

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2525

**Evaluation et design d'un protocole de traitement des données CT perfusés
acquises en clinique et corrélation à l'évolution clinique**

Etudiant

Zenkhri Salim

Tuteur

Ferath Kherif

Vice-directeur du LREN, Unil, CHUV

Cotuteur

Patrik Michel

Service de Neurologie, CHUV

Doctorante

Sandrine Muller

Expert

Reto Meuli

Service de Radiologie, CHUV

Lausanne, le 15 décembre 2015

Table des matières

Résumé.....	2
PARTIE 1.....	3
1.1 Introduction.....	3
1.1.1 Anatomie vasculaire et cérébrale.....	3
1.1.2 Accident vasculaire cérébral (AVC).....	4
1.1.3 CT perfusé.....	5
PARTIE 2.....	7
1.2 Applications.....	7
1.2.1 Hypothèse.....	7
1.3 Données.....	8
1.3.1 Participants.....	8
1.3.2 Acquisition des données d'imagerie.....	9
1.4 Méthode.....	10
1.4.1 Traitement des pCT.....	10
1.4.2 Normalisation.....	13
1.4.3 Segmentation (Unified segmentation).....	15
1.4.4 Réalignement intra groupe : Algorithme Dartel.....	15
1.4.5 Lissage.....	16
1.4.6 Analyse Statistique.....	16
1.5 Résultats.....	18
1.5.1 Résultat du traitement des images pCT.....	18
1.5.2 Résultat de l'analyse statistique.....	19
1.6 Discussion.....	23
1.6.1 Analyse des images et calculs des volumes d'ischémie.....	23
1.6.2 Analyse statistique.....	23
1.6.3 Corrélation au score NIHSS.....	23
1.6.4 Corrélation au score Rankin.....	24
1.6.5 Limitations de l'étude.....	24
1.7 Conclusion.....	25

Résumé

Contexte et but

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la troisième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et les cancers. Malgré les traitements et la prise en charge des patients, l'AVC reste la principale cause d'invalidité chez l'adulte.

Actuellement, l'imagerie CT est largement utilisée dans la prise en charge en urgence de patient montrant des signes d'atteintes neurovasculaires. Cette étude vise, dans un premier temps, à trouver et à appliquer des techniques d'imagerie statistique sur des images de CT perfusée (pCT) et dans un second temps, à trouver des corrélations entre l'imagerie et la récupération clinique au niveau d'un groupe de patient. Ainsi, elle devrait d'une part permettre de faire le lien entre des images acquises dans la phase aiguë, analysée individuellement et une analyse standardisée au niveau d'un groupe. D'autre part elle devrait permettre de faire un lien entre les images et la sévérité clinique de l'AVC en fonction l'évolution du patient.

Données et méthode

Les pCT et les données clinique ont été récolté afin créer une cohorte de 39 sujets patients ayant eut un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique de l'artère cérébrale moyenne (ACM) et 29 sujets contrôles ayant eut une imagerie CT cérébrale sans AVC supratentorial. Des cartes de perfusions MTT ont été créé de façon standard à partir des premiers CT perfusé acquis après l'évènement clinique suspectant un AVC. Ensuite toutes nos images ont été normalisées afin de permettre une analyse statistique de groupe. A partir de cela, nous avons calculé le volume de la lésion ischémique (infarctissement précoce & pénombre) des sujets patients de manière standardisée pour enfin la corrélérer à des scores mesurant la présentation et récupération clinique (scores National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS et score de Rankin modifié, mRs à différents moments).

Résultats

Les explorations techniques des pCT de 39 sujets avec AVC dans le territoire de l'ACM et de 29 contrôles ont permis de développer un protocole standardisé du traitement des images avec extraction semi-automatisée des volumes d'ischémie. Sur le territoire de l'ACM, il a été trouvé une corrélation linéaire entre le volume de tissus ischémique mesuré dans la phase aiguë et de la récupération clinique mesuré avec le mRs à la sortie, à 3 mois et à 12 mois. Cette corrélation semble s'accroître avec le temps. Le score NIHSS lui, montre une relation inverse mais non-significative avec le volume de la lésion.

Conclusion

A partir d'une cohorte de patients victime d'un AVC aigu sur le territoire de l'ACM, une mesure standardisée du volume d'ischémie cérébral a été développée. Dans cette petite cohorte de patients, une relation proportionnelle entre le volume et la récupération à long terme a été démontrée.

Mots clefs : AVC, CT perfusé, Morphométrie basée sur les voxels, traitement des pCT, Japan-ASIST

PARTIE 1

1.1 Introduction

1.1.1 Anatomie vasculaire et cérébrale

Le cerveau est principalement composé de substance grise et de substance blanche qui correspondent respectivement aux corps neuronaux et aux faisceaux d'axones engainés par de la myéline. La substance grise dont la fonction est complexe, se trouve en périphérie du cortex cérébral ainsi qu'au niveau des noyaux gris centraux. La matière blanche permet de relayer l'information de différentes parties du cerveau entre elles mais également avec le reste de l'organisme. La substance grise et la substance blanche possède une architecture histologique différente qui peut être apprécié à l'aide d'outil d'imagerie tel que l'image à résonance magnétique (IRM).

Le CT scanner, qui est l'outil d'imagerie employé durant ce travail, permet une bonne visualisation des structures osseuses et vasculaires. Cependant, il a été souvent considéré comme peu informatif en ce qui concerne la mise en évidence de structure anatomique telle que la matière blanche ou grise.

De plus en plus d'études montre que certains types d'acquisition de CT scanner comportent des informations qui permettent de mieux caractériser les pathologies et de prédire leur évolution¹. Ce travail s'articule en ce sens.

Le cerveau est divisé anatomiquement en trois grandes parties: les hémisphères cérébraux, le tronc cérébral et le cervelet. Les hémisphères cérébraux sont composés de quatre lobes : le lobe frontal, le lobe pariétal, le lobe temporal et le lobe occipital.

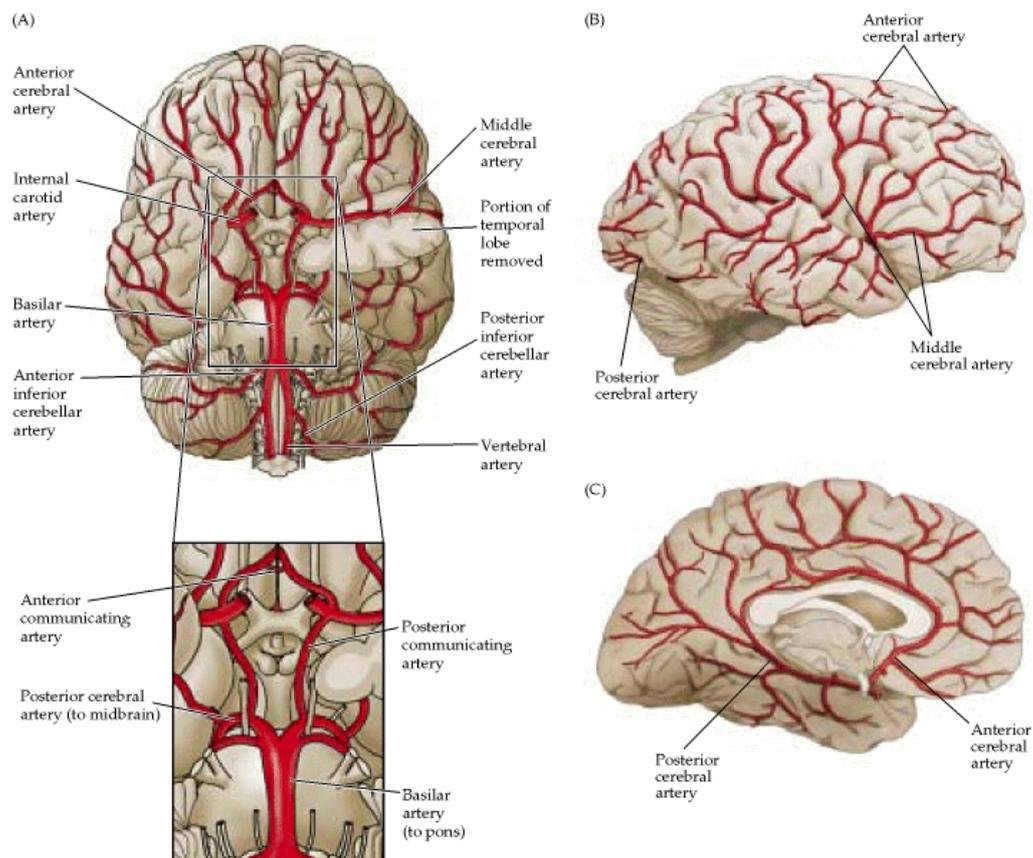


Figure 1 : *Vaisseaux artériels responsables de la vascularisation cérébrale*

(Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. *The Organization of the Nervous System. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001*)

La vascularisation du cerveau (*Figure 1*) se fait selon deux axes artériels: l'un antérieur et l'autre postérieur. La circulation antérieure provient des artères carotides internes qui proviennent des artères carotides communes qui elles-mêmes prennent naissance de l'aorte à gauche et du tronc brachio-céphalique à droite. L'artère carotide interne se divise principalement en 2 branches : l'artère cérébrale antérieure (ACA) et l'artère cérébrale moyenne (ACM) aussi appelée artère Sylvienne. Elle donne également l'artère ophtalmique et d'autres petites artères qui vascularisent les noyaux gris centraux du cerveau.

La circulation postérieure provient de l'artère vertébrale qui prend naissance des artères sous-clavières droite et gauche. Les artères vertébrales cheminent le long de la colonne cervicale à travers les trous de conjugaisons des vertèbres cervicales. Au niveau du tronc cérébral, les deux artères vertébrales fusionnent pour donner le tronc basilaire, qui lui-même donnera principalement les artères cérébelleuses et les artères cérébrales postérieures (ACP).

Le réseau artériel antérieur et postérieur possède des anastomoses. Les plus importantes d'entre elles forment le polygone de Willis. Il est situé de part et d'autre de l'hypophyse et du chiasma optique, entre les deux lobes temporaux.

Les trois principales artères du cerveau, à savoir ACA, ACM et ACP, vascularisent en différentes proportions la grande majorité du cortex cérébral.

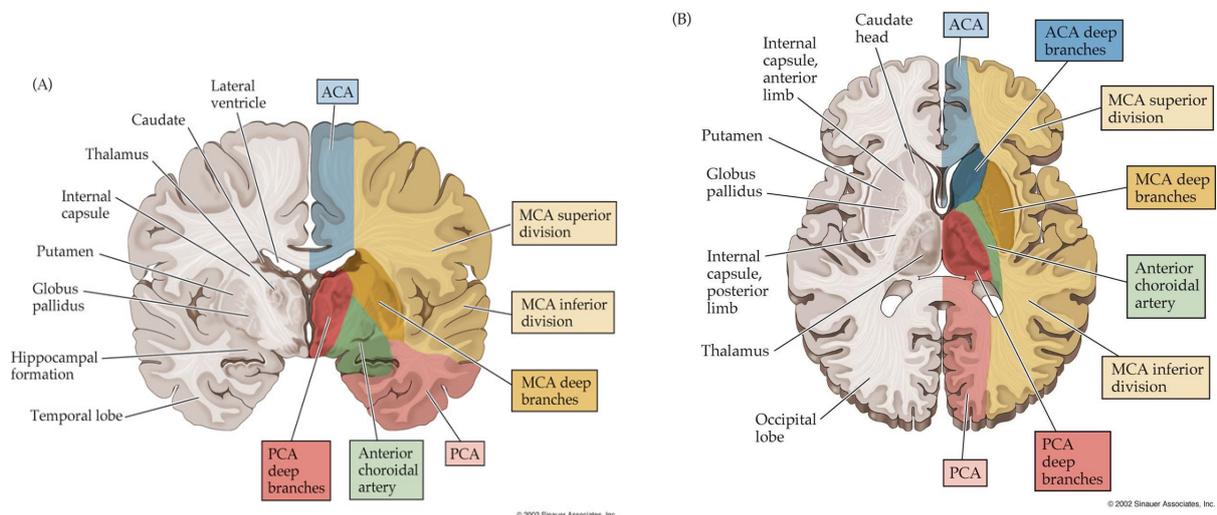


Figure 2 : *Territoires vasculaires du cortex cérébral* (Blumenfeld. *Neuroanatomy Overview and Basic Definitions. Neuroanatomy through Clinical Cases, Sinauer Assoc. 2002, p. 375.*)

1.1.2 Accident vasculaire cérébral (AVC)

En Suisse, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est la troisième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et les cancers. Chaque année, environ 16'000 personnes sont victimes d'AVC. Malgré les traitements et la prise en charge des patients, l'AVC reste la principale cause d'invalidité chez l'adulte. En effet, seulement 1/4 des patients récupèrent complètement, 1/4 décèdent et 1/2 gardent des séquelles plus ou moins invalidantes. Avec le vieillissement de la population et le mode de vie occidental (sédentarité, alimentation, tabac etc.), on estime une augmentation de 5 à 10 % de l'incidence de l'AVC pour les années à venir².

L'AVC est tout d'abord un diagnostic clinique, il se caractérise par l'installation brutale d'un déficit neurologique résultant de lésions vasculaires focales. Il est dans 85 % des cas ischémique et plus rarement hémorragique (15%)³.

La présentation clinique de l'AVC est très variable d'un individu à l'autre et dépend du territoire vasculaire touché. La diversité des présentations s'explique également par : la complexité

fonctionnelle, anatomique et vasculaire du cerveau^{4,5} ainsi que la présence de maladie cérébrale préexistante.

Lorsqu'il y a une diminution de la perfusion cérébrale, l'ischémie cérébrale puis l'infarctus survient très rapidement si aucune manœuvre de repermeabilisation des artères n'est entreprise (thrombolyse et/ou traitements endovasculaires)⁶. Des troubles hémodynamiques des artères de gros calibre peuvent entraîner des ischémies jonctionnels entre deux territoires artériels. Cela s'explique par le fait que lorsqu'il y a une hypoperfusion se sont les territoire les plus éloigné des tronc artériels qui souffre en premier⁷. Si l'occlusion est totale et prolongée, on trouvera une souffrance cérébrale de la quasi totalité du territoire vascularisé par l'artère en question. Toutefois, si l'occlusion se fait progressivement, le réseau d'artères collatérales peut pallier à cette souffrance.

Les causes de l'AVC ischémique sont dans 30 % des cas d'origine cardio-embolique (principalement la fibrillation auriculaire). Les embolies d'origine cardiaque vont souvent se loger dans l'ACM ou l'ACP et plus rarement dans l'ACA. Ils sont dans 25 % des cas secondaire à des plaques d'athérome (embolie artérielle-artérielle), situées le plus souvent à la bifurcation entre l'artère carotide externe et l'artère carotide interne. Cette localisation préférentielle est due à la présence d'importantes turbulences.

Environ 15% des AVC sont des infarctus lacunaires, correspondant à l'occlusion de petites artères perforantes intracrâniennes dont la cause principale est l'hypertension artérielle⁸.

Les pourcentages restants sont des causes plus rares, telles que la dissection des artères cervicales, les vasculites ou les états d'hypercoagulabilité. Malgré de multiples investigations, environ 25% des AVC restent de cause indéterminée^{9,10}.

Dans la phase aiguë de l'AVC, une imagerie est souvent réalisée dans le but de confirmer la présence d'une maladie vasculaire, de caractériser la lésion ainsi que de guider le traitement. Le CT-scanner est l'outil d'imagerie de prédilection pour un diagnostic rapide de la maladie. Le CT perfusé est une technique rapide, peu coûteuse et possédant moins de contre-indication qui permet une appréciation qualitative et quantitative de la perfusion cérébrale. Elle permet de façon non-invasive d'évaluer avec une relative bonne précision le site d'occlusion artérielle ainsi que de donner des indications hémodynamiques et physiopathologie de maladie vasculaire tel que l'AVC.

1.1.3 CT perfusé

Le CT (computed tomography) est une technique d'imagerie radiologique basée sur l'émission de rayon X. Le tube qui produit les rayons X tourne autour du patient afin de prendre plusieurs clichés transverses de façon hélicoïdale. A partir de ces images, un ordinateur muni d'un programme spécifique reconstruit les images anatomiques bi- ou tridimensionnelles. Le contraste de ces images est directement relié à des niveaux de densité tissulaire, contrairement à l'IRM qui crée des images en fonction de l'intensité du signal tissulaire¹¹. L'acquisition débute dans la majorité des cas au niveau des ganglions de la base et remonte jusqu'au vertex. Elle permet de visualiser les trois principaux axes artériels supratentoriels, à savoir, l'ACM, l'ACA et l'ACP. En clinique, l'indication à effectuer cette imagerie va dépendre de l'examen clinique et du niveau d'atteinte neurologique évalué par le médecin. Le CT perfusé a révolutionné la prise en charge des patients atteints de pathologie neurovasculaire.

Il a permis d'améliorer le diagnostic de l'AVC mais aussi sa prise en charge, notamment dans la détermination de quel patient pourrait bénéficier d'un traitement thrombolytique par rTPa (recombinant tissue plasminogen activator)¹².

Le pCT permet de déterminer avec une assez bonne précision les zones du cerveau qui sont déjà irréversiblement endommagés (infarctus) et ceux qui ont encore un potentiel de récupération. Ces territoires sont appelés zones de pénombre ischémique. Plus le rapport pénombre ischémique sur infarctus est élevé, plus les chances de sauver du tissu cérébral avec un traitement sont bonnes¹³.

Actuellement, le CT (natif +/- perfusé) est largement utilisé dans la prise en charge en urgence des patients montrant des signes cliniques d'atteintes neurovasculaires.

Le CT natif permet avec une haute sensibilité de détecter la présence d'une hémorragie intracrânienne aiguë ou subaiguë. Si celle-ci est présente, cela est une contre-indication à la thrombolyse ou à des antithrombotiques. Il permet aussi dans certains cas de voir un thrombus artériel (hyperdense), un infarctus du parenchyme cérébral (hypodense) ou une disparition des gyri (circonvolutions cérébrales). En résumé, le CT natif donne des informations anatomiques mais ne nous renseigne que très peu sur la physiologie macro- et micro-vasculaire.

Le CT perfusé comporte les avantages du CT natif et permet en plus d'obtenir des indications hémodynamiques et physiologiques de la perfusion cérébrale¹⁴. Le CT perfusé peut être rapidement réalisé à la suite d'un CT natif, à l'aide d'un CT-scanner spiralé standard et d'un ordinateur équipé d'un programme informatique capable de traiter les données. Ces données doivent permettre la création rapide de cartes qui montre les zones infarctées et les zones potentiellement encore fonctionnelles (pénombre ischémique). Le CT perfusé est obtenu en injectant un bolus intraveineux de produit de contraste iodé. L'acquisition des images se fait durant le premier passage du produit de contraste dans les artères cérébrales. Il y a une relation linéaire entre la concentration du produit de contraste et l'atténuation mesurée par le CT. Cette atténuation va être mesurée dans les artères et les veines en fonction du temps¹⁵.

Le CT perfusé a démontré son intérêt diagnostique en pratique clinique¹⁶. Un des buts de ce travail est de montrer son potentiel en terme de prédiction de la récupération clinique. Selon certaines études, le CT perfusé paraît être un bon outil dans la prédiction clinique^{17,18}. En effet, les localisations des lésions ainsi que la carte des pénombres ischémiques peuvent donner des indications sur la sévérité clinique en phase aiguë mesurée par la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) et l'évolution du handicap à 3 et 12 mois, mesuré par le score modifié de Rankin (mRs). A terme, on souhaiterait cartographier les différentes régions du cerveau en fonction de leur potentiel de récupération fonctionnelle¹⁹.

PARTIE 2

1.2 Applications

Cette étude vise, dans un premier temps, à trouver et à appliquer des techniques d'imagerie statistique sur des images pCT et dans un second temps, à trouver des corrélations entre l'imagerie et la récupération clinique au niveau d'un groupe.

Nous avons cherché à démontrer comment et avec quels outils mathématiques et informatiques est-il possible de faire une analyse statistique automatisée de groupe à partir de CT perfusés en utilisant des outils d'anatomie computationnelle (*Matlab* et *SPM*). Pour arriver à cela, nous avons investigué les réglages et configurations de « postprocessing » optimaux d'un programme de traitement d'images pCT (obtenir la meilleure corrélation image-lésion au niveau individuelle et au niveau d'un groupe) pour la création informatique de carte MTT individuelles. Enfin à partir de ses cartes MTT montrer comment mesurer le volume de la lésion.

1.2.1 Hypothèse

Dans une analyse de groupe, nous avons cherché des corrélations entre le volume de la lésion et le score NIHSS et le mRs post hospitalisation. Ensuite nous nous sommes intéressé à savoir s'il était possible de prédire la valeur du score NIHSS et/ou mRs post-hospitalisation à partir des volumes de lésions entre les sujets. Notre hypothèse est la suivante : le volume de la lésion calculée précocement à l'aide du pCT est un prédicteur de la sévérité et évolution cliniques (NIHSS/mRs).

Ce travail est une analyse rétrospective d'une cohorte sélectionnée parmi des patients du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV).

1.3 Données

1.3.1 Participants

Les données des patients utilisées dans cette étude proviennent de la base de données ASTRAL (Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne)⁹ initié et géré par le Dr. Patrik Michel ainsi que des dossiers médicaux (Archimed/Soarian) de l'unité cérébro-vasculaire du CHUV à Lausanne.

Pour notre étude nous avons comparé deux groupes de participants. Le première étant un groupe de sujet patient ayant eut un AVC supratentorial et le second un groupe de sujet patient contrôle n'ayant pas de lésion supratentorial.

1.3.1.1 Sujets patients

Il s'agit d'une cohorte de 39 patients adulte, âgé de 22 à 100 ans avec un âge médian à 60 ans. Elle est composée de 22 hommes et de 17 femmes ayant eu un AVC ischémique entre le 21 septembre 2010 et le 22 juin 2013. Tous ces sujets ont eu un AVC dans le territoire vasculaire de l'ACM et qui étaient principalement d'origine cardiaque (cardio-embolique). Ils ont tous été admis aux urgences du CHUV et hospitalisés à l'unité neuro-vasculaire du CHUV. Une légère majorité d'entre eux (21 patients) présentait une atteinte du côté gauche du cerveau et 18 d'entre eux du côté droit.

Parmi les participants, 29 ont été thrombolysés et parmi ceux-ci, 5 ont bénéficié d'un traitement endovasculaire (bridging) complémentaire. Les 9 patients restant n'ont bénéficié ni de thrombolyse ni de traitement endovasculaire. Le protocole d'acquisition des images était identique pour tous les participants. Le registre ASTRAL a été présenté à la commission d'éthique lors de sa création et satisfait tous les critères exigés par la commission.

La cohorte étudiée durant ce travail a été sélectionnée selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants.

Critères d'inclusion pour les patients

- AVC supratentorial aigu (<24 heures entre début des symptômes et acquisition CT)
- Bonne qualité de CTp
- Anomalie focale au CTp correspondant à la présentation clinique d'AVC aigu
- Suivi clinique disponible à 3 et 12 mois

Critères d'exclusion

Aux vues des analyses de groupes qui seront réalisées et au nombre restreint de patients, il est indispensable d'éliminer tous les facteurs confondants pouvant biaiser l'étude.

Les patients présentant des pathologies affectant la barrière hémato-encéphalique (tumeurs, infections, etc.) ou d'autres maladies vasculaires pouvant causer une augmentation de la vascularisation collatérale cérébrale (par exemple: sténose chronique de l'artère carotide interne ipsilatérale, anévrisme géant) ont été exclus²⁰. En effet, ces affections représentent une source d'erreur potentielle dans l'interprétation de certains examens de neuro-imagerie, notamment les CT de perfusions. Une sténose carotidienne subaiguë significative peut prolonger le MTT (Mean Transit Time) sans qu'il y ait pour autant une ischémie cérébrale aiguë. Ce phénomène s'explique par un délai augmenté d'arrivée du produit de contraste et par la mise en place d'une potentielle circulation collatérale. D'autres pathologies comme les AIT (attaques ischémiques transitoires), les vasospasmes ou les épilepsies peuvent également affecter certains paramètres des séquences de perfusion, notamment le MTT. Les patients présentant ces pathologies ont donc également été exclus de la cohorte²¹.

Les affections cérébrales suivantes ont également été retenues comme critères d'exclusion: leucoaraïose, leucoencéphalopathie périventriculaire, encéphalomalacie, hémātome sous-dural, thrombose des sinus veineux, AVC hémorragique ainsi que des antécédents d'AVC ou présence de séquelles ischémiques cérébrales.

Finalement, les patients dont les protocoles d'acquisition d'image de CT-scan étaient différents de ceux utilisés dans cette étude ainsi que ceux qui présentaient des cartes de perfusions avec des artefacts n'ont pas été retenus dans la cohorte.

1.3.1.2 Sujets patient contrôles

Afin de pouvoir effectuer des comparaisons lors de l'analyse statistique, nous avons composé une cohorte de sujet contrôle. Les données des sujets contrôles utilisées dans cette étude proviennent également de la base de donnée ASTRAL (Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne) du Dr. Patrik Michel ainsi que des dossiers médicaux (Archimed/Soarian) de l'unité cérébro-vasculaire du CHUV.

Critères d'inclusion pour les sujets contrôles

- Bonne qualité de pCT
- Diagnostic final alternatif à un AVC supratentorial
- Pas d'anomalie focale au pCT à l'inspection des images brutes

Il s'agit d'une cohorte de 29 sujets adulte, âgé de 38 à 93 ans avec un âge médian à 66 ans. Elle est composée de 17 hommes et de 9 femmes ayant effectuer une imagerie cérébrale: nCT et pCT entre le 5 février 2008 et le 13 juin 2013.

Ils ont tous été admis aux urgences du CHUV et hospitalisés en neurologie au CHUV. Le protocole d'acquisition des images est semblable pour tous les participants. Leurs pCT ont été analysés par les radiologues du CHUV et l'information a été extraite du rapport final de radiologie.

La majorité des contrôles ont eu un AVC ischémique infratentorial. En effet, 12 d'entre eux ont eu un AVC tronculaire isolé, 3 un AVC cérébelleux isolé, 5 un AVC mixte (tronculaire et cérébelleux) et 1 un thrombus de l'artère vertébrale sans AVC. Pour les contrôles restant, 5 ont eu des AIT et 1 cas d'épilepsie.

Cette cohorte de contrôle pour la plupart cérébrovasculaire a été choisie car elle provient d'une population qui possède des facteurs de risque cardio-vasculaires similaires aux sujets patients. Elle a été créée lors d'un précédent travail.

1.3.2 Acquisition des données d'imagerie

CT natif : Les paramètres d'acquisition des nCT sont les suivants : 120 kV, 320mAs, épaisseur des coupes de 5mm.

CT perfusé : L'acquisition de pCT a été produite à l'aide d'un scanner General Electrics Lightspeed 64 détecteurs. Les paramètres d'acquisition de pCT sont les suivants : 80kV et 80mA. Le délai d'acquisition des images est de 7 secondes après l'injection de 50ml de iohexol (300mg/ml de iode), injecté à une vitesse de 5ml par seconde avec un injecteur automatique dans une veine anté-cubitale. On effectue 2 acquisitions de 40 secondes à 5 minutes d'intervalle, avec comme résultat 8 coupes de 5mm. (cf. annexes 1).

1.4 Méthode

Une revue de littérature sur l'accident vasculaire cérébral, l'optimisation des paramètres « postprocessing » du CT perfusé et des différents types de traitement d'image en vue d'optimiser l'analyse statistique a été effectuée.

Pour cette étude, nous avons utilisé le programme *PMA Japan ASIST* pour le post-processing des images pCT, *MRI coconv* pour convertir les images en différent format, ainsi que les programmes *Matlab 2014*, *SPM12 (Statistical Parametric mapping)* et *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* afin de traiter les images et d'effectuer l'analyse statistique. *EXCEL 2011* a été utilisé pour générer les graphiques.

Les images CT utilisées lors de cette étude sont les premières images acquises après l'événement vasculaire. Les nCT ont été effectués dans un premier temps, suivi des pCT dans le même temps d'acquisition.

1.4.1 Traitement des pCT

1.4.1.1 Extraction des paramètres pCT

Pour effectuer le traitement des images, nous avons utilisé le programme informatique *Japan-ASIST* (Acute Strokes Imaging Standardization Group) aussi appelé *PMA* (Perfusion Mismatch Analyser). *Japan-ASIST* est un programme informatique développé par Kohsuke Kudo M.D. qui a pour but de standardiser l'analyse de pCT. Ce programme est destiné exclusivement à des fins de recherche. Il est basé sur la cinétique d'un produit de contraste injecté de manière mécanique afin d'analyser la circulation cérébrale.

A partir du pCT et sur la base de courbe d'atténuation du produit de contraste, le programme informatique calcule le flux sanguin cérébral (CBF), le volume sanguin cérébral (CBV) et le temps moyen de transit sanguin (MTT), afin de créer des cartes de perfusion. Le MTT peut être obtenu à partir de plusieurs formules et algorithmes mathématiques, notamment la déconvolution (développé plus bas). Le CBV est calculé à partir de la formule suivante: courbe d'atténuation d'un voxel du parenchyme cérébral divisé par l'aire sous la courbe d'un voxel artériel. Pour terminer, le CBF est calculé à partir du MTT et du CBV grâce à l'équation suivante: $CBF=CBV/MTT$ ²².

Une étape importante du traitement des données est la sélection, automatique ou manuelle de l'AIF (arterial input function) et de la VOF (venous output function). L'AIF représente un point sélectionné dans un vaisseau artériel cérébral. Il sert à calculer le CBV (formule ci-dessus). La VOF est un point sélectionné dans une veine ou sinus cérébral. Elle sert à ajuster l'AIF dans le cas où l'artère sélectionnée (AIF) serait de trop petite dimension.

Actuellement, en clinique, cette méthode est largement utilisée dans l'évaluation des AVC ischémiques aigus. Malheureusement, il n'existe pas de consensus sur la méthode exacte à utiliser. En effet, le CBV, CBF et MTT sont des valeurs très variables d'un sujet à l'autre, en fonction du CT-scanner utilisé, de la technique d'acquisition, du programme utilisé et de l'opérateur qui analyse les images ^{23,24}.

Afin d'obtenir des cartes de pCT correctes (CBF, CBV et MTT) reflétant au mieux les phénomènes vasculaires, il est nécessaire de bien sélectionner l'AIF, la VOF et d'utiliser de bonne valeur de seuil pré- et post-traitement d'image ^{25, 26}. Suite à une étude préliminaire nous avons décidé d'analyser des cartes de type déconvolution bSVD (Block-circulant Singular Value Decomposition). La déconvolution est un algorithme mathématique qui a pour but d'améliorer la résolution et de réduire le bruit de l'image. L'algorithme bSVD a l'avantage, comparé aux autres techniques de deconvolution, de calculer une valeur CBF et MTT qui est moins sensible aux variations inter-sujets. Cet avantage est

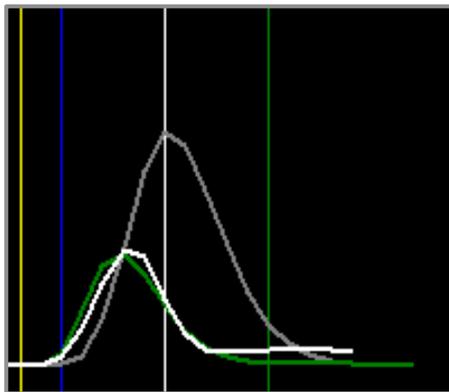
expliqué par le fait que la bSVD n'est pas influencée par des retards de l'arrivée du traceur (produit de contraste)^{27, 28}. Pour notre étude, nous avons donc décidé d'utiliser l'algorithme de déconvolution que Japan-ASIST possède. Cet algorithme d'analyse a comme principal avantage de ne pas dépendre de la vitesse d'injection du produit de contraste, contrairement au calcul classique de la pente maximal²⁹.

1.4.1.2 AIF (arterial input function)

La sélection de l'AIF peut être manuelle ou automatique. Pour la sélection manuelle, il n'y a pas de consensus quant au choix de l'endroit le plus adapté. Elle se fait par l'opérateur en sélectionnant un point à l'intérieur d'une artère intracérébrale. L'analyse automatique se base sur la courbe d'atténuation du produit de contraste d'un voxel qui s'approche le plus de la courbe standard d'un voxel artériel.

L'AIF est souvent sélectionnée dans la portion A2 de l'ACA controlatérale à la lésion³⁰ car l'ACA est perpendiculaire au plan axial. Ce choix de sélection a l'avantage d'être facilement reproductible²². Toutefois, l'artère carotide interne ou l'ACM peuvent aussi être sélectionnées. D'autres auteurs conseillent de sélectionner l'AIF dans le tronc basilaire³¹.

Dans l'idéal, l'AIF devrait être prise manuellement, contro-latéralement et sur le même tronc artériel que la lésion. L'AIF doit également être sélectionnée en amont de la lésion, si elle est choisie distalement les valeurs de CBF et de CBV de l'infarctus cérébral peuvent être quantitativement augmentées³².



Il est conseillé de regarder de manière simultanée la courbe d'atténuation de la concentration du bolus en fonction du temps, de façon à avoir une courbe qui se rapproche le plus possible d'un voxel artériel. Si cela n'est pas le cas, le degré d'ischémie peut être surestimé. Il semble que cette technique offre une meilleure corrélation avec l'évolution de la lésion³⁰. La définition subjective de la courbe idéale est la suivante: une haute amplitude, inflexion rapide de la courbe, une décroissance rapide et une courbe la plus pointue possible (petite largeur du sommet).

Figure 3 : Exemple de courbe d'AIF sélectionné. En blanc la courbe AIF sélectionné manuellement, en vert la courbe d'AIF standard, en gris la courbe de VOF standard.

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi une coupe CT permettant la visualisation de l'ACM et avons sélectionné manuellement l'AIF dans la portion M1 controlatérale à la lésion. Il faut savoir qu'il aurait été possible de sélectionner plusieurs (4 ou plus) AIF sur différentes artères en fonction de la région d'intérêt. Malheureusement, cette technique n'a pas été utilisée car, en pratique, elle est peu reproductible d'un sujet à l'autre, bien qu'elle semble augmenter la détection des lésions dans certain cas tel que dans les maladies hypervasculaires du cerveau³¹.

1.4.1.3 VOF (Venous output function)

En ce qui concerne la VOF, elle est souvent sélectionnée au niveau des sinus veineux durs. La sélection inappropriée de la VOF peut créer une carte CBV qui apparaît globalement hypoperfusée.

Un placement inadéquat provoque des modifications sur les valeurs quantitatives calculées et sur les cartes créées mais n'a pas d'influence sur les valeurs qualitatives.

L'AIF peut être influencée par les volumes partiels, ce qui a pour conséquence de surestimer la CBV. La VOF sert principalement à diminuer l'influence des volumes partiels. Toutefois, il semblerait que

l'AIF ne soit pas influencée par l'effet des volumes partiels si elle est sélectionnée dans l'ACM et que l'image est de haute résolution avec une section moyenne de 1.8mm³³.

En ce qui concerne notre étude, le programme *Japan-ASIST* ne permet pas une sélection manuelle de la VOF. Nous avons donc simplement vérifié que la sélection automatique était adéquate.

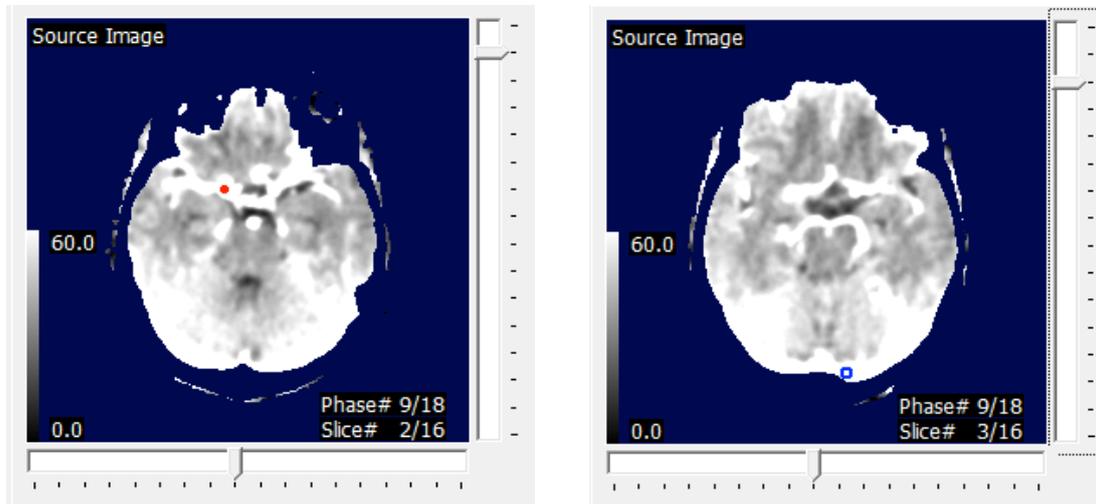


Figure 4: Exemples de sélection manuelle de l'AIF et de sélection automatique de la VOF par PMA

1.4.1.4 VPE

Le pCT a tendance à surestimer le CBF comparé au PET-Scan (positron emission tomography) qui est le gold standard³⁴. Ceci s'explique par le fait que le produit de contraste diffuse à travers les vaisseaux dans l'imagerie PET. A l'inverse, le produit de contraste du pCT ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et tire ses mesures du sang intravasculaire. Pour réduire le risque de surestimation, *PMA* possède également une option « mask VPE » (vascular pixel elimination) qui permet d'augmenter la fiabilité de la CBF par rapport à d'autres techniques d'examinations. Ce masque sert à éliminer des zones faussement hyperperfusées, typiquement les vaisseaux périphériques ou les artères perforantes des ganglions basaux.

La meilleure corrélation pCT et PET-CT est obtenue avec un seuil d'élimination du voxel lorsque le CBV est supérieur à 8ml/100mg, seuil utilisé lors de l'étude³⁵. Nous avons donc décidé d'appliquer un masque VPE.

1.4.1.5 Seuils

En clinique, un tissu à risque d'infarctus est caractérisé par une diminution de la CBF, un CBV normal (> 2ml/100g) ou augmenté (grâce aux compensations physiologiques) et un MTT élevé. Le tissu infarcté, lui, possède un CBF et CBV abaissé (en général <2ml/100g) et un MTT élevé. Le MTT est le meilleur indicateur d'ischémie cérébrale selon le modèle de Wintermark^{36,37}.

La fiabilité des données quantitatives est variable selon le CT utilisé et en fonction du traitement des données. De manière générale, on admet un potentiel de récupération, si le CBF est diminué de 30-40% comparé à l'hémisphère sain. S'il y a une diminution de 70-80% de la CBF, on admet alors un haut risque d'infarctus du tissu cérébral^{38,39,40,41}.

Le seuil utilisé pour une valeur pathologique du MTT est de 145% par rapport à l'hémisphère sain controlatéral⁴².

1.4.1.6 Choix de paramètres optimaux pour la génération des cartes de pCT

Les différents paramètres de traitement ont été testés sur les patients de la cohorte sélectionnée afin d'en apprécier la pertinence. Différentes images ont été générées et comparées qualitativement afin de confirmer les affirmations relevées dans la littérature

- Nous avons décidé d'analyser des cartes de type déconvolution bSVD
- Sélection manuelle de l'AIF dans la portion terminale de l'artère carotide interne ou dans la portion M1 de l'ACM.
- Vérification que la sélection automatique de la VOF soit adéquate
- Application d'un masque VPE, avec un seuil d'élimination du voxel lorsque le CBV est supérieur à 8ml/100mg.
- Le seuil utilisé pour une valeur pathologique du MTT est de 145% par rapport à l'hémisphère sain controlatéral.

Les autres paramètres utilisés de Japan-ASIST sont ceux proposés par défaut par le programme et n'ont pas été modifiés.

Pour la suite de notre travail nous nous sommes concentrés sur l'analyse statistique des cartes MTT car ce sont les cartes permettant de mieux apprécier les différences de valeurs entre les zones ischémisées et les parties normalement perfusées du cerveau. Afin de faire des analyses au niveau du voxel (e.g. comparaison entre les cartes MTT de chaque sujet), il nous faut mettre toutes les cartes MTT dans un espace commun à tous les sujets (espace MNI). Pour cela, nous avons normaliser et lissées les cartes MTT (c.f ci-dessous). Les cartes pCT ont été générées de la même façon pour les sujets patients que pour les sujets contrôles.

1.4.2 Normalisation

La normalisation est l'action d'appliquer les vecteurs de transformation rigide et non rigide à toutes nos images CT afin d'éliminer les variations de positionnement, de forme et de taille des images dans une étude de groupe. La normalisation permet de déterminer les transformations qui minimisent la différence entre une image originale et une image de référence dans un espace MNI (Montréal Neurological Institute). Actuellement, la normalisation fait partie intégrante de la segmentation unifiée qui a montré une excellente précision spatiale⁴³.

Une fois les cartes (MTT) bSVD calculées et créées en format DICOM, nous les avons converties en format NIFTI (.nii) afin qu'elles soient compatibles avec d'autres programmes pour l'analyse statistique. Pour ce faire, nous avons utilisé le programme *MRIcron*. Pour notre analyse statistique de groupe, nous avons utilisé la version R20 11b de *Matlab* ainsi que la version 12 du programme *SPM*.

Les pCT offrent une information en terme de perfusion cérébrale. La densité des voxels va principalement dépendre des lésions vasculaires. Certaines structures telles que les os ne font plus parti des images (cartes CBF, CBV et MTT) créées par le programme *Japan-ASIST*. En temps normal, SPM ne permet pas un traitement optimal (notamment la segmentation) des pCT, car il est normalement privilégié pour le traitement d'images IRM et sensible au contraste entre les types de tissus : notamment matière blanche (MB), matière grise (MG) et liquide céphalo-rachidien (LCR).

Cependant, à la différence des pCT, les nCT possèdent davantage d'informations anatomiques telles que; les informations de la boîte crânienne (os), la spécificité des voxels en terme de densité des tissus. Toutes ces informations supplémentaires vont permettre une meilleure segmentation des volumes. Afin de rendre possible le traitement spatial, nous allons dans un premier temps, utiliser une technique qui consiste à se servir des informations contenues dans les nCT.

Afin que la segmentation soit bien réalisée, il est important que le programme puisse assigner chaque voxel à un type de tissu (MG, MB, LCR). Cette technique (utiliser les nCT comme des images

intermédiaires pour analyser les pCT) est rendue possible par l'acquisition des nCT juste avant celle des pCT (intervalle de quelques minutes à un stade de lésion similaire). Suite à l'alignement des cartes pCT sur nCT, nous allons extraire les flow fields (u fields) (produits du traitement des nCT) pour les appliquer à la normalisation des volumes pCT. Cela nous permettra, au final, de créer des images comparables statistiquement à l'aide du programme *SPM* (cf *schema*). Nous allons détailler dans la suite les étapes nous menant à la normalisation des images pCT.

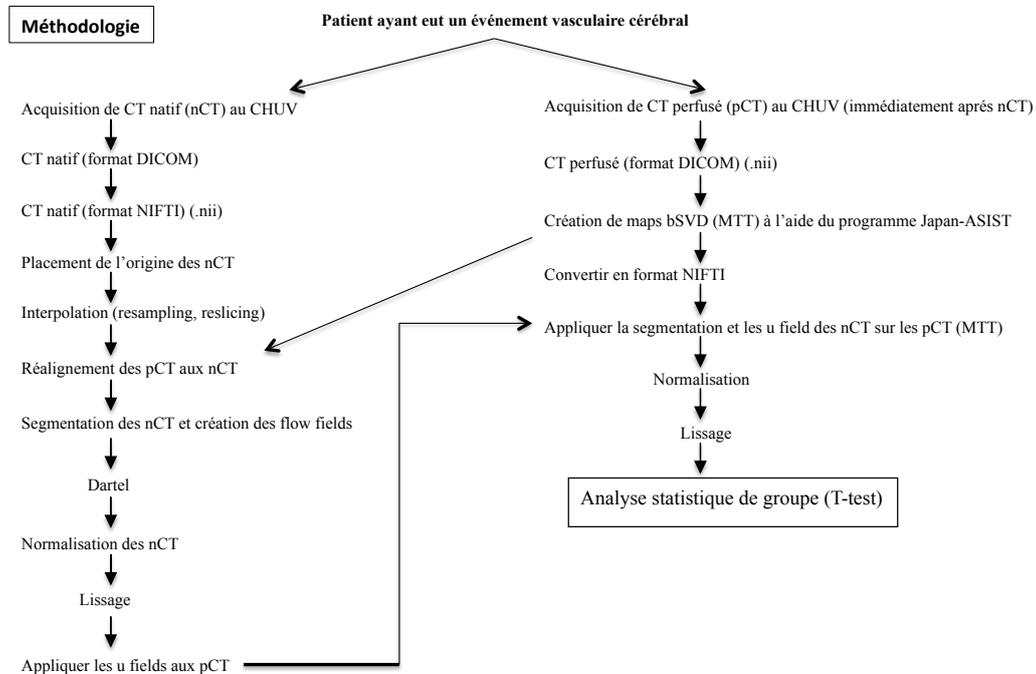


Figure 5 : Schéma de la méthodologie

1.4.2.1 Placement de l'origine

Afin d'avoir toutes les cartes dans un même référentiel, il a fallu redéfinir l'origine des CT natifs. L'origine de notre référentiel a été placée dans la commissure antérieure du cerveau. Ce référentiel a été placé de façon manuelle sur chacune des images nCT de nos sujets. Cette technique va permettre une meilleure segmentation et un meilleur alignement des pCT aux nCT.

1.4.2.2 Interpolation des voxels

Toutes nos images de nCT ont subi une interpolation. Ce procédé permet de transformer les images de nCT avec des voxels de taille $0.5 \times 0.5 \times 5$ en images à voxel $0.5 \times 0.5 \times 0.5$, en d'autres termes, cette transformation augmente la définition dans la dimension verticale (axe z) en utilisant les valeurs des voxels voisins dans les autres plans. Cette interpolation est nécessaire car les images cliniques sont souvent anisotropiques. Cette technique permet d'obtenir une résolution isotropique des images sur le plan vertical du crâne. Les pCT, eux, n'ont pas été « interpolés » car cette technique aurait changé l'information quantitative qu'elles contiennent. Cette information possède un intérêt analytique et statistique pour notre étude.

1.4.2.3 Recalage

Cette étape consiste à réaligner les cartes pCT sur les nCT. Le but est de diminuer les artefacts de mouvements du sujet lors des acquisitions. Cette transformation est rigide (linéaire), c'est-à-dire qu'il n'y a pas de déformation des images mais uniquement des mouvements de translations et de rotations. En effet, les nCT n'étaient pas alignées avec les cartes pCT bSVD et le programme SPM n'était pas

capable de le réaligner de façon adéquate. Cela s'explique probablement par le fait que les cartes bSVD ne contiennent pas les mêmes informations que les nCT, entre autre les os du crâne.

Afin de rendre possible ce recalage, nous avons utilisé les pCT non traitées par PMA (dont sont issu les cartes bSVD) qui contiennent les informations des cartes bSVD en étant aligné aux nCT. En résumé nous avons utilisé les pCT non-traitées par PMA pour faire le lien entre les nCT et les cartes pCT.

1.4.3 Segmentation (Unified segmentation)

Pour chaque individu, la taille, la forme, l'orientation du cerveau, et l'anatomie des gyri sont variable. Afin qu'une analyse de groupe standardisée soit réalisable, il est nécessaire d'appliquer des transformations spatiales non rigides (non linéaires). Cette fonction doit être appliquée sur les images des sujets après repositionnement de l'origine, interpolation et recalage.

La segmentation est une stratégie de prétraitement qui a pour but d'adapter et de distordre les images d'un patient afin de les standardiser dans un espace qui permettra une analyse statistique de groupe fiable. Cette espace standardisé fait correspondre les différents tissus du cerveau de nos sujets (matière grise, matière blanche, LCR etc.) à différents tissus d'un cerveau standard. Le but étant de réduire un maximum les effets confondants. Le résultat de la segmentation nous permet d'obtenir des images, pour lequel chaque voxel est déterminé par la probabilité du tissu auquel il appartient.

Afin de rendre l'analyse des sujets plus précise, nous avons introduit un cerveau standard de volume CT créé à partir de 30 sujets sains ayant eu un CT dans les même conditions que les sujets de notre étude. En effet, *SPM* n'offre qu'un standard de volume IRM qui présente des différences significatives par rapport à un volume standard nCT.

Concrètement, cette étape va nous permettre d'une part de définir pour chaque voxel, la probabilité de contenir un certain type de tissu (Probabilité de matière grise, de matière blanche et de liquide céphalo-rachidien) dont la somme est égale à 1, d'autre part, la segmentation nous donne les valeurs des transformations (flow field) de l'espace du sujet à l'espace standardisé pour chacun des sujets. A l'aide de calculs mathématiques complexes, *SPM* crée un difféomorphisme du cerveau du sujet à une moyenne de cerveaux normalisée dans un référentiel standard. Le cerveau standard utilise comme référentiel le Montreal Neurological Institute (MNI).

La segmentation peut comporter des biais qui peuvent entraver le traitement automatique des images. Il existe des algorithmes de correction qui peuvent s'appliquer en fonction de la détection de la non-uniformité des images. Les biais peuvent provenir d'un problème physique survenu lors de l'acquisition des images ou d'un problème relatif aux propriétés des différents tissus.

Après avoir terminé la segmentation, il convient de vérifier visuellement consciencieusement toutes les images obtenues pour chaque patient analysé⁴⁴. La même opération a été effectuée avec les nCT des sujets contrôles.

1.4.4 Réalignement intra groupe : Algorithme Dartel

Dans le cadre de notre étude, nous avons appliqué l'algorithme Dartel (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra)⁴⁵. Celle-ci consiste en un algorithme qui calcule les difféomorphismes des images. L'espace Dartel est un espace de transition entre nos images et l'espace MNI. Il permet un meilleur alignement entre les sujets du groupe d'analyse, ce qui affine la résolution et l'analyse des images. Il permet également de calculer les vecteurs de transformations u fields pour chacun des sujets⁴⁶.

1.4.5 Lissage

Cette fonction est une étape du traitement des volumes. Elle permet de réduire le bruit et les effets dus aux différences inter-sujets (e.g. l'anatomie des gyri) lors de l'acquisition des différents voxels. En effet, le lissage augmente la continuité des valeurs des voxels voisins, ce qui permet de valider l'hypothèse de continuité et donc d'appliquer des outils statistiques standards. Lors de notre étude, les images pCT ont été lissées à 3 ce qui signifie que l'effet du lissage s'applique à trois voxels voisins du voxel analysé. Cette valeur offre un bon compromis entre des images trop lisses qui risquent de faire disparaître des informations significatives et des images contenant trop de bruit qui diminuerait la fiabilité de l'analyse statistique. Les images nCT quand à elles ont été lissées à 8.

Pour terminer avec le traitement des images CT natifs par *SPM*, nous avons créé des images segmentées, normalisées et standardisées en fonction des images nCT importées à partir de nos 39 patients. Finalement, nous avons pu appliquer les u fields (Vecteur de transformation) sur les cartes pCT, que nous avons obtenus grâce aux nCT.

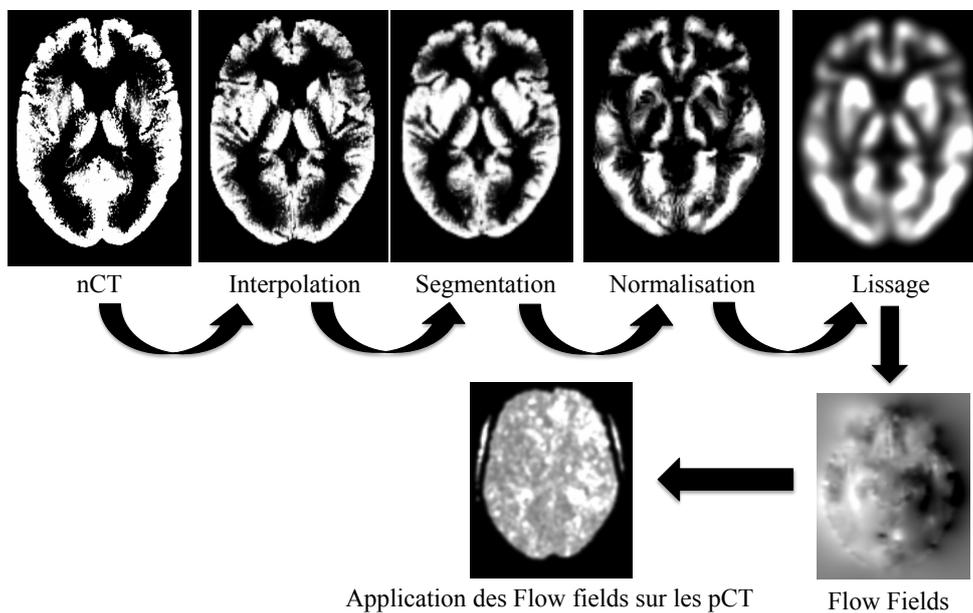


Figure 6 : Schéma des différentes transformations appliquées sur les nCT.

Après avoir terminé le traitement des volumes de nos 39 patients, nous avons sélectionné une cohorte de 29 patients contrôles qui nous sert de comparatif pour la suite de l'étude. Cette cohorte provient d'une étude en cours sur les CT natifs⁴⁷. Pour tous nos contrôles, nous avons recréé des cartes bSVD de CT perfusés (MTT) à l'aide du programme *Japan-ASIST*. Les paramètres sélectionnés ont été les mêmes que ceux utilisés pour les sujet patients. Les nCT contrôles ont également bénéficié du même traitement spatial (normalisation et segmentation) que les sujets patients. Puis, les pCT ont été recalé sur les nCT de nos sujets patients contrôles.

1.4.6 Analyse Statistique

1.4.6.1 Analyse locale (voxel à voxel)

Dans le cadre d'une analyse VBM (voxel based morphometry) nous nous intéressons au volume de matière grise que possède chaque voxel. Chaque voxel des cartes des sujets patients sera comparé à la somme des voxels des cartes des sujets patients contrôles. Pour minimiser les effets globaux liés à

notre population, nous diminuons l'effet des facteurs confondants tel que l'âge, le sexe et le TIV (Total Intracranial Volume).

1.4.6.1.1 Analyse statistique de premier niveau (niveau sujet) : détection automatique de lésion à partir des cartes de perfusion MTT

Un patient a dans sa zone ischémique, une augmentation du temps de transit moyen (MTT), cela signifie que secondairement à l'ischémie il y a un ralentissement majeur du temps que le sang met pour circuler dans le cerveau, il s'obtient en faisant le rapport entre le flux et le volume sanguin dans un voxel. Afin de repérer les zones anormalement perfusées nous avons comparé chaque carte de MTT de chaque patient à l'ensemble des sujets contrôles en effectuant un T-test avec patient > contrôle (cela signifie que pour chaque voxel, MTT patient > MTT contrôle pour le calcul de notre T-test). Pour le T-test, nous avons utilisé un modèle général linéaire (GLM).

Pour chaque T-test effectué sur chaque patient avec le groupe contrôle, nous avons une carte statistique de zone ayant des valeurs MTT éloignées de manière importante de la moyenne ($p < 0.05$). Ces cartes ont été par la suite classifiées selon un seuil pour définir les zones infarctées du reste du cerveau grâce à un algorithme de détection de valeur aberrantes : OTSU⁴⁸.

Comme la mesure des MTT peut être variable (c.f. sections précédentes, dû aux paramètres choisis pour chaque sujet), nous avons normalisé les cartes MTT avec des valeurs de densité de 0 à 1. Nous avons décidé que les valeurs de MTT supérieures à 0,50 correspondent à du tissu ischémique. Le seuil de 0,50 qui détermine la présence d'une lésion est défini grâce aux contrastes issus de l'analyse de premier niveau (« images MTT.con ») qui proviennent de la comparaison entre les patients et les contrôles. La valeur de 0.50 apporte une bonne corrélation entre la lésion visualisée sur les cartes MTT de manière individuelle et la lésion obtenue par la « détection de lésion » de l'algorithme appliqué lors de cette étude.

1.4.6.2 Analyse globale

1.4.6.2.1 Analyse statistique de second niveau (niveau du groupe) : détection automatique de lésion à partir des cartes de perfusion MTT.

Pour notre analyse de groupe, nous avons centré notre recherche sur les cartes MTT. La différence entre les images issues des sujets patients et celle issue des contrôles, nous a permis d'obtenir une carte statistique des zones infarctées au niveau du groupe. Cette carte pourra être utilisée dans des analyses au niveau du sujet pour des études de type Voxel Lesion-Symptom Mapping⁴⁹.

Nous avons aussi utilisé la détection automatique de lésions générée pour chaque sujet pour définir des volumes globaux de lésion pour chaque sujet. Pour se faire, nous avons compté le nombre de voxels contenant un MTT supérieur à la valeur définie comme pathologique. Le volume de la lésion a ensuite été exprimé en cm^3 .

Ensuite, à l'aide du programme EXCEL 2015, nous avons corrélé le volume de la lésion au score NIHSS à l'admission aux urgences, à la sortie de l'hôpital ainsi qu'à la différence du score NIHSS entre l'entrée et la sortie de l'hôpital. Le score NIHSS est une échelle réalisée au lit du malade durant la phase aiguë de l'AVC afin de prévoir le potentiel de récupération des patients (c.f annexe 2) et ainsi permettre d'orienter la prise en charge en urgence⁵⁰.

Pour terminer, nous avons corrélé le volume de la lésion à la différence de mRs pré- et post-AVC, au mRs à 3 mois et au mRs à 12 mois. Le mRS est une échelle utilisée en neurologie vasculaire qui permet la mesure du degré de handicap ou de dépendance dans les activités de la vie quotidienne⁵¹ (cf. annexe 3).

Pour rapporter le mRs et le NIHSS au volume cérébral, en tenant compte du sexe, de l'âge et du TIV, nous avons utilisé le programme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

1.5 Résultats

1.5.1 Résultat du traitement des images pCT

Après lecture de la littérature et appréciation qualitative des différents paramètres, nous avons décidé de traiter nos images de la façon suivante : Application d'un algorithme de déconvolution bSVD, sélection manuelle de l'AIF dans la partie distale de l'artère carotide interne ou proximale de l'ACM et application d'un masque VPE. Le seuil ischémique pour le MTT correspond à une valeur supérieure à 145% par rapport à l'hémisphère sain controlatéral.

Durant notre étude, 68 sujets ont été analysés : 39 sujets patients et 29 sujets contrôles. Ces sujets ont tous bénéficié d'une imagerie nCT suivie d'une acquisition pCT. Durant le traitement spatial, nous avons dû exclure plusieurs patients de la cohorte initiale pour différentes causes: 13 exclus car les images nCT étaient mal segmentées, 4 exclus car la normalisation des nCT ne s'est pas bien appliquée, 7 sujets exclus car le recalage des pCT sur le nCT n'a pas fonctionné et pour terminer 8 sujets ont dû être exclus car les cartes MTT comportaient des anomalies d'intensité. Au terme du traitement des images, nous avons 7 patients pour lesquels une analyse statistique peut être effectuée.

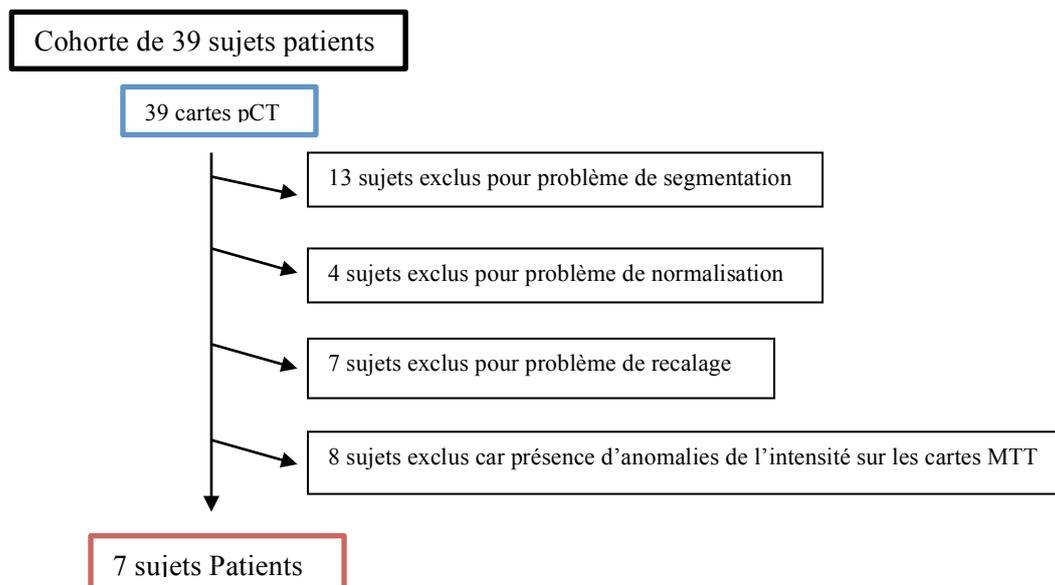


Figure 7 : Schéma de l'exclusion des sujets patients durant l'étude.

La cohorte de patients que nous allons analyser statistiquement comprend 5 femmes et 2 hommes, avec un âge médian à 51 ans. Ils ont tous eu un AVC entre le 21.09.10 et le 22.06.13. Parmi les causes de l'AVC, 3 étaient cardio-embolique, 1 secondaire à une plaque d'athérome, 1 secondaire à une embolie paradoxale, 1 des suite d'une dissection carotidienne et le dernier de cause indéterminée. En ce qui concerne le traitement, 5 ont été thrombolysés, parmi ceux-ci, 2 ont bénéficié d'une thrombectomie. Les 2 autres patients n'ont ni bénéficié d'une thrombolyse ni d'une thrombectomie.

Pour les contrôles, nous avons également dû exclure plusieurs sujets : 2 ont été exclus car les acquisitions de pCT étaient trop étendues sur le plan vertical et ne permettaient pas un traitement par le programme Japan-ASIST. 4 autres furent exclus car la segmentation des nCT n'a pas fonctionné correctement. Pour terminer, 7 sujets ont dû être exclus car les cartes MTT présentaient des anomalies d'intensité. Au terme du traitement d'image, nous avons 16 contrôles qui nous permettront de réaliser

des comparaisons statistiques avec nos sujets patients. Le nombre de patient exclu au cours de l'étude reflète la difficulté que rencontrent les programmes, tels que *SPM*, à traiter des images de CT-scan.

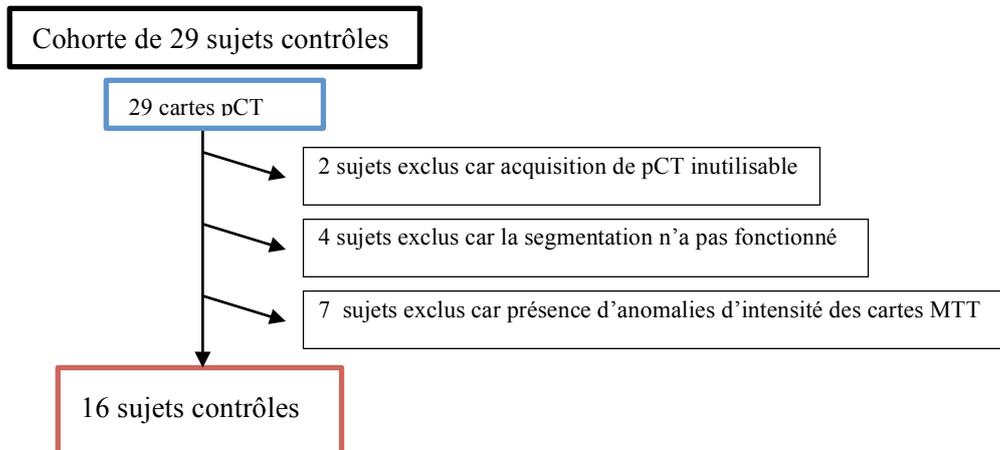


Figure 8 : Schéma de l'exclusion des sujets contrôles durant l'étude.

1.5.2 Résultat de l'analyse statistique

1.5.2.1 Résultat de l'analyse statistique de premier niveau (niveau sujet) : détection automatique de lésion à partir des cartes de perfusion MTT.

Notre analyse statistique est limitée par le faible nombre de patients obtenus après les différents traitements d'images appliqués sur nos volumes nCT et cartes pCT.

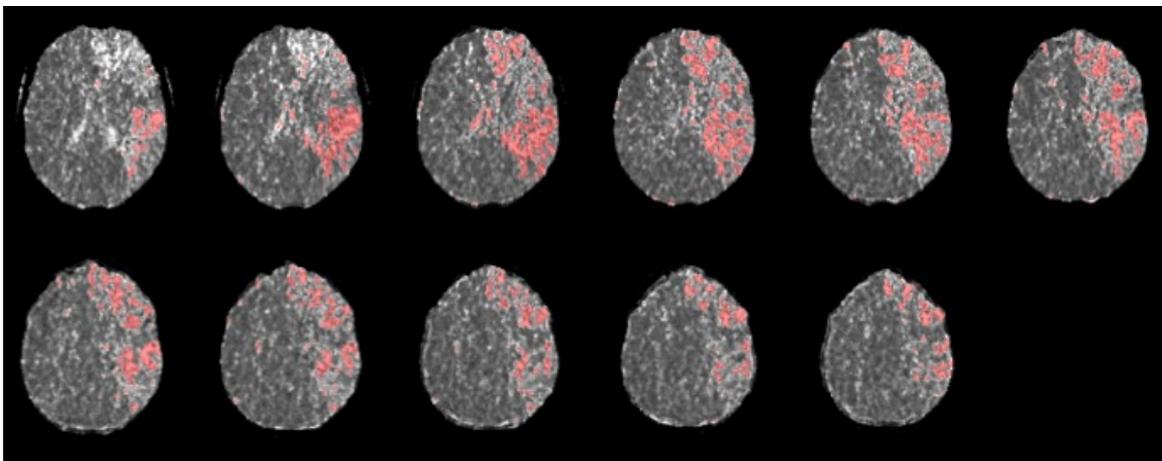


Figure 9 : Exemple de détection de lésion superposée à une carte MTT pour un sujet patient.

Ce résultat nous démontre la concordance entre notre algorithme de « détection de lésion » de groupe et les cartes MTT obtenues à partir d'un patient de notre étude. Néanmoins, comme démontré sur cet exemple, on constate qu'au niveau frontal gauche, certaines zones n'ont pas été détecté par l'algorithme.

1.5.2.2 Résultats de l'analyse statistique de second niveau (niveau du groupe) : détection automatique de lésion à partir des cartes de perfusion MTT.

Nous avons créé une image correspondant à la superposition d'images de nos 7 patients en enlevant l'artéfact de densité des ventricules, afin d'obtenir uniquement la matière grise ou blanche. Comme

attendu, la superposition des lésions correspond au territoire de l'ACM. Ce résultat est la première étape qui nous permet d'évaluer la qualité de l'étude.

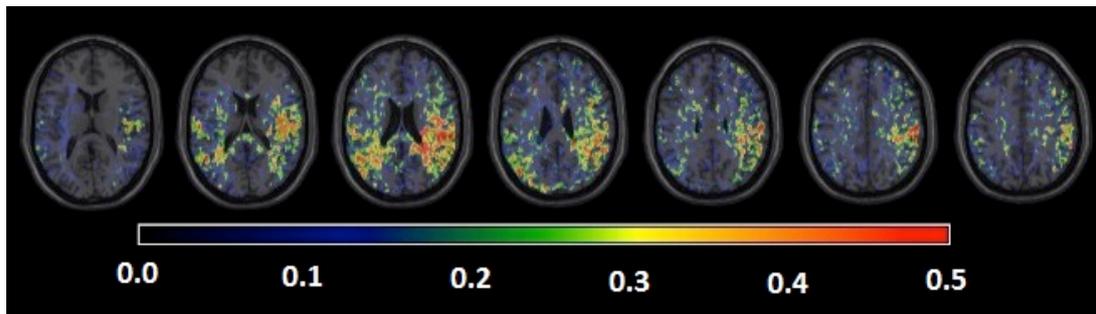


Figure 10 : Superposition des lésions de nos 7 sujets patients. L'échelle correspond aux % de patients ayant une lésion sur le territoire en question.

	Mean	Std. Deviation	N
Volume_Lesion	72.5890	38.19932	7
Age	54.1429	17.59194	7
TIV	1.2967	.16929	7

Tableau 1 : Moyenne et déviation standard du volume de la lésion, de l'âge et du TIV.

1.5.2.2.1 Corrélation avec le score NIHSS

Résultats graphiques du score NIHSS en fonction du volume de tissus lésés :

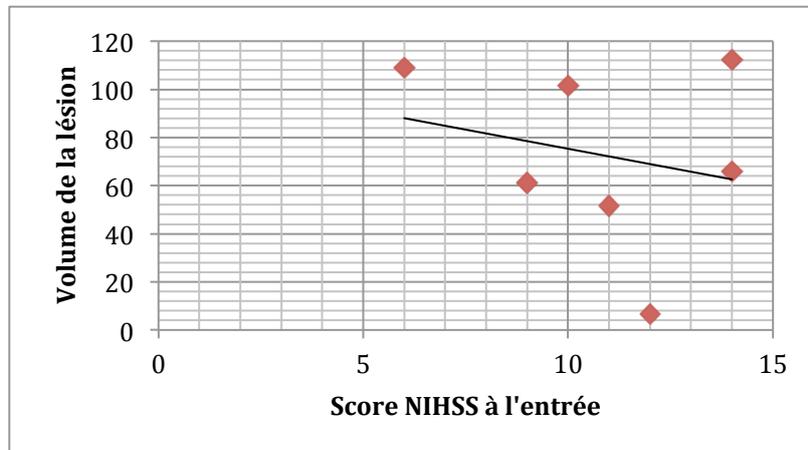


Figure 11 : Volume de la lésion en fonction du score NIHSS à l'entrée de l'hôpital.

Ce graphique montre la relation entre le volume de la lésion et la valeur du score NIHSS à l'entrée à l'hôpital. La fonction de la droite créée à partir des valeurs obtenues de nos 7 sujets patients est égale à $f(x) = -3.1799x + 107.11$. La pente étant négative: plus le volume de la lésion est grand, plus le score NIHSS est petit. Ce résultat indique que le volume de la lésion est inversement proportionnel à la valeur du score NIHSS réalisé à l'entrée aux urgences durant la phase aiguë. Dans notre étude, le score NIHSS ne semble pas permettre une corrélation positive.

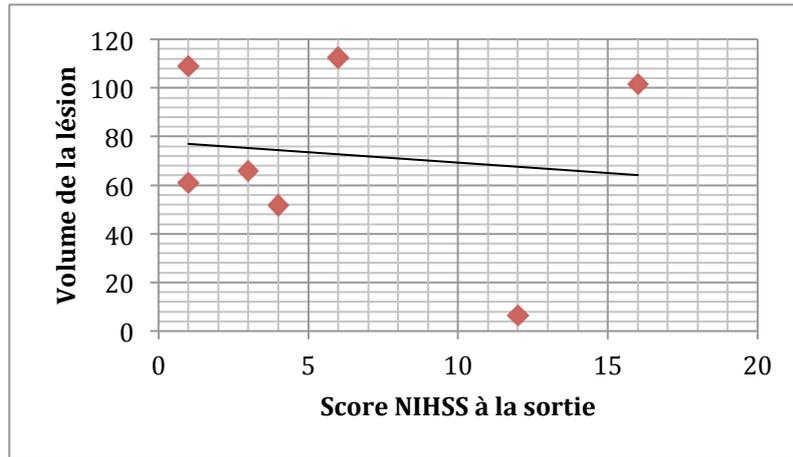


Figure 12 : *Volume de la lésion en fonction du score NIHSS à la sortie de l'hôpital.*

Ce graphique montre la relation entre le volume de la lésion et la valeur du score NIHSS à la fin de l'hospitalisation. La fonction de la droite créée à partir des valeurs obtenues de nos 7 sujets patients est égale à $F(x) = -0.8556x + 77.845$. Ce résultat indique une tendance similaire par rapport aux résultats de la corrélation au NIHSS à l'entrée de l'hôpital soit; une relation avec le volume de la lésion inversement proportionnel à la valeur du score NIHSS réalisé à la sortie. Dans notre étude, le score NIHSS ne semble pas permettre une corrélation positive avec le volume de la lésion.

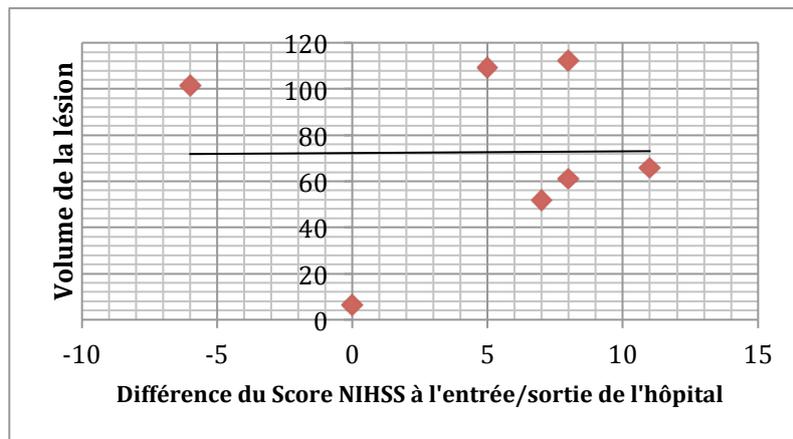


Figure 13 : *Volume de la lésion en fonction de la différence du score NIHSS à l'entrée/sortie de l'hôpital.*

Ce graphique montre l'évolution du score NIHSS entre l'entrée et la sortie de l'hôpital post AVC. Si la valeur est égale à 0, cela signifie qu'il n'y a pas eu de changements durant l'hospitalisation. Si la valeur est négative, cela signifie que l'état du patient s'est péjoré durant l'hospitalisation. Finalement, si la valeur est positive: l'état s'est amélioré. La fonction de la droite créée à partir des valeurs de nos 7 patients est égale à $y = 0.0727x + 72.246$. La pente obtenue est quasi nulle ce qui signifie, d'après notre étude, qu'il n'y a pas de relation significative entre l'évolution du score NIHSS au cours de l'hospitalisation et le volume de la lésion.

1.5.2.2.2 Corrélation avec le score modifié de Rankin

Résultats graphiques du score mRs en fonction du volume de tissus lésés :

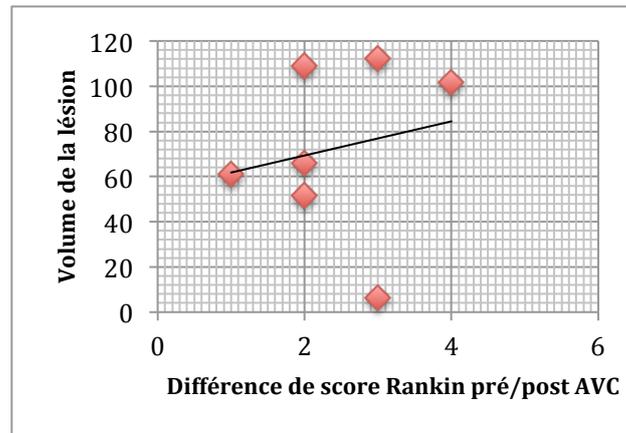


Figure 14 : Graphique du volume de la lésion en fonction de la différence du mRs pré/post hospitalisation à l'unité neurovasculaire du CHUV.

Ce graphique montre la relation entre le volume de la lésion des sujets patients calculé à l'aide de notre analyse de groupe et le mRs. La relation crée une pente linéaire positive dont la fonction est $f(x) = 7.5567x + 54.237$. Cette droite montre une relation proportionnelle entre le volume de la lésion et la différence de mRs. Cela signifie que plus le volume de la lésion est élevé, plus la récupération clinique (mRs) est faible. Il est important de souligner que le mRs de nos 7 patients avant l'événement vasculaire était égal à 0.

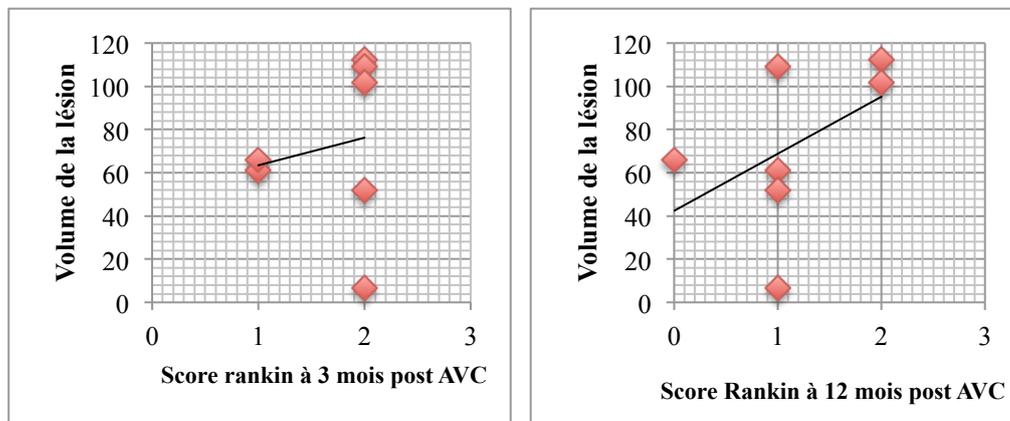


Figure 15 : Graphiques du volume de la lésion en fonction du mRs à 3 mois et 12 mois.

Ces deux graphiques montrent la relation entre le volume de la lésion calculé durant notre étude et le mRs à 3 mois puis à 12 mois pour nos 7 patients. Le premier graphique, nous permet de créer une droite $f(x) = 12.773x + 50.692$ dont la pente montre une relation positive entre le volume de la lésion et le mRs à 3 mois. Ceci signifie que plus le volume de la lésion est important, plus le score de Rankin sera élevé à 3 mois post AVC. Pour le second graphique, la fonction créée à partir des données Rankin à 12 mois crée une droite positive: $f(x) = 26.408x + 42.408$. La relation entre le volume de la lésion et le mRs à 12 mois présente une pente plus significative que celle mesurée à 3 mois. Ces deux graphiques montrent une relation entre le volume de la lésion et le score clinique Rankin qui s'accroît avec le temps.

1.6 Discussion

Les buts de ce travail étaient d'une part de mettre en place une analyse standardisée d'évaluation des volumes des lésions cérébrales et d'autre part de démontrer que les informations contenues dans les pCT ont une valeur quantitative et qualitative qui permet une prédiction de la récupération clinique.

1.6.1 Analyse des images et calculs des volumes d'ischémie

Ce travail nous a permis d'explorer et de comprendre les enjeux du traitement des images CT, de l'acquisition à l'analyse statistique de groupe. Nous avons pu confronter la théorie à l'application pratique de l'analyse des pCT.

Le programme *Japan-ASIST* offre de nombreuses options paramétriques afin de créer des cartes CBF, CBV et MTT. Plusieurs paramètres validés par la littérature ont été utilisés mais beaucoup d'autres auraient pu être modifiés. Néanmoins, nous avons décidé de choisir les plus pertinents d'après la littérature étudiée.

La sélection manuelle de l'AIF a été décidée suite à la constatation que la sélection automatique se faisait de manière aléatoire et non reproductible. Parfois, la sélection se produisait dans des lieux aberrants (par exemple : dans l'humeur vitrée du globe oculaire). La grande diversité et variabilité des images inter-sujets ne permet pas une sélection automatique fiable. Avec une bonne connaissance de l'anatomie vasculaire cérébrale, la sélection manuelle offre un meilleur contrôle de l'AIF. Néanmoins, la diversité anatomique ne permet pas toujours de la sélectionner de manière précise et reproductible. La visualisation de la courbe d'atténuation nous a permis de confirmer que nous avons bien sélectionné l'AIF sur des voxels artériels.

1.6.2 Analyse statistique

Les lésions visualisées par la technique de détection correspondent aux territoires des lésions observées à l'aide des cartes MTT. De plus, elles correspondent toutes au territoire vascularisé par l'ACM. Afin de générer la détection des lésions, les cartes des sujets patients ont été comparées aux cartes des contrôles ayant eut un événement vasculaire ne touchant pas les territoires supratentoriels. Il n'est pas exclu que cette comparaison ait apporté des biais liés à des lésions anciennes ou non détectées.

1.6.3 Corrélation au score NIHSS

Nous avons corrélé le volume de la lésion au score NIHSS à l'entrée à l'hôpital durant la phase aigüe de l'événement ischémique, à la sortie de l'hospitalisation ainsi qu'à la différence de NIHSS entre l'entrée et la sortie de l'hôpital.

Lorsque l'on met en corrélation le volume de la lésion au score NIHSS à l'entrée aux urgences, on obtient une série de points dont la tendance crée une droite de pente négative. Cela signifie que le volume de la lésion est inversement proportionnel au score NIHSS dans la phase précoce de l'AVC. La corrélation du score NIHSS à la sortie de l'hôpital montre une tendance comparable au NIHSS à l'entrée. Toutefois, la droite créée à partir des points possède une pente moins négative que celle obtenue à l'entrée. La différence de score NIHSS entre l'entrée et la sortie corrélée au volume de la lésion donne une droite dont la pente est quasi nulle.

D'après notre étude, le score NIHSS semble être un mauvais indicateur du volume de la lésion ischémique. Cela montre que durant la phase aigüe de l'ischémie, le score NIHSS ne montre pas de corrélation positive avec le volume de la lésion calculé à partir des images acquises. Cette affirmation est cependant limitée par le faible nombre de patient. Ces résultats montrent le rôle complémentaire de l'imagerie et de l'examen clinique dans la prise en charge précoce d'un patient souffrant de pathologie neurovasculaire.

1.6.4 Corrélation au score Rankin

Lorsque que l'on corrèle le volume de la lésion à la différence du mRs pré/post hospitalisation, on obtient une corrélation proportionnelle. Ce résultat signifie que plus le volume de la lésion en aigu est important, plus le potentiel de récupération est faible.

Ces résultats montrent que le mRs qui mesure le degré de handicap et de dépendance dans les activités de la vie quotidienne est proportionnel au volume de la lésion. Dans cette étude, cette affirmation semble correcte sous réserve que l'ischémie vasculaire soit située sur une branche de l'ACM.

Cependant, indépendamment du volume de la lésion, la localisation de l'ischémie dans une zone fonctionnellement importante peut influencer le mRs. En effet, l'ACM vascularise des territoires fonctionnels ayant un impact important sur le mRs. Dans ce contexte, il faudrait étendre notre analyse à tous les territoires vasculaires cérébraux.

Nous avons ensuite corrélé le volume de la lésion au mRs à distance de l'événement vasculaire, soit à 3 mois et 12 mois post-AVC. A 3 mois post-AVC, le volume de la lésion est davantage proportionnel au mRs qu'à la sortie de l'hôpital. A 12 mois post-AVC, cette tendance s'accroît pour créer une corrélation avec une droite de pente significativement positive. Ce résultat démontre que la corrélation volume de la lésion/mRs devient plus significative avec le temps, plus précisément, dans notre étude, à 12 mois post AVC.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que, durant la phase aiguë, des petites lésions peuvent avoir un fort impact clinique tout en ayant un fort potentiel de récupération, ce qui a pour conséquence de diminuer la force de la relation volume de lésion/mRs à des stades précoces de la maladie. A l'inverse, dans la phase aiguë, les lésions de volume important peuvent avoir un impact clinique variable mais cela semble diminuer le potentiel de récupération à 3 mois et 12 mois. Le volume de la lésion calculé précocement est davantage corrélé à la récupération clinique à 12 mois post AVC. Pour compléter cette analyse, il faudrait déterminer quelles sont les zones du cerveau à risque de diminuer le potentiel de récupération clinique et quelles sont les zones qui sont associées à une bonne récupération.

Pour terminer, afin de pouvoir affirmer que le volume pCT des lésions précoces est proportionnel aux résultats du mRs, il faudrait réitérer l'analyse avec un nombre de patients plus important et effectuer une analyse rigoureuse au vue des difficultés rencontrées.

Afin de compléter notre étude, il aurait été intéressant d'analyser plus précisément les données cliniques des patients. Il serait pertinent de corrélérer le volume de la lésion à des variables telles que : l'étiologie de l'AVC, les comorbidités ou la prise en charge hospitalière en aigu. Toutes ces questions doivent orienter la recherche afin de pouvoir développer davantage d'outils clinique et informatique permettant une meilleure prédiction du potentiel de récupération afin de proposer une prise en charge adaptée à la nature et à l'importance de la lésion.

1.6.5 Limitations de l'étude

Ce mémoire démontre la difficulté à effectuer des analyses de groupes à partir d'images CT (nCT et pCT). Bien que les protocoles d'acquisition nCT et pCT soient identiques pour tous les sujets, les difficultés ont débuté lors de l'acquisition des images. Nous avons pris le parti d'utiliser les premières images effectuées après l'événement clinique pour garder une cohérence. Cependant, dans l'urgence, il n'est pas exclu que le patient ne soit pas dans la position la plus adaptée à l'acquisition du volume CT. Il est également possible que le protocole n'ait pas été complètement respecté et qu'il se soit produit des anomalies d'acquisition.

De plus, lors de l'analyse, nous avons utilisé les nCT que nous avons segmentés et normalisés afin d'appliquer les flow fields sur nos image pCT. Cette manipulation nécessite que les nCT et pCT soit

parfaitement alignés. Bien que les nCT et pCT soient effectués dans le même temps et avec la même machine, de petits mouvements sur le plan horizontal, vertical ou sagittal peuvent entraîner des anomalies d'alignement.

De plus, nous avons travaillé avec des données clinique rétrospectives, ceci implique que les données utilisées ont été acquises à des fins diagnostiques et non à des fins de recherche. Bien que les protocoles soient en théorie standardisés, on ne peut pas garantir que les techniques d'acquisition aient été exactement identiques pour tous nos patients.

Lors de l'analyse statistique, nous avons remarqué, après traitement des images, que certaines coupes étaient de trop petite taille et étaient réalisées à différents niveaux du cerveau, ce qui ne permettait pas une analyse plus adéquate. De plus, comme mentionné plus haut, l'AIF n'a pas pu être sélectionnée exactement au même endroit sur toutes les images. Ceci s'explique notamment par les variations anatomiques, ce qui a probablement eu pour conséquence de modifier l'intensité des cartes MTT créées par la suite.

Pour mener à bien une analyse statistique sur un grand groupe de patients, il est important d'avoir le même protocole d'acquisition et la même section anatomique scannée, ce qui est particulièrement difficile lorsque l'on utilise des images acquises dans un but diagnostique. Les patients retenus pour notre analyse statistique ont tous en commun une largeur de coupe importante permettant une analyse standard en limitant les biais. Les principales étapes où nous avons dû exclure des patients furent lors de la segmentation, de l'alignement et de la détection de lésion. L'exclusion d'un nombre important de patients découle du fait qu'il est très compliqué pour un ordinateur d'appliquer les mêmes algorithmes à des images très pléomorphes, particulièrement dans le cas d'images CT.

1.7 Conclusion

Cette étude a permis de construire un algorithme de traitement de volumes pCT dès l'étape d'acquisition des images en clinique à l'analyse statistique de groupe. De plus, elle nous a permis de montrer la corrélation positive entre le volume d'une lésion ischémique dans sa phase aiguë et le score clinique de Rankin.

Ce travail s'articule dans une volonté de développer des outils fiables et standard de l'analyse d'images cérébrales qui pourraient permettre à long terme de prédire avec une plus grande précision le potentiel de récupération et l'efficacité de différents types de traitement sur différents types de lésion. Il met aussi en perspective la difficulté de traiter des images pCT avec des outils qui ne sont pas directement adaptés à ce type d'acquisition. Toutefois, cette étude permet de motiver la recherche afin de développer des outils plus adaptés au traitement spatial des données pCT.

Bibliographie

Chang YZ, MD, PhD; Patrik Michel, MD; Amin Aghaebrahim, MD; James T. Patrie, MS; Wenjun Xin, MS; Ashraf Eskandari, NP; Weiwei Zhang, MD, PhD; Max Wintermark, MD. Prediction of Recanalization Trumps Prediction of Tissue Fate The Penumbra: A Dual-edged Sword. *Stroke*. 2013;44:1014-1019

² Katharina Meyer, Anja Simmet, Marcel Arnold, Heinrich Mattle, Krassen Nedeltchev. Stroke events and case fatalities in Switzerland based on hospital statistics and cause of death statistics. *SWISS MED WKLY* Bern 2009;139(5-6):65-6

³ A Fauci, D Longo, D Kasper, S Hauser, J.L Jameson, J Loscalzo. Harrison Pathologies du système nerveux. Principes de médecine interne Harrison 18 ème édition. 15 mai 2015

⁴ Beer S., Clarke S., Diserens K., Engelter S., Müri R., Schnider A., Urscheler N. Neuréhabilitation après un accident vasculaire cérébral. *Swiss Medical Forum = Forum Médical Suisse* 7(12), pp. 294-297, 2007.

⁵ Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO. Neurosciences. 3ème éd. Bruxelles : De Boeck ; 2008

⁶ Werner Hacke, MD; Markku Kaste, MD and al. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. October 4, 1995

⁷ Isabelle Momjian-Mayor, MD; Jean-Claude Baron, MD, FRCP, FmedSci, The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease Review of Cerebral Perfusion Studies, *Stroke*, 2004 November 22.

⁸ Chamorro, MD; R.L. Sacco, MD; J.P. Mohr, MD; M.A. Foulkes, PhD; C.S. Kase, MD; T.K. Tatemichi, MD; P.A. Wolf, MD; T.R. Price, MD; and D.B. Hier, MD. Clinical-Computed Tomographic Correlations of Lacunar Infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke* 1991

⁹ Patrik Michel, MD; Celine Odier, MD; Matthieu Rutgers, MD; Marc Reichhart, MD; Philippe Maeder, MD; Reto Meuli, MD; Max Wintermark, MD; Ali Maghraoui; Mohamed Faouzi, PhD; Alexandre Croquelois, MD; George Ntaios, MD. The Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL) Design and Baseline Analysis of an Ischemic Stroke Registry Including Acute Multimodal Imaging. *Stroke*. 2010 août.

¹⁰ Peter L. Kolominsky-Rabas, MD; Margarete Weber, MD; Olaf Gefeller, MSc, PhD; Bernhard Neundoerfer, MD, PhD; Peter U. Heuschmann, MD, MPH. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001 July 24

¹¹ Ellen G. Hoeffner, MD, Ian Case, and al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications. *Radiology*. Jun 2004

¹² Werner Hacke, M.D., Markku Kaste, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Miroslav Brozman, and al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. September 25, 2008.

¹³ James D. Eastwood, Michael H. Lev and James M. Provenzale. Perfusion CT with Iodinated Contrast Material. *American Journal of Roentgenology*. Massachusetts. January 2003

¹⁴ Koculym, T.J. Huynh, R. Jakubovic, L. Zhang, and R.I. Aviv. CT Perfusion Spot Sign Improves Sensitivity for Prediction of Outcome Compared with CTA and Postcontrast CT A. *American Journal of Neuroradiology*. May 2013

-
- ¹⁵ Ellen G. Hoeffner, MD, Ian Case, BS, RT(CT), and al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications. *Radiology*. 2003 Jan 17.
- ¹⁶ Guangming Zhu, MD, PhD; Patrik Michel, MD; Amin Aghaebrahim, MD; James T. Patrie, MS; Wenjun Xin, MS; Ashraf Eskandari; Weiwei Zhang, MD, PhD; Max Wintermark, MD. Computed Tomography Workup of Patients Suspected of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 April
- ¹⁷ James D. Eastwood, Michael H. Lev James M. Provenzale. Perfusion CT with Iodinated Contrast Material. *American Journal of Roentgenology*. 2003 January
- ¹⁸ Koculym, T.J. Huynh, R. Jakubovic, L. Zhang, and R.I. Aviv. CT Perfusion Spot Sign Improves Sensitivity for Prediction of Outcome Compared with CTA and Postcontrast CT *American Journal of Neuroradiology*. 2013 May
- ¹⁹ Alexandre Croquelois MD, Max Wintermark MD, Marc Reichhart MD, Reto Meuli MD, PhD and Julien Bogousslavsky MD. Aphasia in hyperacute stroke: Language follows brain penumbra dynamics. *Annals of Neurology*. 2003 JUL 7
- ²⁰ Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 May; 21(5): p. 891-899.
- ²¹ Leiva-Salinas C , Provenzale JM , Wintermark M.. Responses to the 10 Most Frequently Asked Questions About Perfusion CT. *AJR*. 2001 Jan; 196(01): p. 53-60
- ²² Makoto Sasaki, MD Department of Radiology, Iwate Medical University. Procedure Guidelines for CT/MR Perfusion Imaging 2006 (japan ASIST). Downloaded the 1st june 2015 from <http://asist.umin.jp/index-e.htm>.
- ²³ Shahmir Kamalian, Shervin Kamalian, Matthew B. Maas, Greg V. Goldmacher, and al. CT Cerebral Blood Flow Maps Optimally Correlate With Admission Diffusion-Weighted Imaging in Acute Stroke but Thresholds Vary by Postprocessing Platform. *Stroke*, 2011 Jul.
- ²⁴ Ralph G.R. Thomas, Francesca M. Chappell PhD, Kirsten Shuler, Mary J. MacLeod PhD, Keith W. Muir MD and Joanna M. Wardlaw. Computed Tomography and Magnetic Resonance Perfusion Imaging in Ischemic Stroke: Definitions and Thresholds- Krishna A. Dani. *Neurology*. 2011 may; 70:384–401
- ²⁵ Y.W. Lui, E.R. Tang, A.M. Allmendinger and V. Spekor. Evaluation of CT Perfusion in the Setting of Cerebral Ischemia: Patterns and Pitfalls. *American journal or neuroradiology*. 2010 Oct
- ²⁶ Shahmir Kamalian, MD; Shervin Kamalian, MD; Matthew B. Maas, MD and al. Cerebral Blood Flow Maps Optimally Correlate With Admission Diffusion-Weighted Imaging in Acute Stroke but Thresholds Vary by Postprocessing Platform. *Stroke*. 2011 July
- ²⁷ Kohsuke Kudo, MD, PhD, Makoto Sasaki, MD, PhD, Kuniaki Ogasawara and al. Difference in Tracer Delay–induced Effect among Deconvolution Algorithms in CT Perfusion Analysis: Quantitative Evaluation with Digital Phantoms. *Radiology*. April 2009
- ²⁸ Kohsuke Kudo, Makoto Sasaki, Leif Østergaard, and al. Susceptibility of T_{max} to tracer delay on perfusion analysis: quantitative evaluation of various deconvolution algorithms using digital phantoms. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010 22 September.
- ²⁹ Abels,E. Klotz, B.F. Tomandl, S.P. Kloska, M.M. Lell. Perfusion CT in Acute Ischemic Stroke: A Qualitative and Quantitative Comparison of Deconvolution and Maximum Slope Approach. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Oct

-
- ³⁰ Michael Mlynash, Irina Eynhorn, Roland Bammer, Michael Moseley, and David C. Tong. Automated Method for Generating the Arterial Input Function on Perfusion-Weighted MR Imaging: Validation in Patients with Stroke. *AJNR*. 2005 July.
- ³¹ D. Ducreux, I. Buvat, J.F. Meder, D. Mikulis, A. Crawley, D. Fredy, K. TerBrugge, P. Lasjaunias, J. Bittoun. Perfusion-Weighted MR Imaging Studies in Brain Hypervascular Diseases: Comparison of Arterial Input Function Extractions for Perfusion Measurement. *AJNR*. 2006 MAY
- ³² Ferreira RM, Lev MH, Goldmakher GV, et al. Arterial Input Function Placement for Accurate CT Perfusion Map Construction in Acute Stroke. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(5):1330-1336. doi:10.2214/AJR.09.2845.
- ³³ A.J. Riordan, E. Bennink, M.A. Viergever, B.K. Velthuis, J.W. Dankbaar, and H.W.A.M. de Jong. CT Brain Perfusion Protocol to Eliminate the Need for Selecting a Venous Output Function. *Brain*. 2013 July
- ³⁴ Masashi Takasawa, MD, PhD; P. Simon Jones, MSc; Joseph V. Guadagno, PhD, MRCP; and al. How Reliable Is Perfusion MR in Acute Stroke? Validation and Determination of the Penumbra Threshold Against Quantitative PET. *Stroke*. 2007 August 14.
- ³⁵ Kohsuke Kudo, Satoshi Terae, Chietsugu Katoh, Masaki Oka, Tohru Shiga, Nagara Tamaki Kazuo Miyasaka. Quantitative Cerebral Blood Flow Measurement with Dynamic Perfusion CT Using the Vascular-Pixel Elimination Method: Comparison with H2 150 Positron Emission Tomography. *AJNR*. 2003 March
- ³⁶ M. Wintermark, R. Sincic, Sridhar, J.D.Chien. Cerebral perfusion CT: Technique and clinical applications. *Journal of Neuroradiologie*. 2008 May 7
- ³⁷ Max Wintermark, MD; Adam E. Flanders, MD; Birgitta Velthuis, MD; Reto Meuli and al. Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra. *Stroke*. 2006 January 10.
- ³⁸ Eastwood JD, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology*. 2002
- ³⁹ Mayer TE, et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. *AJNR*. 2000;21(8):1441-9.
- ⁴⁰ Wintermark M et al. prognosis accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2002;51:417-32
- ⁴¹ Klotz E, et al. Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *Eur J Radiol*. 1999;30(3):170-84.
- ⁴² Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006.
- ⁴³ John Ashburner T and Karl J. Friston. Unified segmentation. *Neuroimage*. London. 2005 April
- ⁴⁴ Yan Chao-Gan and Zang Yu-Feng. DPARSF: a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning. *Syst Neuroscience*. Beijing China. 2010 May
- ⁴⁵ Arno Klein, Jesper Andersson, Babak A. Ardekani, John Ashburner, Brian Avants, Ming-Chang Chiang, Gary E. Christensen, D. Louis Collins, James Gee, Pierre Hellier, Joo Hyun Song, Mark Jenkinson, Claude Lepage, Daniel Rueckert, Paul Thompson, Tom Vercauteren, Roger P. Woods, J. John Mann, Ramin V. Parsey. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage*. 2009.

⁴⁶ John Ashburner. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. London UK. 2007 July.

⁴⁷ S.Muller. Is the estimation of tissue volume from native CT imaging comparable to MR imaging ? In preparation.

⁴⁸ Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation », *Journal of Electronic Imaging*, vol. 13, n° 1, 2003, p. 146–165

⁴⁹ Elizabeth Bates, Stefen M.Wilson, Ayse Pinar Saygin, and al. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nature*. 2003 April 21

⁵⁰ Guangming Zhu, MD, PhD; Patrik Michel, MD; Amin Aghaebrahim, MD; James T. Patrie, MS; Wenjun Xin, MS; Ashraf Eskandari, NP; Weiwei Zhang, MD, PhD; Max Wintermark, MD. Prediction of Recanalization Trumps Prediction of Tissue FateThe Penumbra: A Dual-edged Sword. *Stroke*. 2013 April.

⁵¹ Kennedy R. Lees, MD, FESO; Philip M.W. Bath, MD, FESO; Peter D. Schellinger, MD, FESO; Daniel M. Kerr, BSc; Rachael Fulton, MSc; Werner Hacke, MD, FESO; David Matchar, MD; Ruchir Sehra, MD; Danilo Toni, MD. Contemporary Outcome Measures in Acute Stroke Research Choice of Primary Outcome Measure. *Stroke*. 2011 Novembre 7.