

Évaluation tomographique chez l'homme du débit sanguin cérébral et du volume cérébral d'eau rapidement échangeable

J.-C. DEPRESSEUX (*), J.-P. CHESLET (*) et J. HODIAUMONT (*)

RÉSUMÉ. — La présente étude utilise l'inhalation brève de $C^{15}O_2$, suivie d'une tomographie d'émission positronique séquentielle du cerveau, en vue de la détermination simultanée du débit sanguin cérébral régional et du volume cérébral régional d'eau rapidement échangeable chez des sujets humains normaux.

Il est démontré que le volume de distribution de l'eau radioactive dans le tissu cérébral varie durant la période d'invasion de l'organe par l'indicateur.

Les implications de cette variation sur la validité des traitements numériques possibles sont discutées et une méthode originale d'analyse des données est proposée.

SUMMARY. — *The present investigation uses bolus inhalation of $C^{15}O_2$ and sequential positron emission tomography of the brain in view to simultaneously evaluate regional cerebral blood flow and regional cerebral volume of rapidly exchangeable water in normal human subjects.*

Arguments allow to infer that the cerebral distribution volume of radiowater does vary with time during the initial period of invasion of tissue by the indicator.

Implications of this variation on the validity of classical data analysis procedures is discussed and an alternative original method is proposed.

INTRODUCTION

L'évaluation du débit sanguin cérébral régional a été abordée chez l'homme au moyen d'indicateurs radioactifs très divers ([1], [2]), cette recherche méthodologique continue étant stimulée par des considérations de sensibilité et de fiabilité des méthodes, ainsi que par des impératifs d'innocuité, de facilité et de possibilité de répétition des mesures.

Les progrès techniques et conceptuels récents ont mis en lumière les avantages d'une détermination tomographique des débits sanguins régionaux [3], ainsi que la nécessité d'évaluer simultanément les volumes régionaux de distribution tissulaire des indicateurs utilisés ([4], [5]).

L'utilisation d'eau marquée à l'oxygène-15 et de la tomographie d'émission à positrons (T.E.P.) allie l'intérêt de la tomographie quantitative pour la mesure du débit à la possibilité de déterminer les volumes régionaux d'eau échangeable dans le cerveau [6].

La présente recherche porte sur la modélisation de la cinétique de $H_2^{15}O$ dans le tissu cérébral après inhalation brève de $C^{15}O_2$ et sur la mise au point d'une méthode d'analyse originale des données

tomographiques en vue de l'évaluation simultanée du débit sanguin local et du volume local d'eau rapidement échangeable du cerveau.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les données pour analyse numérique sont obtenues chez 5 sujets normaux placés en décubitus dorsal dans des conditions psychophysiologiques aussi basales que possible. L'indicateur est administré par inhalation brève à partir d'un ballon contenant 80 Cmi de $C^{15}O_2$ dans 5 l d'air.

Une séquence de 8 tomographies de 53 secondes chacune est réalisée durant les 8 minutes suivant l'inhalation de l'indicateur, au moyen d'un tomographe ECAT II (EG § ORTEC), selon un plan parallèle au plan orbitomeatal, centré 5 cm au-dessus de celui-ci.

La détection et la reconstruction des données sont réalisées en mode de résolution moyenne (largeur à mi-hauteur = 13,2 mm).

La concentration artérielle de l'indicateur est déterminée par cathétérisme d'une artère humérale avec prélèvements sanguins séquentiels, gravimétrie et comptage dans un compteur-puits à scintillations.

Les contenus d'images reconstruits par T.E.P. et les comptages du compteur-puits sont étalonnés entre eux par l'utilisation d'un fantôme radioactif en gâteau de 20 cm de diamètre [7].

La gazométrie sanguine artérielle est régulièrement pratiquée durant les examens.

(¹) Colloque de Liège sur les produits de cyclotron (juin 1982).
Recherches réalisées avec le support du Crédit n° 1.5.278.82F du F.N.R.S.

(*) Université de Liège, Centre de Recherches du Cyclotron.

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

MODÈLE ET ÉQUATIONS

L'administration respiratoire brève de $C^{15}O_2$ correspond en fait à celle d'un embol de $H_2^{15}O$, plus que 99% des atomes de ^{15}O étant transférés de l'anhydride carbonique à l'eau, sous l'influence catalytique de l'anhydrase carbonique, dès le temps circulatoire pulmonaire.

La figure 1 schématise classiquement la structure du modèle utilisé pour décrire la cinétique de $H_2^{15}O$ dans tout élément de tissu i .

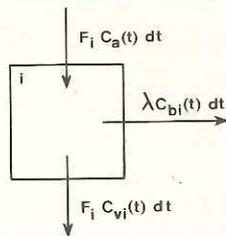


Fig. 1. — Structure du modèle utilisé pour décrire la cinétique de $H_2^{15}O$ dans un élément i d'organe, selon un système monocompartmental. Symboles définis dans le texte.

La quantité d'eau radioactive dans chaque unité de masse de tissu est décrite par l'équation différentielle :

$$(1) \quad dC_{bi}(t) = F_i C_a(t) dt - F_i C_{vi}(t) dt - \lambda C_{bi}(t) dt,$$

avec i identifiant les valeurs régionales des variables et paramètres; t , le temps; C_b , la radioactivité de l'eau par unité de masse d'organe; C_a et C_v , la radioactivité de l'eau par unité de volume de sang respectivement artériel et veineux; F , le débit sanguin en unité de volume de sang par unité de temps et par unité de masse d'organe; λ , la constante de décroissance radioactive de l'oxygène-15 ($0,34 \text{ mn}^{-1}$).

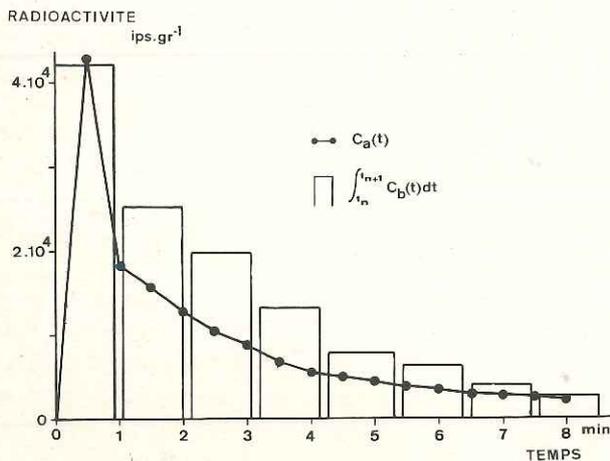


Fig. 2. — Illustration des données disponibles : valeurs semi-intégrées de concentration tissulaire régionale de $H_2^{15}O$, $C_{bi}(t)$, et valeurs de concentration artérielle, $C_a(t)$.

La figure 2 montre les données disponibles : valeurs semi-intégrées de $C_{bi}(t)$ et concentration artérielle $C_a(t)$.

Les valeurs régionales de la variable $C_{vi}(t)$ ne sont pas accessibles aux moyens de mesure et sont exprimées par l'utilisation du dit théorème du volume central :

$$(2) \quad C_{vi}(t) = C_{bi}(t)/V_i,$$

avec V_i , le volume de distribution de l'eau radioactive dans l'élément i d'organe, en unité de volume par unité de masse d'organe (sang + tissu).

Les équations (1) et (2) combinées donnent une expression générale de la cinétique de l'eau radioactive dans un élément d'organe :

$$(3) \quad dC_{bi}(t) = F_i C_a(t) dt - (k_i + \lambda) C_{bi}(t) dt,$$

avec :

$$k_i = F_i/V_i.$$

Les conditions initiales étant $C_{bi}(0) = 0$, l'équation (3) peut être résolue par intégration mathématique sous la forme d'une intégrale de convolution ([4], [6], [8]).

$$(4) \quad C_{bi}(t) = F_i \int_0^t e^{-(k_i + \lambda)(t - \tau)} \cdot C_a(\tau) d\tau.$$

Une autre approche (5) utilise des équations dérivées de l'intégration numérique des deux membres de l'équation (3).

$$(5) \quad C_{bi}(t) = F_i \int_0^t C_a(t) dt - (k_i + \lambda) \int_0^t C_{bi}(t) dt.$$

La validité de ces deux approches suppose que la valeur du volume de distribution V_i soit strictement constante par rapport à t .

En outre, l'utilisation de l'équation (4) nécessite l'ajustement parfait d'une fonction mathématique aisément convolvable aux valeurs observées de concentration artérielle $C_a(t)$, dès $t = 0$.

Dans les cas étudiés, la fonction d'entrée $C_a(t)$ est assimilable à la fonction :

$$(6) \quad C_a(t) = C_a(0) e^{-\mu t} + A(t),$$

où μ est la somme de la constante de décroissance physique de l'oxygène-15 et d'une constante physiologique correspondant à la distribution de l'indicateur dans l'organisme et où $A(t)$ correspond à l'écart entre les valeurs ajustées et les valeurs réelles.

La variable $A(t)$ pouvait être considérée comme nulle pour $t \geq 30$ secondes dans les cas observés.

Les études antérieures [6] ont démontré une mauvaise rétrosimulation des valeurs observées de concentration tissulaire $C_{bi}(t)$ lorsque l'analyse des données est réalisée par les méthodes dérivées des équations (4) aussi bien que (5).

Aussi, l'hypothèse d'une variation de V_i durant l'invasion de l'organe par l'indicateur a-t-elle été posée, avec élaboration d'une solution générale pour l'équation (3) :

$$(7) \quad C_{bi}(t) = \frac{C_a(0) F_i}{k_i + \lambda - \mu} (e^{-\mu t} - e^{-(k_i + \lambda) t}) + F_i e^{-(k_i + \lambda) t} * A(t) + \varepsilon_i(t),$$

avec $C_{bi}(0) = 0$ et $*$ indiquant une intégrale de convolution. Le paramètre k_i (donc V_i) est constant

par rapport à t dans cette équation et l'erreur sur $C_{bi}(t)$ résultant d'une variation éventuelle de V_i est notée $\varepsilon_i(t)$.

Si, pour la totalité ou pour une partie de l'intervalle de variation de t , les deux derniers termes du deuxième membre de l'équation (7) s'annulent, cette équation peut être linéarisée de la manière suivante :

$$(8) \quad \frac{C_{bi}(t)}{C_a(0)} = \frac{F_i}{k_i + \lambda - \mu} (e^{-\mu t} - e^{-(k_i + \lambda)t}),$$

soit :

$$(9) \quad Y_i(t, k_i) = \frac{F_i}{k_i + \lambda - \mu} X_i(t, k_i).$$

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Ce procédé de linéarisation a été appliqué aux valeurs observées pour divers intervalles de variation de t , avec recherche par itérations de la valeur de k_i donnant le meilleur ajustement linéaire entre Y_i et X_i de l'équation (9), par calcul du coefficient de corrélation linéaire r .

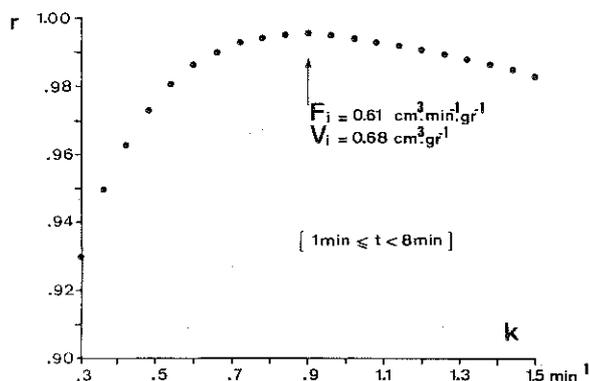


Fig. 3. — L'application de l'équation (9) aux données de concentration tissulaire de $H_2^{15}O$, $C_{bi}(t)$, obtenues dans l'intervalle de temps (1 minute $\leq t < 8$ minutes) permet de sélectionner par itérations une valeur de k_i avec une bonne convergence du procédé; les valeurs de r donnent le coefficient de corrélation linéaire de l'ajustement des variables de l'équation (9).

Le procédé d'itération s'est révélé convergent dans tous les cas, comme l'illustrent le tableau et la figure 3, avec obtention d'une excellente régression linéaire pour l'intervalle de temps (1 minute $\leq t < 8$ minutes).

On peut donc considérer que les deuxième et troisième termes du deuxième membre de l'équation (7) s'annulent pour $t \geq 1$ minute dans les cas étudiés.

L'équation (9) permet ainsi de calculer les valeurs de F_i et de k_i correspondant au meilleur ajustement linéaire dans l'intervalle de temps de validité de l'équation (8).

La validité de cette approche est confirmée d'autre part par la rétrosimulation utilisant les valeurs calculées de F_i et de k_i et l'équation (8) (fig. 4).

TABEAU

Exemple de calcul de k_i , F_i et V_i obtenu par technique de linéarisation [équation (9)] et itérations sur k_i .

k_i (s^{-1})	r	F_i ($cm^3 \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$)	V_i ($cm^3 \cdot g^{-1}$)
0,010	0,986 6	0,47	0,78
0,011	0,990 5	0,50	0,75
0,012	0,993 1	0,52	0,73
0,013	0,994 6	0,55	0,71
0,014	0,995 4	0,58	0,69
0,015	0,995 5	0,61	0,68
0,016	0,995 2	0,64	0,67
0,017	0,994 6	0,67	0,66
0,018	0,993 7	0,70	0,65
0,019	0,992 6	0,73	0,64
0,020	0,991 4	0,76	0,63

Les valeurs de F_i ainsi obtenues chez les sujets normaux en normocapnie sont de $72,7 \pm 8,0 cm^3/mn \cdot 100 g$ et de $31,4 \pm 6,3 cm^3/mn \cdot 100 g$ dans des régions de 2,3 cm de côté, à prédominances respectivement grise et blanche. Ces valeurs sont en excellente correspondance avec les données de la littérature obtenue par clearance de xénon-133 et analyse compartimentale ([9]-[11]).

Des études de simulation ont permis de démontrer que la mauvaise convergence des résultats obtenus par les approches classiques — équations (4) et (5) — est liée, au moins en partie, à une variation initiale du volume de distribution de l'eau radioactive dans l'organe, durant la période d'invasion du tissu par l'indicateur.

Cette variation initiale est à mettre en relation avec le caractère au moins bicompartimental de la distribution de l'eau dans le tissu cérébral, qui se manifeste durant cette période d'invasion, soit pour $t < 1$ minute dans le cas d'une inhalation brève de $C^{15}O_2$.

Le coefficient de diffusion de l'eau à travers la barrière hématoencéphalique a en effet une valeur déterminée [12] pouvant expliquer que la distribution

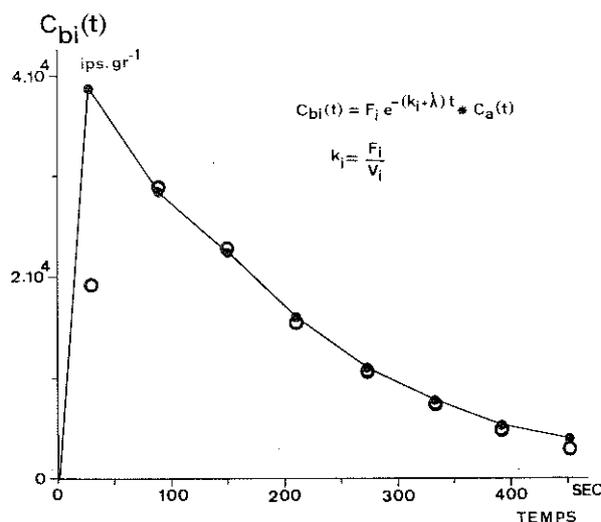


Fig. 4. — Rétrosimulation de $C_{bi}(t)$ par introduction dans l'équation (8) des valeurs de F_i et k_i obtenues par la méthode d'itération : points = valeurs observées; cercles = valeurs simulées. L'ajustement est satisfaisant, sauf pour le point initial ($t < 1$ minute).

de l'eau marquée dans le volume d'eau cérébral échangeable ne soit pas instantanée.

L'hétérogénéité éventuelle de la concentration de l'indicateur dans le tissu après cette période d'invasion n'altère pas la validité de l'expression (2) du théorème du volume central [13].

La constante de la valeur de V_i pour $t >$ minute et le fait que des valeurs convergentes de V_i sont obtenues dans les régions correspondantes chez le même sujet en utilisant des profils d'administration de $C^{15}O_2$ différents [6] permet d'inférer que ce volume de distribution correspond au volume d'eau rapidement échangeable du cerveau, paramètre de signification physiologique.

Les valeurs de volume d'eau rapidement échangeable obtenues chez les sujets normaux sont de $69,6 \pm 5,4 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$ et de $59,3 \pm 5,0 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$ dans des régions à prédominances respectivement grise et blanche.

Ces volumes correspondent respectivement à 82 et 83% des contenus totaux en eau déterminés chez l'homme par dessiccation, pour la substance grise corticale ($85 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$) et pour la substance blanche ($71 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$) [14].

Cette différence entre le volume V_i et le contenu total du cerveau en eau correspond vraisemblablement à la distribution pluricompartimentale des molécules d'eau libres et liées dans le tissu cérébral.

CONCLUSION

La tomographie d'émission positronique réunit le triple intérêt d'une étude tridimensionnelle de la distribution des émetteurs de positrons, d'une quantification possible des concentrations radioactives régionales et du caractère physiologique de la plupart des indicateurs ainsi marqués.

Ce triple avantage a été utilisé dans la présente étude, utilisant l'eau marquée à l'oxygène-15 pour la détermination tomographique simultanée du débit sanguin cérébral et du volume cérébral d'eau rapidement échangeable.

Des études précédentes ont en effet montré l'intérêt de $H_2^{15}O$ injectée par voie intracarotidienne pour l'évaluation du débit sanguin cérébral [15].

Lorsque les fonctions d'injection plus étalées dans le temps sont utilisées, par exemple lorsque $H_2^{15}O$ est administré par inhalation brève de $C^{15}O_2$, il est nécessaire d'exprimer la cinétique de l'indicateur par équations différentielles classiques résolues par techniques d'intégration mathématique ou numérique ([4], [5], [8]).

Une autre approche consiste à faire inhaler au sujet du $C^{15}O_2$ jusqu'à équilibre sanguin et tissulaire de $H_2^{15}O$ [16] avec possibilité de calculer le débit sanguin par une formulation très simple de solution aisément automatisable, mais avec l'inconvénient de devoir attribuer une valeur au volume de distribution de l'indicateur.

Des considérations de dose absorbée par le patient, de facilité de répéter les examens et le fait que les déterminations du débit sanguin et de volume de distribution de l'eau sont indissociables nous ont conduits à donner la préférence à l'administration de

$C^{15}O_2$ par inhalation brève, avec tomographie séquentielle.

Les résultats démontrent que les volumes régionaux de distribution de l'eau radioactive dans le cerveau varient durant la période d'invasion de l'organe par l'indicateur. Cette variation ne permet pas d'utiliser telles quelles les solutions classiques à l'équation différentielle exprimant la cinétique de l'eau marquée dans le tissu.

Une autre approche est proposée et validée, utilisant uniquement les données d'activité tissulaire durant l'intervalle 1 minute $\leq t < 8$ minutes.

Les débits sanguins cérébraux obtenus sont la bonne corrélation avec les valeurs obtenues par techniques de clearance.

Les résultats permettent de considérer que le volume de distribution de l'eau radioactive dans l'intervalle d'analyse des données correspond à un volume cérébral d'eau rapidement échangeable.

L'informatisation de cette méthode en vue d'obtenir des images fonctionnelles est actuellement en cours en vue d'études cliniques et pharmacologiques.

Parallèlement, la mise au point d'une méthode d'évaluation de la consommation cérébrale d'oxygène par inhalation brève de $^{15}O_2$ apparaît indispensable et peut être abordée par une approche analogue à celle utilisée dans le cas présent ([17], [18]).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient MM. J.-M. Peters, G. Del Fiore, L. Quaglia et N. Walch pour la production du $C^{15}O_2$ nécessaire à cette étude, ainsi que MM. D. Lamotte et R. Babylone, dont la contribution a été importante au niveau du fonctionnement du cyclotron et du tomographe.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. BES et G. GERAUD, Circulation Cérébrale, Éditions Sandoz, Rueil-Malmaison, 1974, 2 tomes.
- [2] J.-C. DEPRESSEUX, Contribution de la tomographie d'émission positronique à la mesure des débits sanguins cérébraux régionaux, *J. Français Bioph. Med. Nucl.*, (dans ce numéro).
- [3] N.-A. LASSEN, Regional cerebral blood flow in stroke: the necessity of a tomographic approach, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1, 1981, 141-142.
- [4] S.-C. HUANG, M. PHELPS, R. CARSON, E. HOFFMANN, D. PLUMMER, N. MACDONALD et D. KUHL, Tomographic measurement of local cerebral blood flow in man with $O-15$ water, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1, suppl. 1, 1981, 31-32.
- [5] 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. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2, 1982, 99-108.
- [6] 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.
- [7] 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.