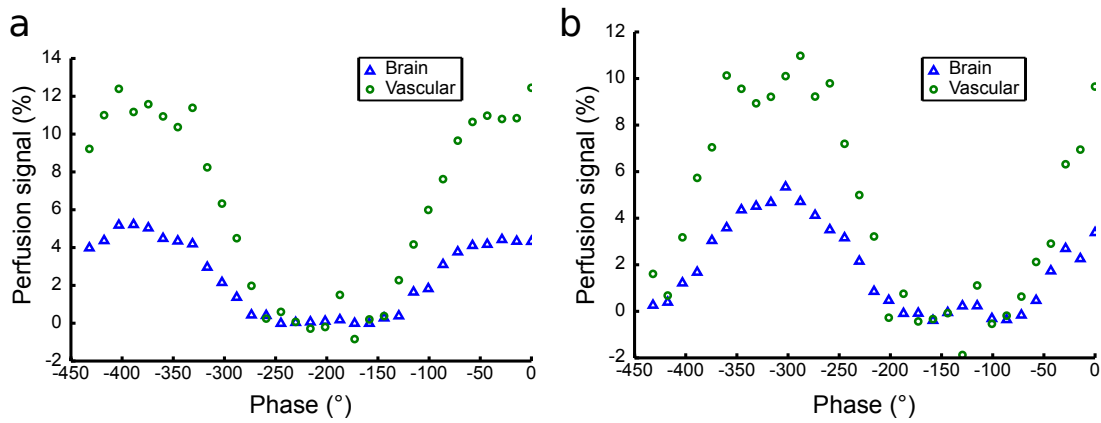
To quantify CBF (cf. MRI data processing part), an inversion recovery (IR) acquisition was performed to obtain a  $T_1$  map. The parameters of this sequence were : selective inversion pulse (sech80 adiabatic inversion pulse of 15 ms), spin-echo EPI readout (TE= 22 ms, recovery time = 10 s, 18 inversion times from 35 ms to 10 s, number of averages=1).

Overall, the MRI session lasted 50 min per animal.

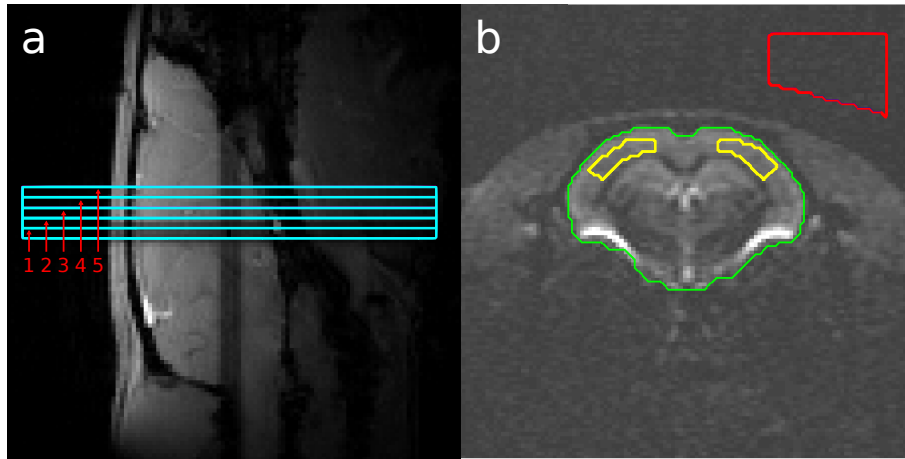
## MRI data processing

To measure IE, the relative arterial blood magnetization was measured in two ROIs, one in each of the common carotid arteries. Relative blood magnetization was estimated as the absolute value of the complex ratio of the GEFC signals with and without a preceding pCASL inversion (W. ZHANG, D. S. WILLIAMS et KORETSKY 1993) :

$$IE = \left| \frac{M_a^0 - M_a}{2M_a^0} \right|, \quad (7.2)$$



**Fig. 7.2.** Example of ASL signals measured as a function of the correction of the inter-pulse phase increment in two rats. **a.** A rat which did not need an additional phase increment. **b.** A rat with an optimal phase increment correction of  $-300^\circ$ . Perfusion signals shown are average ASL signals extracted from whole brain and vascular ROIs (blue triangles and green circles, respectively).



**Fig. 7.3.** **a.** Sagittal localizer image with an example of slice positioning. **b.** IR images at  $TI = 600$  ms with the two ROIs in the cortex and one ROI in the background noise.

where  $M_a^0$  is the equilibrium GEFC signal of arterial blood and  $M_a$  is the pCASL-GEFC signal.

The  $T_1$  map was obtained from the IR data using the following equation and a Levenberg-Marquardt fitting algorithm :

$$M_z(TI) = M_0 \times \left(1 - 2\alpha e^{-\frac{TI}{T_1}}\right), \quad (7.3)$$

where  $M_z(TI)$  is the MR signal collected at each  $TI$ ,  $M_0$  the tissue magnetization at thermal equilibrium,  $\alpha$  the inversion efficiency of the hyperbolic-secant inversion pulse of the IR sequence and  $T_1$  the longitudinal relaxation time constant of tissue.  $M_0$ ,  $\alpha$  and  $T_1$  are the fitted parameters.

An outlier exclusion was performed on subtracted ASL data (TAN et al. 2009). Two Thompson tau tests (W. R. THOMPSON 1935) for outlier detection were applied : first, on the mean signal of a cortex ROI ; second, on the spatial standard deviation of the signal in that ROI. Images detected as outliers with one of these two tests were excluded from the subsequent analyses. An average of  $29.0 \pm 1.2$  experiments out of 30 were included in the analysis for the CASL data  $28.2 \pm 2.9$  experiments for the pCASL data.

ASL perfusion maps were quantified using the standard kinetic model developed by (BUXTON et al. 1998). Assuming that the arterial transit time is equal to the post-label delay and that  $M_0^b$  (the equilibrium magnetization of arterial blood) may be approximated to  $M_0^t/\lambda$ , where  $M_0^t$  is the

$M_0$  value of tissue, we used the following equation to quantify  $CBF$  (mL/100 g/min) :

$$CBF = \frac{\lambda \Delta M \times \exp(\omega/T_1^b) \times \exp((t - \tau - \omega)/T_1^t)}{2\alpha M_0^t T_1^t \times (1 - \exp(-\tau/T_1^t))}, \quad (7.4)$$

where  $\Delta M$  is the signal difference between control and label acquisitions,  $\lambda$  is the blood/tissue water partition coefficient ( $0.9 \text{ mL g}^{-1}$  (HERSCOVITCH et al. 1985)),  $\omega$  is the post-label delay (varies across slices, 200 ms – 600 ms),  $\tau$  is the labeling duration (3 s),  $\alpha$  is the labeling efficiency of the CASL and pCASL label pulses as measured in this study,  $M_0^t$  is obtained from the IR fit,  $T_1^t$  is the apparent  $T_1$  of tissue approximated by the  $T_1$  map obtained from the IR fit,  $T_1^b$  is the longitudinal relaxation time of blood (2230 ms, at 7 T) (data not shown).

To obtain signal to noise ratio (SNR) and CBF estimates, three ROIs were drawn on the IR image acquired at  $TI = 600$  ms, a delay at which the brain structures are well delineated (cf. Fig. 7.3b). The temporal SNR (tSNR) was computed at each voxel as the ratio of the temporal mean ASL signal across repetitions and the standard deviation across time (over repetitions) of the cortex ROIs on control images. tSNR values from individual voxels were subsequently averaged over the cortical ROI.

## RESULTS

Fig. 7.2 shows two examples of the determination of the optimal phase increment. The signals from two ROIs are represented : a whole brain ROI and a small vascular ROI located above the third ventricle, which provided better perfusion contrast. In this study, the optimal phase, i.e. the phase that yields the highest perfusion signal, was determined from this graph for each animal. The normal phase increment ( $\delta\Phi = 0$ , in Eq. (7.1)) was optimal for all animals except one (correction of  $-300^\circ$ , cf. Fig. 7.2b).

The IE of CASL and pCASL were similar, despite the slight difference in  $B_1^{rms}$  (cf. MRI acquisition part) due to hardware constraints :  $IE^{CASL} = 85.2 \pm 1.5\%$  and  $IE^{pCASL} = 83.9 \pm 1.6\%$ . These values are comparable to that obtained in chapter 6 ( $84 \pm 3\%$  and  $88 \pm 4\%$  for CASL and pCASL). The physiological status of the rats was comparable during the CASL and the pCASL experiments (cf. Table 7.1).

**Tab. 7.1**  
Value of parameters (MEAN  $\pm$  SD) across slices for CASL and pCASL sequences.

Scan	Slices $N^\circ$	CBF (ml/100g/min)	tSNR	Outlier (%)	Breath (BPM)	Heart (BPM)
CASL	1	120.1 $\pm$ 23.4	35.8 $\pm$ 6.0	3.3 $\pm$ 4.2	63.9 $\pm$ 10.2	424.7 $\pm$ 28.5
	2	116.4 $\pm$ 19.8	36.7 $\pm$ 4.8	3.3 $\pm$ 4.2		
	3	113.6 $\pm$ 20.9	38.2 $\pm$ 7.3	3.3 $\pm$ 4.4		
	4	110.7 $\pm$ 22.3	42.6 $\pm$ 4.9	3.3 $\pm$ 4.2		
	5	107.9 $\pm$ 18.5	43.4 $\pm$ 12.6	3.3 $\pm$ 4.2		
pCASL	1	106.3 $\pm$ 20.9	35.8 $\pm$ 2.7	6.0 $\pm$ 9.9	62.1 $\pm$ 7.6	434.2 $\pm$ 29.4
	2	107.8 $\pm$ 21.4	36.5 $\pm$ 2.8	6.0 $\pm$ 9.9		
	3	109.2 $\pm$ 16.6	37.8 $\pm$ 6.8	6.3 $\pm$ 10.5		
	4	107.6 $\pm$ 18.8	40.9 $\pm$ 6.7	6.0 $\pm$ 9.9		
	5	108.3 $\pm$ 15.0	42.3 $\pm$ 11.0	6.0 $\pm$ 9.9		

Fig. 7.4a shows the  $T_1$  maps obtained in one rat and used for CBF quantification. The observed cortical  $T_1$  values were  $1829 \pm 46$  ms/ $1810 \pm 35$  ms/ $1804 \pm 36$  ms/ $1795 \pm 36$  ms/ $1764 \pm 31$  ms for slices 1/2/3/4/5. We observe a trend towards a  $T_1$  decrease with increasing slice number. This might be due to erroneous estimates of TI for each slice. On the  $T_1$  map, the ventricle areas yield high  $T_1$  values ( $> 2300$  ms). At the basis of the brain, high  $T_1$  values are observed at geometric distortions, ascribed to susceptibility effects. Example of CBF maps obtained with CASL and pCASL on the same animal are presented Fig. 7.4b-c. Qualitatively, CBF maps appear similar for CASL (cf. Fig

7.4b) and for pCASL (cf. Fig. 7.4c). Brain structures, such as corpus callosum, are equally well delineated with both sequences. In both sequences, we also observe some pixels with high CBF values, which may be ascribed to arterial signals. Fig 7.4d shows the relative CBF difference for this animal (pCASL-CASL)/CASL. The maps contain principally noise and no brain structures nor vascular areas show distinct signal differences between the two methods. In the cortical ROIs, the mean differences across animals between CASL and pCASL were :  $[-9 \pm 20, -6 \pm 16, -2 \pm 16, 0 \pm 19, 2 \pm 16]$  for slices [1, 2, 3, 4, 5]. There was no significant difference between the two methods.

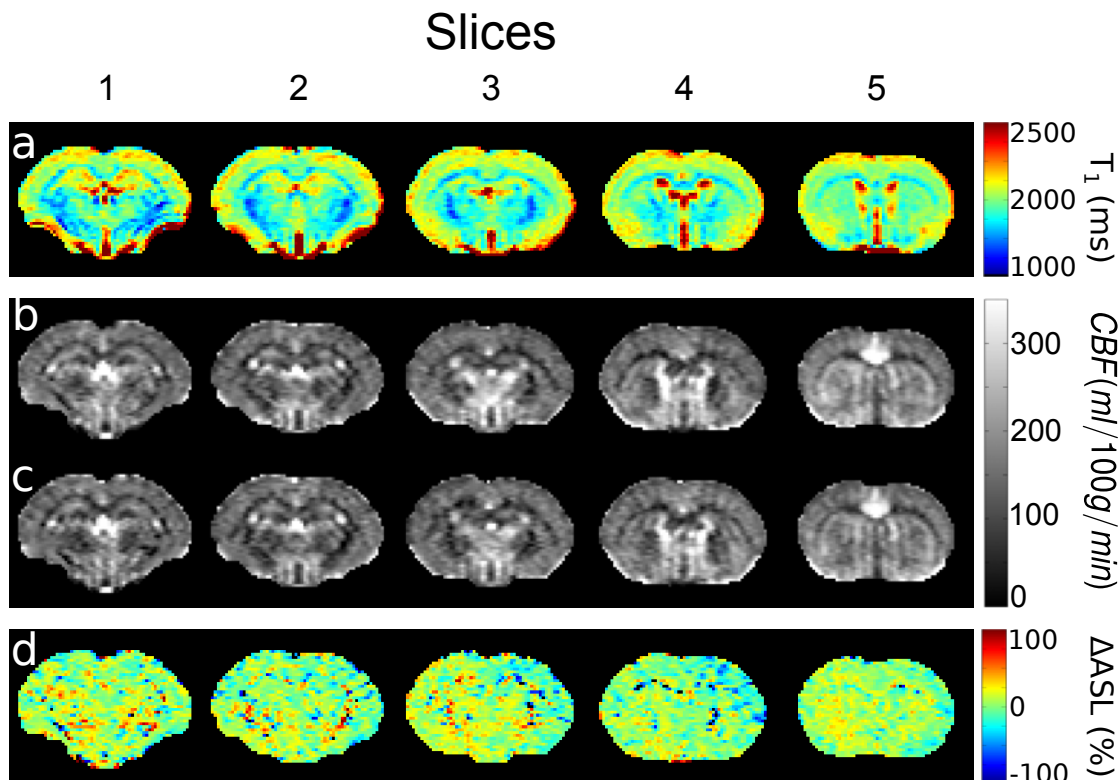


Fig. 7.4. Multi-slice maps obtained from the same rat. a.  $T_1$  map, b. CBF maps obtained with the CASL sequence, c. CBF maps obtained with the pCASL sequence, d. the relative difference of the two CBF maps.

To further compare the two methods, we evaluated their tSNR. Examples are shown in Fig. 7.5. Qualitatively, the tSNR appears stable across slices except for the first acquired slice (slice 5). This higher signal in the first acquired slice may be ascribed to the absence of saturation effects due to a non-ideal slice profile. The noise level appears faintly higher in vascular structures.

Fig. 7.6 shows the mean temporal SNR (tSNR) per slice for the CASL and pCASL sequences. tSNR remains stable across slices and across animals for CASL and for pCASL methods. For each slice, tSNR is comparable between CASL and pCASL. Again, the signal of the first acquired slice is higher. This is ascribed to the non ideal slice profile.

Despite this slight difference in temporal SNR, the measured CBF values are stable across slices as shown in Fig. 7.7.

Fig. 7.8a. represents the CBF values obtained with the pCASL sequence as a function of that obtained with the CASL sequence. There is a significant correlation between the two methods but  $R^2$  is only 0.4392. Fig. 7.8b. shows the same data as a Bland-Altman diagram.. The mean difference is  $-1.6\%$  and no bias is observed.

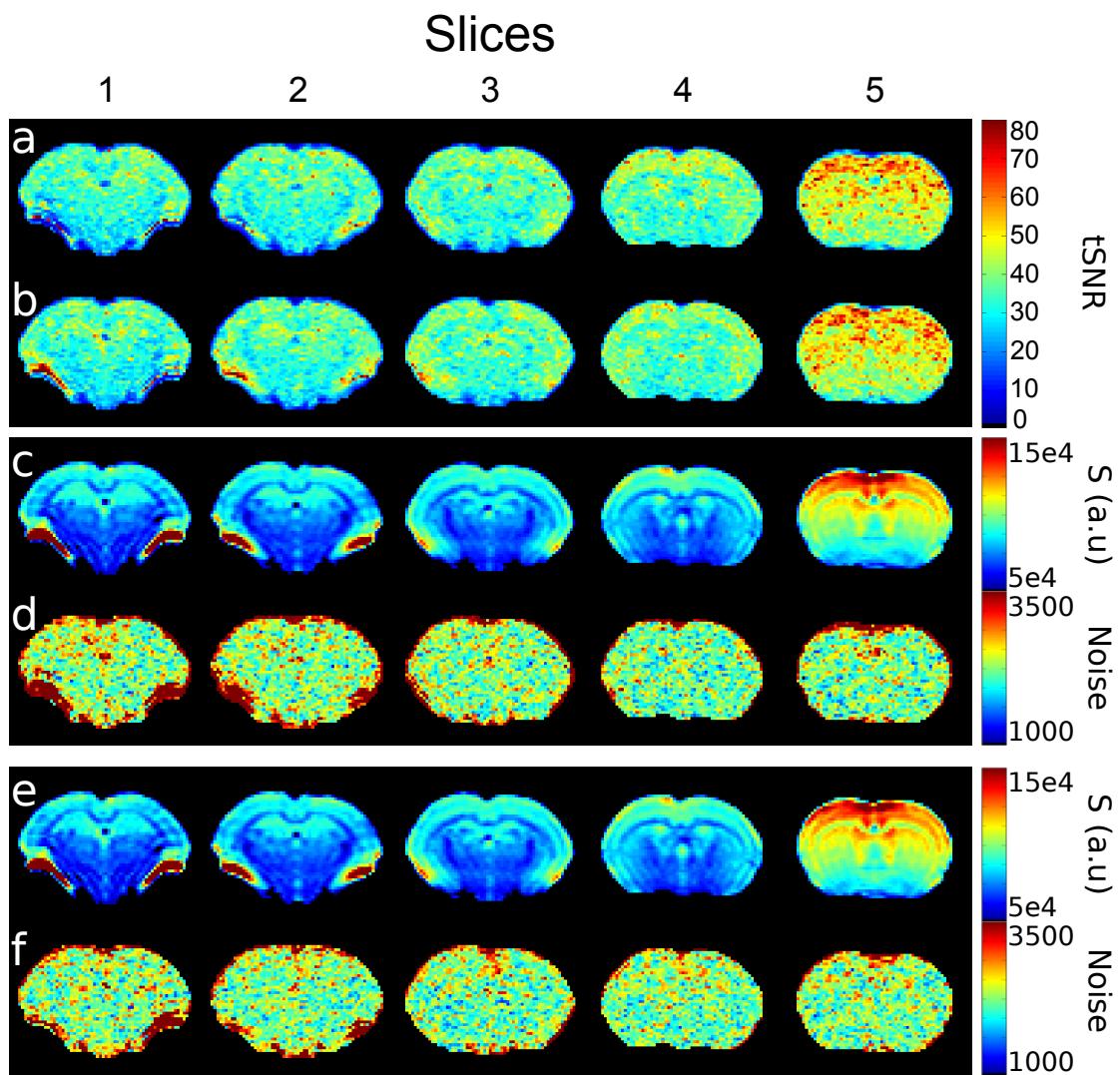
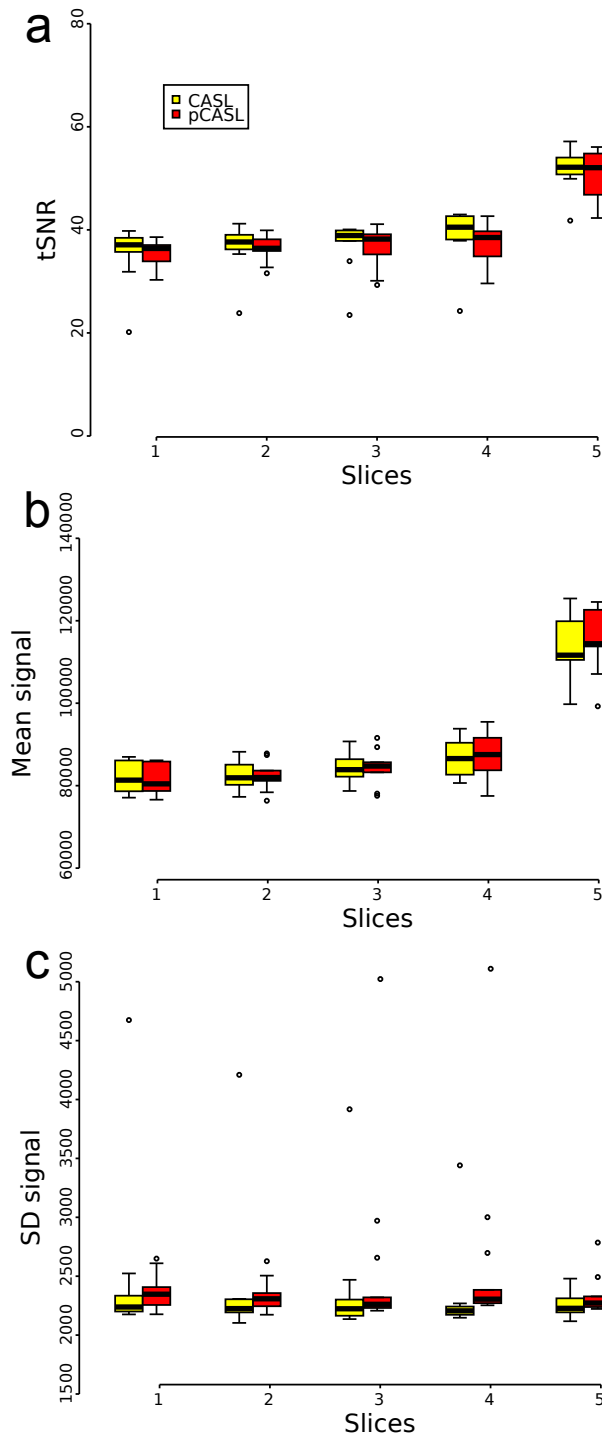
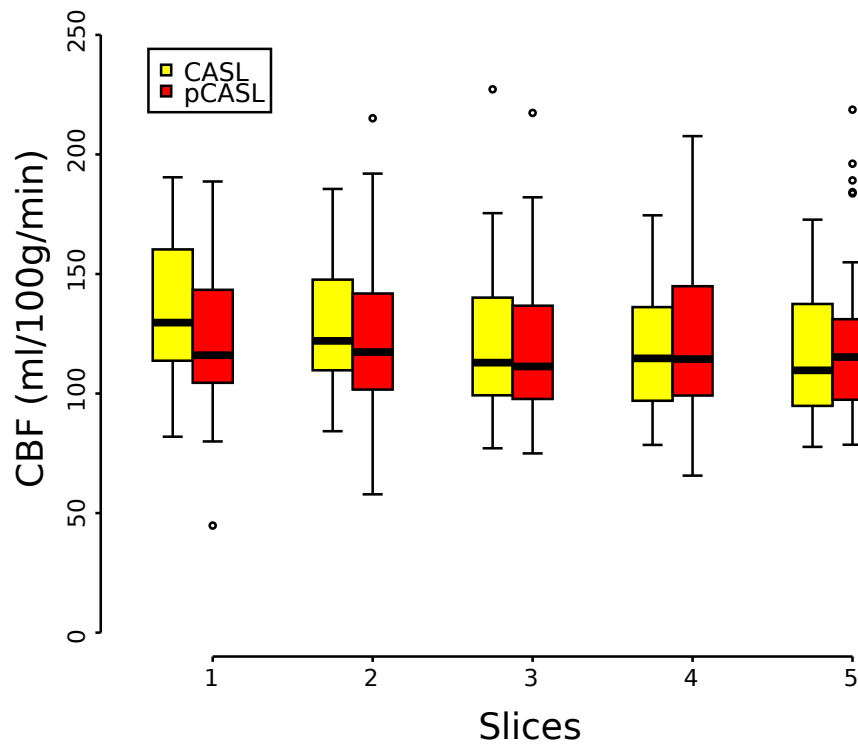


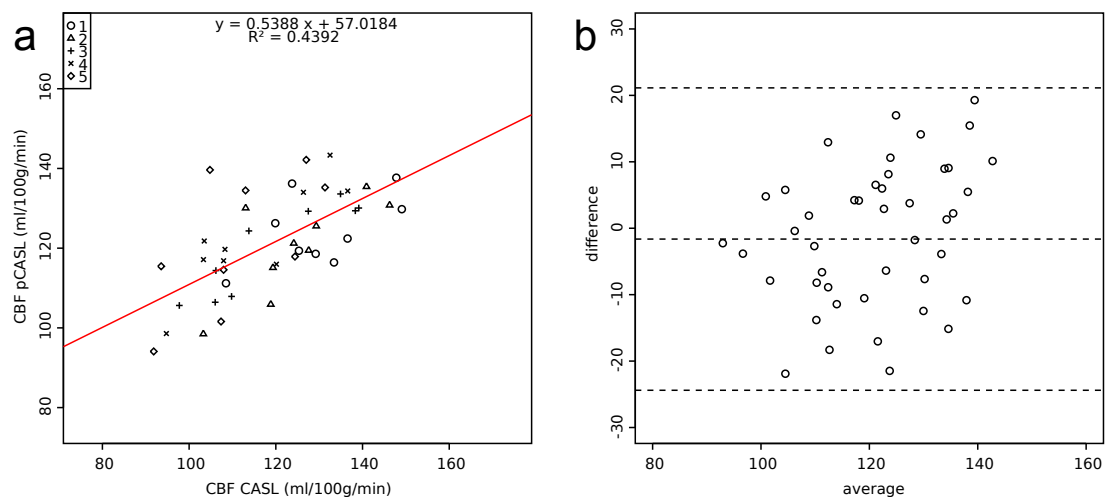
Fig. 7.5. Temporal SNR maps obtained from the same rat **a.** with the CASL sequence, **b.** with the pCASL sequence. **c.** and **d.** mean and standard deviation of signal across experiment for each slice for CASL sequence. **e.** and **f.** mean and standard deviation of signal across experiment for each slice for pCASL sequence.



**Fig. 7.6.** Temporal SNR (a.), mean (b.) and standard deviation across time (c.) for the 5 slices of CASL and pCASL acquisitions. Whisker plots show the median (central line), the first and the third quartile (box) and 95% of confidence intervals (error bar), as well as outliers (circles).



**Fig. 7.7.** Values of CBF for the 5 slices of CASL and pCASL acquisitions. Whisker plots show the median (central line), the first and the third quartile (box) and 95% of confidence intervals (error bar), as well as outliers (circles).



**Fig. 7.8.** **a.** CBF values measured using the pCASL sequence as a function of CBF values measured using the CASL sequence. **b.** Bland-Altman plot of the same data. The central line corresponds to the mean difference between the two methods. The two outer lines correspond to  $\pm$  two standard deviation. Each symbol corresponds to the average cortical CBF value observed in one slice.



## DISCUSSION

In this study, we compared two ASL methods capable of providing multi-slice, quantitative, CBF maps. The acquisitions were performed on the same animals at 7 T using the CASL method with a dedicated labeling coil and the pCASL method. At the group level, CBF values appear stable across slices for the two methods. CBF estimates obtained across the two methods are also comparable. At the level of individual slices in individual animals, the agreement between the two methods is not complete ( $R^2 = 0.4392$ ).

In this study, the two ASL methods relied on a multi-slice 2D imaging scheme. Thus, images were acquired with a variable PLD (for ASL) or variable TI (for  $T_1$  map). The results show that  $T_1$  and CBF estimates obtained with the CASL sequence vary with the slice number (3.5 % reduction for  $T_1$  and 10 % reduction for CBF, between slices 1 and 5). This slight dependence will be further investigated. In fact, it could be ascribed to the use of erroneous sequence timing during data analysis. This reduction in CBF may not be ascribed to the varying PLD (and therefore to a reduced arterial contribution) : indeed, slice 1 (the last acquired slice) did not show lower CBF estimates.

CASL and pCASL led to similar IEs, signal, noise, tSNR, and CBF values. This suggests that the dedicated labeling coil did not induce MT effects via a coupling between the labeling coil and the volume transmit coil. Additional analyses could be performed to further investigate this coupling (e.g. use the  $M_{control}$  instead of the  $M_0$  of the IR to quantify CBF for CASL and pCASL). We did nevertheless observe that the tuning/matching of the volume coil was more difficult in the presence of the labeling coil. A variable coupling between the labeling coil and the volume coil may explain in part the good agreement between the CBF estimates obtained at a group level but not at an individual level. In addition, the position of the labeling coil was slightly offset to the right (by construction). This asymmetry led to an asymmetric coverage of the neck (cf. Fig 7.1a). However, this offset didn't seem to perturb IEs between the two carotids : we measured  $IE = 85.5 \pm 2.4$  for the right carotid and  $IE = 87.5 \pm 2.3$  for the left carotid.

To complete the comparison between the two approaches, this study lacks a SAR study. SAR is extremely difficult to determine numerically based on coil geometry and transmitted power. Determining the SAR of each method would require additional experiments, for example monitoring the temperature in the neck and in the brain during long pCASL and a CASL experiments. We believe that this SAR study is important to complete the pCASL/CASL comparison.

In conclusion, the performance of pCASL is very similar to that of CASL using a dedicated labeling coil, provided the effect of  $B_0$  heterogeneity is accounted for by optimizing the label phase in the pCASL acquisitions. Thus, notwithstanding a potential SAR advantage of the label coil, pCASL allows to forgo the acquisition of a dedicated labeling coil for the measurement of CBF in rat cortex at 7 T. Furthermore, this specific labeling coil doesn't exist for mice and could be challenging to implement due to small size of mice.

## Conclusion générale et perspectives

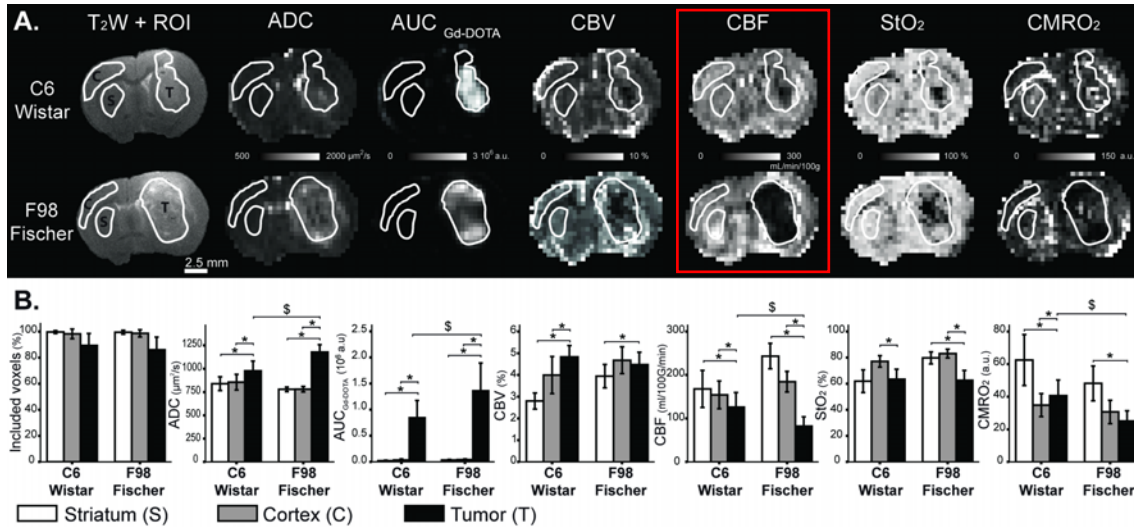
Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre des développements méthodologiques en IRM réalisés par l'équipe 5 du Grenoble Institut des Neurosciences et portant sur l'étude du cerveau sain et pathologique. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec la société Bruker.

Nous avons montré une bonne reproductibilité (écart-type de l'ordre de 20 mL/100g/min) des valeurs du CBF mesurées avec la séquence pCASL entre les sujets, à travers champs et à travers coupes, moyennant un pré-scan d'optimisation de la phase, notamment à haut champ magnétique. Pour la séquence CASL avec marquage par une antenne volumique, nous avons également établi qu'à haut champ magnétique, l'asymétrie du spectre des macromolécules devait être prise en compte par une détermination préalable de l'offset du plan de de l'impulsion ASL de contrôle. A 4.7 T et 7 T, la mesure de l'efficacité d'inversion ne semble pas indispensable si les acquisitions sont réalisées après un shim de premier ordre seulement. En effet, un shim au deuxième ordre rend l'efficacité d'inversion très instable, notamment pour la séquence pCASL. Par contre, cette mesure devient indispensable à 11.7 T. A 7 T, l'emploi d'une antenne de marquage spécifique a donné des résultats équivalents à ceux obtenus avec la séquence pCASL (valeurs absolues de CBF, variabilité des mesures). Il sera intéressant de compléter cette étude et d'évaluer l'intérêt d'une antenne de marquage spécifique en terme de SAR, par rapport à la séquence pCASL notamment. Pour toutes les séquences, il sera important d'évaluer quantitativement le SAR réel à différents champs magnétiques pour déterminer les durées de mesure acceptables.

Concernant la quantification du CBF, plusieurs points restent à approfondir. Nous avons évalué l'apport de la mesure de  $T_1$  animal par animal. Une réduction du  $T_1$  impacte en effet la mesure du CBF. Toutefois, la prise en compte dans la quantification du CBF du  $T_1$  tissulaire mesuré n'apparaît pas suffisante pour retrouver la valeur de CBF attendue. D'autres facteurs comme le temps de transit ou la perméabilité à l'eau de la paroi des capillaires entrent également en compte. Pour fournir une quantification encore plus robuste, il serait intéressant de caractériser les temps de transit, notamment en situation pathologique où le temps de transit peut être allongé localement. Plusieurs possibilités existent dans la littérature (approches multi-TI pour la séquence FAIR, approche *Dynamic Arterial Spin Labeling* (DASL) pour le marquage continu...). La mesure du  $T_1$  du sang sera à approfondir également. C'est un paramètre important dans la quantification du CBF en ASL et nous avons vu que la détermination de cette valeur in vivo n'est pas évidente. De plus, le  $T_1$  du sang est susceptible de varier avec l'Hct, le niveau d'oxygénation du sang, la viscosité du sang. Concernant la perméabilité de la paroi des vaisseaux à l'eau, plusieurs stratégies ont été proposées dans la littérature (SCHWARZBAUER et al. 1997 ; Emmanuel L BARBIER et al. 2002) mais ce domaine reste très sous-étudié. Pour approfondir l'impact de ces différentes mesures supplémentaires (est-ce que, in fine, on corrige une source de variabilité dans les données ou est-ce qu'on apporte du bruit supplémentaire), les outils de simulation numérique développés dans l'équipe 5 et au cours de cette thèse pourront aider à éprouver les modèles de quantification.

Enfin, un élément important pour améliorer la stabilité et la qualité des mesures de CBF en ASL est la mise en œuvre et l'évaluation du shim dynamique au second ordre. En effet, dans la situation actuelle, les images sont acquises avec un shim de premier ordre, donc leur qualité est potentiellement en deçà de ce qui serait accessible. Un shim dynamique de second ordre permettrait d'obtenir un shim de bonne qualité sur la région de marquage - et donc une amélioration de la stabilité et de la qualité du marquage - et d'obtenir simultanément un shim de bonne qualité sur la zone à imager. Ce point est particulièrement important pour la qualité du marquage de la séquence pCASL mais aussi pour séquence CASL. Un des points principaux du développement de la séquence pCASL seraient d'étudier les corrections à appliquer au module de marquage pour obtenir une efficacité d'inversion reproductible dans les différentes conditions de shim et à différents champs.

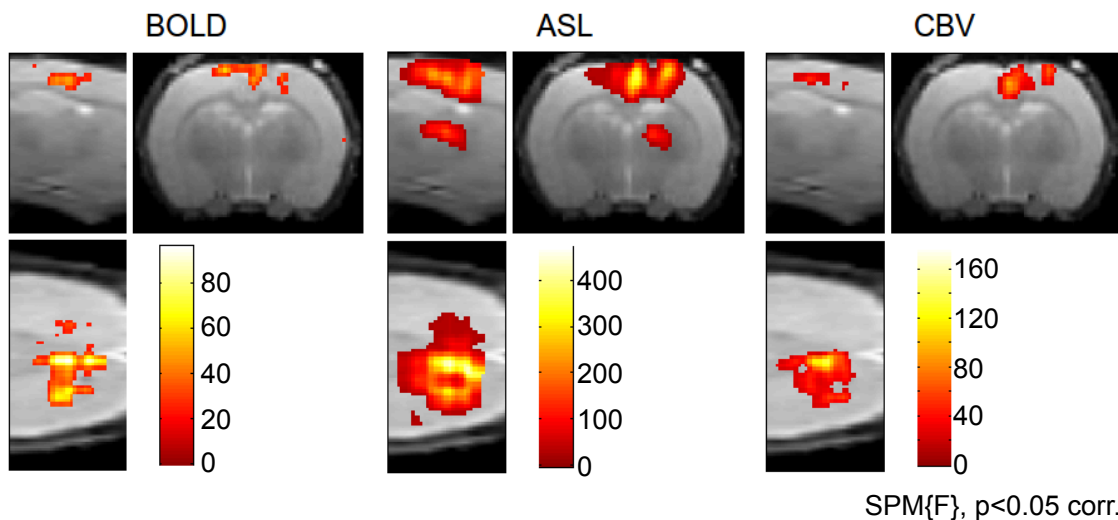
Les méthodes optimisées au cours de ce travail de thèse ont déjà été utilisées dans plusieurs études réalisées au GIN au cours des deux dernières années. La séquence CASL a fourni des valeurs de CBF dans une étude des modèles de gliomes C6 et F98 chez le rat (COQUERY et al. 2014) (cf. Fig 7.9).



**Fig. 7.9.** Carte IRM multi-paramétrique de rats porteurs de gliome. La carte de CBF a été acquise avec la séquence CASL (COQUERY et al. 2014).

La séquence pCASL a été utilisée dans une étude sur l'effet de traitements anticancéreux (rayonnement synchrotron notamment) sur le modèle de gliome 9L, une étude sur la caractérisation du niveau d'oxygénation des tumeurs C6 et 9L, une étude sur la caractérisation de l'oxygénation dans un modèle d'ischémie cérébrale, et une étude sur la caractérisation du métabolisme cérébral après un trauma crânien.

Enfin, la séquence pCASL a permis de suivre la cinétique du CBF suite à des pointes d'activité épileptiforme induite par la Bicuculline, étude menée par Sandrine Sallet (GIN, Eq. 5), Jan Warnking (GIN, Eq. 5) et Olivier David (GIN, Eq. 11). Dans cette étude l'utilisation d'une méthode ASL a permis une mesure répétée du CBF au cours du temps, ce qui n'est pas réalisable avec un suivi de bolus qui nécessite la clairance de l'agent de contraste. Le deuxième atout de la séquence pCASL dans cette étude a été de fournir une acquisition multi-coupes, qui n'est pas réalisable en CASL sans antenne de marquage spécifique.



**Fig. 7.10.** Résultats de la détection de pointes épileptiques par trois méthodes d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), dont la séquence pCASL.

Ces études ont permis d'éprouver les outils développés pour analyser et quantifier le CBF.

# Bibliographie

- ADAM, Jean-François, Hélène ELLEAUME, Géraldine Le DUC, Stéphanie CORDE, Anne-Marie CHARVET, Irène TROPRES, Jean-François Le BAS et François ESTÈVE (2003). « Absolute Cerebral Blood Volume and Blood Flow Measurements Based on Synchrotron Radiation Quantitative Computed Tomography ». en. In : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 23.4, p. 499–512. DOI : [10.1097/01.WCB.0000050063.57184.3C](https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000050063.57184.3C) (cité p. 10).
- ALSOP, D C et J A DETRE (1996). « Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow ». In : *J. Cereb. Blood Flow Metab* 16.6, p. 1236–1249. DOI : [10.1097/00004647-199611000-00019](https://doi.org/10.1097/00004647-199611000-00019) (cité p. 30).
- (1998). « Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling ». In : *Radiology* 208.2, p. 410–416 (cité p. 100).
- ALSOP, D C, J A DETRE et M GROSSMAN (2000). « Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging ». eng. In : *Ann. Neurol.* 47.1, p. 93–100 (cité p. 13).
- ALSOP, David C, John A DETRE, Xavier GOLAY, Matthias GÜNTHER, Jeroen HENDRIKSE, Luis HERNANDEZ-GARCIA, Hanzhang LU, Bradley J MACINTOSH, Laura M PARKES, Marion SMITS, Matthias J P van OSCH, Danny J J WANG, Eric C WONG et Greg ZAHARCHUK (2014). « Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications : A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia ». ENG. In : *Magn Reson Med* Early View. DOI : [10.1002/mrm.25197](https://doi.org/10.1002/mrm.25197) (cité p. 8, 32–34, 36, 78, 86, 88).
- ATTYÉ, Arnaud et Cédric MENDOZA (2005). *Radioanatomie.com - l'anatomie par l'image* (cité p. 7).
- AZAR, Toni, Jody SHARP et David LAWSON (2011). « Heart Rates of Male and Female Sprague-Dawley and Spontaneously Hypertensive Rats Housed Singly or in Groups ». In : *J Am Assoc Lab Anim Sci* 50.2, p. 175–184 (cité p. 6).
- BARBIER, E L, L LAMALLE et M DÉCORPS (2001). « Methodology of brain perfusion imaging ». In : *J Magn Reson Imaging* 13.4, p. 496–520 (cité p. 86).
- BARBIER, E L, A C SILVA, S G KIM et A P KORETSKY (2001). « Perfusion imaging using dynamic arterial spin labeling (DASL) ». In : *Magn Reson Med* 45.6, p. 1021–1029 (cité p. 10, 34, 38, 48, 75, 80, 86, 90, 102).
- BARBIER, Emmanuel L, Keith S ST LAWRENCE, Emmanuelle GRILLON, Alan P KORETSKY et Michel DÉCORPS (2002). « A model of blood-brain barrier permeability to water : accounting for blood inflow and longitudinal relaxation effects ». eng. In : *Magn Reson Med* 47.6, p. 1100–1109. DOI : [10.1002/mrm.10158](https://doi.org/10.1002/mrm.10158) (cité p. 22, 29, 35, 70, 86, 111).
- BASTIN, Mark E, Saurabh SINHA, Ian R WHITTLE et Joanna M WARDLAW (2002). « Measurements of water diffusion and T1 values in peritumoural oedematous brain ». eng. In : *Neuroreport* 13.10, p. 1335–1340 (cité p. 22, 78).
- BELLE, V, E KAHLER, C WALLER, E ROMMEL, S VOLL, K H HILLER, W R BAUER et A HAASE (1998). « In vivo quantitative mapping of cardiac perfusion in rats using a noninvasive MR spin-labeling method ». In : *J Magn Reson Imaging* 8.6, p. 1240–1245 (cité p. 90).
- BERECZKI, D, L WEI, T OTSUKA, F J HANS, V ACUFF, C PATLAK et J FENSTERMACHER (1993). « Hypercapnia slightly raises blood volume and sizably elevates flow velocity in brain microvessels ». In : *Am. J. Physiol.* 264.5 Pt 2, H1360–1369 (cité p. 10).

- BIRNS, J, J JAROSZ, H S MARKUS et L KALRA (2009). « Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease ». In : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 80.10, p. 1093–1098. DOI : [10.1136/jnnp.2009.174607](https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.174607) (cité p. 74).
- BLAMIRE, A M, D L ROTHMAN et T NIXON (1996). « Dynamic shim updating : a new approach towards optimized whole brain shimming ». eng. In : *Magn Reson Med* 36.1, p. 159–165 (cité p. 52).
- BOKKERS, Reinoud P H, Jochem P BREMMER, Bart N M van BERCKEL, Adriaan A LAMMERTSMA, Jeroen HENDRIKSE, Josien P W PLUIM, L Jaap KAPPELLE, Ronald BOELLAARD et Catharina J M KLIJN (2010). « Arterial spin labeling perfusion MRI at multiple delay times : a correlative study with H(2)(15)O positron emission tomography in patients with symptomatic carotid artery occlusion ». eng. In : *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 30.1, p. 222–229. DOI : [10.1038/jcbfm.2009.204](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.204) (cité p. 33).
- BROWN, Mark A. et Richard C. SEMELKA (2003). *MRI : Basic Principles and Applications*. en. John Wiley & Sons (cité p. 25, 33).
- BRUNS, Andreas, Basil KÜNNECKE, Céline RISTERUCCI, Jean-Luc MOREAU et Markus von KIENLIN (2009). « Validation of cerebral blood perfusion imaging as a modality for quantitative pharmacological MRI in rats ». In : *Magn Reson Med* 61.6, p. 1451–1458. DOI : [10.1002/mrm.21779](https://doi.org/10.1002/mrm.21779) (cité p. 6, 34).
- BUXTON, R B, L R FRANK, E C WONG, B SIEWERT, S WARACH et R R EDELMAN (1998). « A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling ». In : *Magn Reson Med* 40.3, p. 383–396 (cité p. 32, 35, 36, 78, 80, 86, 91, 103).
- CANALS, S, M BEYERLEIN, A L KELLER, Y MURAYAMA et N K LOGOTHETIS (2008). « Magnetic resonance imaging of cortical connectivity in vivo ». eng. In : *Neuroimage* 40.2, p. 458–472. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2007.12.007](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.007) (cité p. 79).
- CANTIN, S, M VILLIEN, O MOREAUD, I TROPRES, S KEIGNART, E CHIPON, J-F LE BAS, J WARNKING et A KRAINIK (2011). « Impaired cerebral vasoreactivity to CO<sub>2</sub> in Alzheimer's disease using BOLD fMRI ». In : *Neuroimage* 58.2, p. 579–587. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2011.06.070](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.070) (cité p. 74).
- CENIC, Aleksa, Darius G. NABAVI, Rosemary A. CRAEN, Adrian W. GELB et Ting-Yim LEE (2000). « A CT Method to Measure Hemodynamics in Brain Tumors : Validation and Application of Cerebral Blood Flow Maps ». en. In : *AJNR Am J Neuroradiol* 21.3, p. 462–470 (cité p. 13).
- CHO, S, D JONES, W E REDDICK, R J OGG et R G STEEN (1997). « Establishing norms for age-related changes in proton T1 of human brain tissue in vivo ». eng. In : *Magn Reson Imaging* 15.10, p. 1133–1143 (cité p. 22, 78).
- COQUERY, Nicolas, Olivier FRANCOIS, Benjamin LEMASSON, Clément DEBACKER, Régine FARION, Chantal RÉMY et Emmanuel Luc BARBIER (2014). « Microvascular MRI and unsupervised clustering yields histology-resembling images in two rat models of glioma ». ENG. In : *J. Cereb. Blood Flow Metab.* DOI : [10.1038/jcbfm.2014.90](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.90) (cité p. 34, 111, 112).
- DAI, Weiyong, Dairon GARCIA, Cedric de BAZELAIRE et David C ALSOP (2008). « Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields ». In : *Magn Reson Med* 60.6, p. 1488–1497. DOI : [10.1002/mrm.21790](https://doi.org/10.1002/mrm.21790) (cité p. 33, 45, 47, 90, 100).
- DEBACKER, Clément Stéphan, Nicolas Adrien PANNETIER, Franck MAUCONDUIT, Thomas CHRISTEN et Emmanuel Luc BARBIER (2013). « A Simulation Tool for Dynamic Contrast Enhanced MRI ». In : *PLoS ONE* 8.3, e57636. DOI : [10.1371/journal.pone.0057636](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057636) (cité p. 57, 63).
- DETRE, J A et D C ALSOP (1999). « Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling : methods and clinical applications in the central nervous system ». In : *Eur J Radiol* 30.2, p. 115–124 (cité p. 23).
- DETRE, J A, J S LEIGH, D S WILLIAMS et A P KORETSKY (1992). « Perfusion imaging ». In : *Magn Reson Med* 23.1, p. 37–45 (cité p. 31, 33, 35, 80, 90, 100).
- DETRE, John A, Hengyi RAO, Danny J J WANG, Yu Fen CHEN et Ze WANG (2012). « Applications of arterial spin labeled MRI in the brain ». In : *J Magn Reson Imaging* 35.5, p. 1026–1037. DOI : [10.1002/jmri.23581](https://doi.org/10.1002/jmri.23581) (cité p. 88).
- DETRE, John A, Jiongjiang WANG, Ze WANG et Hengyi RAO (2009). « Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience ». eng. In : *Curr. Opin. Neurol.* 22.4, p. 348–355. DOI : [10.1097/WCO.0b013e32832d9505](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832d9505) (cité p. 33).

- DIXON, W T, L N DU, D D FAUL, M GADO et S ROSSNICK (1986). « Projection angiograms of blood labeled by adiabatic fast passage ». In : *Magn Reson Med* 3.3, p. 454–462 (cité p. 25, 31).
- DOBRE, Mircea C, Kâmil UĞURBİL et Malgorzata MARJANSKA (2007). « Determination of blood longitudinal relaxation time (T1) at high magnetic field strengths ». In : *Magn Reson Imaging* 25.5, p. 733–735. DOI : [10.1016/j.mri.2006.10.020](https://doi.org/10.1016/j.mri.2006.10.020) (cité p. 22, 68, 70, 71, 91).
- DUHAMEL, Guillaume (2011). *Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling (pCASL) at Very High Field (11.75T) for Mouse Brain Perfusion Imaging*. ORAL SESSIONS. Montréal, Canada (cité p. 33).
- EDELMAN, R R, B SIEWERT, D G DARBY, V THANGARAJ, A C NOBRE, M M MESULAM et S WARACH (1994). « Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency ». In : *Radiology* 192.2, p. 513–520 (cité p. 30).
- ESPARZA-COSS, Emilio, Jarek WOSIK et Ponnada A NARAYANA (2010). « Perfusion in rat brain at 7 T with arterial spin labeling using FAIR-TrueFISP and QUIPSS ». In : *Magn Reson Imaging* 28.4, p. 607–612. DOI : [10.1016/j.mri.2010.01.004](https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.01.004) (cité p. 10, 70).
- EVANS, Robert L. (1959). « Two comments on the estimation of blood flow and central volume from dye-dilution curves ». en. In : *J Appl Physiol* 14.3, p. 457–457 (cité p. 40).
- EWING, James R., Ling WEI, Robert A. KNIGHT, Swati PAWA, Tavarekere N. NAGARAJA, Thomas BRUSCA, George W. DIVINE et Joseph D. FENSTERMACHER (2003). « Direct Comparison of Local Cerebral Blood Flow Rates Measured by MRI Arterial Spin-Tagging and Quantitative Autoradiography in a Rat Model of Experimental Cerebral Ischemia ». en. In : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 23.2, p. 198–209. DOI : [10.1097/01.WCB.0000046147.31247.E8](https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000046147.31247.E8) (cité p. 10).
- FERRARA, L. Aldo, Marcello MANCINI, Rita IANNUZZI, Teodoro MAROTTA, Iole GAETA, Fabrizio PASANISI, Alfredo POSTIGLIONE et Lucio GUIDA (1995). « Carotid Diameter and Blood Flow Velocities in Cerebral Circulation in Hypertensive Patients ». en. In : *Stroke* 26.3, p. 418–421. DOI : [10.1161/01.STR.26.3.418](https://doi.org/10.1161/01.STR.26.3.418) (cité p. 6).
- FERRÉ, J-C, E BANNIER, H RAOULT, G MINEUR, B CARSIN-NICOL et J-Y GAUVRIT (2013). « Arterial spin labeling (ASL) perfusion : Techniques and clinical use ». eng. In : *Diagn Interv Imaging* 94.12, p. 1211–1223. DOI : [10.1016/j.diii.2013.06.010](https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.06.010) (cité p. 34).
- FOX, P T et M A MINTUN (1989). « Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of H215O tissue activity ». eng. In : *J. Nucl. Med.* 30.2, p. 141–149 (cité p. 12).
- FRIETSCH, T, P KRAFFT, A PIEPGRAS, C LENZ, W KUSCHINSKY et K F WASCHKE (2000). « Relationship between local cerebral blood flow and metabolism during mild and moderate hypothermia in rats ». eng. In : *Anesthesiology* 92.3, p. 754–763 (cité p. 83, 86, 94, 97).
- GARCIA, Dairon M, Cedric de BAZELAIRE et David C ALSOP (2005). *Pseudo-continuous Flow Driven Adiabatic Inversion for Arterial Spin Labeling*. ORAL SESSIONS. Miami, Florida, USA (cité p. 33, 100).
- GRAAF, Robin A. de (2008). *In Vivo NMR Spectroscopy : Principles and Techniques*. en. John Wiley & Sons (cité p. 29).
- GRAAF, Robin A de, Peter B BROWN, Scott MCINTYRE, Terence W NIXON, Kevin L BEHAR et Douglas L ROTHMAN (2006). « High magnetic field water and metabolite proton T1 and T2 relaxation in rat brain in vivo ». In : *Magn Reson Med* 56.2, p. 386–394. DOI : [10.1002/mrm.20946](https://doi.org/10.1002/mrm.20946) (cité p. 22, 78, 94).
- GRAND, S, F TAHON, A ATTYE, V LEFOURNIER, J-F LE BAS et A KRAINIK (2013). « Perfusion imaging in brain disease ». ENG. In : *Diagn Interv Imaging*. DOI : [10.1016/j.diii.2013.06.009](https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.06.009) (cité p. 12).
- GRGAC, Ksenija, Peter C M van ZIJL et Qin QIN (2013). « Hematocrit and oxygenation dependence of blood (1)H2O T1 at 7 tesla ». eng. In : *Magn Reson Med* 70.4, p. 1153–1159. DOI : [10.1002/mrm.24547](https://doi.org/10.1002/mrm.24547) (cité p. 70, 71).
- GRILLON, Emmanuelle, Peggy PROVENT, Olivier MONTIGON, Christoph SEGEBARTH, Chantal RÉMY et Emmanuel L BARBIER (2008). « Blood-brain barrier permeability to manganese and to Gd-DOTA in a rat model of transient cerebral ischaemia ». In : *NMR Biomed* 21.5, p. 427–436. DOI : [10.1002/nbm.1206](https://doi.org/10.1002/nbm.1206) (cité p. 22, 78).

- GUILFOYLE, David N, Victor V DYAKIN, Jacqueline O'SHEA, Gaby S PELL et Joseph A HELPERN (2003). « Quantitative measurements of proton spin-lattice (T1) and spin-spin (T2) relaxation times in the mouse brain at 7.0 T ». In : *Magn Reson Med* 49.3, p. 576–580. DOI : [10.1002/mrm.10371](https://doi.org/10.1002/mrm.10371) (cité p. 22).
- HAJJAR, Ihab, Peng ZHAO, David ALSOP et Vera NOVAK (2010). « Hypertension and cerebral vasoreactivity : a continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging study ». In : *Hypertension* 56.5, p. 859–864. DOI : [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160002](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160002) (cité p. 74).
- HANSEN, T D, D S WARNER, M M TODD, L J VUST et D C TRAWICK (1988). « Distribution of cerebral blood flow during halothane versus isoflurane anesthesia in rats ». eng. In : *Anesthesiology* 69.3, p. 332–337 (cité p. 86).
- HARRISON, Robert V, Noam HAREL, Jaswinder PANESAR et Richard J MOUNT (2002). « Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex ». eng. In : *Cereb. Cortex* 12.3, p. 225–233 (cité p. 11).
- HENDRICH, K S, P M KOCHANEK, D S WILLIAMS, J K SCHIDING, D W MARION et C HO (1999). « Early perfusion after controlled cortical impact in rats : quantification by arterial spin-labeled MRI and the influence of spin-lattice relaxation time heterogeneity ». eng. In : *Magn Reson Med* 42.4, p. 673–681 (cité p. 10, 88).
- HENKELMAN, R M, G J STANISZ et S J GRAHAM (2001). « Magnetization transfer in MRI : a review ». In : *NMR Biomed* 14.2, p. 57–64 (cité p. 29).
- HERSCOVITCH, P et M E RAICHEL (1985). « What is the correct value for the brain–blood partition coefficient for water ? » In : *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5.1, p. 65–69. DOI : [10.1038/jcbfm.1985.9](https://doi.org/10.1038/jcbfm.1985.9) (cité p. 38, 80, 91, 104).
- HUA, Jun, Craig K JONES, Jaishri BLAKELEY, Seth A SMITH, Peter C M van ZIJL et Jinyuan ZHOU (2007). « Quantitative description of the asymmetry in magnetization transfer effects around the water resonance in the human brain ». eng. In : *Magn Reson Med* 58.4, p. 786–793. DOI : [10.1002/mrm.21387](https://doi.org/10.1002/mrm.21387) (cité p. 33, 72).
- HUNZIKER, Otto, Samir ABDEL'AL et Ursula SCHULZ (1979). « The Aging Human Cerebral Cortex : A Stereological Characterization of Changes in the Capillary Net ». en. In : *J Gerontol* 34.3, p. 345–350. DOI : [10.1093/geronj/34.3.345](https://doi.org/10.1093/geronj/34.3.345) (cité p. 10).
- ILTIS, Isabelle, Frank KOBER, Christiane DALMASSO, Carole LAN, Patrick J COZZONE et Monique BERNARD (2005). « In vivo assessment of myocardial blood flow in rat heart using magnetic resonance imaging : effect of anesthesia ». In : *J Magn Reson Imaging* 22.2, p. 242–247. DOI : [10.1002/jmri.20352](https://doi.org/10.1002/jmri.20352) (cité p. 6).
- JAHANIAN, Hesamoddin, Douglas C NOLL et Luis HERNANDEZ-GARCIA (2011). « B(0) field inhomogeneity considerations in pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) : effects on tagging efficiency and correction strategy ». In : *NMR Biomed.* DOI : [10.1002/nbm.1675](https://doi.org/10.1002/nbm.1675) (cité p. 33, 52, 98).
- JAIN, Rakesh K. (2005). « Normalization of Tumor Vasculature : An Emerging Concept in Anti-angiogenic Therapy ». en. In : *Science* 307.5706, p. 58–62. DOI : [10.1126/science.1104819](https://doi.org/10.1126/science.1104819) (cité p. 9).
- JIANG, Zhen, Alexandre KRAINIK, Olivier DAVID, Caroline SALON, Irène TROPRES, Dominique HOFFMANN, Nicolas PANNETIER, Emmanuel L BARBIER, Eduardo Ramos BOMBIN, Jan WARKING, Caroline PASTERIS, Stefan CHABARDES, François BERGER, Sylvie GRAND, Christoph SEGBARTH, Emmanuel GAY et Jean-François LE BAS (2010). « Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors ». In : *Neuroimage* 52.2, p. 538–548. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2010.04.194](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.194) (cité p. 74).
- JUNG, Youngkyoo, Eric C WONG et Thomas T LIU (2010). « Multiphase pseudocontinuous arterial spin labeling (MP-PCASL) for robust quantification of cerebral blood flow ». In : *Magn Reson Med* 64.3, p. 799–810. DOI : [10.1002/mrm.22465](https://doi.org/10.1002/mrm.22465) (cité p. 33, 52, 101).
- KATO, M, T KOMATSU, T KIMURA, F SUGIYAMA, K NAKASHIMA et Y SHIMADA (1992). « Spectral analysis of heart rate variability during isoflurane anesthesia ». eng. In : *Anesthesiology* 77.4, p. 669–674 (cité p. 6).
- KELLY, M E, C W BLAU et C M KERSKENS (2009). « Bolus-tracking arterial spin labelling : theoretical and experimental results ». eng. In : *Phys Med Biol* 54.5, p. 1235–1251. DOI : [10.1088/0031-9155/54/5/009](https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/5/009) (cité p. 86).



- KETTUNEN, Mikko I, Alejandra SIERRA, M Johanna NÄRVÄINEN, Pii K VALONEN, Seppo YLÄHERTTUALA, Risto A KAUPPINEN et Olli H J GRÖHN (2007). « Low spin-lock field T1 relaxation in the rotating frame as a sensitive MR imaging marker for gene therapy treatment response in rat glioma ». In : *Radiology* 243.3, p. 796–803. DOI : [10.1148/radiol.2433052077](https://doi.org/10.1148/radiol.2433052077) (cité p. 22, 78, 94).
- KIM, S G (1995). « Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique : application to functional mapping ». In : *Magn Reson Med* 34.3, p. 293–301 (cité p. 30).
- KIM, Tae et Seong-Gi KIM (2005). « Quantification of cerebral arterial blood volume and cerebral blood flow using MRI with modulation of tissue and vessel (MOTIVE) signals ». In : *Magn Reson Med* 54.2, p. 333–342. DOI : [10.1002/mrm.20550](https://doi.org/10.1002/mrm.20550) (cité p. 10).
- KOBER, Frank, Guillaume DUHAMEL et Patrick J COZZONE (2008). « Experimental comparison of four FAIR arterial spin labeling techniques for quantification of mouse cerebral blood flow at 4.7 T ». In : *NMR Biomed* 21.8, p. 781–792. DOI : [10.1002/nbm.1253](https://doi.org/10.1002/nbm.1253) (cité p. 68).
- KOBER, Frank, Isabelle ILTIS, Patrick J COZZONE et Monique BERNARD (2005). « Myocardial blood flow mapping in mice using high-resolution spin labeling magnetic resonance imaging : influence of ketamine/xylazine and isoflurane anesthesia ». eng. In : *Magn Reson Med* 53.3, p. 601–606. DOI : [10.1002/mrm.20373](https://doi.org/10.1002/mrm.20373) (cité p. 6, 68).
- KOBER, Frank, Isabelle ILTIS, Marguerite IZQUIERDO, Martine DESROIS, Danielle IBARROLA, Patrick J COZZONE et Monique BERNARD (2004). « High-resolution myocardial perfusion mapping in small animals in vivo by spin-labeling gradient-echo imaging ». In : *Magn Reson Med* 51.1, p. 62–67. DOI : [10.1002/mrm.10676](https://doi.org/10.1002/mrm.10676) (cité p. 68, 70).
- KRAFFT, Peter, Thomas FRIETSCH, Christian LENZ, Axel PIEPGRAS, Wolfgang KUSCHINSKY et Klaus F. WASCHKE (2000). « Mild and Moderate Hypothermia ( $\alpha$ -Stat) Do Not Impair the Coupling Between Local Cerebral Blood Flow and Metabolism in Rats ». en. In : *Stroke* 31.6, p. 1393–1401. DOI : [10.1161/01.STR.31.6.1393](https://doi.org/10.1161/01.STR.31.6.1393) (cité p. 86).
- KRAINIK, A, M VILLIEN, I TROPRES, A ATTYÉ, L LAMALLE, J BOUVIER, J PIETRAS, S GRAND, J-F LE BAS et J WARNKING (2013). « Functional imaging of cerebral perfusion ». eng. In : *Diagn Interv Imaging* 94.12, p. 1259–1278. DOI : [10.1016/j.diii.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.08.004) (cité p. 9).
- KRAINIK, Alexandre, Audrey MAILLET, Vanessa FLEURY, Mehmet SAHIN, Irène TROPRES, Laurent LAMALLE, Stephane THOBOIS, Valerie FRAIX, Marjorie VILLIEN, Jan WARNKING, Pierre POLLAK, Serge PINTO et Paul KRACK (2012). « Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease ». In : *Mov. Disord.* DOI : [10.1002/mds.25267](https://doi.org/10.1002/mds.25267) (cité p. 74).
- KREIS, Dorothee, Dirk SCHULZ, Marco STEIN, Matthias PREUSS et Ulf NESTLER (2011). « Assessment of parameters influencing the blood flow velocities in cerebral arteries of the rat using ultrasonographic examination ». en. In : *Neurological Research* 33.4, p. 389–395. DOI : [10.1179/1743132810Y.0000000010](https://doi.org/10.1179/1743132810Y.0000000010) (cité p. 6, 62, 96, 97).
- KU, David N. (1997). « Blood Flow in Arteries ». In : *Annual Review of Fluid Mechanics* 29.1, p. 399–434. DOI : [10.1146/annurev.fluid.29.1.399](https://doi.org/10.1146/annurev.fluid.29.1.399) (cité p. 6).
- KWONG, K K, J W BELLIVEAU, D A CHESLER, I E GOLDBERG, R M WEISSKOFF, B P PONCELET, D N KENNEDY, B E HOPPEL, M S COHEN et R TURNER (1992). « Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation ». In : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 89.12, p. 5675–5679 (cité p. 30, 35).
- KWONG, K K, D A CHESLER, R M WEISSKOFF, K M DONAHUE, T L DAVIS, L OSTERGAARD, T A CAMPBELL et B R ROSEN (1995). « MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging ». In : *Magn Reson Med* 34.6, p. 878–887 (cité p. 30).
- LANG, E W, J LAGOPOULOS, J GRIFFITH, K YIP, A YAM, Y MUDALIAR, H M MEHDORN et N W C DORSCH (2003). « Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury : the link between pressure and flow ». eng. In : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 74.8, p. 1053–1059 (cité p. 9).
- LEITHNER, C, K GERTZ, H SCHRÖCK, J PRILLER, K PRASS, J STEINBRINK, A VILLRINGER, M ENDRES, U LINDAUER, U DIRNAGL et G ROYL (2008). « A flow sensitive alternating inversion recovery (FAIR)-MRI protocol to measure hemispheric cerebral blood flow in a mouse stroke model ». In : *Exp. Neurol.* 210.1, p. 118–127. DOI : [10.1016/j.expneurol.2007.10.003](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.10.003) (cité p. 70).
- LEVENBERG, K (1944). « A method for the solution of certain problems in least squares ». In : *Quarterly of Applied Mathematics* 2, p. 164–168 (cité p. 40, 81, 91).

- LEVESQUE, Ives R, Paul S GIACOMINI, Sridar NARAYANAN, Luciana T RIBEIRO, John G SLED, Doug L ARNOLD et G Bruce PIKE (2010). « Quantitative magnetization transfer and myelin water imaging of the evolution of acute multiple sclerosis lesions ». eng. In : *Magn Reson Med* 63.3, p. 633–640. DOI : [10.1002/mrm.22244](https://doi.org/10.1002/mrm.22244) (cité p. 27).
- LIN, Ai-Ling, Qin QIN, Xia ZHAO et Timothy Q DUONG (2012). « Blood longitudinal (T1) and transverse (T2) relaxation time constants at 11.7 Tesla ». eng. In : *MAGMA* 25.3, p. 245–249. DOI : [10.1007/s10334-011-0287-2](https://doi.org/10.1007/s10334-011-0287-2) (cité p. 8, 22, 71).
- LONGA, E. Z., P. R. WEINSTEIN, S. CARLSON et R. CUMMINS (1989). « Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. » en. In : *Stroke* 20.1, p. 84–91. DOI : [10.1161/01.STR.20.1.84](https://doi.org/10.1161/01.STR.20.1.84) (cité p. 7).
- LU, Hanzhang, Chekesha CLINGMAN, Xavier GOLAY et Peter C M van ZIJL (2004). « Determining the longitudinal relaxation time (T1) of blood at 3.0 Tesla ». In : *Magn Reson Med* 52.3, p. 679–682. DOI : [10.1002/mrm.20178](https://doi.org/10.1002/mrm.20178) (cité p. 6, 22).
- LUH, Wen-Ming, S Lalith TALAGALA, Tie-Qiang LI et Peter A BANDETTINI (2013). « Pseudo-continuous arterial spin labeling at 7 T for human brain : estimation and correction for off-resonance effects using a Prescan ». eng. In : *Magn Reson Med* 69.2, p. 402–410. DOI : [10.1002/mrm.24266](https://doi.org/10.1002/mrm.24266) (cité p. 52, 101).
- MACCOTTA, L, J A DETRE et D C ALSOP (1997). « The efficiency of adiabatic inversion for perfusion imaging by arterial spin labeling ». In : *NMR Biomed* 10.4-5, p. 216–221 (cité p. 7, 25).
- MARQUARDT, Donald W. (1963). « An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters ». en. In : *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics* 11.2, p. 431–441. DOI : [10.1137/0111030](https://doi.org/10.1137/0111030) (cité p. 40, 81, 91).
- MCROBBIE, Donald W. (2003). *MRI from Picture to Proton*. en. Cambridge University Press (cité p. 21).
- MEAIRS, Stephen et Angelika ALONSO (2007). « Ultrasound, microbubbles and the blood-brain barrier ». eng. In : *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 93.1-3, p. 354–362. DOI : [10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.019](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.019) (cité p. 11).
- MEYER, Eric P., Alexandra ULMANN-SCHULER, Matthias STAUFENBIEL et Thomas KRUCKER (2008). « Altered morphology and 3D architecture of brain vasculature in a mouse model for Alzheimer’s disease ». en. In : *PNAS* 105.9, p. 3587–3592. DOI : [10.1073/pnas.0709788105](https://doi.org/10.1073/pnas.0709788105) (cité p. 10, 11).
- MORRISON, C et R M HENKELMAN (1995). « A model for magnetization transfer in tissues ». eng. In : *Magn Reson Med* 33.4, p. 475–482 (cité p. 29).
- MORRISON, C, G STANISZ et R M HENKELMAN (1995). « Modeling magnetization transfer for biological-like systems using a semi-solid pool with a super-Lorentzian lineshape and dipolar reservoir ». In : *J Magn Reson B* 108.2, p. 103–113 (cité p. 29).
- MOY, Austin J., Matthew P. WIERSMA et Bernard CHOI (2013). « Optical Histology : A Method to Visualize Microvasculature in Thick Tissue Sections of Mouse Brain ». In : *PLoS ONE* 8.1, e53753. DOI : [10.1371/journal.pone.0053753](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053753) (cité p. 10).
- NAKAGAWA, H, SZ LIN, D BEREZKI, G GESZTELYI, T OTSUKA, L WEI, FJ HANS, VR ACUFF, JL CHEN, KD PETTIGREW, C S PATLAK, R G BLASBERG et J D FENSTERMACHER (1995). « Blood volumes, hematocrits, and transit-times in parenchymal microvascular systems of the rat brain ». In : *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*. Sous la dir. de D LE BIHAN. New York : Raven Press, p. 193–200 (cité p. 39, 81).
- NASRALLAH, Fatima A, Eugene L Q LEE et Kai-Hsiang CHUANG (2012). « Optimization of flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) for perfusion functional MRI of rodent brain ». In : *NMR in Biomedicine*. DOI : [10.1002/nbm.2790](https://doi.org/10.1002/nbm.2790) (cité p. 22, 31, 91).
- NATT, O, T WATANABE, S BORETIUS, J FRAHM et T MICHAELIS (2003). « Magnetization transfer MRI of mouse brain reveals areas of high neural density ». In : *Magn Reson Imaging* 21.10, p. 1113–1120 (cité p. 28, 73).
- OGAWA, S., T. M. LEE, A. R. KAY et D. W. TANK (1990). « Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation ». en. In : *PNAS* 87.24, p. 9868–9872 (cité p. 12).
- OLSON, J E, M BANKS, R V DIMLICH et J EVERS (1997). « Blood-brain barrier water permeability and brain osmolyte content during edema development ». eng. In : *Acad Emerg Med* 4.7, p. 662–673 (cité p. 8).

- PANNETIER, Nicolas, Benjamin LEMASSON, Thomas CHRISTEN, Mohamed TACHROUNT, Irène TROPRES, Régine FARION, Christoph SEGEBARTH, Chantal RÉMY et Emmanuel L. BARBIER (2012). « Vessel size index measurements in a rat model of glioma : comparison of the dynamic (Gd) and steady-state (iron-oxide) susceptibility contrast MRI approaches ». en. In : *NMR in Biomedicine* 25.2, p. 218–226. DOI : [10.1002/nbm.1734](https://doi.org/10.1002/nbm.1734) (cité p. 8).
- PARKES, Laura M et Paul S TOFTS (2002). « Improved accuracy of human cerebral blood perfusion measurements using arterial spin labeling : accounting for capillary water permeability ». eng. In : *Magn Reson Med* 48.1, p. 27–41. DOI : [10.1002/mrm.10180](https://doi.org/10.1002/mrm.10180) (cité p. 35, 38, 81).
- PAULEV, Poul-Erik (1999). *Textbook in Medical Physiology and Pathophysiology : Essentials and Clinical Problems*. en. Copenhagen Medical Publishers (cité p. 7).
- PAULY, J, P LE ROUX, D NISHIMURA et A MACOVSKI (1991). « Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm [NMR imaging] ». eng. In : *IEEE Trans Med Imaging* 10.1, p. 53–65. DOI : [10.1109/42.75611](https://doi.org/10.1109/42.75611) (cité p. 23).
- PEKAR, J, P JEZZARD, D A ROBERTS, J S LEIGH Jr, J A FRANK et A C McLAUGHLIN (1996). « Perfusion imaging with compensation for asymmetric magnetization transfer effects ». In : *Magn Reson Med* 35.1, p. 70–79 (cité p. 33).
- PETCHARUNPAISAN, Sasitorn (2010). « Arterial spin labeling in neuroimaging ». en. In : *World Journal of Radiology* 2.10, p. 384. DOI : [10.4329/wjr.v2.i10.384](https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i10.384) (cité p. 88).
- POHMANN, Rolf, G SHAJAN et D Z BALLA (2011). « Contrast at high field : relaxation times, magnetization transfer and phase in the rat brain at 16.4 T ». eng. In : *Magn Reson Med* 66.6, p. 1572–1581. DOI : [10.1002/mrm.22949](https://doi.org/10.1002/mrm.22949) (cité p. 33).
- POLLOCK, Jeffrey M., Huan TAN, Robert A. KRAFT, Christopher T. WHITLOW, Jonathan H. BURDETTE et Joseph A. MALDJIAN (2009). « Arterial Spin-Labeled MR Perfusion Imaging : Clinical Applications ». In : *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 17.2, p. 315–338. DOI : [10.1016/j.mric.2009.01.008](https://doi.org/10.1016/j.mric.2009.01.008) (cité p. 33).
- PRICE, Anthony N., King K. CHEUNG, Shiang Y. LIM, Derek M. YELLON, Derek J. HAUSENLOY et Mark F. LYTHGOE (2011). « Rapid assessment of myocardial infarct size in rodents using multi-slice inversion recovery late gadolinium enhancement CMR at 9.4T ». en. In : *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13.1, p. 44. DOI : [10.1186/1532-429X-13-44](https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-44) (cité p. 69).
- SARDASHTI, M, D G SCHWARTZBERG, G P STOMP et W T DIXON (1990). « Spin-labeling angiography of the carotids by presaturation and simplified adiabatic inversion ». eng. In : *Magn Reson Med* 15.2, p. 192–200 (cité p. 30).
- SCHWARZBAUER, C, S P MORRISSEY, R DEICHMANN, C HILLENBRAND, J SYHA, H ADOLF, U NÖTH et A HAASE (1997). « Quantitative magnetic resonance imaging of capillary water permeability and regional blood volume with an intravascular MR contrast agent ». eng. In : *Magn Reson Med* 37.5, p. 769–777 (cité p. 11, 86, 111).
- SHIN, David D, Thomas T LIU, Eric C WONG, Ajit SHANKARANARAYANAN et Youngkyoo JUNG (2012). « Pseudocontinuous arterial spin labeling with optimized tagging efficiency ». eng. In : *Magn Reson Med* 68.4, p. 1135–1144. DOI : [10.1002/mrm.24113](https://doi.org/10.1002/mrm.24113) (cité p. 33, 52, 101).
- SILVA, A C, W ZHANG, D S WILLIAMS et A P KORETSKY (1995). « Multi-slice MRI of rat brain perfusion during amphetamine stimulation using arterial spin labeling ». In : *Magn Reson Med* 33.2, p. 209–214 (cité p. 32, 100).
- (1997). « Estimation of water extraction fractions in rat brain using magnetic resonance measurement of perfusion with arterial spin labeling ». eng. In : *Magn Reson Med* 37.1, p. 58–68 (cité p. 75).
- SILVER, M. S., R. I. JOSEPH et D. I. HOULT (1985). « Selective spin inversion in nuclear magnetic resonance and coherent optics through an exact solution of the Bloch-Riccati equation ». In : *Phys. Rev. A* 31.4, p. 2753–2755. DOI : [10.1103/PhysRevA.31.2753](https://doi.org/10.1103/PhysRevA.31.2753) (cité p. 24).
- TAKAGI, S, K EHARA et R D FINN (1987). « Water extraction fraction and permeability-surface product after intravenous injection in rats ». eng. In : *Stroke* 18.1, p. 177–183 (cité p. 10, 39, 81, 86).
- TAN, Huan, Joseph A MALDJIAN, Jeffrey M POLLOCK, Jonathan H BURDETTE, Lucie Y YANG, Andrew R DEIBLER et Robert A KRAFT (2009). « A fast, effective filtering method for improving clinical pulsed arterial spin labeling MRI ». eng. In : *J Magn Reson Imaging* 29.5, p. 1134–1139. DOI : [10.1002/jmri.21721](https://doi.org/10.1002/jmri.21721) (cité p. 27, 91, 103).

- TANAKA, Yoji, Tsukasa NAGAOKA, Govind NAIR, Kikuo OHNO et Timothy Q. DUONG (2011). « Arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast CBF MRI in postischemic hyperperfusion, hypercapnia, and after mannitol injection ». en. In : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 31.6, p. 1403–1411. DOI : [10.1038/jcbfm.2010.228](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.228) (cité p. 10, 34, 88).
- TEAM, R. Core (2013). *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing (cité p. 82, 92).
- THOMAS, David L (2005). « Arterial spin labeling in small animals : methods and applications to experimental cerebral ischemia ». In : *J Magn Reson Imaging* 22.6, p. 741–744. DOI : [10.1002/jmri.20453](https://doi.org/10.1002/jmri.20453) (cité p. 34).
- THOMAS, David L, Mark F LYTHGOE, David G GADIAN et Roger J ORDIDGE (2006). « In vivo measurement of the longitudinal relaxation time of arterial blood (T1a) in the mouse using a pulsed arterial spin labeling approach ». eng. In : *Magn Reson Med* 55.4, p. 943–947. DOI : [10.1002/mrm.20823](https://doi.org/10.1002/mrm.20823) (cité p. 22, 78).
- THOMAS, David, Mark LYTHGOE, Louise van der WEERD, Roger ORDIDGE et David GADIAN (2006). « Regional variation of cerebral blood flow and arterial transit time in the normal and hypoperfused rat brain measured using continuous arterial spin labeling MRI ». In : *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 26.2, p. 274–282. DOI : [10.1038/sj.jcbfm.9600185](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600185) (cité p. 8, 10, 34, 39, 48, 81, 86).
- THOMPSON, H K, C F STARMER, R E WHALEN et H D MCINTOSH (1964). « Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate ». In : *Circ. Res* 14, p. 502–515 (cité p. 40, 81, 91, 92).
- THOMPSON, William R. (1935). « On a Criterion for the Rejection of Observations and the Distribution of the Ratio of Deviation to Sample Standard Deviation ». EN. In : *Ann. Math. Statist.* 6.4, p. 214–219. DOI : [10.1214/aoms/1177732567](https://doi.org/10.1214/aoms/1177732567) (cité p. 27, 91, 103).
- TYLER, Damian J., Matthew D. ROBSON, R. Mark HENKELMAN, Ian R. YOUNG et Graeme M. BYDDER (2007). « Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences : Technical considerations ». en. In : *J. Magn. Reson. Imaging* 25.2, p. 279–289. DOI : [10.1002/jmri.20851](https://doi.org/10.1002/jmri.20851) (cité p. 21).
- VAKOC, Benjamin J, Ryan M LANNING, James A TYRRELL, Timothy P PADERA, Lisa A BARTLETT, Triantafyllos STYLIANOPOULOS, Lance L MUNN, Guillermo J TEARNEY, Dai FUKUMURA, Rakesh K JAIN et Brett E BOUMA (2009). « Three-dimensional microscopy of the tumor microenvironment in vivo using optical frequency domain imaging ». In : *Nature Medicine* 15.10, p. 1219–1223. DOI : [10.1038/nm.1971](https://doi.org/10.1038/nm.1971) (cité p. 10).
- VALABLE, Samuel, Benjamin LEMASSON, Régine FARION, Marine BEAUMONT, Christoph SEGBARTH, Chantal REMY et Emmanuel L BARBIER (2008). « Assessment of blood volume, vessel size, and the expression of angiogenic factors in two rat glioma models : a longitudinal in vivo and ex vivo study ». In : *NMR Biomed* 21.10, p. 1043–1056. DOI : [10.1002/nbm.1278](https://doi.org/10.1002/nbm.1278) (cité p. 8, 39, 81).
- VARELA, Marta, Joseph V HAJNAL, Esben T PETERSEN, Xavier GOLAY, Nazakat MERCHANT et David J LARKMAN (2010). « A method for rapid in vivo measurement of blood T(1) ». In : *NMR Biomed.* DOI : [10.1002/nbm.1559](https://doi.org/10.1002/nbm.1559) (cité p. 22, 70, 71).
- VILLIEN, M, E CHIPON, I TROPRES, J BOUVIER, S CANTIN, D CHECHIN, J-F LE BAS, A KRAINIK et J M WARNKING (2013). « Per-subject characterization of bolus width in pulsed arterial spin labeling using bolus turbo sampling ». eng. In : *Magn Reson Med* 69.6, p. 1677–1682. DOI : [10.1002/mrm.24412](https://doi.org/10.1002/mrm.24412) (cité p. 86).
- VILLIEN, Marjorie, Pierre BOUZAT, Thomas RUPP, Paul ROBACH, Laurent LAMALLE, Irène TROPRES, François ESTÈVE, Alexandre KRAINIK, Patrick LÉVY, Jan M WARNKING et Samuel VERGES (2013). « Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO(2) measured by Arterial Spin Labeling after 6 days at 4,350 m ». In : *Neuroimage*. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2013.01.066](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.066) (cité p. 13).
- WANG, Jiongjiong, David C ALSOP, Lin LI, John LISTERUD, Julio B GONZALEZ-AT, Mitchell D SCHNALL et John A DETRE (2002). « Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla ». en. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 48.2, p. 242–254. DOI : [10.1002/mrm.10211](https://doi.org/10.1002/mrm.10211) (cité p. 88).
- WANG, Jiongjiong, David C ALSOP, Hee Kwon SONG, Joseph A MALDJIAN, Kathy TANG, Alana E SALVUCCI et John A DETRE (2003). « Arterial transit time imaging with flow encoding arterial

- spin tagging (FEAST) ». eng. In : *Magn Reson Med* 50.3, p. 599–607. DOI : [10.1002/mrm.10559](https://doi.org/10.1002/mrm.10559) (cité p. 86).
- WARNKING, Jan M et G Bruce PIKE (2006). « Reducing contamination while closing the gap : BASSI RF pulses in PASL ». In : *Magn Reson Med* 55.4, p. 865–873. DOI : [10.1002/mrm.20843](https://doi.org/10.1002/mrm.20843) (cité p. 24).
- WATABE, Tadashi, Eku SHIMOSEGAWA, Hiroshi WATABE, Yasukazu KANAI, Kohei HANAOKA, Takashi UEGUCHI, Kayako ISOHASHI, Hiroki KATO, Mitsuki TATSUMI et Jun HATAZAWA (2013). « Quantitative Evaluation of Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism in Normal Anesthetized Rats : <sup>15</sup>O-Labeled Gas Inhalation PET with MRI Fusion ». en. In : *J Nucl Med* 54.2, p. 283–290. DOI : [10.2967/jnumed.112.109751](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.109751) (cité p. 10).
- WATSON, N A, S C BEARDS, N ALTAf, A KASSNER et A JACKSON (2000). « The effect of hyperoxia on cerebral blood flow : a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography ». eng. In : *Eur J Anaesthesiol* 17.3, p. 152–159 (cité p. 13).
- WATTS, Jonathan M, Christopher T WHITLOW et Joseph A MALDJIAN (2013). « Clinical applications of arterial spin labeling ». In : *NMR Biomed.* DOI : [10.1002/nbm.2904](https://doi.org/10.1002/nbm.2904) (cité p. 12).
- WEGENER, Susanne, Wen-Chau WU, Joanna E PERTHEN et Eric C WONG (2007). « Quantification of rodent cerebral blood flow (CBF) in normal and high flow states using pulsed arterial spin labeling magnetic resonance imaging ». eng. In : *J Magn Reson Imaging* 26.4, p. 855–862. DOI : [10.1002/jmri.21045](https://doi.org/10.1002/jmri.21045) (cité p. 10, 13, 34, 75).
- WEHRL, Hans F, Petros MARTIROSIAN, Fritz SCHICK, Gerald REISCHL et Bernd J PICHLER (2014). « Assessment of rodent brain activity using combined [(15)O]H<sub>2</sub>O-PET and BOLD-fMRI ». eng. In : *Neuroimage* 89, p. 271–279. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2013.11.044](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.044) (cité p. 12).
- WELLS, Ja, B SIOW, Mf LYTHGOE et DI THOMAS (2012). « The importance of RF bandwidth for effective tagging in pulsed arterial spin labeling MRI at 9.4T ». In : *NMR in Biomedicine.* DOI : [10.1002/nbm.2782](https://doi.org/10.1002/nbm.2782) (cité p. 48).
- WELLS, Jack A, Mark F LYTHGOE, David G GADIAN, Roger J ORDIDGE et David L THOMAS (2010). « In vivo Hadamard encoded continuous arterial spin labeling (H-CASL) ». eng. In : *Magn Reson Med* 63.4, p. 1111–1118. DOI : [10.1002/mrm.22266](https://doi.org/10.1002/mrm.22266) (cité p. 86).
- WILLIAMS, D S, J A DETRE, J S LEIGH et A P KORETSKY (1992). « Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. » In : *Proc Natl Acad Sci U S A* 89.1, p. 212–216 (cité p. 31, 35, 70, 76, 77, 80, 86, 90, 100).
- WILLIAMS, Ross, Andrew NEEDLES, Emmanuel CHERIN, Yu-Qing ZHOU, R Mark HENKELMAN, S Lee ADAMSON et F Stuart FOSTER (2007). « Noninvasive ultrasonic measurement of regional and local pulse-wave velocity in mice ». eng. In : *Ultrasound Med Biol* 33.9, p. 1368–1375. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2007.03.012](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.03.012) (cité p. 6).
- WONG, E C, R B BUXTON et L R FRANK (1998). « A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging ». In : *Magn Reson Med* 40.3, p. 348–355 (cité p. 32).
- WONG, Eric C (2013). « New developments in arterial spin labeling pulse sequences ». ENG. In : *NMR Biomed.* DOI : [10.1002/nbm.2954](https://doi.org/10.1002/nbm.2954) (cité p. 88).
- WU, Wen-Chau, María FERNÁNDEZ-SEARA, John A DETRE, Felix W WEHRLI et Jiongjiang WANG (2007). « A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling ». In : *Magn Reson Med* 58.5, p. 1020–1027. DOI : [10.1002/mrm.21403](https://doi.org/10.1002/mrm.21403) (cité p. 33).
- XU, Guofan, Howard A ROWLEY, Gaohong WU, David C ALSOP, Ajit SHANKARANARAYANAN, Maritza DOWLING, Bradley T CHRISTIAN, Terrence R OAKES et Sterling C JOHNSON (2010). « Reliability and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion MRI on 3.0 T and comparison with <sup>15</sup>O-water PET in elderly subjects at risk for Alzheimer’s disease ». In : *NMR Biomed* 23.3, p. 286–293. DOI : [10.1002/nbm.1462](https://doi.org/10.1002/nbm.1462) (cité p. 13, 33).
- YONGBI, Martin N, Francesco FERA, Yihong YANG, Joseph A FRANK et Jeff H DUYN (2002). « 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 ». eng. In : *Radiology* 222.2, p. 569–575. DOI : [10.1148/radiol.2222001697](https://doi.org/10.1148/radiol.2222001697) (cité p. 88).
- ZAHARCHUK, G, A A BOGDANOV Jr, J J MAROTA, M SHIMIZU-SASAMATA, R M WEISSKOFF, K K KWONG, B G JENKINS, R WEISSLEDER et B R ROSEN (1998). « Continuous assessment of perfusion by tagging including volume and water extraction (CAPTIVE) : a steady-state

- contrast agent technique for measuring blood flow, relative blood volume fraction, and the water extraction fraction ». eng. In : *Magn Reson Med* 40.5, p. 666–678 (cité p. 8).
- ZHANG, W, D S WILLIAMS, J A DETRE et A P KORETSKY (1992). « Measurement of brain perfusion by volume-localized NMR spectroscopy using inversion of arterial water spins : accounting for transit time and cross-relaxation ». In : *Magn Reson Med* 25.2, p. 362–371 (cité p. 33).
- ZHANG, W, D S WILLIAMS et A P KORETSKY (1993). « Measurement of rat brain perfusion by NMR using spin labeling of arterial water : in vivo determination of the degree of spin labeling ». In : *Magn Reson Med* 29.3, p. 416–421 (cité p. 41, 90, 102).
- ZHANG, Yudong, Jing WANG, Xiaoying WANG, Jue ZHANG, Jing FANG et Xuexiang JIANG (2012). « Feasibility study of exploring a T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR approach for brain perfusion imaging ». en. In : *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35.6, p. 1322–1331. DOI : [10.1002/jmri.23570](https://doi.org/10.1002/jmri.23570) (cité p. 8).
- ZHAO, P, D C ALSOP, A ABDULJALIL, M SELIM, L LIPSITZ, P NOVAK, L CAPLAN, K HU et V NOVAK (2009). « Vasoreactivity and peri-infarct hyperintensities in stroke ». In : *Neurology* 72.7, p. 643–649. DOI : [10.1212/01.wnl.0000342473.65373.80](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000342473.65373.80) (cité p. 74).
- ZHOU, Rong, Stephen PICKUP, Thomas E YANKEELOV, Charles S SPRINGER Jr et Jerry D GLICKSON (2004). « Simultaneous measurement of arterial input function and tumor pharmacokinetics in mice by dynamic contrast enhanced imaging : effects of transcytolemmal water exchange ». In : *Magn Reson Med* 52.2, p. 248–257. DOI : [10.1002/mrm.20143](https://doi.org/10.1002/mrm.20143) (cité p. 70).
- ZHU, Xiao-Hong, James M CHEN, Tsang-Wei TU, Wei CHEN et Sheng-Kwei SONG (2013). « Simultaneous and noninvasive imaging of cerebral oxygen metabolic rate, blood flow and oxygen extraction fraction in stroke mice ». eng. In : *Neuroimage* 64, p. 437–447. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2012.09.028](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.028) (cité p. 13).
- ZHU, Xiao-Hong, Yi ZHANG, Nanyin ZHANG, Kamil UGURBIL et Wei CHEN (2007). « Noninvasive and three-dimensional imaging of CMRO2 in rats at 9.4 T : reproducibility test and normothermia/hypothermia comparison study ». en. In : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 27.6, p. 1225–1234. DOI : [10.1038/sj.jcbfm.9600421](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600421) (cité p. 9).
- ZLOKOVIC, Berislav V (2008). « The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders ». eng. In : *Neuron* 57.2, p. 178–201. DOI : [10.1016/j.neuron.2008.01.003](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003) (cité p. 11).
- ZUO, Zhentao, Rui WANG, Yan ZHUO, Rong XUE, Keith S. St. LAWRENCE et Danny J. J. WANG (2013). « Turbo-FLASH Based Arterial Spin Labeled Perfusion MRI at 7 T ». In : *PLoS ONE* 8.6, e66612. DOI : [10.1371/journal.pone.0066612](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066612) (cité p. 88).

# Annexe A

## Fichier *method* Bruker de la séquence pCASL-EPI

Fichiers *method* de la séquence pCASL-EPI lors d'une acquisition à 7 T :

```
##TITLE=Parameter List
##JCAMPDX=4.24
##DATATYPE=Parameter Values
##ORIGIN=Bruker BioSpin MRI GmbH
##OWNER=debackec
$$ Tue Jul 23 10:29:23 2013 CEST (UT+2h) debackec
$$ /gin5-Warhol_Data/data/debackec/nmr/cd130722a.kZ2/8/method
##$Method=pCASL_EPI
##$PVM_EffSWh=340909.090909091
##$EchoTime=20.784
##$PVM_MinEchoTime=20.784
##$NSegments=1
##$PVM_RepetitionTime=3500
$$ @vis= Method PVM_EffSWh EchoTime PVM_MinEchoTime NSegments
##$PackDel=0
##$PVM_NAverages=1
##$PVM_NR repetitions=30
##$PVM_ScanTimeStr=( 16 )
<0h3m30s0ms>
$$ @vis= PVM_RepetitionTime PackDel PVM_NAverages PVM_NR repetitions
##$SignalType=SPINECHO_signal
##$PVM_DeriveGains=Yes
##$PVM_EncUseMultiRec=No
##$PVM_EncActReceivers=( 1 )
On
##$PVM_EncZfRead=1.39130434782609
$$ @vis= PVM_ScanTimeStr SignalType PVM_DeriveGains PVM_EncUseMultiRec
##$PVM_EncPpiAccel1=1
##$PVM_EncPftAccel1=1.39
##$PVM_EncPftOverscans1=28
##$PVM_EncZfAccel1=1
$$ @vis= PVM_EncZfRead PVM_EncPpiAccel1 PVM_EncPftAccel1 PVM_EncPftOverscans1
##$PVM_EncOrder1=LINEAR_ENC
##$PVM_EncMatrix=( 2 )
92 92
##$PVM_EncSteps1=( 92 )
-28 -27 -26 -25 -24 -23 -22 -21 -20 -19 -18 -17 -16 -15 -14 -13 -12 -11 -10
-9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45
46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63
##$PVM_EncCentralStep1=29
```

```
$$ @vis= PVM_EncZfAccel1 PVM_EncOrder1 PVM_EncMatrix PVM_EncSteps1
##$PVM_EncTotalAccel=1.39130434782609
##$PVM_EncNReceivers=1
##$PVM_EncAvailReceivers=1
$$ @vis= PVM_EncCentralStep1 PVM_EncTotalAccel PVM_EncNReceivers
##$PVM_EncChanScaling=( 1 )
1
##$PVM_OperationMode=( 64 )
<[1H] TX Volume, RX Surface>
$$ @vis= PVM_EncAvailReceivers PVM_EncChanScaling PVM_OperationMode
##$PVM_EpiNavigatorMode=No_navigators
##$PVM_EpiPrefixNavYes=No
##$PVM_EpiCombine=No
##$PVM_EpiGradSync=No
$$ @vis= Encoding_Output Encoding PVM_EpiPrefixNavYes PVM_EpiCombine
##$PVM_EpiRampMode=UserSlope
##$PVM_EpiRampForm=Line
##$PVM_EpiRampComp=No
##$PVM_EpiNShots=1
$$ @vis= PVM_EpiGradSync PVM_EpiRampMode PVM_EpiRampForm PVM_EpiRampComp
##$PVM_EpiEchoPosition=30.4347826086957
##$PVM_EpiRampTime=0.06
##$PVM_EpiSlope=80
##$PVM_EpiEffSlope=76.3618483788938
$$ @vis= PVM_EpiNShots PVM_EpiEchoPosition PVM_EpiRampTime PVM_EpiSlope
##$PVM_EpiBlipTime=0.1
##$PVM_EpiEchoDelay=8.482
##$PVM_EpiModuleTime=26.5392
##$PVM_EpiGradDwellTime=10
$$ @vis= PVM_EpiEffSlope PVM_EpiBlipTime PVM_EpiEchoDelay PVM_EpiModuleTime
##$PVM_EpiAutoGhost=Yes
##$PVM_EpiMaxOrder=1
##$PVM_EpiDoubleShotAdj=In_Multishot
$$ @vis= PVM_EpiGradDwellTime PVM_EpiAutoGhost PVM_EpiMaxOrder
##$PVM_EpiAcqDelayTrim=0.499999999999998
##$PVM_EpiBlipsOff=No
##$PVM_EpiBlipAsym=0
$$ @vis= PVM_EpiDoubleShotAdj PVM_EpiAcqDelayTrim PVM_EpiBlipsOff
##$PVM_EpiReadAsym=0
##$PVM_EpiReadDephTrim=100
##$PVM_EpiEchoTimeShifting=Yes
##$PVM_EpiEchoShiftA=( 1 )
0.001
##$PVM_EpiEchoShiftB=( 1 )
0.268866666666667
##$PVM_EpiDriftCorr=No
##$PVM_EpiGrappaSegAdj=Yes
$$ @vis= PVM_EpiBlipAsym PVM_EpiReadAsym PVM_EpiReadDephTrim PVM_EpiDriftCorr
##$PVM_EpiGrappaThresh=0.05
##$PVM_EpiEchoSpacing=0.269866666666667
$$ @vis= PVM_EpiGrappaSegAdj PVM_EpiGrappaThresh EPI_Corrections
##$PVM_EpiEffBandwidth=3705.53359683794
##$PVM_EpiDephaseTime=0.6508
##$PVM_EpiDephaseRampTime=0.123
$$ @vis= PVM_EpiEchoSpacing PVM_EpiEffBandwidth PVM_EpiDephaseTime
##$PVM_EpiPlateau=0.149866666666667
##$PVM_EpiAcqDelay=0.7108
##$PVM_EpiInterTime=0.06
$$ @vis= PVM_EpiDephaseRampTime PVM_EpiPlateau PVM_EpiAcqDelay
##$PVM_EpiSwitchTime=0.12
##$PVM_EpiReadDephGrad=-0.074057091931459
```



```
##$PVM_EpiReadOddGrad=-0.372496821360458
$$ @vis= PVM_EpiInterTime PVM_EpiSwitchTime PVM_EpiReadDephGrad
##$PVM_EpiReadEvenGrad=0.372496821360458
##$PVM_EpiPhaseDephGrad=-0.0579659067722728
##$PVM_EpiPhaseRephGrad=-0.132493501193766
$$ @vis= PVM_EpiReadOddGrad PVM_EpiReadEvenGrad PVM_EpiPhaseDephGrad
##$PVM_EpiBlipOddGrad=0.0218531468531469
##$PVM_EpiBlipEvenGrad=0.0218531468531469
##$PVM_EpiPhaseEncGrad=0
$$ @vis= PVM_EpiPhaseRephGrad PVM_EpiBlipOddGrad PVM_EpiBlipEvenGrad
##$PVM_EpiPhaseRewGrad=-0
##$PVM_EpiNEchoes=92
##$PVM_EpiEchoCounter=46
$$ @vis= PVM_EpiPhaseEncGrad PVM_EpiPhaseRewGrad PVM_EpiNEchoes
##$PVM_EpiRampUpIntegral=0.5
##$PVM_EpiRampDownIntegral=0.5
##$PVM_EpiBlipIntegral=0.5
$$ @vis= PVM_EpiEchoCounter PVM_EpiRampUpIntegral PVM_EpiRampDownIntegral
##$PVM_EpiSlopeFactor=1
##$PVM_EpiSlewRate=4168.00042680324
##$PVM_EpiNSamplesPerScan=8464
$$ @vis= PVM_EpiBlipIntegral PVM_EpiSlopeFactor PVM_EpiSlewRate
##$PVM_EpiPrefixNavDur=0
##$PVM_EpiPrefixNavSize=0
##$PVM_EpiNScans=60
$$ @vis= PVM_EpiNSamplesPerScan PVM_EpiPrefixNavDur PVM_EpiPrefixNavSize
##$PVM_EpiNInitNav=0
##$PVM_EpiAdjustMode=0
##$PVM_EpiReadCenter=63
##$PVM_EpiPhaseCorrection=( 1, 4 )
0.0787464427924641 -0.0217301238743867 -0.0394025999428329
-0.0211372023338969
$$ @vis= PVM_EpiNScans PVM_EpiNInitNav PVM_EpiAdjustMode PVM_EpiReadCenter
##$PVM_EpiGrappaCoefficients=( 1 )
0
##$PVM_EpiTrajAdjYesNo=Yes
$$ @vis= PVM_EpiPhaseCorrection PVM_EpiGrappaCoefficients EPI_Details
##$PVM_EpiTrajAdjAutomatic=Yes
##$PVM_EpiTrajAdjMeasured=Yes
##$PVM_EpiTrajAdjkx=( 92 )
0 0.134116574862802 ...
$$ @vis= PVM_EpiTrajAdjYesNo PVM_EpiTrajAdjAutomatic PVM_EpiTrajAdjMeasured
##$PVM_EpiTrajAdjbo=( 92 )
0 0.0539149598631766 ...
##$PVM_EpiTrajAdjReadvec=( 3 )
1 -0 -0
##$PVM_EpiTrajAdjFov0=32
##$PVM_EpiTrajAdjMatrix0=92
##$PVM_EpiTrajAdjBw=340909.090909091
##$PVM_EpiTrajAdjComp=No
##$PVM_EpiTrajAdjRampform=Line
##$PVM_EpiTrajAdjRampmode=UserSlope
##$PVM_EpiTrajAdjRamptime=0.06
##$PVM_EpiTrajAdjDistRatio=0.25
##$BwScale=85
$$ @vis= PVM_EpiTrajAdjkx PVM_EpiTrajAdjbo EPI_Trajectory EPI_Parameters
##$ExcPulseEnum=hermite
##$ExcPulse=(2, 2700, 90, 9.93022586468689, 100, 0, 100, LIB_EXCITATION, <
hermite.exc>, 5400, 0.1794, 50, 0.1024, conventional)
##$RefPulseEnum=hermite
##$RefPulse=(1.26666666666667, 2699.9999999999, 180, -0.0577271239293808,
```

```
100, 0, 100, LIB_REFOCUS, <hermite.rfc>, 3420, 0.1794, 0, 0.1024,
conventional)
##$PVM_GradCalConst=28600
$$ @vis= BwScale ExcPulseEnum ExcPulse RefPulseEnum RefPulse RF_Pulses
##$PVM_Nucleus1Enum=1H
##$PVM_Nucleus1=( 8 )
<1H>
##$PVM_RefAttMod1=UserAdj
##$PVM_RefAttCh1=18.8331771772458
$$ @vis= PVM_GradCalConst PVM_Nucleus1Enum PVM_Nucleus1 PVM_RefAttMod1
##$PVM_RefAttStat1=( 1024 )
<manually adjusted>
##$PVM_Nucleus2Enum=1H
##$PVM_Nucleus2=( 8 )
<1H>
##$PVM_Nucleus3Enum=1H
##$PVM_Nucleus4Enum=1H
##$PVM_Nucleus5Enum=1H
##$PVM_Nucleus6Enum=1H
##$PVM_Nucleus7Enum=1H
##$PVM_Nucleus8Enum=1H
##$pCASL_Mode=On
##$pCASL_LabelCoil=Resonator
##$pCASLPulseEnum=hanning
$$ @vis= PVM_RefAttCh1 PVM_RefAttStat1 Nuclei pCASL_Mode pCASL_LabelCoil
##$pCASLPulse=(0.4, 4635, 49.0830299050157, 10.12, 100, 0, 100,
LIB_EXCITATION, <hanning.exc>, 1854, 0.5, 50, 0.1024, conventional)
##$pCASL_BIave=4.00285574097842
##$pCASL_RFPowerdB=10.12
##$pCASL_LabelingRFPowerW=6.10857638173493
$$ @vis= pCASLPulseEnum pCASLPulse pCASL_BIave pCASL_RFPowerdB
##$pCASL_MaxRFPowerW=1000
##$pCASL_RFPowerYesNo=Yes
##$pCASL_LabelSliceOffset=-20
$$ @vis= pCASL_LabelingRFPowerW pCASL_MaxRFPowerW pCASL_RFPowerYesNo
##$pCASL_LabelSliceAngle=0
##$pCASL_LabelSliceLateralOffset=0
##$pCASL_Frequency=-38318.76
##$pCASL_Phase_shift=184.99968
$$ @vis= pCASL_LabelSliceOffset pCASL_LabelSliceAngle pCASL_Frequency
##$pCASL_LabelSliceThick=4.83836115782452
##$pCASL_LabelTime=3000
##$pCASL_PostLabelTime=200
$$ @vis= pCASL_Phase_shift pCASL_LabelSliceThick pCASL_LabelTime
##$pCASL_PulseRate=800
##$pCASL_OnePulseTime=400
##$pCASL_LabelGrad_Ave=5
$$ @vis= pCASL_PostLabelTime pCASL_PulseRate pCASL_OnePulseTime
##$pCASL_LabelGrad_Ave_Hzmm=212.882
##$pCASL_LabelGrad_Max=45
##$pCASL_LabelGrad_Max_Hzmm=1915.938
$$ @vis= pCASL_LabelGrad_Ave pCASL_LabelGrad_Max pCASL_LabelGrad_Max_Hzmm
##$pCASL_LabelGrad_Min=-75.3007518796992
##$pCASL_LabelGrad_Min_Hzmm=-3206.03493233083
##$pCASL_Setup=No
$$ @vis= pCASL_LabelGrad_Max_Hzmm pCASL_LabelGrad_Min pCASL_LabelGrad_Min_Hzmm
##$pCASL_ModuleTime=3200.90925561798
##$pCASL_BOCorr=0
##$pCASL_PhaseCorr=-100
##$pCASL_ShimCorrS_Hzmm=0
$$ @vis= pCASL_Setup pCASL_ModuleTime pCASL_BOCorr pCASL_PhaseCorr
```

```
##$pCASL_ShimCorrP_Hzmm=0
##$pCASL_ShimCorrR_Hzmm=0
##$pCASL_ShimCorrS=0
$$ @vis= pCASL_ShimCorrS_Hzmm pCASL_ShimCorrP_Hzmm pCASL_ShimCorrR_Hzmm
##$pCASL_ShimCorrP=0
##$pCASL_ShimCorrR=0
##$pCASL_NumOfPulse=3750
$$ @vis= pCASL_ShimCorrS pCASL_ShimCorrP pCASL_ShimCorrR pCASL_ShimCorr
##$pCASL_LabelGradMinTime=142
##$pCASL_LabelGradMinTimef=107.255617977528
##$pCASL_FrequencyList=( 2 )
-38318.76 -38318.76
$$ @vis= pCASL_NumOfPulse pCASL_LabelGradMinTime pCASL_LabelGradMinTimef
##$pCASL_RFPhaseList=( 3751 )
0 184.99968 ...
##$pCASL_RFPowerList=( 2 )
10.12 10.12
##$pCASL_GradS_ave=0.00744342657342657
$$ @vis= pCASL_FrequencyList pCASL_RFPhaseList pCASL_RFPowerList
##$pCASL_GradS_max=0.0669908391608392
##$pCASL_GradS_min=-0.112099123508071
##$pCASL_GradR=0
##$pCASL_GradDutyCycle=7.52389089437168
$$ @vis= pCASL_GradS_ave pCASL_GradS_max pCASL_GradS_min pCASL_GradR
##$pCASL_GradMaxDutyCycle=1471.84804071658
##$RephaseTime=1.6
##$SliceSpoilerDuration=1.5
$$ @vis= pCASL_GradDutyCycle pCASL_Details pCASL_Parameters RephaseTime
##$SliceSpoilerStrength=40
##$PVM_DigAutSet=Yes
##$PVM_DigQuad=Yes
##$PVM_DigFilter=Digital_Sharp
$$ @vis= SliceSpoilerDuration SliceSpoilerStrength PVM_DigAutSet PVM_DigQuad
##$PVM_DigRes=19
##$PVM_DigDw=0.002933333333333333
##$PVM_DigSw=340909.090909091
##$PVM_DigNp=8464
##$PVM_DigShift=68
##$PVM_DigGroupDel=0.1994666666666667
$$ @vis= PVM_DigFilter PVM_DigRes PVM_DigDw PVM_DigSw PVM_DigNp PVM_DigShift
##$PVM_DigDur=24.82773333333333
##$PVM_DigEndDelMin=0.05000000000000007
##$PVM_DigEndDelOpt=0.15879999999999999
$$ @vis= PVM_DigGroupDel PVM_DigDur PVM_DigEndDelMin PVM_DigEndDelOpt
##$PVM_GeoMode=GeoImaging
##$PVM_SpatDimEnum=2D
##$PVM_Isotropic=Isotropic_None
$$ @vis= DigitizerPars Sequence_Details PVM_GeoMode PVM_SpatDimEnum
##$PVM_Fov=( 2 )
32 32
##$PVM_FovCm=( 2 )
3.2 3.2
##$PVM_SpatResol=( 2 )
0.25 0.25
##$PVM_Matrix=( 2 )
128 128
##$PVM_MinMatrix=( 2 )
16 16
##$PVM_MaxMatrix=( 2 )
512 512
$$ @vis= PVM_Isotropic PVM_Fov PVM_SpatResol PVM_Matrix PVM_MinMatrix
```

```
##$PVM_AntiAlias=( 2 )
1 1
##$PVM_MaxAntiAlias=( 2 )
2 8
##$PVM_SliceThick=0.8
$$ @vis= PVM_MaxMatrix PVM_AntiAlias PVM_MaxAntiAlias StandardInplaneGeometry
##$PVM_ObjOrderScheme=Reverse_sequential
##$PVM_ObjOrderList=( 1 )
0
##$PVM_NSpacks=1
##$PVM_SPackArrNSlices=( 1 )
1
$$ @vis= PVM_SliceThick PVM_ObjOrderScheme PVM_ObjOrderList PVM_NSpacks
##$PVM_MajSliceOri=No
##$PVM_SPackArrSliceOrient=( 1 )
axial
##$PVM_SPackArrReadOrient=( 1 )
L_R
$$ @vis= PVM_SPackArrNSlices PVM_MajSliceOri PVM_SPackArrSliceOrient
##$PVM_SPackArrReadOffset=( 1 )
0
##$PVM_SPackArrPhase1Offset=( 1 )
0
$$ @vis= PVM_SPackArrReadOrient PVM_SPackArrReadOffset
##$PVM_SPackArrPhase2Offset=( 1 )
0
##$PVM_SPackArrSliceOffset=( 1 )
0
##$PVM_SPackArrSliceGapMode=( 1 )
non_contiguous
$$ @vis= PVM_SPackArrPhase1Offset PVM_SPackArrSliceOffset
##$PVM_SPackArrSliceGap=( 1 )
0
##$PVM_SPackArrSliceDistance=( 1 )
0.8
$$ @vis= PVM_SPackArrSliceGapMode PVM_SPackArrSliceGap
##$PVM_SPackArrGradOrient=( 1, 3, 3 )
1 -0 -0 0 1 0 0 -0 1
##$NDummyScans=0
##$PVM_TriggerModule=Off
$$ @vis= PVM_SPackArrSliceDistance StandardSliceGeometry NDummyScans
##$PVM_TaggingOnOff=Off
##$PVM_TaggingPulse=(0.2, 0.001, 90, 30, 100, 0, 100, LIB_EXCITATION, <bp.exc
>, 50, 0.001, 0, 0.0004, conventional)
##$PVM_TaggingDeriveGainMode=By_DeriveGains
##$PVM_TaggingMode=SPAMM
##$PVM_TaggingDir=Tagging_grid
##$PVM_TaggingDistance=1
##$PVM_TaggingMinDistance=0.001
##$PVM_TaggingThick=0.2
##$PVM_TaggingOffset1=0
##$PVM_TaggingOffset2=0
##$PVM_TaggingAngle=0
##$PVM_TaggingDelay=0.01
##$PVM_TaggingModuleTime=0
##$PVM_TaggingPulseNumber=1
##$PVM_TaggingPulseElement=0.04
##$PVM_TaggingGradientStrength=5
##$PVM_TaggingSpoilGrad=50
##$PVM_TaggingSpoilDuration=2
##$PVM_TaggingGridDelay=0.01
```

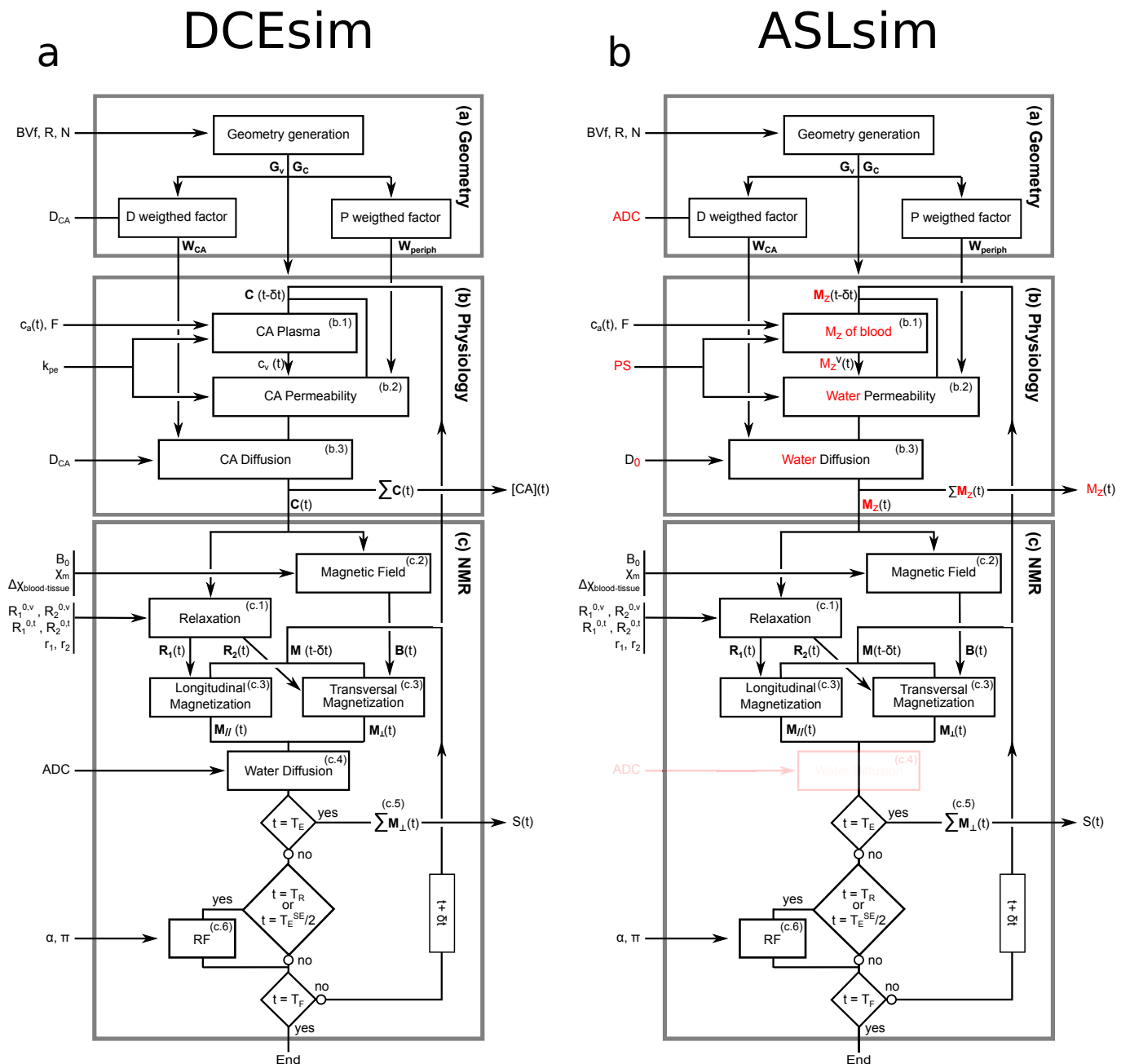
```
##$PVM_TaggingD0=1e-06
##$PVM_TaggingD1=1e-06
##$PVM_TaggingD2=1e-06
##$PVM_TaggingD3=1e-06
##$PVM_TaggingD4=1e-06
##$PVM_TaggingD5=1e-06
##$PVM_TaggingP0=10
##$PVM_TaggingLp0=0
##$PVM_TaggingGradAmp1=0
##$PVM_TaggingGradAmp2=0
##$PVM_TaggingGradAmp3=0
##$PVM_TaggingGradAmp4=0
##$PVM_TaggingSpoiler=0
##$PVM_FatSupOnOff=0n
##$PVM_FatSupprPulseEnum=gauss512
$$ @vis= PVM_TriggerModule PVM_TaggingOnOff TaggingDetails PVM_FatSupOnOff
##$PVM_FatSupprPulse=(2.6067, 1051.13745348525, 90, 19.5174000049832, 100, 0,
100, LIB_EXCITATION, <gauss512.exc>, 2740, 0.4150688, 50, 0.0512,
conventional)
##$PVM_FatSupDeriveGainMode=By_DeriveGains
##$PVM_FatSupBandWidth=1051.13745348525
$$ @vis= PVM_FatSupprPulseEnum PVM_FatSupprPulse PVM_FatSupDeriveGainMode
##$PVM_FatSupSpoilTime=2
##$PVM_FatSupSpoilGrad=20
##$PVM_FatSupModuleTime=5.8297
$$ @vis= PVM_FatSupBandWidth PVM_FatSupSpoilTime PVM_FatSupSpoilGrad
##$PVM_FatSupFL=( 1 )
-1051.15095826672
##$PVM_FsD0=0.000123
##$PVM_FsD1=5e-05
##$PVM_FsD2=0.002
##$PVM_FsP0=2606.7
##$PVM_MagTransOnOff=Off
##$PVM_FovSatOnOff=0n
$$ @vis= PVM_FatSupModuleTime Fat_Sup_Parameters PVM_MagTransOnOff
##$PVM_FovSatNSlices=1
##$PVM_FovSatSliceOrient=( 1 )
axial
##$PVM_FovSatThick=( 1 )
15
$$ @vis= PVM_FovSatOnOff PVM_FovSatNSlices PVM_FovSatSliceOrient
##$PVM_FovSatOffset=( 1 )
0
##$PVM_FovSatSliceVec=( 1, 3 )
0 -0 1
##$PVM_SatSlicesPulseEnum=hermite
##$PVM_SatSlicesPulse=(1, 5400, 90, 3.90962595140727, 100, 0, 100,
LIB_EXCITATION, <hermite.exc>, 5400, 0.1794, 50, 0.1024, conventional)
$$ @vis= PVM_FovSatThick PVM_FovSatOffset PVM_SatSlicesPulseEnum
##$PVM_SatSlicesDeriveGainMode=By_DeriveGains
##$PVM_FovSatGrad=( 1, 3 )
0 -0 0.0125874125874126
##$PVM_FovSatSpoilTime=2
##$PVM_FovSatSpoilGrad=20
$$ @vis= PVM_SatSlicesPulse PVM_SatSlicesDeriveGainMode PVM_FovSatSpoilTime
##$PVM_FovSatModuleTime=3.368
##$PVM_FovSatFL=( 1 )
0
##$PVM_SatD0=0.000124
##$PVM_SatD1=5e-05
##$PVM_SatD2=0.002
```

```
###PVM_SatP0=1000
###PVM_SatLp0=1
###PVM_TriggerOutOnOff=Off
$$ @vis= PVM_FovSatSpoilGrad PVM_FovSatModuleTime Sat_Slices_Parameters
###PVM_PreemphasisSpecial=No
###PVM_PreemphasisFileEnum=default
###PVM_EchoTime1=20.784
$$ @vis= PVM_TriggerOutOnOff Preparation PVM_PreemphasisSpecial Preemphasis
###PVM_EchoTime=0.375466666666667
###PVM_NMovieFrames=2
###RECO_wordtype=_32BIT_SGN_INT
###RECO_map_mode=ABSOLUTE_MAPPING
$$ @vis= PVM_EchoTime1 PVM_EchoTime PVM_NMovieFrames RECO_wordtype
###RECO_map_percentile=( 2 )
1 99.99
###RECO_map_error=0.0025
###RECO_map_range=( 2 )
-2147483647 2147483647
$$ @vis= RECO_map_mode Method_RecoOptions MethodClass
##END=
```



## Annexe B

## Simulations d'un voxel IRM



**Fig. B.1.** Schéma de l'algorithme de simulation d'un voxel IRM dans une expérience DCE (a.) et dans une expérience ASL (b.). Les parties grisées sont celles qui ont été supprimées lors de la conversion de l'algorithme DCEsim vers ASLsim et les parties rouges sont celles qui ont été ajoutées, en noire sont décrites les parties en commun.



*Annexe C*

*Curriculum vitæ*

# Clément Debacker

PhD

Physics applied to life science

## Researcher in preclinical MRI

### Professional experience

2011  
2014

**Research project**, *Grenoble-Institute of Neurosciences*, Grenoble (France) and *Bruker BioSpin MRI*, Ettlingen (Germany)

"Development of brain perfusion imaging using arterial spin labeling"

- Period: 3 years
- Supervisor: Emmanuel BARBIER
- Arterial Spin Labeling: PASL, (p)CASL
- Multi-field **evaluation**: 4.7T to 11.7T
- MRI sequence **programming** (Bruker)
- MRI image **analysis** and **quantification**
- **Supervision**: 2 graduate students in 1st and 2nd year of Master's Degree:  
"Magnetization transfer effects in ASL" & "pCASL and CO<sub>2</sub> challenge"

2013

**Training**, *Animal experimentation accreditation*

- Period: 2 weeks
- Organizer: *Joseph Fourier University*, Grenoble (France)

2011

**Training**, *ParaVision Programming Course*

- Period: 1 week
- Organizer: *Bruker BioSpin MRI*, Ettlingen (Germany)

2010

**MRI signal simulation**, *Grenoble-Institute of Neurosciences*, Grenoble (France)

"Extravasation and diffusion of a contrast agent in the periphery of cerebral capillaries: an approach by magnetic resonance imaging"

- Period: 32 weeks
- Supervisor: Emmanuel BARBIER
- **Matlab** simulation code programming
- Bruker MRI training: **neuroimaging**

2009

**Biphotonic imaging**, *Laboratoire de spectrométrie physique*, Grenoble (France)

"Nonlinear microscopy of sentinel nodes"

- Period: 10 weeks
- Supervisor: Jean-Claude VIAL
- Biphotonic **microscopy** training
- **Biological** tissue manipulation

2008

**Mass spectroscopy**, *Laboratoire de planétologie de Grenoble*, Grenoble (France)

"Laboratory analysis of Tholins analogous of Titan's aerosols by high resolution mass spectrometry"

- Period: 6 weeks
- Supervisor: Roland THISEN
- LTQ Orbitrap **spectrometer** training
- Planetology and Astrochemistry

### Education

2011  
2014

**PhD**, in *physics applied to life sciences* at *Grenoble University*, Grenoble (France),  
Grant from ANRT (government agency) and Bruker BioSpin MRI

2008–2010

**Master's Degree**, *Medical Physics, 13/20*, *Joseph Fourier University*, Grenoble (France)

2005–2008

**Bachelor's Degree**, *Physics, 12/20*, *Joseph Fourier University*, Grenoble (France), and *Denis Diderot University*, Paris (France)

2004–2005

**Preparatory class for entrance to Grandes Ecoles**, *mathematics and physics*, *Jacques Decour high school*, Paris (France)

2004

**High school diploma in sciences**, *mathematics, 15/20*, *Porte de Normandie high school*, Verneuil-sur-Avre (France)

---

## Languages and informatics skills

### Languages

- **English:** conversational
- **German:** 5 years

### Informatics

- **OS:** Windows, Unix
- **Progiciels:** Latex, Matlab, Microsoft Office
- **Programming language:** Matlab, R, basis of C/C++

---

## Personal interests

**Sports** *Basketball:* point guard (10 years in club, 2 years at university); *mountain sports:* climbing, skiing, hiking; participation at two *multisport raids:* mountain biking, orienteering race

**Photography** Landscapes, architecture, retouching (GIMP)

**Sciences** Astrophysics, neurosciences...

---

## References

### Dr. Emmanuel Barbier

Director Team 5: Functional Neuroimaging and Brain Perfusion  
Grenoble-Institute of Neurosciences  
U836 Inserm - UJF - CHU - CEA  
✉ emmanuel.barbier@ujf-grenoble.fr  
☎ +33 4 56 52 05 88

### Dr. Jan Warnking

Researcher Team 5  
Grenoble-Institute of Neurosciences  
U836 Inserm - UJF - CHU - CEA  
✉ jan.warnking@ujf-grenoble.fr  
☎ +33 4 56 52 05 85

### Dr. Jérôme Voiron

Bruker BioSpin MRI  
MRI Application  
Senior Application Scientist  
✉ jerome.voiron@bruker-biospin.de  
☎ +49 721 5161-6658

---

## Publications

### Articles

N. Coquery, O. Francois, B. Lemasson, C. Debacker, R. Farion, C. Rémy, and E. L. Barbier. Microvascular MRI and unsupervised clustering yields histology-resembling images in two rat models of glioma. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 34(8):1354–1362, August 2014.

A. Daoust, S. Bohic, Y. Saoudi, C. Debacker, S. Gory-Fauré, A. Andrieux, E. L. Barbier, and J.-C. Deloulme. Neuronal transport defects of the MAP6 KO mouse - a model of schizophrenia - and alleviation by epothilone d treatment, as observed using MEMRI. *Neuroimage*, 96:133–142, August 2014.

**C. S. Debacker\***, N. A. Pannetier\*, F. Mauconduit, T. Christen, and E. L. Barbier. A simulation tool for dynamic contrast enhanced MRI. *PLoS ONE*, 8(3):e57636, March 2013.

### Oral presentation

N. Coquery, **C. S. Debacker**, R. Farion, C. Rémy, O. François, and E. L. Barbier. Multiparametric microvascular MRI: a cluster approach to characterize glioma, *ESMRMB 30th Annual Scientific Meeting, Toulouse, FRANCE. (Abstract No. 47529).*

N. Coquery, **C. S. Debacker**, R. Farion, C. Remy, O. François, and E. L. Barbier. Multiparametric

microvascular MRI: a cluster approach to characterize glioma, *ISMRM 21st Annual Meeting, Salt Lake City, Utah, USA. (Abstract No. 0081).*

**C. S. Debacker**, A. Daoust, J. Warnking, J. Voiron, and E. L. Barbier. Impact of tissue t1 on perfusion measurement obtained with ASL, *Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant, Lyon, FRANCE. (Abstract No. 9277).*

**C. S. Debacker**, A. Daoust, J. Warnking, J. Voiron, and E. L. Barbier. Impact of tissue t1 on perfusion measurement obtained with ASL, *ISMRM SCIENTIFIC WORKSHOP - Perfusion MRI, Amsterdam, NETHERLANDS.*

**C. S. Debacker**, N. A. Pannetier, F. Mauconduit, T. Christen, and E. L. Barbier. Can we separate the contributions of permeability and diffusion of contrast agent? a simulation study., *ISMRM 19th Annual Meeting, Montréal, Québec, CANADA. (Abstract No. 3691).*

**C. S. Debacker**, N. A. Pannetier, F. Mauconduit, T. Christen, and E. L. Barbier. Can we separate the contributions of permeability and diffusion of contrast agent? a simulation study., *Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé, Rennes, FRANCE. (Abstract No. 638).*

## Poster

**C. S. Debacker**, A. Daoust, J. M. Warnking, J. Voiron, S. Köhler, and E. L. Barbier. Impact of tissue t1 on perfusion measurement obtained with ASL, *ESMRMB 30th Annual Scientific Meeting, Toulouse, FRANCE. (Abstract No. 47841).*

**C. S. Debacker**, J. M. Warnking, J. Voiron, S. Köhler, and E. L. Barbier. Comparison of ASL inversion efficiency for 3 perfusion techniques at 3 magnetic fields, *ESMRMB 30th Annual Scientific Meeting, Toulouse, FRANCE. (Abstract No. 47839).*

**C. S. Debacker**, J. M. Warnking, J. Voiron, S. Köhler, and E. L. Barbier. Multislice arterial spin labeling: local labeling coil versus pCASL at 7T, *ESMRMB 30th Annual Scientific Meeting, Toulouse, FRANCE. (Abstract No. 47842).*

J. Bouvier, S. Castellani, **C. S. Debacker**, N. A. Pannetier, I. Troprès, A. Krainik, and E. L. Barbier. Evaluation of multiparametric qBOLD in white matter: a simulation study, *ISMRM 21st Annual Meeting, Salt Lake City, Utah, USA. (Abstract No. 3769).*

**C. S. Debacker**, E. L. Barbier, J. Warnking, and J. Voiron. ASL inversion efficiency for three methods and two magnetic fields, *ISMRM 21st Annual Meeting, Salt Lake City, Utah, USA. (Abstract No. 5965).*

**C. S. Debacker**, J. Warnking, J. Voiron, and E. L. Barbier. ASL inversion efficiency for three methods and two magnetic fields, *ISMRM SCIENTIFIC WORKSHOP - Perfusion MRI, Amsterdam, NETHERLANDS.*

**C. S. Debacker**, J. Voiron, J. Warnking, and E. L. Barbier. Inversion efficiency in pulsed ASL from 4.7T to 11.7T, **Second best poster award**, *SFRMBM inaugural congress, Marseille, FRANCE.*

N. A. Pannetier, **C. S. Debacker**, F. Mauconduit, T. Christen, and E. L. Barbier. Does r2\* increase or decrease when contrast agent extravasates? a simulation study., *ISMRM 19th Annual Meeting, Montréal, Québec, CANADA. (Abstract No. 2753).*

\* First co-author

## Résumé

Ce travail de thèse, principalement méthodologique, s'est intéressé aux techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant de mesurer le flux sanguin cérébral (CBF) et plus particulièrement aux techniques de marquage de spins artériels (ASL), qui utilisent les protons de l'eau du sang comme marqueur. Nous avons mis en place la séquence ASL de marquage pseudo-continu (pCASL) et évalué sa réponse à un stimulus hypercapnique. Nous avons évalué différentes stratégies pour optimiser l'efficacité d'inversion. Pour cela, nous avons également mis en place des outils de simulations numériques des approches ASL. Nos résultats démontrent que l'efficacité d'inversion est influencée par l'homogénéité du champ magnétique dans la région de marquage, ce qui pose un problème à haut champ magnétique. Le protocole pCASL optimisé a ensuite été évalué chez le rat à trois champs magnétiques (4.7, 7, et 11.7 T) et comparé avec une approche en ASL continu classique (CASL). Cette comparaison a montré une excellente reproductibilité inter-animal et inter-champ de la méthode développée. Dans une seconde partie, nous nous sommes également intéressés à l'influence du temps de relaxation longitudinal ( $T_1$ ) du tissu cérébral sur les valeurs du CBF calculées. Pour cela, nous avons modifié le  $T_1$  du tissu par une injection intra-cérébrale de manganèse. Cette étude a montré la difficulté de prendre en compte le changement de  $T_1$  du tissu. Dans une troisième partie, nous avons évalué l'apport d'une antenne de marquage spécifique pour l'approche CASL en comparant les mesures de CBF obtenues avec celles de la pCASL. Nous avons observé une bonne concordance entre ces deux méthodes à travers les coupes. Nos résultats illustrent également l'importante contribution du transfert d'aimantation dans les séquences de CASL. Les outils développés au cours de cette thèse sont en cours d'application dans des protocoles d'étude de modèles de tumeurs cérébrales, d'accident vasculaire cérébral et de traumatisme crânien.

**Mots-clefs :** IRM, perfusion, cerveau, rat, ASL.

## Abstract

This PhD work, mainly methodological, focused on the techniques of magnetic resonance imaging (MRI) to measure cerebral blood flow (CBF) and more particularly on arterial spin labeling (ASL), which uses water protons from the blood as markers. We implemented the pseudo-continuous ASL labeling sequence (pCASL) and evaluated its response to a hypercapnic stimulus. We evaluated different strategies to maximize the labeling inversion efficiency. For this, we implemented numerical simulation tools of ASL approaches. Our results demonstrated that the inversion efficiency is influenced by the homogeneity of the magnetic field in the labeling region, which becomes a problem at high magnetic field. The optimized pCASL protocol was then evaluated in rats at three magnetic fields (4.7, 7, and 11.7 T) and compared with a conventional continuous ASL approach (CASL). This comparison showed excellent inter-animal and inter-field reproducibility of the developed method. In a second part, we evaluated the influence of the longitudinal relaxation time ( $T_1$ ) of brain tissue on the final CBF values. For this, we modified the tissue  $T_1$  by an intracerebral injection of manganese. This study demonstrated the difficulty of taking into account the change in  $T_1$  of the tissue. In a third part, we evaluated the contribution of a specific labeling coil for the CASL approach by comparing measurements of CBF obtained with that of pCASL. We found a good agreement between these two methods for all slices. Our results also illustrate the significant contribution of magnetization transfer effects in CASL sequence. The tools developed during this thesis were also used in several preclinical studies including brain tumors, stroke and head trauma models.

**Key words :** MRI, perfusion, brain, rat, ASL.