

# Contribution de la tomographie d'émission à positrons à la mesure des débits sanguins cérébraux régionaux

J.-C. DEPRESSEUX (\*)

**RÉSUMÉ.** — Ce rapport propose une vue d'ensemble de l'apport spécifique de la tomographie d'émission positronique et des indicateurs marqués par émetteurs de positrons au problème de l'évaluation des débits sanguins cérébraux régionaux. Il souligne les caractéristiques propres à cette technique et leurs implications conceptuelles et méthodologiques. Quatre types d'approches sont ainsi distinguées et discutées : méthodes par mesure à l'équilibre de capture, méthodes par mesure à l'équilibre dynamique, méthodes par mesure de cinétique de clearance, méthodes par mesure de cinétique convoluée.

**SUMMARY.** — *A general overview of the potentials of positron emission tomography and of positron -emitting radiopharmaceuticals for the evaluation of regional cerebral blood flow is proposed and discussed. Specific characteristics of this technique are described, with special stress on conceptual and methodological implications. Four different approaches to the problem of the determination of cerebral blood flow are distinguished: trapping equilibrium methods, steady state equilibrium methods, clearance methods and convoluted kinetic methods.*

## INTRODUCTION

L'intérêt de disposer en recherche, voire en clinique neurologique, de méthodes non traumatisantes pour l'évaluation du débit sanguin cérébral régional chez l'homme est amplement démontré à la lumière des nombreux progrès qu'elles ont apportés dans la compréhension de la physiologie et de la pathophysiologie du cerveau.

Cependant, ces progrès eux-mêmes ont soulevé de nouvelles questions soulignant les limitations des méthodes disponibles et justifiant le développement de techniques plus performantes avec un accent mis tout particulièrement sur la nécessité d'une approche tomographique, particulièrement pour l'étude des zones ischémiques [1].

Les dernières années ont vu le développement de trois grands types d'approche tomographique de la mesure du débit sanguin cérébral régional chez l'homme :

(a) la *tomodensitométrie X*, avec administration de xénon stable, méthode souffrant d'un rapport signal/bruit restant très défavorable [2];

(b) les méthodes par *tomographie d'émission mono-photonique* avec détermination de clearance de xénon radioactif [3] ou avec mesure de distribution d'indicateurs à capture tissulaire proportionnelle au débit sanguin local [4];

(c) enfin, les techniques utilisant la *tomographie d'émission à positrons* et l'administration d'indicateurs émetteurs de positrons.

(1) Présenté au colloque de Liège sur les produits de cyclotron Juin 1982.

(\*) Chercheur au F.N.R.S., Maître de Conférences, Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège.

Tirés à part : Docteur J.-C. DEPRESSEUX, Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège, B 30-Sart-Tilman, B-4000 Liège.

Le but de cette revue est de faire le point de la contribution du dernier groupe de méthodes et de confronter leurs apports actuels et potentiels à celui d'autres moyens d'investigation de la circulation cérébrale.

## INDICATEURS DE DÉBIT SANGUIN ÉMETTEURS DE POSITRONS

Un grand nombre d'indicateurs radioactifs différents, émetteurs de positrons et détectables quantitativement par tomographie d'émission à positrons (T.E.P.), ont été utilisés en vue de la mesure de débits sanguins cérébraux régionaux, ce dont témoigne une abondante littérature dont la liste n'est certes pas close (tableau).

Plusieurs points de vue conceptuels et méthodologiques justifient la diversification de cette recherche.

Tout d'abord, certains indicateurs se révèlent plus adaptés que d'autres aux contraintes imposées par l'utilisation de la T.E.P., en particulier, à la faible *résolution temporelle* de ce mode de détection, les temps d'échantillonnage ne pouvant guère être inférieurs à la minute avec les systèmes commercialisés. La préférence a été donnée pour cette raison par certains auteurs à des indicateurs pouvant atteindre un niveau constant de concentration radioactive dans le sang et dans les tissus soit par capture, en mode d'administration brève ( $^{13}\text{NH}_3$ ) ([5], [6]), soit par état d'équilibre en mode d'administration continue ( $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ) ([7], [9]).

La recherche d'indicateurs différents est également justifiée par leurs *propriétés physiques et biologiques* plus ou moins favorables, en particulier leur plus ou moins grande solubilité dans les milieux biologiques

et leur diffusibilité différente à travers les divers compartiments tissulaires.

La préférence ira plutôt à un indicateur hautement soluble dans le milieu biologique et donnant des concentrations radioactives optimales. D'autre part, un indicateur biologique inerte et de grande vitesse de diffusion permet l'utilisation de modèles de distribution et de méthodes d'analyse des données en général plus simples.

Enfin, un indicateur dont la solubilité est assez homogène dans les diverses régions du cerveau et dans les tissus pathologiques pourra se révéler d'une utilisation plus aisée et plus fiable.

D'autres critères, conditionnant la *disponibilité* de ces indicateurs, sont aussi très importants, entre autres la facilité et le coût de préparation, les activités disponibles et les possibilités de transport et de stockage.

Le tableau résume les caractéristiques de divers indicateurs, quant aux types de méthodes utilisables.

### DÉTECTION PAR T.E.P. ET MESURE DES DÉBITS SANGUINS

La tomographie d'émission positronique, à partir de la détection externe du rayonnement d'annihilation positronique, réalise l'évaluation quantitative et tridimensionnelle de la distribution d'indicateurs marqués par radioéléments émetteurs de positrons, apportant ainsi la possibilité d'une véritable autordiagnostic quantitative applicable chez l'homme ([19]-[21]).

Pour ce qui concerne la mesure du débit sanguin cérébral, cette méthode présente plusieurs aspects intéressants.

D'une part, au plan de la topographie des déterminations, la *reconstruction tridimensionnelle* de la distribution de la radioactivité a les avantages :

- de ne pas limiter les déterminations à une vue télescopée de diverses structures de la convexité des hémisphères cérébraux, mais de donner accès à l'étude de la substance blanche, du cortex interhémisphérique et temporal inférieur, des noyaux gris centraux et du contenu de la fosse postérieure;

- de donner un meilleur accès à l'information provenant de régions focales à débit bas, qui sont sous-estimées par les méthodes non tomographiques basées sur la clearance d'indicateurs inertes tels que le  $^{133}\text{Xe}$  [22];

- d'éviter divers artefacts, tels que la détection de la radioactivité d'indicateurs gazeux dans les voies respiratoires supérieures ou les phénomènes d'interférence droite-gauche (cross-talk) [23].

D'autre part, la T.E.P. apporte la possibilité d'obtenir des données avec une *résolution géométrique homogène* dans l'ensemble du plan de détection, ceci au contraire des méthodes non tomographiques — par sondes multiples ou caméra à scintillations conventionnelles [24].

La résolution géométrique maximale qui est actuellement atteinte est caractérisée, selon les systèmes de T.E.P., par une largeur à mi-hauteur de la fonction linéaire de détection de 15 à 8 mm dans les deux dimensions du plan tomographique ([24]-[28]).

Ces performances ne permettent pas de distinguer des zones d'intérêt correspondant à la finesse des structures anatomiques du cerveau et, en particulier, de distinguer, dans le cortex cérébral, la radioactivité de la substance grise de celle des structures blanches adjacentes; l'évaluation de débits sanguins tissulaires spécifiques n'est donc pas encore accessible *in vivo*.

Enfin, la physique de détection en coïncidence du rayonnement d'annihilation positronique permet la *correction de l'atténuation* subie par les photons gamma dans l'objet étudié.

Les valeurs locales de radioactivité, reconstruites avec correction d'atténuation, sont ainsi caractérisées par une efficacité de détection elle aussi homogène dans l'ensemble du plan de détection.

En outre, par l'utilisation de fantômes, il est possible d'étalonner les mesures et de les exprimer en unités de radioactivité par unité de volume du cerveau, soit en valeur absolue, soit par référence à une autre compteur [19]. Cette performance, propre à la T.E.P., est d'un très grand intérêt, car elle donne accès à la mesure étalonnée de la concentration radioactive de l'indicateur dans l'ensemble du volume, avec possibilité de calibration par rapport à d'autres données, notamment la concentration correspondante de l'indicateur mesurée dans le sang du sujet.

La T.E.P. présente donc sur les autres modes de détection un ensemble d'avantages qui peuvent être résumés comme suit.

Par rapport à la *détection non tomographique* par sondes multiples ou par caméra à scintillations, elle réalise une détection tridimensionnelle et étalonnée de résolution spatiale et d'efficacité homogènes dans l'ensemble du volume cérébral.

TABLEAU

Principaux émetteurs de positrons utilisés en vue de l'évaluation du débit sanguin cérébral par tomographie d'émission positronique. Les différents types de méthodes sont décrites dans le texte.

Indicateur	Période du radioélément	Mode d'administration	Type de méthode
$^{13}\text{NH}_3$ . . . . .	9,96 minutes	Injection IV	Capture ([5], [6])
$\text{H}_2\ ^{15}\text{O}$ . . . . .	2,05 minutes	Inhalation ( $\text{C}^{15}\text{O}_2$ )	Équilibre dynamique ([7]-[9]) Cinétique convoluée ([10]-[14])
$^{11}\text{C}$ -alcools . . . . .	20,34 minutes	Injection IV	Cinétique convoluée [11]
$^{77}\text{Kr}$ . . . . .	1,2 heure	Inhalation	Clearance [15]
$^{11}\text{C}$ -iodoantipyrine . . .	20,34 minutes	Injection carotidienne	Clearance [16]
$^{18}\text{F}$ -fluoromethane . . .	110 minutes	Inhalation	Cinétique convoluée [17]



Par rapport aux *tomographies monophotoniques*, elle est de sensibilité plus grande et plus homogène, elle se caractérise par une résolution spatiale en général supérieure et elle apporte une possibilité de correction d'atténuation et de quantification.

Enfin, l'avantage de la T.E.P. réside dans le *grand nombre de radioéléments* émetteurs de positrons qu'il est possible de détecter dans les mêmes conditions quantitatives et dans l'intérêt des *nombreuses molécules métaboliques et pharmacologiques* qu'il est possible de marquer avec ces éléments [29].

Outre la mesure du débit sanguin cérébral dans des conditions particulièrement favorables, cette méthode de détection est ainsi la seule qui permette actuellement une étude diversifiée de métabolismes et de biodistributions régionales dans le cerveau [30].

### MÉTHODES PAR MESURE DE L'ÉQUILIBRE DE CAPTURE

De manière analogue à ce que réalisent les méthodes de mesure de la distribution de la circulation cérébrale par injection intra-artérielle de microsphères radioactives, certains auteurs ont imaginé la possibilité d'indicateurs à capture métabolique, injectables par voie intraveineuse, dont la concentration tissulaire régionale à l'équilibre de capture serait proportionnelle au débit sanguin correspondant.

L'ammoniac marqué  $^{13}\text{NH}_3$ , injecté à doses traceuses par voie intraveineuse a été proposée dans ce but [5]. Cette approche repose sur l'hypothèse selon laquelle les vitesses de diffusion de  $^{13}\text{NH}_3$  à travers la barrière hémato-encéphalique et d'incorporation de ce traceur dans les biosynthèses cellulaires seraient voisines dans les diverses régions du cerveau, normales et pathologiques et que, dès lors, la capture tissulaire de l'indicateur serait linéairement proportionnelle au débit sanguin régional correspondant. Des cartographies de la distribution des débits sanguins cérébraux peuvent ainsi être obtenues.

Cependant, cette méthode présente deux limites qui en compromettent la validité ([5], [6]).

La vitesse de diffusion du  $^{13}\text{NH}_3$  à travers la barrière hémato-encéphalique n'est pas très élevée, face à sa vitesse de convection circulatoire, ce qui entraîne une sous-estimation du débit estimé d'autant plus importante que le débit vrai est élevé.

D'autre part, l'ammoniac en solution de part et d'autre de la barrière hémato-encéphalique se trouve sous les deux formes  $^{13}\text{NH}_3$  et  $^{13}\text{NH}_4^+$  en équilibre. Comme seule la forme  $^{13}\text{NH}_3$  non ionisée est diffusible à travers cette barrière, le partage de concentration global de l'ammoniac entre sang et tissu est aussi une fonction de la différence de pH entre sang et tissu, ce qui peut entraîner des erreurs d'interprétation dans les cas pathologiques. Enfin, une non linéarité de la radioactivité de  $^{13}\text{N}$  dans le cerveau par rapport au débit sanguin local peut aussi résulter de différences régionales des réactions d'amination.

### MÉTHODES PAR MESURE A L'ÉQUILIBRE DYNAMIQUE

Lorsqu'un indicateur radioactif est administré à débit constant, sa concentration radioactive dans le

sang et dans les tissus va croissant et, si la période de décroissance radioactive est suffisamment courte, cette concentration y tend vers une valeur constante dite d'équilibre.

Cette valeur de concentration tissulaire d'équilibre,  $C_{i_{\text{equ}}}$ , est fonction de la concentration correspondante dans le sang artériel,  $Ca_{\text{equ}}$ , de la période de décroissance radioactive du radioélément  $\lambda$ , du volume effectif de distribution tissulaire de l'indicateur,  $V_i$ , et, enfin, du débit sanguin local,  $F_i$ , selon la formule suivante :

$$(1) \quad C_{i_{\text{equ}}} = \frac{Ca_{\text{equ}} \cdot F_i}{\lambda + (F_i/V_i)}$$

L'évaluation étalonnée de la concentration tissulaire locale permet donc une évaluation du débit sanguin correspondant.

C'est sur ce principe qu'est basée l'évaluation du débit sanguin cérébral régional par inhalation continue de  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  et par T.E.P. à l'état d'équilibre de concentration radioactive dans l'organisme de  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , équilibre atteint après 7-10 minutes d'administration ([7]-[9]). L'échange de l'atome de  $^{15}\text{O}$  entre les espèces  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{C}^{15}\text{O}_3$  et  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , catalysé par l'anhydrase carbonique aboutit en effet très rapidement au marquage effectif de  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , les trois espèces étant marquées à concurrence respectivement de 0,08, 0,15 et 99,77% dans les conditions acido-basiques normales dans le plasma.

Les images tomographiques obtenues à l'équilibre peuvent faire l'objet d'une analyse numérique conduisant à l'évaluation de la distribution cérébrale du débit sanguin.

Les performances de la méthode sont remarquables sur le plan de la représentation et de la quantification tridimensionnelles des débits et de la possibilité parallèle de mesures des coefficients d'extraction régionale de l'oxygène, par inhalation successive de  $^{15}\text{O}_2$  réalisée dans les mêmes conditions [9].

Les limites de la méthode doivent cependant être soulignées :

— l'impossibilité de mesurer le volume de distribution régionale de l'eau marquée peut entraîner une erreur systématique importante dans l'évaluation des débits, étant donné que la fonction de détermination du débit est très sensible à toute erreur commise sur ce coefficient ([31]-[33]);

— la sensibilité et la précision de la détermination du débit diminue rapidement avec l'augmentation de celui-ci [34]; cette méthode est donc, à l'inverse des méthodes utilisant la clearance de gaz radioactifs inertes,  $^{133}\text{Xe}$  . . . , plus sensible pour la détection de zones hypoperfusées que pour celle de débits élevés.

C'est vraisemblablement la raison pour laquelle cette méthode ne permet pas de déceler, dans un cerveau normal, des zones d'hyperémie fonctionnelle correspondant à l'activation neuronale à la suite de stimulations sensibles ou psychomotrices, sauf dans le cas d'une stimulation visuelle intense.

Ces limitations, couplées à l'intérêt potentiel de la T.E.P. pour l'étude du débit sanguin cérébral, ont justifié la recherche d'autres approches.

## MÉTHODES PAR MESURE DE CINÉTIQUE DE CLEARANCE

Les méthodes utilisant la détection des fonctions de transfert régionales de substances inertes radioactives dans le cerveau, et leur analyse comme fonction de clearance, telles que les méthodes au  $^{133}\text{Xe}$  trouvent leur limite dans les incertitudes topométriques et les artéfacts liés à une détection non tomographique, dans la sous-estimation des zones à débit bas et, enfin, dans la méconnaissance des valeurs exactes à attribuer au coefficient de partage de l'indicateur entre le tissu et le sang.

Les méthodes de détection tomographiques à gamma unique résolvent élégamment les deux premiers points, mais non le dernier.

Certains auteurs ([15], [35], [36]) utilisent l'inhalation brève de  $^{77}\text{Kr}$  suivie de tomographies séquentielles réalisées toutes les 30 secondes durant 8,5 minutes.

Le débit sanguin cérébral régional est calculé par ajustement monoexponentiel des valeurs semi-intégrées de concentration tissulaire régionale obtenues par la reconstruction d'image. L'avantage de cette approche tomographique est de permettre d'individualiser des régions à clearance monocompartimentale. Les concentrations tissulaires ne sont cependant pas déconvoluées des concentrations artérielles de l'indicateur, ce qui entraîne nécessairement une erreur systématique sur les résultats.

## MÉTHODES PAR MESURE DE CINÉTIQUE CONVOLUÉE

L'administration brève de  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  par inhalation équivaut à l'injection d'un embol de  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  dans la petite circulation.

La concentration tissulaire locale de  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  à tout instant  $t$ ,  $C_{bi}(t)$  (fonction de transfert tissulaire de l'eau marquée), peut être exprimée par une équation différentielle où interviennent les concentrations de  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  à l'entrée artérielle de la région tissulaire considérée, en fonction de  $t$ ,  $C_a(t)$  (fonction d'injection tissulaire de l'eau marquée), le débit sanguin régional  $F_i$ , le volume  $V_i$  de distribution de l'eau marquée dans le tissu et la constante de décroissance radioactive  $\lambda$  de  $^{15}\text{O}$ :

$$(2) \quad dC_{bi}(t) = F_i C_a(t) dt - (k_i + \lambda) C_{bi}(t) dt.$$

Après administration de  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  en embol respiratoire, il est possible de réaliser une séquence de détection des radioactivités cérébrales régionales par T.E.P., aboutissant à une détermination semi-intégrée de la fonction de transfert régional de  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  dans le cerveau.

Parallèlement, la fonction d'injection peut être déterminée par prélèvements sanguins artériels, à une distance du cœur égale à celle du lit artériolaire cérébral et les concentrations tissulaire et sanguine peuvent être étalonnées.

La détection d'un nombre suffisant de points de ces deux fonctions apporte une information permettant de déterminer les deux paramètres inconnus de l'équation (2), le débit sanguin régional et le volume de distribution correspondant de l'eau marquée.

Le traitement numérique de ces données en vue de l'estimation des deux paramètres  $F_i$  et  $V_i$  se révèle

assez lourd sur le plan du volume des opérations à effectuer et il a été mené selon plusieurs approches différentes, toutes dérivées de l'équation (2) ([10]-[14]).

Une analyse détaillée des conditions de validité de ce modèle et des équations numériques qui en sont dérivées montre que toute solution à l'équation générale (2) doit tenir compte du caractère variable du volume de distribution  $V_i$  de l'eau radioactive durant la période d'invasion du tissu cérébral par l'indicateur [12].

La détermination de la précision et de la sensibilité de ces méthodes est actuellement en cours, mais il semble bien que l'on puisse considérer cette approche comme actuellement la plus performante au plan de la sensibilité de l'évaluation de débits élevés, au plan de la précision et de l'exactitude des déterminations et au plan de la dose de rayonnement absorbé par le patient.

L'administration de l'indicateur en bolus et la mesure d'une cinétique convoluée prenant en compte la fonction d'injection  $C_a(t)$  utilise de manière optimale les possibilités d'étalonnage des mesures propres à la T.E.P.

## CONCLUSIONS

Les apports de la T.E.P. à l'évaluation du débit sanguin cérébral régional apparaissent dès à présent d'un double intérêt.

Au plan de la détection, cette technique permet une reconstruction tridimensionnelle des concentrations radioactives, l'élimination d'artéfacts d'interférences interrégionales et une étude de l'ensemble du volume de l'encéphale.

Outre ces avantages, qu'elle partage avec la tomographie d'émission monophotonique, la T.E.P. présente une résolution spatiale homogène dans chaque plan de tomographie, avec possibilité de correction satisfaisante de l'atténuation des photons gamma dans le champ de détection et avec quantification des concentrations radioactives ainsi reconstruites.

Cette quantification rend possible la mise en œuvre de modèles de biocinétique de traceurs beaucoup plus performants que ne le permettent toutes les autres méthodes actuelles de détection externe, car l'on dispose ici véritablement d'une méthode d'autoradiographie quantitative *in vivo*.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] N. A. LASSEN, Regional cerebral blood flow in stroke: the necessity of a tomographic approach, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **1**, 1981, 141-142.
- [2] B. P. DRAYER, S. K. WOFSON, O. M. REINMUTH, M. DUJOVNY, M. BOEHNKE et E. E. COOK, Xenon enhanced CT for analysis of cerebral integrity, perfusion and blood flow, *Stroke*, **9**, 1978, 123-130.
- [3] E. M. STOKELY, E. STEINSDOTTIR, N. A. LASSEN et P. ROMMER, A single photon dynamic computer-assisted tomograph (DCAT) for imaging brain function in multiple cross sections, *J. Comput. Assist. Tomog.*, **4**, 1980, 230-240.
- [4] H. S. WINCHELL, W. D. HORST, W. H. OLDENDORFF, R. HATTNER et H. PARKER, N-Isopropyl- $(^{123}\text{I})$  *p*-iodoamphetamine: single-pass brain uptake and was-

- hout; binding to brain synaptosomes and localization in dog and monkey brain, *J. Nucl. Med.*, **21**, 1980, 947-952.
- [5] M. E. PHELPS, E. T. HOFFMAN et C. RAYBAND, Factors which affect cerebral uptake and retention of  $^{13}\text{NH}_3$ , *Stroke*, **8**, 1977, 694-702.
- [6] M. E. PHELPS, S. C. HUANG, E. J. HOFFMAN, C. SELIN et D. E. KUHL, Cerebral extraction of N-13 ammonia: its dependence on cerebral blood flow and capillary permeability. Surface area production, *Stroke*, **12**, 1981, 607-619.
- [7] T. JONES, D. A. CHESLER et M. M. TER-POGOSSIAN, The continuous inhalation of oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man, *Br. J. Radiol.*, **49**, 1976, 339-343.
- [8] A. SUBRAMANYAM, N. M. ALPERT, B. HOOP, G. L. BROWNELL et J. M. TAVERAS, A model for regional cerebral oxygen uptake distribution during continuous inhalation of  $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$  and  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ , *J. Nucl. Med.*, **19**, 1978, 48-53.
- [9] R. S. G. FRACKOWIAK, G. L. LENZI, T. JONES et J. D. HEATHER, Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man, using  $^{15}\text{O}$  and positron emission tomography: theory, procedure and normal values, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **4**, 1980, 727-731.
- [10] S. C. HUANG, M. E. PHELPS, R. CARSON, E. HOFFMAN, D. PLUMMER, N. MACDONALD et D. KUHL, Tomographic measurement of local cerebral blood flow in man with 0-15 water, *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **1**, suppl. 1, 1981, 31-32.
- [11] M. E. RAICHEL, J. MARKHAM, K. LARSON, R. L. GRUBB et M. J. WELCH, Measurement of local cerebral blood flow in man with positron emission tomography, *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **1**, suppl. 1, 1981, 19-20.
- [12] J. C. DEPRESSEUX, A method for the local evaluation of the volume of rapidly exchangeable water in the human brain, in: *Positron Emission Tomography of the Brain*, HEISS and PHELPS, éd., Berlin, 1983, Springer Verlag.
- [13] S. C. HUANG, R. CARSON et M. E. PHELPS, Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: a general input technique, *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **2**, 1982, 99-108.
- [14] J. C. DEPRESSEUX, J. P. CHESLET et J. HODIAUMONT, Évaluation tomographique chez l'homme du débit sanguin cérébral et du volume cérébral d'eau échangeable (référence dans ce numéro).
- [15] Y. L. YAMAMOTO, C. THOMPSON, E. MEYER, H. NUKUI, M. MATSUNAGA et W. FEINDEL, Three-dimensional tomographical regional cerebral blood flow in man, measured with high efficiency mini-BGO two ring positron device using krypton-77, *Acta Neurol. Scand.*, **60**, suppl. 72, 1979, 186-187.
- [16] M. D. GINSBERG, R. BUSTO, A. H. LOCKWOOD, R. D. FINN, J. A. CAMPBELL et T. E. BOOTHE,  $^{11}\text{C}$ -iodoantipyrine for the measurement of regional cerebral blood flow by positron emission tomography synthesis and validation studies, *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **1**, suppl. 1, 1981, 37-38.
- [17] J. E. HOLDEN, S. J. GATLEY, R. D. HICHA, W. R. IP, W. J. SHAUGHNESSY, R. J. NICKLES et R. E. POLCYN, Regional cerebral blood flow using positron emission tomographic measurement of fluoromethane kinetics, *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **1**, suppl. 1, 1981, p. 35-36.
- [18] M. E. RAICHEL, Quantitative *in vivo* autoradiography with positron emission tomography, *Brain Research Reviews*, **1**, 1979, 47-68.
- [19] J. O. EICHLING, C. S. HIGGINS et M. M. TER-POGOSSIAN, Determination of radionuclide concentrations with positron C.T. scanning (P.E.T.), *J. Nucl. Med.*, **18**, 1977, 845-847.
- [20] E. J. HOFFMAN, S. C. HUANG et M. E. PHELPS, Quantitation in positron emission computed tomography: effect of object size, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **3**, 1979, 299-308.
- [21] S. C. HUANG, E. J. HOFFMAN, M. E. PHELPS et D. E. KUHL, Quantitation in positron emission computed tomography: effects of inaccurate attenuation correction, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **3**, 1979, 804-814.
- [22] R. F. DONLEY, T. M. SUNDT, R. E. ANDERSON et F. W. SHARBROUGH, Blood flow measurements and the look through artifact in focal cerebral ischemia, *Stroke*, **6**, 1975, 121-131.
- [23] N. A. LASSEN et D. H. INGVAR, Radioisotopic assessment of regional cerebral blood flow, in: *Progress in Nuclear Medicine*, Basel, 1972, Karger, 376-409.
- [24] M. M. TER-POGOSSIAN, M. E. PHELPS, E. J. HOFFMAN et N. A. MULLANI, A positron emission transaxial tomograph for nuclear imaging (P.E.T.T.), *Radiology*, **114**, 1975, 89-98.
- [25] M. E. PHELPS, E. J. HOFFMAN, S. C. HUANG et D. E. KUHL, ECAT: 1 new computerized tomographic imaging system for positron emitting radiopharmaceuticals, *J. Nucl. Med.*, **19**, 1978, 635-647.
- [26] C. J. THOMPSON, Y. L. YAMAMOTO et E. MEYER, Positome II: a high efficiency PET device for dynamic studies, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **2**, 1978, 650-651.
- [27] M. M. TER-POGOSSIAN, N. A. MULLANI, J. T. HOOD, C. S. HIGGINS et D. C. FICKE, Design considerations for a positron emission transverse tomograph (P.E.T.T. V) for imaging of the brain, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **2**, 1978, 539-544.
- [28] R. ALLEMAND, C. GRESSET et J. VACHER, Potential advantages of a cesium fluoride scintillator for a time-of-flight positron camera, *J. Nucl. Med.*, **21**, 1981, 153-155.
- [29] Proceedings of the Fourth International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jülich 1982, Kerforschungsanlage.
- [30] M. E. PHELPS, J. C. MAZIOTTA et S. C. HUANG, Study of cerebral function with positron computed tomography, *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **2**, 1982, 113-162.
- [31] S. C. JONES, M. REIVICH et J. H. GREENBERG, Error propagation in the determination of cerebral blood flow and oxygen metabolism with the inhalation of  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  and  $^{15}\text{O}_2$ , *Acta Neurol. Scand.*, **60**, suppl. 72, 1979, 228-229.
- [32] S. C. JONES, J. H. GREENBERG et M. REIVICH, Error analysis for the determination of cerebral blood flow with the continuous inhalation of  $^{15}\text{O}$ -labeled carbon dioxide and positron emission tomography, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **6**, 1982, 116-124.
- [33] A. A. LAMMERTSMA, J. D. HEATHER, T. JONES, R. S. J. FRACKOWIAK et G. L. LENZI, A statistical study of the steady state technique for measuring regional cerebral blood flow and oxygen utilization using  $^{15}\text{O}$ , *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **6**, 1982, 566-573.
- [34] S. C. HUANG, M. E. PHELPS, E. J. HOFFMAN et D. E. KUHL, A theoretical study of quantitative flow measurements with constant infusion of short-lived isotopes, *Phys. Med. Biol.*, **24**, 1979, 1151-1161.
- [35] E. MEYER, Y. L. YAMAMOTO et C. J. THOMPSON, Confidence limits for regional cerebral blood flow values obtained with circular positron system, using krypton-77, *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **5**, 1978, 159-166.
- [36] P. E. ROLLAND, E. MEYER, Y. L. YAMAMOTO et C. J. THOMPSON, Dynamic positron emission tomography as a tool in neuroscience: functional brain-mapping in normal human volunteers, *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **1**, suppl. 1, 1981, 463-464.