

APPORT DE L'IMAGERIE DES PATIENTS CÉRÉBRO-LÉSÉS

Jean-François Payen (1, 2, 3), Gilles Francony (1, 2, 3), Emmanuel Barbier (2, 3), Pierre Bouzat (1, 2, 3)

1. Pôle Anesthésie-Réanimation, Hôpital Michallon, 38043 Grenoble.

2. Inserm, U836, 38043 Grenoble

3. Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences, UMR-S 836, 38043 Grenoble

INTRODUCTION

L'ischémie/hypoxie cérébrale constitue la voie finale commune de nombreuses agressions cérébrales [1]. Son impact sur le devenir des patients est documenté depuis longtemps [2]. Des épisodes d'hypoxie cérébrale peuvent survenir et être associés à un mauvais devenir neurologique, alors même que la pression intracrânienne et la pression de perfusion cérébrale ne sont pas pathologiques [3]. Ainsi, l'évaluation du débit sanguin cérébral (DSC) est devenue une préoccupation centrale en neuroréanimation. En pratique clinique, le dépistage de l'ischémie cérébrale s'effectue au lit du patient et grâce à des techniques d'imagerie de la perfusion cérébrale par IRM ou par scanner (Tableau I). D'autres techniques d'imagerie sont en développement pour estimer le pronostic du patient cérébro-lésé et mesurer l'oxygénation cérébrale.

Tableau I

Comparaison des différentes méthodes d'imagerie de perfusion.

	CT perfusion	CT-Xénon	IRM eau	IRM-Gado	PET	SPECT	Ultra-sons
Paramètres mesurés	DSC, VSC, MTT	DSC	DSC	DSC, VSC, MTT	VSC, DSC	DSC	
Type de mesure	Suivi dynamique		Avant/ après	Suivi dynamique		1 mesure	Suivi dynamique
Quantification	++	+++	+++	+	+++	+	-
Résolution spatiale	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	4-6 mm	4-6 mm	
Durée d'acquisition	1 min	10 min	3 min	1 min	10 min	15 min	1 min
Couverture spatiale	N barrettes	N barrettes	Tout le cerveau	Tout le cerveau	Tout le cerveau	Tout le cerveau	En cours de développement

1. IMAGERIE DE PERFUSION

L'imagerie de la perfusion cérébrale connaît des développements importants depuis ces vingt dernières années [4]. Ces progrès sont liés d'une part à ceux des matériels d'imagerie en termes de résolution spatiale, de couverture spatiale et de rapidité d'acquisition, et d'autre part à ceux des connaissances des relations entre les signaux acquis en imagerie et les informations physiologiques recherchées. Il est ainsi possible de convertir en images, de façon robuste et quantitative, le débit sanguin cérébral (DSC, en ml/100 g/min) et le volume sanguin cérébral (VSC, en ml/100 g) [5].

1.1. SCANNER DE PERFUSION

Le scanner de perfusion s'est considérablement développé grâce à l'apparition des scanners multi-barrettes. Le scanner de perfusion consiste à suivre l'évolution du signal lors du premier passage d'un bolus d'iode injecté par voie intraveineuse [6, 7]. L'évolution du signal reflète la variation de la concentration en iode au cours du temps pour chaque voxel de l'image. Si le produit de contraste reste intravasculaire, l'analyse de la courbe concentration/temps donne des valeurs quantitatives de volume sanguin, de débit sanguin et de temps de transit moyen.

L'analyse du premier passage nécessite un certain nombre de précautions : administration automatique du traceur, choix approprié des vaisseaux intracérébraux de référence, stabilité hémodynamique et respiratoire du patient pendant l'acquisition des images. Des logiciels de calcul des paramètres de perfusion cérébrale sont désormais disponibles sur tous les scanners. Les limites de cette technique sont d'une part l'état de la barrière hémato-encéphalique (BHE), et d'autre part la mesure d'une unique fonction d'entrée artérielle. En effet, l'hypothèse qu'une seule fonction d'entrée artérielle est représentative de l'ensemble du cerveau n'est pas valide dans le cas de lésions entraînant un recrutement de collatérales. Cependant, en prolongeant l'acquisition jusqu'à 4 minutes après l'injection du traceur, il est également possible de caractériser, de façon quantitative l'état de la BHE [8]. Les principales indications du scanner de perfusion sont le diagnostic de l'ischémie et de la nécrose cérébrale après un accident vasculaire cérébral (AVC), et le suivi du vasospasme après une hémorragie méningée [6].

1.2. SCANNER ET XÉNON

Cette technique consiste à inhaler pendant quelques minutes un mélange gazeux contenant 28 % de xénon [9]. Le xénon, lipophile, se dissout dans le sang et traverse la BHE. En mesurant l'évolution de la concentration du xénon dans le tissu cérébral d'une part et la fonction d'entrée artérielle d'autre part, une analyse des signaux permet d'obtenir une estimation du DSC. Chez les patients ne présentant pas d'altération de la fonction pulmonaire, la fonction d'entrée artérielle du xénon peut être correctement estimée par une mesure de la fraction de xénon expirée [10].

1.3. MARQUAGE DES SPINS ARTÉRIELS PAR IRM

Cette méthode IRM repose sur l'emploi de l'eau endogène du sang comme agent de contraste [11, 12]. L'aimantation de l'eau artérielle est inversée au niveau des carotides ou du polygone de Willis. Le sang dont l'aimantation a été inversée irrigue ensuite le cerveau (relaxation T1). Pour mesurer le DSC, on recueille des

paires d'images : des images avec inversion de l'aimantation du sang et des images contrôles. La différence de signal entre les deux types d'image reflète le DSC. Cette différence étant faible, environ 40 paires d'images doivent être acquises pour obtenir un signal robuste. Cette méthode est donc très proche de celle en PET utilisant l'eau marquée. Les travaux portant sur le marquage de spin ont permis d'augmenter la qualité des images d'un facteur 10 environ. Ainsi, il est possible aujourd'hui d'obtenir des cartes de DSC couvrant l'ensemble du cerveau en 3 min environ.

1.4. IRM DYNAMIQUE DE SUSCEPTIBILITÉ MAGNÉTIQUE

Cette approche est similaire au scanner de perfusion. Un bolus d'un chélate de gadolinium est injecté par voie intraveineuse pour le suivi des variations du signal IRM en écho de gradient. La différence entre IRM et scanner porte sur la relation entre signal et concentration en agent de contraste dans le voxel. Cette relation est directe et linéaire en scanner ; elle est plus complexe en IRM. En effet, l'agent de contraste diminue les temps de relaxation T1 et T2, mais aussi T2* au sein du voxel. C'est pourquoi les résultats sont exprimés en valeurs relatives, mais restent robustes [13]. Comme pour le scanner, il est possible d'obtenir des informations sur l'état de la BHE par le suivi dynamique des variations en T1 du signal suite à l'injection d'un chélate de gadolinium. Enfin, l'IRM peut fournir des informations sur le diamètre moyen des vaisseaux dans le voxel et/ou sur la densité de vaisseaux dans le voxel. Ces approches permettent de caractériser l'angiogénèse tumorale [14].

1.5. PET SCAN DE PERFUSION

L'imagerie PET de perfusion repose sur l'emploi de traceurs à base d'oxygène 15 (demi-vie radioactive : 2 min, produit en cyclotron). Le $H_2^{15}O$ est injecté par voie IV tandis que le $C^{15}O_2$ est inhalé pendant quelques minutes pour être converti en $H_2^{15}O$ sous l'action de l'anhydrase carbonique [15]. Pour quantifier les données, il est nécessaire de disposer d'une mesure exacte de la fonction d'entrée artérielle. Bien que d'accès limité, cet examen reste l'examen de référence pour la quantification du DSC et du métabolisme cérébral chez l'homme, et permet une meilleure compréhension physiopathologique après traumatisme crânien [16].

1.6. TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION MONOPHOTONIQUE

Historiquement, de nombreuses mesures ont été réalisées avec du ^{133}Xe inhalé [17], à l'aide d'une approche similaire à celle présentée plus haut en tomodensitométrie X. La faible énergie des photons gammas émis par le ^{133}Xe a limité le développement de la méthode. Les deux traceurs utilisés en routine clinique sont le ^{99m}Tc -HMPAO (Hexaméthylpropylèneamine Oxime), et le ^{99m}Tc -ECD (ethyl cysteinatate dimer), tous deux émetteurs de rayons gamma. Ces deux traceurs, lipophiles, s'extravasent et restent piégés dans les cellules suite à leur conversion en composés hydrophiles. Toutefois, l'accumulation des traceurs n'est pas strictement proportionnelle au DSC, ce qui ne permet pas d'avoir des mesures quantitatives de DSC.

1.7. ULTRASONS DYNAMIQUES

La perfusion cérébrale peut être évaluée par une approche dynamique en ultrasons pour suivre le passage d'un agent de contraste (microbulle de 1 à 10 μm de diamètre) [18]. Par rapport au doppler, on accède ici à une information sur la circulation capillaire. L'étude peut être réalisée comme pour le scanner

de perfusion ou l'IRM : on suit par imagerie ultrasonore le premier passage de l'agent de contraste et les signaux sont analysés d'une façon similaire.

2. IMAGERIE MÉTABOLIQUE

De nombreuses informations métaboliques sont également accessibles en imagerie, principalement en tomographie par émission de positons et en IRM. L'imagerie optique connaît des développements importants dans ce domaine, mais elle reste pour le moment inaccessible en clinique.

2.1. PET SCAN ET MÉTABOLISME

A l'aide de l' ^{15}O , l'imagerie TEP permet également d'accéder à la mesure de la consommation cérébrale en oxygène (CMRO_2) [16]. Les composés fluorés (^{18}F) permettent d'accéder à la consommation de glucose (^{18}FDG , fluoro-2-deoxy-D-glucose) et de mettre en évidence des zones en hypoxie ($^{18}\text{F-MISO}$, fluoro-misonidazole). Le ^{18}F ayant une période radioactive plus longue que l'oxygène 15 (2 h versus 2 min), il peut être utilisé à distance des cyclotrons. Le ^{18}FDG pénètre dans les cellules comme le glucose mais sa formule empêche qu'il soit relargué. Il s'accumule donc en fonction de la consommation de glucose. Le $^{18}\text{F-MISO}$ se distribue dans le cerveau mais ne reste stocké que dans les cellules qui présentent une PaO_2 locale inférieure à 10 mmHg environ. Son accumulation reflète donc une hypoxie tissulaire [19].

2.2. SPECTROSCOPIE IRM

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM), notamment proton (^1H) ou phosphore (^{31}P), permet d'évaluer de façon relative les concentrations tissulaires de certains métabolites dont la concentration est supérieure à 1 mM. Ainsi, la $^1\text{H-SRM}$ permet d'identifier un marqueur de viabilité neuronale, le N-acétylaspartate (NAA), un marqueur de membrane cellulaire, la choline, et des marqueurs énergétiques, la créatine et phosphocréatine (PCr) et le pic du lactate. La $^{31}\text{P-SRM}$ identifie des composés du métabolisme énergétique cellulaire : ATP, phosphate inorganique (Pi), PCr, et de mesurer le pH intracellulaire [20]. En pratique, les acquisitions sont localisées à un voxel afin de limiter la durée d'acquisition. Chez les patients traumatisés crâniens, le rapport NAA/créatine dans la partie postérieure de la protubérance serait associé au devenir neurologique du patient [21].

Enfin, la quantification de l'effet BOLD (Blood oxygenation level-dependant) est possible désormais. Ainsi, des cartes de la fraction d'extraction d'oxygène et de CMRO_2 ont été obtenues dans des modèles animaux, ce qui devrait permettre d'obtenir ces paramètres plus facilement qu'en PET scan [22, 23].

CONCLUSION

Afin de préserver le cerveau de l'ischémie et ses conséquences sur le pronostic neurologique, de nombreux outils sont possibles pour évaluer le débit sanguin cérébral et son adéquation au métabolisme cérébral. La conjonction de techniques de monitoring multimodal évaluant la situation globale et régionale permet dans la plupart des cas de dépister les situations à risque ischémique. L'imagerie de perfusion peut être une aide précieuse pour le clinicien dans la stratégie thérapeutique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bramlett HM, Dietrich WD. Progressive damage after brain and spinal cord injury: pathomechanisms and treatment strategies. *Prog Brain Res.* 2007;161:125-41.
- [2] Graham DI, Adams JH. Ischaemic brain damage in fatal head injuries. *Lancet.* 1971 Feb 6;1(7693):265-6.
- [3] Oddo M, Levine JM, Mackenzie L, Frangos S, Feihl F, Kasner SE, et al. Brain Hypoxia Is Associated With Short-term Outcome After Severe Traumatic Brain Injury Independently of Intracranial Hypertension and Low Cerebral Perfusion Pressure. *Neurosurgery.* 2011 Nov;69(5):1037-45.
- [4] Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke.* 2005 Sep;36(9):e83-99.
- [5] Payen JF, Lefournier V, Barbier E, Dardierian F, Fauvage B, Le Bas JF. Imagerie de la perfusion et du métabolisme cérébral. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006 Jul;25(7):722-8.
- [6] Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol.* 2008 Dec;35(5):253-60.
- [7] Metting Z, Cerliani L, Rodiger LA, van der Naalt J. Pathophysiological concepts in mild traumatic brain injury: diffusion tensor imaging related to acute perfusion CT imaging. *PLoS One.* 2013;8(5):e64461.
- [8] Hom J, Dankbaar JW, Schneider T, Cheng SC, Bredno J, Wintermark M. Optimal duration of acquisition for dynamic perfusion CT assessment of blood-brain barrier permeability using the Patlak model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Aug;30(7):1366-70.
- [9] Pindzola RR, Yonas H. The xenon-enhanced computed tomography cerebral blood flow method. *Neurosurgery.* 1998 Dec;43(6):1488-92.
- [10] Honda M, Sase S, Yokota K, Ichibayashi R, Yoshihara K, Masuda H, et al. Early cerebral circulation disturbance in patients suffering from different types of severe traumatic brain injury: a xenon CT and perfusion CT study. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;118:259-63.
- [11] Barbier EL, Lamalle L, Decorsis M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13(4):496-520.
- [12] Detre JA, Rao H, Wang DJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J Magn Reson Imaging.* 2012 May;35(5):1026-37.
- [13] Liu W, Wang B, Wolfowitz R, Yeh PH, Nathan DE, Graner J, et al. Perfusion deficits in patients with mild traumatic brain injury characterized by dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR Biomed.* 2013 Jun;26(6):651-63.
- [14] Beaumont M, Lemasson B, Farion R, Segebarth C, Remy C, Barbier EL. Characterization of tumor angiogenesis in rat brain using iron-based vessel size index MRI in combination with gadolinium-based dynamic contrast-enhanced MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Oct;29(10):1714-26.
- [15] Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham J. Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. *J Nucl Med.* 1983 Sep;24(9):790-8.
- [16] Menon DK. Brain ischaemia after traumatic brain injury: lessons from ¹⁵O₂ positron emission tomography. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Apr;12(2):85-9.
- [17] Lassen NA, Henriksen L, Paulson O. Regional cerebral blood flow in stroke by ¹³³Xenon inhalation and emission tomography. *Stroke.* 1981 May-Jun;12(3):284-8.
- [18] Cosgrove D, Lassau N. Imaging of perfusion using ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Aug;37 Suppl 1:S65-85.
- [19] Padhani AR, Krohn KA, Lewis JS, Alber M. Imaging oxygenation of human tumours. *Eur Radiol.* 2007 Apr;17(4):861-72.
- [20] Payen JF, Francony G, Fauvage B, Le Bas JF. Apport de la spectroscopie RMN à l'évaluation du traumatisme crânien. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 May;24(5):522-7.
- [21] Tollard E, Galanaud D, Perlberg V, Sanchez-Pena P, Le Fur Y, Abdennour L, et al. Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: Preliminary results. *Crit Care Med.* 2009 Apr;37(4):1448-55.
- [22] He X, Yablonskiy DA. Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: default state. *Magn Reson Med.* 2007 Jan;57(1):115-26.
- [23] Bouzat P, Millet A, Boue Y, Pernet-Gallay K, Trouve-Buisson T, Gaide-Chevronnay L, et al. Changes in brain tissue oxygenation after treatment of diffuse traumatic brain injury by erythropoietin. *Crit Care Med.* 2013 May;41(5):1316-24. 38043